

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年4月2日 (02.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/041651 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/10 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/067549
- (22) 国際出願日: 2008年9月26日 (26.09.2008)
- (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2007-250920 2007年9月27日 (27.09.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺三菱製薬株式会社 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大川 亜紀子 (OOKAWA, Akiko) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 今田 康嗣 (IMADA, Yasushi) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 新海 康成 (SHINKAI, Yasunari) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).
- 社内 Osaka (JP). 松本 英哲 (MATSUMOTO, Hideaki) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(54) Title: RAPIDLY DISINTEGRATING SOLID PREPARATION

(54) 発明の名称: 速崩壊性固形製剤

(57) Abstract: It is intended to provide a solid preparation which rapidly disintegrates in the presence of saliva or a small amount of water in the oral cavity, particularly a rapidly disintegrating solid preparation useful as an orally disintegrating solid preparation. Specifically, a rapidly disintegrating solid preparation containing a coated granulated substance which has an average particle size of 75 μ m or more and is obtained by coating a sugar or a sugar alcohol having a high dissolution rate with a cellulose, and a rapidly disintegrating solid preparation containing a) an active ingredient, b) a sugar or a sugar alcohol having an average particle size of 400 μ m or more, c) a cellulose, and d) a disintegrant are provided.

(57) 要約: 口腔内の唾液または少量の水の存在下において速やかに崩壊する固形製剤、とりわけ口腔内崩壊性固形製剤として有用な速崩壊性固形製剤を提供する。具体的には、平均粒子径75 μ m以上、かつ、溶解速度の速い糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を含有する速崩壊性固形製剤、並びに、a) 活性成分、b) 平均粒子径400 μ m以上の糖または糖アルコール、c) セルロース類およびd) 崩壊剤を含有する速崩壊性固形製剤を提供する。

WO 2009/041651 A1

明 細 書

速崩壊性固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は口腔内の唾液または少量の水の存在下において速やかに崩壊する固形製剤、とりわけ口腔内崩壊性固形製剤として有用な速崩壊性固形製剤に関する。

背景技術

[0002] 高齢化社会を迎え、高齢者にとって服用しやすい形態の製剤が要望されているが、現状ではいまだ経口製剤の多くが通常の錠剤やカプセル剤であり、高齢者にとって必ずしも服用が容易ではない。また、これらの通常の製剤では小児や嚥下の困難な患者にとっても服用が困難なことも多い。さらに、散剤や顆粒剤では、開封時での取り扱い上の問題や口腔内に付着するなどの問題があり、高齢者、小児や嚥下の困難な患者にとっては満足できるものではない。このような問題を解決する目的で、水なしでも服用でき、かつ、取り扱いが容易な錠剤について既にいくつかの製剤が試みられている。

[0003] 国際公開第97/47287号パンフレット(特許文献1)には、平均粒子径 $30\mu\text{m}$ 以下の糖アルコールまたは糖類、活性成分および崩壊剤の混合物を圧縮成形することにより崩壊性および硬度の優れた口腔内速崩壊錠が得られることが記載されている。

[0004] 特開2001-58944号公報(特許文献2)には、活性成分、平均粒子径が $30\mu\text{m}$ ～ $300\mu\text{m}$ のD-マンニトール、崩壊剤およびセルロース類を含有してなる速崩壊性固形製剤が記載され、それによれば、活性成分に比較的粗い糖または糖アルコール、崩壊剤およびセルロース類を一緒に混合し、圧縮成形することにより、低い乾式の圧縮圧でも実用上問題のない硬度を有し、速やかな崩壊性と製造性に問題のない口腔内崩壊錠が得られるとしている。

[0005] 特開2007-197438号公報(特許文献3)にはかさ密度約 0.6g/mL 以上のD-マンニトールを含む球形顆粒を用いた口腔内崩壊錠が記載されている。実質的に平均粒子径 $200\mu\text{m}$ ～ $250\mu\text{m}$ 、かさ密度約 0.72g/mL のD-マンニトールを使用した口腔内崩壊性錠剤を開示している。

[0006] WO2004/064810(特許文献4)には、医薬品を含有する造粒物からなる核または医薬品と糖類を含有する造粒物からなる核に崩壊剤を被覆した被覆造粒物からなる口腔内崩壊錠が記載されている。

[0007] 特開2004-315483(特許文献5)には、糖・糖アルコールを水に不溶であるが、親水性の造粒成分を用いて造粒した造粒物からなる口腔内崩壊錠が記載されている。これによれば、造粒物表面を水に不溶であるが親水性の造粒成分(例えば、デンプン、ケイ酸類等)でコーティングすることにより、速やかな崩壊が得られるとしている。

しかしながら、これらいずれの特許文献においても、特定の平均粒子径、かつ、特定の溶解速度の糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を当該製剤の成分として使用することによって、十分な硬度を保ちながら崩壊時間も優れた小型の口腔内速崩壊性固形製剤が効率よく製造できることについては記載も示唆もされていない。

[0008] 特許文献1:国際公開第97/47287号パンフレット

特許文献2:特開2001-58944号公報

特許文献3:特開2007-197438号公報

特許文献4:WO2004/064810

特許文献5:特開2004-315483号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] このような状況のもとで、更に錠剤成形後から服用される間の取り扱いに支障をきたさないような十分な硬度を有し、かつ、服用感がよく、口腔内での崩壊性の優れた錠剤を簡便かつ、安価に製造することが望まれている。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、優れた速崩壊性および経済性を有する口腔内速崩壊性固形製剤を、特殊な成分を用いずに簡便かつ、安価に製造することについて鋭意研究を続けた結果、平均粒子径75 μ m以上、かつ、溶解速度の速い糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を使用することによって、十分な硬度を保ちな

がら崩壊時間が30秒以内、好ましくは15秒以内という優れた小型の口腔内速崩壊性固形製剤が効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

また、本発明者らは、優れた速崩壊性および経済性を有する口腔内速崩壊性固形製剤を、特殊な成分を用いずに簡便かつ、安価に製造することについて鋭意研究を続けた結果、平均粒子径が400 μ m以上の糖または糖アルコール、セルロース類および崩壊剤を混合し、遠心転動造粒コーティング装置または二軸混練機などの機器を用い、糖または糖アルコール表面に他の添加剤が存在するように造粒したものを圧縮成形することによって十分な硬度を保ちながら崩壊時間が15秒以内という優れた小型の口腔内速崩壊性固形製剤が効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] 本発明によれば、平均粒子径75 μ m以上、かつ、溶解速度の速い糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を使用することによって、十分な硬度を保ちながら崩壊時間が30秒以内、好ましくは15秒以内という優れた小型の口腔内速崩壊性固形製剤を効率よく製造することが可能になった。すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 平均粒子径75 μ m以上、かつ、溶解速度の速い糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を含有することを特徴とする速崩壊性固形製剤。

(2) 糖類または糖アルコールが結晶粒子または造粒粒子である上記(1)記載の速崩壊性固形製剤。

(3) 糖類または糖アルコールが結晶粒子である上記(2)記載の速崩壊性固形製剤。

(4) 糖類または糖アルコールの平均粒子径が100 μ m以上である上記(1)～(3)のいずれかに記載の速崩壊性固形製剤。

(5) 糖類または糖アルコールの平均粒子径が100 μ m～700 μ mである上記(4)記載の速崩壊性固形製剤。

(6) 糖類または糖アルコールの平均粒子径が100 μ m～400 μ mである上記(5)記載の速崩壊性固形製剤。

(7) 糖類または糖アルコールの平均粒子径が400 μ m以上である上記(1)～(5)記載の速崩壊性固形製剤。

- (8) 糖類または糖アルコールの溶解速度が $4.0[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$ 以上である上記(1)～(7)のいずれかに記載の速崩壊性固形製剤。
- (9) 糖類または糖アルコールの溶解速度が $4.5[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$ 以上である上記(8)記載の速崩壊性固形製剤。
- (10) 糖類または糖アルコールがエリスリトール、 α 型マンニトールおよび乳糖から選ばれる1種または2種以上である、上記(1)～(9)のいずれかに記載の速崩壊性固形製剤。
- (11) 糖類または糖アルコールがエリスリトールである上記(10)記載の速崩壊性固形製剤。
- (12) 硬度が35N以上、崩壊時間が30秒以内である上記(1)～(11)のいずれかに記載の速崩壊性固形製剤。
- (13) 硬度が35N以上、崩壊時間が15秒以内である上記(12)記載の速崩壊性固形製剤。
- (14) 被覆するセルロース類が糖類または糖アルコール100重量部に対し、8～30重量部である上記(1)～(13)のいずれかに記載の速崩壊性固形製剤。
- (15) 被覆するセルロース類が糖類または糖アルコール100重量部に対し、10～20重量部である上記(14)記載の速崩壊性固形製剤。
- また、本発明によれば、平均粒子径が $400\mu\text{m}$ 以上の糖または糖アルコールを用いることを特徴とし、その表面に添加剤を存在させることで、口腔内での速やかな崩壊性を維持したまま、安定した打錠性と通常取り扱いに必要な錠剤物性を得ることが可能になった。すなわち、本発明は以下の通りである。
- (16) a) 活性成分、b) 平均粒子径が $400\mu\text{m}$ 以上の糖または糖アルコール、c) セルロース類およびd) 崩壊剤を含有することを特徴とする速崩壊性固形製剤。
- (17) 口腔内速崩壊性固形製剤である上記(16)記載の製剤。
- (18) 平均粒子径が $400\mu\text{m}$ 以上の糖または糖アルコールの表面に活性成分と、c) セルロース類およびd) 崩壊剤のうち少なくとも一種の添加剤が存在する造粒物の圧縮成形物よりなる上記(16)記載の製剤。
- (19) 固形製剤100重量部に対して、糖または糖アルコール類を40～90重量部含

有する上記(16)記載の製剤。

(20)糖が乳糖または白糖、トレハロースである上記(16)記載の製剤

(21)糖アルコールがD-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトールおよびマルチトールから選ばれる1種または2種以上である上記(16)記載の製剤。

(22) a) 活性成分、 b) 平均粒子径が $400\ \mu\text{m}$ 以上の糖または糖アルコール、 c) セルロース類および d) 崩壊剤を含有する混合物を圧縮成形することを特徴とする上記(16)記載の製剤の製造法。

発明の効果

[0012] 以上のように、平均粒子径 $75\ \mu\text{m}$ 以上、かつ、溶解速度の速い糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を使用することによって、十分な硬度、例えば 35N 以上を保ちながら崩壊時間が30秒以内、好ましくは15秒以内という優れた小型の口腔内速崩壊性固形製剤を効率よく製造することができる。

また、以上のように、平均粒径が $400\ \mu\text{m}$ 以上の糖または糖アルコールの表面に添加剤(セルロース類、崩壊剤)が存在している状態にすることで、打錠中の偏析を防ぎ、通常の錠剤と同程度の硬度を有し、かつ、口腔内での崩壊時間が15秒以内である速崩壊性固形製剤を得ることができる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]図1は、解砕整粒して得た平均粒子径 $430\ \mu\text{m}$ のエリスリトールを粉末被覆造粒した造粒物の表面状態である。(実施例7)

[図2]図2は、解砕整粒して得た平均粒子径 $430\ \mu\text{m}$ のエリスリトールを物理混合した混合物の表面状態である。(比較例4)

発明を実施するための最良の形態

[0014] 本発明で用いられる薬物(「活性成分」と称することもある)は、固形状、結晶状、油状、溶液状などのいずれでも良く、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、脳循環改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、消化器用薬、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、アレルギー用薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮

薬、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、高脂血症用剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病用剤、骨粗しょう症用剤、抗リウマチ薬、骨格筋弛緩薬、鎮けい剤、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血管凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤などから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

[0015] 滋養強壮保健薬としては、アルギニン、タウリンなどが挙げられる。解熱鎮痛消炎薬としては、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリンなどが挙げられる。向精神薬としては、ブロムペリドール、塩酸カリプラジン、リスペリドン、オランザピン、メチルフェニデート、バルビタールなどが挙げられる。抗不安薬としては、エチゾラム、フルタゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。抗うつ薬としては、塩酸ノルトリプチリン、塩酸トラゾドンなどが挙げられる。催眠鎮静薬としては、トリアゾラム、フルラゼパムなどが挙げられる。鎮痙薬としては、塩酸アトロピン、塩酸ピペリドレート、臭化チキジウムなどが挙げられる。中枢神経作用薬としては、塩酸クロカプラミン、オランザピンなどが挙げられる。脳代謝改善剤としては、アニラセタム、酒石酸イフェンプロジルなどが挙げられる。脳循環改善剤としては、ニセルゴリン、イブジラストなどが挙げられる。抗てんかん剤としては、バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、クロラゼパ酸二カリウムなどが挙げられる。交感神経興奮剤としては、エフェドリンなどが挙げられる。消化器用薬としては、スルピリド、ランソプラゾールなどが挙げられる。胃腸薬としては、ソファルコン、ファモチジンなどが挙げられる。制酸剤としては、炭酸水素ナトリウム、ケイ酸マグネシウムなどが挙げられる。抗潰瘍剤としては、スクラルファート、ポラプレジンクなどが挙げられる。

[0016] 鎮咳去痰剤としては、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンなどが挙げられる。鎮吐剤としては、パモ酸ヒドロキシジン、塩酸ラモセトロン、硫酸グラニセトロンなどが挙げられる。呼吸促進剤としては、塩酸ナロキソン、フルマゼニルなどが挙げられる。気管支拡張剤としては、塩酸プロカテロール、テオフィリンなどが挙げられる。アレルギー用薬としては塩酸アゼラスチン、リザベンなどが挙げられる。歯科口腔用薬としては、デキサメタゾン、アズレンスルホン酸ナトリウムなどが挙げられる。抗ヒスタミン剤としては、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸トリプロリジンなどが挙げられる。強心剤としては、ジゴキシン、デスラノイドなどが挙げられる。不整脈用剤としては、塩酸メキ

シレチン、プロカインアミド、塩酸アミオダロンなどが挙げられる。利尿剤としては、フロセミド、アセタゾラミドなどが挙げられる。血圧降下剤としては、酒石酸メプロロール、ロサルタンカリウム、ベシル酸アムロジピンなどが挙げられる。血管収縮薬としては、塩酸エチレフリン、エピネフリンなどが挙げられる。冠血管拡張剤としては、ニフェジピン、ジピリダモールなどが挙げられる。末梢血管拡張剤としては、亜硝酸アミル、塩酸パパベリンなどが挙げられる。高脂血症用剤としては、プラバスタチン、コレステラミンなどが挙げられる。利胆剤としては、ウルソデオキシコール酸、アネートトリチオン、トレピブトンなどが挙げられる。抗生物質としては、ペニシリン、セファロスポリン、ストレプトマイシンなどが挙げられる。化学療法剤としては、スルファメトキサゾール、トシル酸トスフロキサシン、マンデル酸ヘキサミンなどが挙げられる。糖尿病用剤としては、塩酸ピオグリタゾン、クロルプロパミドなどが挙げられる。骨粗しょう症用剤としては、イプリフラボン、アレンドロン酸ナトリウム水和物などが挙げられる。抗リウマチ薬としては、アクタリット、サラゾスルファピリジンなどが挙げられる。骨格筋弛緩薬としては、クロルゾキサゾン、カルバミン酸クロルフェネシンなどが挙げられる。鎮けい剤としては、臭化ブチルスコポラミンなどが挙げられる。ホルモン剤としては、デキサメタゾン、メチルテストステロンなどが挙げられる。アルカロイド系麻薬としては、アヘン、コカインなどが挙げられる。サルファ剤としては、スルファモノメキシシ、スルファジメキシシ、スルファニルアミドなどが挙げられる。痛風治療薬としては、コルヒチン、スルフィンピラゾンなどが挙げられる。血管凝固阻止剤としては、ワルファリンカリウム、エノキサパリンナトリウムなどが挙げられる。抗悪性腫瘍剤としては、メシル酸イマチニブ、ネララビン、エトポシドなどが挙げられる。

[0017] 活性成分の配合量は、通常、0.01重量%~70重量%であるが、0.1重量%~50重量%が好ましく、さらに好ましくは1重量%~10重量%である。活性成分の平均粒子径は、通常、500 μ m以下であり、好ましくは0.1 μ m~100 μ mであり、さらに好ましくは1 μ m~20 μ mである。

[0018] 以下に本発明の用語について説明する。本明細書において単に重量%で表示されたものは、1錠あたりの総重量を100重量%とした場合の1錠全量に対する重量%を意味する。

[0019] 本発明における「糖類および糖アルコール」とは、平均粒子径 $75\mu\text{m}$ 以上、かつ、溶解速度が速いものであれば如何なるものも使用することができる。

ここで、「平均粒子径」としては、一般に、糖類または糖アルコールの結晶粒子の平均粒子径をいうが、本発明においては糖類または糖アルコールの結晶粒子の平均粒子径が $75\mu\text{m}$ 以下の小さいものを通常の造粒方法により造粒し、造粒粒子としての平均粒子径が $75\mu\text{m}$ 以上であるものも含まれる。

ここで、糖類または糖アルコールを平均粒子径 $75\mu\text{m}$ 以上に造粒する方法は一般的な製剤の造粒に使用されるものであれば、如何なるものでもよいが、通常、流動層造粒機、攪拌造粒機、押出造粒機、転動流動層造粒機、ワースター式流動層造粒機、もしくはこれらを組み合わせた造粒機も用いることができる。

本発明における、「糖類」としては、乳糖、白糖、トレハロースなどが挙げられ、好ましくは、乳糖である。

また、本発明における、「糖アルコール」としては、D-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール等が挙げられ、好ましくは、エリスリトールである。

本発明における、「平均粒子径」は、例えばマルバーン(Malvern)社のレーザー回折式粒度測定器[マスターサイザー]で測定されたものをいい、本発明に用いる糖および糖アルコールの平均粒子径は、 $75\mu\text{m}$ 以上であり、また、 $100\mu\text{m}$ 以上、 $100\sim 700\mu\text{m}$ 、 $100\sim 400\mu\text{m}$ 、 $400\mu\text{m}$ 以上から選択される。

本発明における、「溶解速度」とは、6連式溶出試験器(NTR-6100, 富山産業)を用いて実施したものである。パドル回転数は 50min^{-1} とし、試験液である 37°C に加熱した脱塩水 500mL 中に糖・糖アルコールを 2g ずつ投入し実施した。試料投入後一定時間毎にサンプリングを行い、それらサンプルの乾燥重量の単位時間あたりの変化量を算出し、Noyes-Whitney式を用いて溶解速度定数 k を算出した。この溶解速度定数 k を個々の糖・糖アルコールの表面積あたりに換算した値を溶解速度 $[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$ とした。

比表面積はマルバーン(Malvern)社のレーザー回折式粒度測定器[マスターサイザー]で測定した値を使用した。

本発明における溶解速度の速い糖・糖アルコールとは、特に、上記方法により測定した溶解速度が $4.0[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$ 以上であり、好ましくは、 $4.5[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$ 以上である。

また、平均粒子径が $400\mu\text{m}$ 以上の糖としては乳糖、白糖、トレハロースなどが挙げられる。また、平均粒子径が $400\mu\text{m}$ 以上の糖アルコールとしてはD-マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール等が挙げられ、エリスリトールが好ましく用いられる。また本発明に用いる糖および糖アルコール、好ましくは糖アルコール、さらに好ましくはエリスリトールの平均粒子径は $400\mu\text{m}$ 以上であり、 $400\mu\text{m}\sim 700\mu\text{m}$ の糖または糖アルコールが好ましい。

本発明で用いられる糖、または糖アルコールの平均粒子径は、例えばマルバーン(Malvern)社のレーザー回折式粒度測定器[マスターサイザー]で測定される。

なお、本発明の糖類または糖アルコールの使用量としては、固形医薬品製剤100重量部に対して40~95重量部、好ましくは50~90重量部である。

[0020] 本発明における糖類または糖アルコールを被覆するセルロース類としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、粉末セルロース、カルメロース(例えば、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など)等が挙げられる。

なお、本発明のセルロース類の使用量としては、固形医薬製剤100重量部に対して0.5~40重量部、好ましくは1~20重量部、かつ、糖類または糖アルコール100重量部に対し、8~30重量部、好ましくは、10~20重量部である。

ここで、本発明における、セルロース類を糖類または糖アルコール被覆する方法としては、糖類または糖アルコールを被覆できるものであれば如何なる方法であってもよい。したがって、通常、用いられる流動層造粒機、攪拌造粒機、押出造粒機、転動流動層造粒機、ワースター式流動層造粒機、もしくはこれらを組み合わせた造粒機を用いることができるが、遠心転動造粒コーティング装置または二軸混練機による被覆が好ましい。

[0021] また、本発明において、発明の効果に支障のない限り、セルロース類とともに崩壊剤を更に加えることもできる。崩壊剤としては、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、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン等が用いられ、そ

の使用量は、固形医薬製剤100重量部に対して0.5～15重量部、好ましくは1～10重量部である。

[0022] また活性成分、セルロース類、崩壊剤については、1種類または2種類以上を組み合わせ用いても良い。

[0023] その他、本発明の製剤は、発明の効果に支障のない限り、賦形剤としてのトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類や一般製剤の製造に用いられる種々の添加剤を適量含んでもよい。このような添加剤として、例えば賦形剤、結合剤、酸味剤、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤などが挙げられる。

[0024] 賦形剤としては、無機の賦形剤として、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。

[0025] 酸味剤としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などが挙げられる。

[0026] 発泡剤としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

[0027] 香料としては、ストロベリーを含む種々の果実香料並びにヨーグルト香料、レモン油、オレンジ油、メントールなどが挙げられる。

[0028] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

[0029] 着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

[0030] 安定化剤としては、エテド酸ナトリウム、トコフェノール、シクロデキストリンなどが挙

げられる。

[0031] pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

[0032] 界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、硬化油、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコールなどが挙げられる。

[0033] これら本発明の口腔内速崩壊性固形製剤に用いられる糖類または糖アルコール以外の各成分の粒子径については特に制限がないが、口腔内でのザラツキ感を生じにくい粒子径 $500\mu\text{m}$ 以下が好ましい。また、これらの各成分はいずれかの1種類を用いても良いし、2種類以上を組み合わせ用いてもよい。

[0034] また、本発明の固形製剤を製造する際に、細粒状の核に対し、活性成分、添加剤などで被覆した後、さらに味・臭気のマスキング、腸溶性化または徐放化などを目的として公知の方法によってコーティングした物を混合して用いてもよい。

[0035] 以下に本発明製剤の製造方法についてさらに詳しく説明する。

[0036] 本発明の口腔内速崩壊性固形製剤の製造は一般の圧縮成形方法であれば、特に限定されるものではない。

例えば、本発明の平均粒子径 $75\mu\text{m}$ 以上、かつ、溶解速度の速い糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を製造し、その後、この被覆造粒物に、活性成分、崩壊剤、その他通常の製剤化に用いる成分を適宜使用し、通常の製剤化方法により本発明の口腔内速崩壊性固形製剤とすることができる。本発明の口腔内速崩壊性固形製剤の成形のためには、一般の圧縮成形方法であれば特に限定されるものではないが、通常の打錠機、例えば、ロータリー式打錠機、油圧プレス機、単発打錠機等を用いることができる。

打錠成形圧は通常の錠剤製造における成形圧と基本的に同様であり、配合される成分により適宜選択されるものである。

また、本発明の固形製剤は、例えば、a) 活性成分、b) 平均粒子径が $400\mu\text{m}$ 以上の糖または糖アルコール、c) セルロース類およびd) 崩壊剤を、遠心転動造粒コーティング装置または二軸混練機などの機器を用いて被覆造粒物とし、これに滑沢剤を混合／噴霧したのち圧縮成形することによって製造することができる。あるいは、a) 活

性成分とb)平均粒子径が400 μ m以上の糖または糖アルコール、c)セルロース類および/またはd)崩壊剤を、遠心転動造粒コーティング装置または二軸混練機などの機器を用いて被覆造粒したのち、さらにc)セルロースおよび/またはd)崩壊剤を加え、圧縮成形することによっても製造することができる。これにより、糖または糖アルコール表面に活性成分とともにセルロース類、崩壊剤などの添加剤が被覆した状態となる。

ただし、糖または糖アルコールの表面にその他の添加剤が被覆した状態をつくり出す機器として遠心転動造粒コーティング装置、二軸混練機を例として挙げたがこれに限るものではない。

[0037] かくして得られる本発明の速崩壊性固形製剤は、平均粒子径75 μ m以上、かつ、溶解速度の速い糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を使用することによって、打錠中の偏析を防ぎ、通常の錠剤と同程度の取り扱いやすさを有し、かつ、口腔内での崩壊時間が30秒以内、好ましくは15秒以内を示す。

また、平均粒径が400 μ m以上の糖または糖アルコールの表面に添加剤(セルロース類および/または崩壊剤)が存在している状態にすることで、打錠中の偏析を防ぎ、通常の錠剤と同程度の取り扱いやすさを有し、かつ、口腔内での崩壊時間が15秒以内を示す。

実施例

[0038] 以下に実施例等を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されない。

[0039] 実施例および比較例で得られた錠剤は下記試験法によって、硬度、口腔内崩壊時間、崩壊時間(ODT)を測定した。また、実施例および比較例で用いた糖および糖アルコールの溶解速度を測定した。

(1)硬度は錠剤硬度計(WHT-2ME,Pharma Test)を用いて測定した。試験は3錠または10錠で行い、その平均値を示した。

(2)口腔内崩壊時間は健康な成人の口腔内に水分を含まず、口腔内に本発明錠剤を含ませ、錠剤は唾液のみで完全に崩壊するまでの時間を測定した。

(3)崩壊時間(ODT)は口腔内崩壊錠試験器(ODT-101,富山産業)を用いて測

定した。測定条件は錘15g錘径15mmのものを使用し回転速度は50rpmで実施し、3回測定した平均値を値とした。

(4)溶解速度の測定は、6連式溶出試験器(NTR-6100, 富山産業)を用い実施した。パドル回転数は 50min^{-1} とし、試験液である 37°C に加温した脱塩水500mL中に糖・糖アルコールを2g投入し実施した。試料投入後一定時間毎にサンプリングを行い、それらサンプルの乾燥重量の単位時間あたりの変化量を算出し、Noyes-Whitney式を用いて溶解速度定数 k を算出した。この溶解速度定数 k を個々の糖・糖アルコールの表面積あたりに換算した値を溶解速度 $[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$ とした。

比表面積はマルバーン(Malvern)社のレーザー回折式粒度測定器[マスターサイザー]で測定した値を使用した。

[0040] 実施例1

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径 $610\mu\text{m}$ 、溶解速度 $11.99[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$)9.4g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学)0.6g、を二軸連続混練機(栗本鐵工所、S1KRCニーダー)に仕込み、混練温度 115°C にて処理し、混練造粒物を得た。得られた造粒物1.8gに結晶セルロース(旭化成)100mg、クロスカルメロースナトリウム(FMC)100mg、軽質無水ケイ酸(ワイケイエフ)を17mg加え、混合した。この混合物を一錠当たり200mgとし、打錠した(菊水製作所, コレクト12 HUK, 錠剤径 $8\text{mm}\Phi$ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0041] 実施例2

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径 $610\mu\text{m}$)9.4g、結晶セルロース0.6g、を二軸連続混練機に仕込み、混練温度 115°C にて処理し、混練造粒物を得た。得られた造粒物1.8gに低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100mg、クロスカルメロースナトリウム100mg、軽質無水ケイ酸を17mg加え、混合した。この混合物を一錠当たり200mgとし、打錠した(錠剤径 $8\text{mm}\Phi$ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0042] 実施例3

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径 $610\mu\text{m}$)500gを遠心転動造粒コーティング装置(フロイント産業、GX-20)に仕込み、精製水76gを噴霧しながら、結晶セルロース30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30g、クロスカルメロースナト

リウム30gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物542gに軽質無水ケイ酸を5.2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧1000kgf、1200kgf)。

[0043] 実施例4

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)500gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水83gを噴霧しながら、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30gを加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物506gに結晶セルロース30g、クロスカルメロースナトリウム30g、軽質無水ケイ酸を5.3g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0044] 実施例5

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)850g、結晶セルロース50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース50g、クロスカルメロースナトリウム50gを二軸連続混練機に仕込み、混練温度109 $^{\circ}$ Cにて処理し、混練造粒物を得た。得られた造粒物を整粒機(パウレック社、コーミル、スクリーン穴径2mmおろし金型)にて解砕整粒した。得られた整粒物542gに軽質無水ケイ酸を4.6g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0045] 実施例6

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)850g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース50g、を二軸連続混練機に仕込み、混練温度108 $^{\circ}$ Cにて処理し、混練造粒物を得た。得られた造粒物を整粒機(コーミル、スクリーン穴径2mmおろし金型)にて解砕整粒した。得られた整粒物300gに結晶セルロース17.6g、クロスカルメロースナトリウム17.6g、軽質無水ケイ酸を3g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0046] 実施例7

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径 $610\mu\text{m}$)を整粒機(コーミル、スクリーン穴径 0.81mm)にて解砕整粒後、 $500\mu\text{m}$ と $150\mu\text{m}$ の篩にて篩過し、平均粒子径 $430\mu\text{m}$ のエリスリトール結晶を得た。得られた平均粒子径 $430\mu\text{m}$ のエリスリトール 500g を遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水 141g を噴霧しながら、結晶セルロース 30g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 30g 、クロスカルメロースナトリウム 30g からなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た(図1)。得られた造粒物に軽質無水ケイ酸を 5.1g 加え、混合した。この混合物を一錠当たり 150mg とし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径 $7\text{mm}\Phi$ 平面隅角、圧縮圧 800kgf)。

[0047] 実施例8

α 型マンニトール(Pearlitol 200SD、ロケットファーマ、平均粒子径 $200\mu\text{m}$ 、溶解速度 $4.62[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$) 530g を遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水 100g を噴霧しながら、結晶セルロース 32g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 32g からなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物 199g に軽質無水ケイ酸を 1.7g 加え、混合した。この混合物を一錠当たり 150mg とし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径 $7\text{mm}\Phi$ 平面隅角、圧縮圧 500kgf)。

[0048] 実施例9

乳糖(SuperTab 11SD、DMV、平均粒子径 $130\mu\text{m}$ 、溶解速度 $5.68[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$) 504g を遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水 110g を噴霧しながら、結晶セルロース 30g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 30g からなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物 228g に軽質無水ケイ酸を 2g 加え、混合した。この混合物を一錠当たり 150mg とし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径 $7\text{mm}\Phi$ 平面隅角、圧縮圧 500kgf)。

[0049] 実施例10

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約 $610\mu\text{m}$) 533g を遠心転動造粒コ

ーティング装置に仕込み、精製水160gを噴霧しながら、結晶セルロース32g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース32gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物228gに軽質無水ケイ酸を2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧500kgf)。

[0050] 実施例11

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)を整粒機(コーミル、スクリーン穴径0.45mm)にて解砕整粒後、目開き150 μ mの篩にて篩過し、平均粒子径100 μ mのエリスリトール結晶を得た。得られた粒子径100 μ mのエリスリトール504gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、結晶セルロース30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30g、クロスカルメロースナトリウム30gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物198gに軽質無水ケイ酸1.7gを混合した。この混合物を一錠当たり120mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧600kgf)。

[0051] 実施例12

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)をハンマーミル(IKA、スクリーンサイズ2.0mm、回転速度2000min⁻¹)にて粉碎し、250 μ mと150 μ mの篩にて篩過し、平均粒子径230 μ mのエリスリトール結晶を得た。得られた平均粒子径230 μ mのエリスリトール504gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、結晶セルロース30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30g、クロスカルメロースナトリウム30gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物198gに軽質無水ケイ酸1.7gを混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧500kgf)。

[0052] 実施例13

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)をハンマーミル(スクリーンサイズ2.0mm、回転速度2000min⁻¹)にて粉碎し、355 μ mと250 μ mの篩にて

篩過し、平均粒子径 $330\ \mu\text{m}$ のエリスリトール結晶を得た。得られた平均粒子径 $330\ \mu\text{m}$ のエリスリトール 531g を遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水 120g を噴霧しながら、結晶セルロース 32g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 32g からなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物 198g に軽質無水ケイ酸を 1.7g 加え、混合した。この混合物を一錠当たり 150mg とし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径 7mm Φ 平面隅角、圧縮圧 700kgf 、 1000kgf)。

[0053] 実施例14

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約 $610\ \mu\text{m}$)をハンマーミル(スクリーンサイズ 2.0mm 、回転速度 2000min^{-1})にて粉碎し、 $250\ \mu\text{m}$ と $150\ \mu\text{m}$ の篩にて篩過し、平均粒子径 $230\ \mu\text{m}$ のエリスリトール結晶を得た。得られた平均粒子径 $230\ \mu\text{m}$ のエリスリトール 521g を遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水 120g を噴霧しながら、結晶セルロース 31g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 31g からなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物 198g に軽質無水ケイ酸を 1.7g 加え、混合した。この混合物を一錠当たり 150mg とし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径 7mm Φ 平面隅角、圧縮圧 700kgf 、 1000kgf)。

[0054] 実施例15

高速攪拌造粒機(パウレック、VG-10)にエリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径 $30\ \mu\text{m}$) 200g を仕込み、精製水 30g を添加して5分間攪拌し、湿潤した造粒物を得た。この造粒物を真空乾燥機にて1時間乾燥させ、整粒機(コーミル、スクリーン穴径 1.4mm)にて篩過を行い、再び真空乾燥機にて1時間乾燥させた。得られた乾燥末を整粒機(コーミル、スクリーン穴径 0.45mm)にて整粒し、その後 $355\ \mu\text{m}$ と $250\ \mu\text{m}$ の篩を用いて篩過を実施し、平均粒子径 $260\ \mu\text{m}$ のエリスリトール造粒物を得た。得られた平均粒子径 $260\ \mu\text{m}$ のエリスリトール造粒物 533g を遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水 100g を噴霧しながら、結晶セルロース 31g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 31g からなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物 228g に軽質無水ケイ酸を 2.0g 加

え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧500kgf)。

[0055] 実施例16

高速攪拌造粒機(パウレック、VG-10)にエリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径30 μ m)200gを仕込み、精製水30gを添加して5分間攪拌し、湿潤した造粒物を得た。この造粒物を真空乾燥機にて1時間乾燥させ、整粒機(コーミル、スクリーン穴径1.4mm)にて篩過を行い、再び真空乾燥機にて1時間乾燥させた。得られた乾燥末を整粒機(コーミル、スクリーン穴径0.45mm)にて整粒し、その後250 μ mと150 μ mの篩を用いて篩過を実施し、平均粒子径160 μ mのエリスリトール造粒物を得た。得られた平均粒子径160 μ mのエリスリトール造粒物531gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、結晶セルロース32g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース31gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物228gに軽質無水ケイ酸を2.0g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧500kgf)。

[0056] 実施例17

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)531gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、結晶セルロース(旭化成)31g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース31gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物196gに軽質無水ケイ酸を1.7g、フマル酸ステアリルナトリウムを2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧900kgf)。

[0057] 実施例18

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)をハンマーミルを用い、スクリーンサイズ2.0mm、回転速度2000min⁻¹にて粉碎し、355 μ mと250 μ mの篩にて篩過し、平均粒子径330 μ mのエリスリトール結晶を得た。得られた平均粒子径330 μ mのエリスリトール530gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水110gを噴霧しながら、結晶セルロース31g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース31

gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物199gにステアリン酸マグネシウムを1g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧700kgf)。

[0058] 実施例19

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)をハンマーミルを用い、スクリーンサイズ2.0mm、回転速度2000min⁻¹にて粉碎し、355 μ mと250 μ mの篩にて篩過し、平均粒子径330 μ mのエリスリトール結晶を得た。得られた平均粒子径330 μ mのエリスリトール530gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水110gを噴霧しながら、結晶セルロース31g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース31gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物200gを一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧700kgf)。

[0059] 実施例20

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)504gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、結晶セルロース30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物198gに軽質無水ケイ酸1.7gを混合した。この混合物を一錠当たり120mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧600kgf)。

[0060] 実施例21

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)465gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水170gを噴霧しながら、結晶セルロース50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース50gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物228gに軽質無水ケイ酸を2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧700kgf)。

[0061] 実施例22

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)532gを遠心転動造粒コ

ーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、結晶セルロース31g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース31gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物185gにアスコルビン酸13g、軽質無水ケイ酸1.7gを加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧900kgf、1200kgf)。

[0062] 実施例23

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)をハンマーミル(IKA、スクリーンサイズ2.0mm、回転速度2000min⁻¹)にて粉碎し、355 μ mと250 μ mの篩にて篩過し、平均粒子径330 μ mのエリスリトール結晶を得た。得られた平均粒子径330 μ mのエリスリトール530gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水110gを噴霧しながら、結晶セルロース31g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース31gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物185gにアスコルビン酸13g、軽質無水ケイ酸を1.7g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧700kgf)。

[0063] 実施例24

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約610 μ m)532gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、結晶セルロース31g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース31gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物Aを得た。

次に粉粒体処理装置(メカノミル、岡田精工)にアセトアミノフェン(APIC)80g、結晶セルロース18g、ヒドロキシプロピルセルロース2g(日本曹達)を加え、水18gを添加して攪拌造粒を行った。得られた造粒物を通風乾燥機にて3時間乾燥し、350 μ mと250 μ mの篩にて篩過し、平均粒子径300 μ mの造粒物Bを得た。

得られた造粒物A 182gに造粒物B 16g、軽質無水ケイ酸1.7g加え混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧700kgf、1000kgf)。

[0064] 実施例25

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径約 $610\mu\text{m}$)をハンマーミル(IKA、スクリーンサイズ 2.0mm 、回転速度 2000min^{-1})にて粉碎し、 $250\mu\text{m}$ と $150\mu\text{m}$ の篩にて篩過し、平均粒子径 $230\mu\text{m}$ のエリスリトール結晶を得た。得られた平均粒子径 $230\mu\text{m}$ のエリスリトール 521g を遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水 100g を噴霧しながら、結晶セルロース 31g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 31g からなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物Aを得た。次に粉粒体処理装置にアセトアミノフェン 80g 、結晶セルロース 18g 、ヒドロキシプロピルセルロース 2g を加え、水 18g を添加して攪拌造粒を行った。得られた造粒物を通風乾燥機にて3時間乾燥し、 $250\mu\text{m}$ と $150\mu\text{m}$ の篩にて篩過し、平均粒子径 $200\mu\text{m}$ の造粒物Bを得た。得られた造粒物A 182g に造粒物B 16g 、軽質無水ケイ酸を 1.7g 加え、混合した。この混合物を一錠当たり 150mg とし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径 $7\text{mm}\Phi$ 平面隅角、圧縮圧 400kgf 、 700kgf)。

[0065] 実施例26

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径 $610\mu\text{m}$) 9.4g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.6g 、を二軸連続混練機(栗本鐵工所、S1KRCニーダー)に仕込み、混練温度 115°C にて処理し、混練造粒物を得た。得られた造粒物 1.8g に結晶セルロース(旭化成) 100mg 、クロスカルメロースナトリウム 100mg 、軽質無水ケイ酸を 17mg 加え、混合した。この混合物を一錠当たり 200mg とし、ステアリン酸マグネシウムを直接杵に塗布し打錠した(菊水製作所、コレクト12HUK、錠剤径 $8\text{mm}\Phi$ 平面隅角、圧縮圧 1000kgf)。

[0066] 実施例27

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径 $610\mu\text{m}$) 9.4g 、結晶セルロース 0.6g 、を二軸連続混練機に仕込み、混練温度 115°C にて処理し、混練造粒物を得た。得られた造粒物 1.8g に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100mg 、クロスカルメロースナトリウム 100mg 、軽質無水ケイ酸を 17mg 加え、混合した。この混合物を一錠当たり 200mg とし、ステアリン酸マグネシウムを直接杵に塗布し打錠した(錠剤径 8

mmΦ平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0067] 比較例1

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)3.4g、結晶セルロース200mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース200mg、クロスカルメロースナトリウム200mg、軽質無水ケイ酸34mgを加え、混合した。この混合物を一錠当たり200mgとし、打錠した(錠剤径8mmΦ平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0068] 比較例2

実施例3と同量の添加剤を物理混合し、混合物を得た。得られた混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mmΦ平面隅角、圧縮圧1000kgf)。遠心転動造粒コーティング装置を使用せず、物理混合した点以外は実施例3と同一である。

[0069] 比較例3

エリスリトール微粉品(三菱化学フーズ、平均粒子径31 μ m)842g、結晶セルロース50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース50g、クロスカルメロースナトリウム50gを転動流動層造粒乾燥機(パウレック社、マルチプレックスMP-01)に仕込み、精製水700gを噴霧し、造粒物を得た。得られた造粒物960gに軽質無水ケイ酸8.5gを加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mmΦ平面隅角、圧縮圧600kgf)。

[0070] 比較例4

実施例7と同量の添加剤を物理混合し、混合物を得た(図2)。得られた混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mmΦ平面隅角、圧縮圧800kgf)。遠心転動造粒コーティング装置を使用せず、物理混合した点以外は実施例7と同一である。

[0071] 比較例5

β 型マンニトール(Parteck M300 Merck、平均粒子径200 μ m、溶解速度2.28[1/min \cdot m²])530gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水190gを噴霧しながら、結晶セルロース32g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース32gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物

228gに軽質無水ケイ酸を2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧300kgf)。

[0072] 比較例6

キシリトール(キシリット、三菱商事フードテック、平均粒子径500 μ m、溶解速度3.57[1/min \cdot m²])504gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水90gを噴霧しながら、結晶セルロース30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース30gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物228gに軽質無水ケイ酸を2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧300kgf)。

[0073] 比較例7

精製白糖(和光純薬、平均粒子径600 μ m、溶解速度2.80[1/min \cdot m²])508gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水90gを噴霧しながら、結晶セルロース31g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース31gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物228gに軽質無水ケイ酸を2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧300kgf)。

[0074] 比較例8

実施例13と同量の添加剤を物理混合し、混合物を得た。得られた混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧500kgf)。遠心転動造粒コーティング装置を使用せず、物理混合した点以外は実施例13と同一である。

[0075] 比較例9

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)504gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、トウモロコシデンプン(ロケット)90gを加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物19

8gに軽質無水ケイ酸1.7gを混合した。この混合物を一錠当たり120mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0076] 比較例10

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)445gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水210gを噴霧しながら、結晶セルロース50g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース50g、クロスカルメロースナトリウム50gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物228gに軽質無水ケイ酸を2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。本比較例は、本発明の実施例1~25で得られた錠剤と同程度の硬度を有するが、ざらつきが大きいという特徴を示した。

[0077] 比較例11

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)504gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、精製水100gを噴霧しながら、結晶セルロース10g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10g、クロスカルメロースナトリウム10gからなる混合物を加え、粉末被覆造粒し、乾燥工程を経て、造粒物を得た。得られた造粒物228gに軽質無水ケイ酸を2g加え、混合した。この混合物を一錠当たり150mgとし、外部滑沢法にてステアリン酸マグネシウムを噴霧し、打錠した(錠剤径7mm Φ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0078] 比較例12

エリスリトール(三菱化学フーズ、平均粒子径610 μ m)3.4g、結晶セルロース200mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース200mg、クロスカルメロースナトリウム200mg、軽質無水ケイ酸34mgを加え、混合した。この混合物を一錠当たり200mgとし、ステアリン酸マグネシウムを直接杵に塗布し、打錠した(錠剤径8mm Φ 平面隅角、圧縮圧1000kgf)。

[0079] [表1]

	錠剤質量 (mg)	錠剤径 (mm)	硬度 (N)	口腔内崩壊 時間 (sec)
実施例 1	200	8	54	11
実施例 2	200	8	58	9
比較例 1	200	8	33	8

[0080] [表2]

	圧縮圧 (kgf)	錠剤質 量 (mg)	錠剤径 (mm)	硬度 (N)	口腔内崩 壊時間 (sec)	崩壊時間 (ODT, sec)	粒子径 (μ m)
実施例 3	1000	150	7	41	6	-	610
	1200	150	7	46	9	-	
実施例 4	1000	150	7	40	11	-	
実施例 5	1000	150	7	44	11	-	
実施例 6	1000	150	7	41	9	-	
比較例 2	1000	150	7	24	5	-	
実施例 7	800	150	7	59	12	13	430
比較例 4	800	150	7	26	11	10	
比較例 3	600	150	7	51	37	39	30

[0081] [表3]

	打圧 (kgf)	錠剤質 量 (mg)	錠剤径 (mm)	硬度 (N)	崩壊時間 (ODT, sec)	粒子径 (μ m)
実施例 11	600	120	7	49	19	100
実施例 12	500	150	7	55	15	230
実施例 13	700	150	7	52	8	330
	1000	150	7	64	10	
実施例 14	700	150	7	69	8	230
	1000	150	7	63	10	
実施例 15	500	150	7	57	13	155
実施例 16	500	150	7	51	13	255
比較例 8	500	150	7	27	9	330

[0082] [表4]

	打圧 (kgf)	錠剤質 量 (mg)	錠剤径 (mm)	硬度 (N)	崩壊時間 (ODT, sec)	粒子径 (μ m)
比較例 5	300	150	7	33	60	200
実施例 8	500	150	7	44	25	200
比較例 6	300	150	7	48	37	530
比較例 7	300	150	7	18	57	630
実施例 9	500	150	7	50	21	130
実施例 10	500	150	7	41	15	610

[0083] [表5]

	打圧 (kgf)	錠剤質量 (mg)	錠剤径 (mm)	硬度 (N)	崩壊時間 (ODT, sec)	粒子径 (μ m)
実施例 10	500	150	7	41	15	610
実施例 17	900	150	7	45	15	
実施例 18	700	150	7	47	9	330
実施例 19	700	150	7	64	9	

[0084] [表6]

	錠剤質量 (mg)	錠剤径 (mm)	硬度 (N)	崩壊時間 (ODT, sec)	粒子径 (μ m)
実施例 20	120	7	42	12	610
実施例 10	120	7	49	19	100
比較例 9	120	7	25	-	610
実施例 21	150	7	52	11	
比較例 10	150	7	49	34	
比較例 11	150	7	23	-	

[0085] [表7]

Lot	打圧 (kgf)	錠剤質量 (mg)	硬度 (N)	崩壊時間 (ODT, sec)	粒子径 (μ m)
実施例 22	900	150	44	11	610
	1200	150	43	15	
実施例 23	700	150	42	10	330
実施例 24	700	150	47	13	610
	1000	150	60	12	
実施例 25	400	150	45	12	230
	700	150	67	13	

[0086] [表8]

	錠剤質量 (mg)	錠剤径 (mm)	硬度 (N)	口腔内崩壊 時間 (sec)
実施例 26	200	8	54	11
実施例 27	200	8	58	9
比較例 12	200	8	33	8

[0087] 上記表1、表2および表3に示すように比較例1、比較例2および比較例4、比較例8で得られた錠剤は口腔内で速やかな崩壊を示すものの、満足する硬度を得ることが出来なかった。また、表2に示すように比較例3で得られた錠剤では満足する硬度は得られたものの、口腔内での崩壊時間が大幅に遅延した。また、表6で示すように比較例10、比較例11から速やかな崩壊と取り扱いに十分な錠剤強度を得るためには、被覆添加または添加するセルロース類に最適値がある事がわかり、核となる糖・糖アルコール100重量部に対し、8～30重量部が好ましいことが判明した。

表4で示すように比較例5～7で示した糖・糖アルコールでは速やかな口腔内での崩壊を示す製剤を得ることが出来ず、速やかな崩壊を得るためには核として使用する糖・糖アルコールの溶解速度が寄与していることがわかった。また、比較例9で示すように表面への被覆添加剤としてコンスターチを添加した場合、十分な硬度を得ることが出来なかった。それに対し、本発明の実施例1～25で得られた錠剤は口腔内での崩壊時間は比較例1、2、4および8と同様で、かつ満足する硬度を得ることが可能となった。

産業上の利用可能性

[0088] 本発明により、流通過程で損傷しない十分な硬度を有し、かつ口腔内で速やかに崩壊する錠剤等の速崩壊性固形製剤を提供することができる。その結果、嚥下能力の低い高齢者や小児においても服用しやすく、また水の無い状況での服用も可能となった。また、本発明の製造法によれば、口腔内速崩壊錠を簡便かつ、安価に製造することができる。

[0089] 本出願は、日本で出願された特願2007-250920(出願日2007年9月27日)を

基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

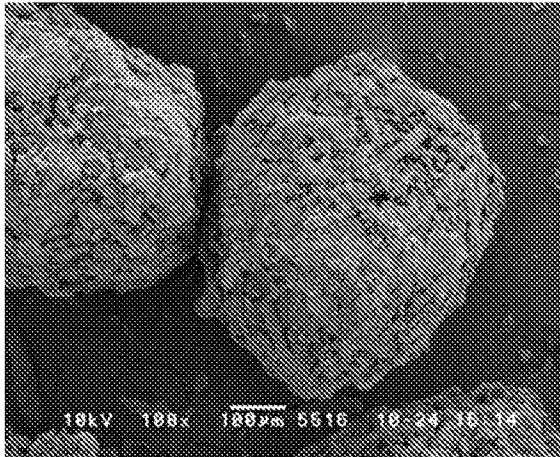
請求の範囲

- [1] 平均粒子径 $75\mu\text{m}$ 以上、かつ、溶解速度の速い糖類または糖アルコールをセルロース類で被覆した被覆造粒物を含有することを特徴とする速崩壊性固形製剤。
- [2] 糖類または糖アルコールが結晶粒子または造粒粒子である請求項1記載の速崩壊性固形製剤。
- [3] 糖類または糖アルコールが結晶粒子である請求項2記載の速崩壊性固形製剤。
- [4] 糖類または糖アルコールの平均粒子径が $100\mu\text{m}$ 以上である請求項1～3のいずれか1項に記載の速崩壊性固形製剤。
- [5] 糖類または糖アルコールの平均粒子径が $100\mu\text{m}$ ～ $700\mu\text{m}$ である請求項4記載の速崩壊性固形製剤。
- [6] 糖類または糖アルコールの平均粒子径が $100\mu\text{m}$ ～ $400\mu\text{m}$ である請求項5記載の速崩壊性固形製剤。
- [7] 糖類または糖アルコールの平均粒子径が $400\mu\text{m}$ 以上である請求項1～5記載の速崩壊性固形製剤。
- [8] 糖類または糖アルコールの溶解速度が $4.0[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$ 以上である請求項1～7のいずれか1項に記載の速崩壊性固形製剤。
- [9] 糖類または糖アルコールの溶解速度が $4.5[1/\text{min}\cdot\text{m}^2]$ 以上である請求項8記載の速崩壊性固形製剤。
- [10] 糖類または糖アルコールがエリスリトール、 α 型マンニトールおよび乳糖から選ばれる1種または2種以上である、請求項1～9のいずれか1項に記載の速崩壊性固形製剤。
- [11] 糖類または糖アルコールがエリスリトールである請求項10記載の速崩壊性固形製剤。
。
- [12] 硬度が 35N 以上、崩壊時間が30秒以内である請求項1～11のいずれか1項に記載の速崩壊性固形製剤。
- [13] 硬度が 35N 以上、崩壊時間が15秒以内である請求項12記載の速崩壊性固形製剤。
。
- [14] 被覆するセルロース類が糖類または糖アルコール100重量部に対し、8～30重量部

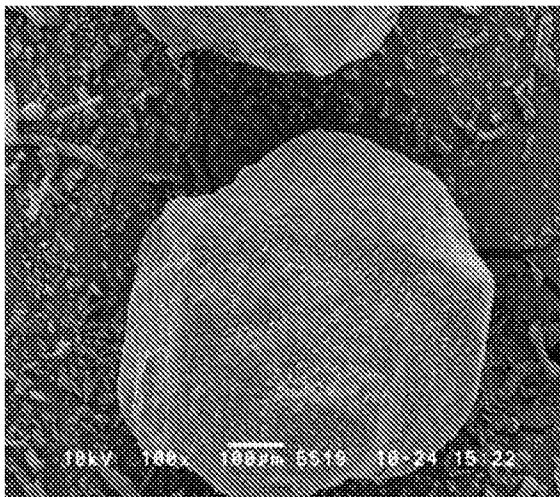
である請求項1～13のいずれか1項に記載の速崩壊性固形製剤。

- [15] 被覆するセルロース類が糖類または糖アルコール100重量部に対し、10～20重量部である請求項14記載の速崩壊性固形製剤。
- [16] a) 活性成分、b) 平均粒子径が400 μ m以上の糖または糖アルコール、c) セルロース類およびd) 崩壊剤を含有することを特徴とする速崩壊性固形製剤。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K47/10(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i		
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) A61K47/10, A61K9/20, A61K47/26, A61K47/38		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-058944 A (TAKEDA CHEM IND LTD.), 06 March, 2001 (06.03.01), Claims 19, 28 to 29; Par. Nos. [0006] to [0007]; example 2; table 1 & WO 2000/78292 A1 & AU 200052489 A & EP 1203580 A1	1-16
X	JP 2000-178183 A (LION CORP.), 27 June, 2000 (27.06.00), Claims 1 to 2; Par. Nos. [0010], [0021], [0026], [0030], [0033], [0037], [0040], [0044] to [0045]; examples 2, 4; experimental examples 1 to 2 (Family: none)	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 November, 2008 (12.11.08)		Date of mailing of the international search report 25 November, 2008 (25.11.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/067549

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/064810 A1 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.), 05 August, 2004 (05.08.04), Claims; examples & EP 1595533 A1 & JP 2005-508095 A & US 2006/134199 A1 & KR 2005096941 A	1-16
A	JP 2006-022040 A (TOWA YAKUHIN KABUSHIKI KAISHA), 26 January, 2006 (26.01.06), Claim 9; Par. No. [0016]; examples (Family: none)	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K47/10(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i										
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. A61K47/10, A61K9/20, A61K47/26, A61K47/38										
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2008年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2008年	日本国実用新案登録公報	1996-2008年	日本国登録実用新案公報	1994-2008年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2008年									
日本国実用新案登録公報	1996-2008年									
日本国登録実用新案公報	1994-2008年									
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)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の 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 請求の範囲の番号								
X	JP 2001-058944 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 2001.03.06, 請求の範囲 19、28-29、段落[0006]-[0007]、実施例 2、表 1 & WO 2000/78292 A1 & AU 200052489 A & EP 1203580 A1	1-16								
X	JP 2000-178183 A (LION CORP) 2000.06.27, 請求の範囲 1-2、段落[0010]、[0021]、[0026]、[0030]、[0033]、[0037]、[0040]、 [0044]-[0045]、実施例 2、4、実験例 1-2 (ファミリーなし)	1-16								
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 「&」 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 12.11.2008	国際調査報告の発送日 25.11.2008									
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) 伊藤 清子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3779								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の 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 請求の範囲の番号
A	WO 2004/064810 A1 (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 2004.08.05, 請求の範囲、実施例 & EP 1595533 A1 & JP 2005-508095 A & US 2006/134199 A1 & KR 2005096941 A	1-16
A	JP 2006-022040 A (TOWA YAKUHHIN KK) 2006.01.26, 請求の範囲 9、段落[0016]、実施例 (ファミリーなし)	1-16