

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 1 月 6 日 (06.01.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/000290 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 31/192**, 9/32, 9/36, 47/14, 47/32, 47/38, A61P 19/02, 25/02, 29/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/008865
- (22) 国際出願日: 2004 年 6 月 24 日 (24.06.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-180765 2003 年 6 月 25 日 (25.06.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 狩野 祐一郎 (KANO, Yuichiro) [JP/JP]; 〒4170846 静岡県富士市今井 3-5-6-A-4 Shizuoka (JP). 田並 浩 (TANAMI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒4170845 静岡県富士市大野新田 3 3 2-1-3 1 3 Shizuoka (JP). 久我 宏彰 (KUGA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒4170845 静岡県富士市大野新田 3 3 2-1-3 1 2 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: IBUPROFEN-CONTAINING FILM-COATED TABLET

(54) 発明の名称: イブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤

(57) Abstract: An ibuprofen-containing film-coated tablet characterized by being obtained by coating an ibuprofen-containing uncoated tablet with a coating composition comprising a water-soluble polymer and triacetin, the proportion of the sum of the water-soluble polymer and triacetin to the uncoated tablet being 0.04 or higher by weight. The ibuprofen in the ibuprofen-containing film-coated tablets is inhibited from subliming with time. The tablets neither adhere to a storage container nor stick to each other, and do not cloud the inner wall of the storage container. The coated tablets thus have excellent storage stability.

(57) 要約: イブプロフェン含有素錠を水溶性高分子及びトリアセチンを含有するコーティング組成物でコーティングしてなり、素錠に対する水溶性高分子及びトリアセチンの合計質量の比が 0.04 以上であることを特徴とするイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤。経時的なイブプロフェンの昇華を抑制し、保存容器に錠剤が付着せず、錠剤同士が付着せず、保存容器の内壁に曇りを生じない、保存安定性に優れたイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤を得ることができる。



WO 2005/000290 A1

## 明 細 書

## イブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤

## 技術分野

- [0001] 本発明は、経時的にイブプロフェンが昇華するのを抑制し、保存容器（ビン）に錠剤が付着せず、錠剤同士が付着せず、保存容器の内壁に曇りが生じないイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤に関する。

## 背景技術

- [0002] イブプロフェン（Ibuprofen：（±）-2-（p-イソブチルフェニル）プロピオン酸）は解熱消炎鎮痛剤であり、医療用医薬品として慢性関節リウマチ、関節痛及び神経痛の治療薬に用いられるほか、一般用医薬品では解熱鎮痛薬や風邪薬として用いられている。イブプロフェン製剤は、糖衣錠、顆粒剤、カプセル剤又フィルムコーティング錠剤として製造されているが、糖衣錠は製造工程が煩雑であり、顆粒剤は服用時に飲みづらく、カプセル剤は製造工程の煩雑さや製造コストの点で問題がある。一方、イブプロフェン含有素錠をフィルムコーティングした錠剤は、製造工程が簡素化され、服用のし易さが改善された製剤であるが、イブプロフェンが経時的に昇華して錠剤表面に析出し、例えば保存容器に保存した場合、錠剤の保存容器への付着、錠剤同士の付着及び保存容器の内壁に曇りが生じ、商品価値が著しく低下するという問題がある。
- [0003] イブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤のイブプロフェンが、経時的に昇華するのを防止する方法として、例えばフィルム層に可塑剤として添加するポリエチレングリコール量を調整する方法が知られている（特許文献1）。しかしながら、この方法では長期間の保存条件下において、保存容器の曇りが低下し改善が認められるものの、保存容器への付着及び錠剤同士の付着の点については改善が不十分である。また、イブプロフェンとポリエチレングリコールの相互作用も生じやすい。
- 更に、製剤と乾燥剤を密封系で保存する方法も知られている（特許文献2）しかしながら、この方法では乾燥剤を使用することや、製造ラインの改良等によるコストアップが生じ、コストパフォーマンスの点で問題がある。

[0004] このように、経時的にイブプロフェンが昇華するのを抑制し、保存容器に錠剤が付着せず、錠剤同士が付着せず、保存容器の内壁に曇りが生じないイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤は、未だ得られていなかった。

特許文献1:特開平11-5736号公報

特許文献2:特開平8-333247号公報

#### 発明の開示

[0005] 従って、本発明の目的は、経時的にイブプロフェンが昇華するのを抑制し、保存容器に錠剤が付着せず、錠剤同士が付着せず、保存容器の内壁に曇りが生じないイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤を提供することにある。

[0006] 本発明者等は、斯かる実情に鑑み、イブプロフェンを含有する素錠のフィルムコーティングについて鋭意検討した結果、フィルムコーティング剤として水溶性高分子及びトリアセチンを用い、素錠に対する水溶性高分子及びトリアセチンの合計質量の比が特定値以上のフィルムコーティング層を設けると、経時的にイブプロフェンが昇華するのを抑制し、保存容器(ビン)に錠剤が付着せず、錠剤同士が付着せず、保存容器の内壁に曇りが生じないイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明は、イブプロフェン含有素錠を水溶性高分子及びトリアセチンを含有するコーティング組成物でコーティングしてなり、素錠に対する水溶性高分子及びトリアセチンの合計質量の比が0.04以上であることを特徴とするイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤を提供するものである。

本発明によれば、経時的にイブプロフェンが昇華するのを抑制し、保存容器に錠剤が付着せず、錠剤同士が付着せず、保存容器の内壁に曇りを生じない、保存安定性に優れるイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤を得ることができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0008] 本発明で用いるイブプロフェンとしては、例えば日本薬局方イブプロフェン(米沢浜理薬品工業社製)等が挙げられる。

イブプロフェン含有素錠には、イブプロフェンのほかに、必要に応じて後述の製薬上許容できるイブプロフェン以外の薬物や添加物を配合してもよい。イブプロフェン

の配合量は、素錠中に5〜90質量%（以下単に%と記載する）、更に10〜80%、特に15〜70%が好ましい。

[0009] 本発明のコーティング組成物に用いる水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等のポリビニル系高分子等が挙げられる。

これらの水溶性高分子はフィルム形成成分であり、当該水溶性高分子としては、製造時のハンドリング性及びフィルム物性から、セルロース系高分子が好ましく、更にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910等が好ましい。このような水溶性高分子としては、例えば、メロース90SH、メロース65SH、TC-5R（以上、信越化学社製）、メセルK、メセルF、メセルE（以上、ダウ・ケミカル日本社製）、マーポローズ（松本油脂製薬社製）等の市販品が挙げられる。

水溶性高分子の配合量は、コーティング組成物の全量に対して50〜95%が好ましく、更に60〜90%が好ましい。

[0010] 本発明のコーティング組成物に用いるトリアセチン、すなわちグリセリルトリアセテートとしては、例えばトリアセチン（有機合成薬品工業社製）、トリアセチン（大八化学工業社製）等の市販品が挙げられる。トリアセチンの配合量は、コーティング組成物の全量に対して0.05〜15%が好ましく、更に0.1〜10%が好ましい。

[0011] コーティング組成物には、粉体、例えば、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、法定色素、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素等を配合することもできる。これら粉体を配合することにより、錠剤の隠蔽、遮光ができ、更に錠剤を着色することができる。

この粉体の平均粒径は、特に限定されないが、コーティング液を調製する際の分散性、錠剤の隠蔽性及び遮光性及びフィルムの美観性の点で、コールターカウンター法で測定したとき0.01〜10  $\mu\text{m}$ 、更に0.05〜5  $\mu\text{m}$ であるのが好ましい。

粉体のコーティング組成物中の配合量は、0.1〜35%が好ましく、更に2〜30%が好ましい。

[0012] コーティング組成物には、これらの成分のほかにショ糖、マンニトール等の糖類、結晶セルロース等の水不溶性高分子等を適宜配合してもよい。

[0013] コーティング組成物は、液状としたコーティング液とするのが、製造の簡便さ等の点で好ましい。コーティング液は、前記の成分を水、低級アルコール又はその混合溶液等の溶剤に加え、溶解、分散させて製造することができる。

低級アルコールとしては、エタノール、イソプロパノール等が挙げられ、エタノールが最も好ましい。

コーティング液の粘度は、特に限定されないが、コーティング液を噴霧してコーティングする場合には、25℃で50〜200mPa・s、特に70〜150mPa・sであるのが噴霧のし易さ、乾燥速度等の点からこのましい。

コーティング液中の水溶性高分子の濃度は、その種類と粘性で適宜調整でき、一般的には5〜20%、好ましくは7〜15%である。トリアセチンの濃度は一般的には0.01〜10%、好ましくは0.1〜7%である。また、粉体を加える場合には、濃度は、一般的には0.01〜15%、好ましくは0.1〜13%である。

[0014] 本発明のイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤のコーティング割合（質量比）は、素錠1に対し水溶性高分子及びトリアセチンの合計質量の比が0.04以上であるが、更に0.04〜0.15、特に0.04〜0.10であるのが好ましい。0.04以上の質量比でコーティングすると、経時的なイブプロフェンの昇華抑制効果に優れ、保存安定性に優れたイブプロフェン含有コーティング錠剤が得られる。また、上限は特に限定されないが、該質量比が0.15を超えて加えても効果は飽和してしまう。

[0015] 本発明で使用するイブプロフェン含有素錠中には、イブプロフェン以外の薬物を含有一していてもよく、例えば、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳剤、ノスカピン類、気管支拡張剤、去痰剤、カフェイン類、催眠鎮静剤、ビタミン類、抗炎症剤、胃粘膜保護剤、生薬類、漢方処方等が挙げられる。これらの、薬物は該素錠に単独で使用することもできるし、2種以上の混合物としての使用もできる。

[0016] 以下に、これらのイブプロフェン以外の薬効成分として好ましいものを例示する。

解熱鎮痛剤としては、例えば、アスピリン、アスピリンアルミニウム、アセトアミノフェン、エテンザミド、サザピリン、サリチルアミド、ラクチルフェネチジン、サリチル酸ナトリウ

ム等が挙げられる。

- [0017] 抗ヒスタミン剤としては、例えば、塩酸イソチペンジル、塩酸ジフェニルピラリン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェテロール、塩酸トリプロリジン、塩酸トリペレナミン、塩酸トンジルアミン、塩酸フェネタジン、塩酸メジラジン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、ジフェニルジスルホン酸カルビノキサミン、酒石酸アリメマジン、タンニン酸ジフェンヒドラミン、テオクル酸ジフェニルピラリン、ナパジシル酸メブヒドロリン、プロメタジンメチレン二サリチル酸塩、マレイン酸カルビノキサミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジフェテロール等が挙げられる。
- [0018] 鎮咳剤としては、例えば、塩酸アロクラミド、塩酸クロペラスチン、クエン酸カルベタペンタン、クエン酸チペピジン、ジブナートナトリウム、臭化水素酸デキストロメトルファン、デキストロメトルファン・フェノールフタリン塩、ヒベンズ酸チペピジン、フェンジゾ酸クロペラスチン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン等が挙げられる。
- [0019] ノスカピン類としては、例えば、塩酸ノスカピン、ノスカピン等が挙げられる。
- 気管支拡張剤としては、例えば、dl-塩酸メチルエフェドリン、dl-メチルエフェドリンサッカリン塩等が挙げられる。
- [0020] 去痰剤としては、例えば、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン等が挙げられる。
- [0021] カフェイン類としては、例えば、無水カフェイン、カフェイン、安息香酸ナトリウムカフェイン等が挙げられる。
- [0022] 催眠鎮静剤としては、ブロムワレリル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素等が挙げられる。
- [0023] ビタミン類としては、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンC、ヘスペリジン及びその誘導体並びにそれらの塩類等が挙げられる。
- [0024] 抗炎症剤としては、トラネキサム酸、グリチルリチン酸及びその類縁物質等が挙げられる。
- [0025] 胃粘膜保護剤としては、アミノ酢酸、ケイ酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化マグネシウム、ジヒドロキシアリミニウム・アミノ酢酸塩(アルミニウムグリシネート)、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウ

ム混合乾燥ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウムの共沈生成物、水酸化アルミニウム・炭酸カルシウム・炭酸マグネシウムの共沈生成物、水酸化マグネシウム・硫酸アルミニウムカリウムの共沈生成物、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。

- [0026] 生薬類としては、オキソアミジン、マオウ、ナンテンジツ、オウヒ、オンジ、カンゾウ、キキョウ、シャゼンシ、シャゼンソウ、石蒜、セネガ、バイモ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、ガジュツ、カミツレ、ケイヒ、ゲンチアナ、ゴオウ、獣胆(ユウタンを含む)、シャジン、ショウキョウ、ソウジュツ、チョウジ、チンピ、ビャクジュツ、地竜、チクセツニンジン、ニンジン等が挙げられる。

漢方処方としては、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、柴胡桂枝湯、小柴胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等が挙げられる。

- [0027] イブプロフェン以外の薬物は、承認基準の場合は示される1日最大分量及び1回最大分量の範囲内又は基準外処方で、用法及び用量に応じて適宜選択することができる。

- [0028] イブプロフェンを含有する素錠には、薬物以外に添加物として、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を使用してもよい。賦形剤としては、乳糖、デンプン類、結晶セルロース、蔗糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、プルラン等が挙げられる。崩壊剤としては、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、トウモロコシ澱粉、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。

- [0029] イブプロフェン含有素錠は、通常の方法で製造することができる。例えば、イブプロフェンにイブプロフェン以外の薬物や添加物等を加え、常法により顆粒化した後、打錠機にて圧縮成形し製造することができる。

イブプロフェン含有素錠のフィルムコーティングは、コーティング液を塗布、噴霧等の一般的な方法でコーティングすることにより行うことができる。特に、噴霧コーティング方法が簡便で好ましい。例えば、ドリアコータ(パウレック社製)やハイコータ(フロイ

ント産業社製)等のコーティング機を用い、素錠にコーティング液を噴霧、乾燥させフィルム層を形成させることにより製造することができる。

更に、艶が要求される場合には、常法に従ってカルナウバロウ等によるワックス掛けを施すことが好ましい。

### 実施例

[0030] 以下に、実施例を用いて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### [0031] 実施例1

(1) イブプロフェン450g(米沢浜理薬品工業社製、商品名:日本薬局方イブプロフェン)、リン酸ジヒドロコデイン24g、dl-塩酸メチルエフェドリン60g、無水カフェイン40g、グアイフェネシン250g、ヒドロキシプロピルセルロース80g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース240g、結晶セルロース1236gを混合し、これに精製水800gを加え、造粒、乾燥、整粒し、ついでステアリン酸マグネシウム50gを加え打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒を圧縮成形し1錠270mg( $\phi$  8.5mm)の素錠を製造した。

[0032] (2) 上記素錠に、精製水120gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 12.68g、トリアセチン0.3g、タルク2g、黄色5号0.02gを溶解、分散したコーティング液を通気型コーティング装置(ハイコーター;フロイント産業社製)でコーティングし、1錠285mgの本発明フィルムコーティング錠剤を製造した。

#### [0033] 実施例2

実施例1-(1)の素錠に、精製水160gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 17.68g、トリアセチン0.3g、タルク2g、黄色5号0.02gを溶解、分散したコーティング液を通気型コーティング装置でコーティングし、1錠290mgのフィルムコーティング錠剤を製造した。

#### [0034] 比較例1

実施例1-(1)の素錠に、精製水80gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 7.68g、トリアセチン0.3g、タルク2g、黄色5号0.02gを溶解、分散したコーティング液を通気型コーティング装置でコーティングし、1錠280mgのフィルムコーティング錠剤を製造した。

## [0035] 比較例2

実施例1-(1)の素錠に、精製水120gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 12.68g、クエン酸トリエチル0.3g、タルク2g、黄色5号0.02gを溶解、分散したコーティング液を通気型コーティング装置でコーティングし、1錠285mgの本発明フィルムコーティング錠剤を製造した。

## [0036] 比較例3

実施例1-(1)の素錠に、精製水120gにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 12.68g、ポリエチレングリコール6000 0.3g、タルク2g、黄色5号0.02gを溶解、分散したコーティング液を通気型コーティング装置でコーティングし、1錠285mgの本発明フィルムコーティング錠剤を製造した。

## [0037] 実施例3

実施例1、2及び比較例1〜3で得たイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤を、各40錠ずつ4号規格ビンに入れ、密栓をした後、40℃で6箇月保存した。該保存期間経過後、目視によって、錠剤と4号規格ビン又は錠剤同士の付着の有無と、4号規格ビン内壁の曇りの有無を判定した。結果を第1表に示す。

## [0038] [表1]

| mg                       |                                     | 実施例   |       | 比較例   |       |       |
|--------------------------|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                          |                                     | 1     | 2     | 1     | 2     | 3     |
| 素錠の質量                    |                                     | 270   | 270   | 270   | 270   | 270   |
| コーティング                   | ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 <sup>1)</sup> | 12.68 | 17.68 | 7.68  | 12.68 | 12.68 |
|                          | タルク                                 | 2     | 2     | 2     | 2     | 2     |
|                          | 黄色5号                                | 0.02  | 0.02  | 0.02  | 0.02  | 0.02  |
|                          | トリアセチン <sup>2)</sup>                | 0.3   | 0.3   | 0.3   |       |       |
|                          | クエン酸トリエチル                           |       |       |       | 0.3   |       |
|                          | ポリエチレングリコール6000                     |       |       |       |       | 0.3   |
| イブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤の質量 |                                     | 285   | 290   | 280   | 285   | 285   |
| コーティング比 <sup>3)</sup>    |                                     | 0.048 | 0.067 | 0.030 | 0.047 | 0.047 |
| 保存安定性 <sup>4)</sup>      | 付着性                                 | ○     | ○     | ×     | ×     | ×     |
|                          | 容器曇り                                | ○     | ○     | ×     | ×     | ×     |

(注) 1) 信越化学社製、商品名：TC-5R

2) 有機合成薬品工業社製、商品名：トリアセチン

3) 素錠に対する水溶性高分子及びトリアセチンの合計質量比

4) 40℃、6箇月保存後

付着性：錠剤と保存容器又は錠剤同士の付着が全く無いもの ○

付着があるもの ×

保存容器内壁の曇り：曇り無し ○

曇り有り ×

[0039] イブプロフェン含有素錠に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとトリアセチンを配合し、素錠に対し水溶性高分子及びトリアセチンの合計質量の比(コーティング比)が0.04以下である比較例1、並びにヒドロキシプロピルメチルセルロースとクエン酸トリエチル又はポリエチレングリコールを配合した比較例2及び比較例3は、40℃で6箇月保存した後は、4号規格ビンにイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤が付着し、また、錠剤同士の付着が認められ、更には、4号規格ビンの曇りも認められ保存安定性が悪かった。

[0040] 一方、ヒドロキシプロピルメチルセルロースとトリアセチンを配合し、コーティング比が0.04以上である実施例1及び2は、40℃で6箇月保存した後も、4号規格ビンにイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤が付着したり錠剤同士が付着することがなく、更には、4号規格ビンの曇りも認められず優れた保存安定性を有していた。

## [0041] 実施例4

次の製剤を製造した。

(1) イブプロフェン4500g、ヒベンズ酸チペピジン750g、dl-塩酸メチルエフェドリン600g、無水カフェイン750g、硝酸チアミン240g、グアイフェネシン2500g、ヒドロキシプロピルセルロース800g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース2400g、結晶セルロース11380gを高速攪拌造粒機(パウレック社製、VG-100)にて混合し、これに精製水8000gを加え造粒、乾燥、整粒し、次いでステアリン酸マグネシウム500gを加えV型混合機にて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒を小型高速回転打錠機にて圧縮成形し1錠270mg( $\phi$  8.5mm)の素錠を製造した。

[0042] (2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 812g(信越化学社製、商品名:TC-5R)、トリアセチン84g(有機合成薬品工業社製、商品名:トリアセチン)、含水二酸化ケイ素(平均粒径 $3\mu\text{m}$ )112g、酸化チタン(平均粒径 $1\mu\text{m}$ )102g、黄色三二酸化鉄(平均粒径 $0.1\mu\text{m}$ )10gを精製水9000gに溶解・分散しコーティング液とした。

[0043] (3) (1)で得た素錠10kgに(2)で得たコーティング液をハイコータを用いて噴霧・乾燥し、1錠あたり20mgコーティングし、1錠290mg(コーティング比:0.059)の本発明品を得た。

## [0044] 実施例5

次の製剤を製造した。

(1) イブプロフェン15000g、オキシアミゲン末1600g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1500g、軽質無水ケイ酸600g、結晶セルロース3300g、クロスカルメロース2000gを高速攪拌造粒機にて混合し、これに精製水8000gを加え造粒、乾燥、整粒し、ついでタルク1000gを加えV型混合機にて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒を小型高速回転打錠機にて圧縮成形し1錠250mg( $\phi$  8.5mm)の素錠を製造した。

[0045] (2) ヒドロキシプロピルメチルセルロース682.5g(信越化学社製、商品名:TC-5R)、トリアセチン75g(有機合成薬品工業社製、商品名:トリアセチン)、軽質無水ケイ素(平均粒径 $3\mu\text{m}$ )150g、酸化チタン(平均粒径 $1\mu\text{m}$ )150g、三二酸化鉄(平均粒径 $0.1\mu\text{m}$ )18.75gを精製水6675gに溶解・分散しコーティング液とした。

[0046] (3) (1) で得た素錠10kgに(2)で得たコーティング液をハイコータを用いて噴霧・乾燥し、1錠あたり20mgコーティングし、1錠270mg (コーティング比:0. 056) の本発明品を得た。

## 請求の範囲

- [1] イブプロフェン含有素錠を水溶性高分子及びトリアセチンを含有するコーティング組成物でコーティングしてなり、素錠に対する水溶性高分子及びトリアセチンの合計質量の比が0.04以上であることを特徴とするイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤。
- [2] 水溶性高分子が、セルロース系高分子又はポリビニル系高分子である請求項1記載のイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤。
- [3] セルロース系高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項2記載のイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤。
- [4] 素錠に対する水溶性高分子及びトリアセチンの合計質量の比が0.04〜0.15である請求項1〜3のいずれか1項記載のイブプロフェン含有フィルムコーティング錠剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008865

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/192, 9/32, 9/36, 47/14, 47/32, 47/38, A61P19/02, 25/02, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/192, 9/32, 9/36, 47/14, 47/32, 47/38, A61P19/02, 25/02, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP 5-506011 A (The Upjohn Co.),<br>02 September, 1993 (02.09.93),<br>Particularly, Claims 1, 3, 5<br>& WO 91/15194 A1<br>17 October, 1991 (17.10.91), | 1-4                   |
| X         | JP 6-501027 A (FMC Corp.),<br>03 February, 1994 (03.02.94),<br>Particularly, Claims 1, 4, 7<br>& WO 92/19209 A1<br>12 November, 1992 (12.11.92),      | 1-4                   |
| X         | JP 62-111923 A (The Procter & Gamble Co.),<br>22 May, 1987 (22.05.87),<br>Particularly, example III<br>& EP 212747 A2<br>07 August, 1986 (07.08.86),  | 1-4                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 July, 2004 (15.07.04)Date of mailing of the international search report  
03 August, 2004 (03.08.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008865

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                     | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP 2002-316928 A (Lion Corp.),<br>31 October, 2002 (31.10.02),<br>Particularly, Par. No. [0003]<br>(Family: none)                                                      | 1-4                   |
| X         | JP 5-508667 A (Berwind Pharmaceutical Services,<br>Inc.),<br>02 December, 1993 (02.12.93),<br>Claims 1, 6; examples<br>& WO 91/15548 1<br>17 October, 1991 (17.10.91), | 1-4                   |
| X         | JP 2001-172201 A (BASF AG.),<br>26 June, 2001 (26.06.01),<br>Particularly, examples 7 to 10; Par. No. [0038]<br>& EP 1110544 A2                                        | 1-4                   |
| X         | JP 62-111921 A (The Procter & Gamble Co.),<br>22 May, 1987 (22.05.87),<br>Particularly, example III<br>& EP 212745 A2<br>07 August, 1986 (07.08.86),                   | 1, 4                  |
| Y         | JP 11-5736 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>12 January, 1999 (12.01.99),<br>Full text<br>(Family: none)                                                         | 1-4                   |
| Y         | JP 2003-9987 A (Kirin Brewery Co., Ltd.),<br>03 April, 2003 (03.04.03),<br>Particularly, Par. No. [0020]<br>(Family: none)                                             | 1-4                   |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/192, 9/32, 9/36, 47/14, 47/32, 47/38, A61P19/02, 25/02, 29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/192, 9/32, 9/36, 47/14, 47/32, 47/38, A61P19/02, 25/02, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                         | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| X               | JP 5-506011 A (ジ アップジション カンパニー) 1993.09.02, 特に請求の範囲1, 3, 5 & WO 91/15194 A1, 1991.10.17   | 1-4              |
| X               | JP 6-501027 A (エム エム シー コーポレーション) 1994.02.03, 特に請求の範囲1, 4, 7 & WO 92/19209 A1, 1992.11.12 | 1-4              |
| X               | JP 62-111923 A (ザ プロクター エント ギャンブル カンパニー) 1987.05.22, 特に例III & EP 212747 A2, 1986.08.07    | 1-4              |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.07.2004

国際調査報告の発送日

03.8.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也

4 P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                       |                  |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                     | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| X                     | JP 2002-316928 A (ライオン株式会社) 2002. 10. 31, 特に段落番号【0003】 (ファミリーなし)                                      | 1 - 4            |
| X                     | JP 5-508667 A (ハーウィント・ファーマスーティカル・サーヴィスイズ) 1993. 12. 02, 請求の範囲1, 6, 実施例 & WO 91/15548 A1, 1991. 10. 17 | 1 - 4            |
| X                     | JP 2001-172201 A (ビーエーエスエフ アクチエンゲゼルシャフト) 2001. 06. 26, 特に例7-10, 段落番号【0038】 & EP 1110544 A2            | 1 - 4            |
| X                     | JP 62-111921 A (サ プロクター エント キャンブル カンパニー) 1987. 05. 22, 特に例III & EP 212745 A2, 1986. 08. 07            | 1, 4             |
| Y                     | JP 11-5736 A (大正製薬株式会社) 1999. 01. 12, 全文 (ファミリーなし)                                                    | 1 - 4            |
| Y                     | JP 2003-9987 A (麒麟麦酒株式会社) 2003. 04. 03, 特に段落番号【0020】 (ファミリーなし)                                        | 1 - 4            |