

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2017年11月2日(02.11.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/188361 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4375 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 47/18 (2006.01) A61K 47/42 (2017.01)  
A61K 47/32 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/016681

(22) 国際出願日: 2017年4月27日(27.04.2017)

(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 2016-088740 2016年4月27日(27.04.2016) JP

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(71) 出願人: 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 田谷 一美 (TAYA Kazumi); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP).  
粕谷 侑輝 (KASUYA Yuki); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,

(54) Title: TABLET CONTAINING TOSUFLOXACIN TOSILATE

(54) 発明の名称: トスフロキサシントシル酸塩を含む錠剤

(57) Abstract: This tablet contains, (1) tosylfloxacin tosylate, (2) a binder, and (3) an acidic amino acid. The tablet contains one or more types of binder selected from water-soluble polyvinyl polymers and gelatins, and is useful as a tablet containing tosylfloxacin tosylate that exhibits rapid dissolution, is not subject to tableting problems, and can be manufactured stably.

(57) 要約: (1) トスフロキサシントシル酸塩、(2) 結合剤、および、(3) 酸性アミノ酸を含む錠剤であって; 結合剤が、水溶性ポリビニル系高分子およびゼラチン類から選ばれる一種または二種以上である錠剤は、速溶出性を示し、かつ打錠障害を起こさず、安定製造可能であるトスフロキサシントシル酸塩を含む錠剤として有用である。



WO 2017/188361 A1

## 明 細 書

**発明の名称**： トスフロキサシントシル酸塩を含む錠剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、速溶出性を示し、かつ打錠障害を起こさず、製造性に優れたトスフロキサシントシル酸塩を含む錠剤に関する。

### 背景技術

[0002] トスフロキサシンは、グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有するニューキノロン系の抗菌薬である（特許文献1）。トスフロキサシンを含む固形製剤の処方・製法としては、トスフロキサシントシル酸塩水和物、炭素数2～6の有機酸および一般的な医療用の担体とを混合して製剤化することが知られている（特許文献2）。また、トスフロキサシントシル酸塩、糖または糖アルコールおよび非イオン性水溶性セルロース誘導体またはポリビニルアルコールからなる粒状固形製剤が知られている（特許文献3）。さらに、トスフロキサシントシル酸塩を含む錠剤が市販されている。

### 先行技術文献

#### 特許文献

- [0003] 特許文献1：特公昭63-020828号公報  
特許文献2：特公平02-034324号公報  
特許文献3：特許第5202856号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] 小児用固形製剤として、たとえば、粒状固形製剤および錠剤が知られている。嚥下機能の未発達な乳幼児には、粒状固形製剤が好ましい。しかし、小学生のように嚥下機能も発達し、さらに味覚がはっきりしてくると、錠剤が好まれる傾向にある。

錠剤は、その大きさが服薬コンプライアンスに大きく影響する。大きすぎ

る場合は、小児が嚥下できず、服薬コンプライアンスが低下する。成人用錠剤は、錠剤径が7.5~8.5mmと小児には大きいため、小児の服薬コンプライアンスの低下が懸念される。

トスフロキサシントシル酸塩を含む小児用製剤として、細粒剤が市販されているが、小児用錠剤は開発されていない。

市販されているトスフロキサシントシル酸塩を含む錠剤の5分後の溶出率は24%である。小児において安定した薬剤吸収を得るためには、細粒剤と同等の速溶出性を示す錠剤の開発が望まれている。

さらに、トスフロキサシントシル酸塩は金属付着性があり、そのものを打錠した場合、原薬が杵に固着するという深刻な打錠障害（スティッキング）が生じる。特に、小児用錠に必要な割線を有する錠剤の安定製造には課題があった。

本発明の課題は、速やかな溶出性を示し、スティッキングなどの打錠障害を起こさず、製造性に優れたトスフロキサシントシル酸塩を含む錠剤を提供することである。

### 課題を解決するための手段

[0005] このような状況下、本発明者らは鋭意研究を行った結果、（1）トスフロキサシントシル酸塩、（2）結合剤、および、（3）酸性アミノ酸を含む錠剤が、速溶出性を示し、かつ打錠障害を起こさず、製造性に優れることを見出し、本発明を完成させた。

本発明は、以下を提供する。

[0006] [1] （1）トスフロキサシントシル酸塩、（2）結合剤、および、（3）酸性アミノ酸、を含む錠剤であって；結合剤が、水溶性ポリビニル系高分子およびゼラチン類から選ばれる一種または二種以上であり、結合剤の含有率が、錠剤質量に対して5%未満である、錠剤。

[2] 酸性アミノ酸が、L-アスパラギン酸である、[1]に記載の錠剤。

[3] 結合剤が、水溶性ポリビニル系高分子である、[1]または[2]

に記載の錠剤。

[4] 水溶性ポリビニル系高分子が、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンから選ばれる一種または二種以上である、[1]～[3]のいずれかーに記載の錠剤。

[5] 水溶性ポリビニル系高分子が、ポリビニルアルコールである、[1]～[3]のいずれかーに記載の錠剤。

[6] 水溶性ポリビニル系高分子の含有率が、錠剤質量に対して0.01～4.5%である、[1]～[5]のいずれかーに記載の錠剤。

[7] さらに崩壊剤を含む、[1]～[6]のいずれかーに記載の錠剤。

[8] 崩壊剤が、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウムおよび部分 $\alpha$ 化デンプンから選ばれる一種または二種以上である、[7]に記載の錠剤。

[0007] 本発明は、さらに以下を提供する。

[A] さらに流動化剤を含む、[1]～[8]のいずれかーに記載の錠剤。

[B] 流動化剤が、含水二酸化ケイ素または軽質無水ケイ酸である、[A]に記載の錠剤。

[C] 結合剤が、ゼラチン類である、[1]または[2]に記載の錠剤。

[D] ゼラチン類が、アルカリ処理ゼラチンである、[C]に記載の錠剤。

[E] ゼラチン類の含有率が、錠剤質量に対して0.1～4%である、[C]または[D]に記載の錠剤。

[0008] [F] (1) トスフロキサシントシル酸塩、(2) 結合剤、および、(3) 酸性アミノ酸、を含む錠剤であって；結合剤が、水溶性ポリビニル系高分子であり；酸性アミノ酸が、L-アスパラギン酸であり；水溶性ポリビニル系高分子の含有率が、錠剤質量に対して0.01～4.5%である、[1]に記載の錠剤。

[G] (1) トスフロキサシントシル酸塩、(2) 結合剤、および、(3) 酸性アミノ酸、を含む錠剤であって；結合剤が、ポリビニルアルコールであり；酸性アミノ酸が、L-アスパラギン酸であり；ポリビニルアルコールの含有率が、錠剤質量に対して0.1～4%である、[1]に記載の錠剤。

### 発明の効果

[0009] 本発明の錠剤は、小児等が服用し易く、速溶出性を示し、スティッキングなどの打錠障害を起こさず、製造性に優れたトスフロキサシントシル酸塩を含む錠剤である。

本発明の錠剤は、用量調節のための割線を有する錠剤とすることもでき、小児等の服薬コンプライアンスの向上した小児用の抗菌剤として有用である。

### 発明を実施するための形態

[0010] 本発明について以下に詳述する。

本明細書中に使用される%は、特に断りのない限り、質量%を意味する。

本明細書中に使用される各成分の含有率は、各成分に該当する物質が複数存在する場合、特に断らない限り、各成分に該当する複数の物質の合計の含有率を意味する。

[0011] 本明細書中に使用される「溶出率」は、特に断りのない限り、第16改正日本薬局方の溶出試験法第2法（パドル法）に従って測定される溶出率を意味する。

本明細書中に使用される「速溶出性」とは、溶出試験開始5分後の溶出率が60%以上であることを意味する。「60%以上」の値は、トスフロキサシントシル酸塩小児用細粒剤から、溶出挙動の類似性の指標であるf2関数を用いて求めた。

さらに、溶出試験開始5分後の溶出率が73%以上であることが、より好ましい。

[0012] <錠剤>

本発明の錠剤は、トスフロキサシントシル酸塩、結合剤および酸性アミノ

酸を含む。

本発明の錠剤とは、素錠およびフィルムコーティング錠を意味する。

フィルムコーティング錠とは、素錠に高分子化合物などのコーティング剤で剤皮を施した錠剤を意味する。

錠剤としては、フィルムコーティング錠が好ましい。

本発明の錠剤は、円形錠の場合、錠剤径が5.0~7.0mmであることが好ましい。

本発明の錠剤を投与する場合、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択できるが、通常、薬効を発揮する量を1日、1回から数回に分割して投与すればよい。通常、トスフロキサシンとして、1日、30~2000mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

#### [0013] <トスフロキサシントシル酸塩>

本発明に使用されるトスフロキサシントシル酸塩は、たとえば、特公昭63-020828号公報に記載の方法により製造することができる。

本発明に使用されるトスフロキサシントシル酸塩は、水和物、溶媒和物および種々の形状の結晶ならびに非晶質固体を包含する。

本発明に使用されるトスフロキサシントシル酸塩は、水和物であることが好ましい。

トスフロキサシントシル酸塩の含有率は、錠剤質量に対して70%以下であることが好ましく、40~60%であることがより好ましい。

#### [0014] <結合剤>

本発明に使用される結合剤としては、水溶性ポリビニル系高分子およびゼラチン類から選ばれる一種または二種以上が挙げられ、水溶性ポリビニル系高分子が好ましい。

結合剤の含有率は、5%未満であればよい。

水溶性ポリビニル系高分子としては、たとえば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーから選ばれる一種または二種以上が挙げられ、ポリ

ビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンが好ましく、ポリビニルアルコールがより好ましい。

ポリビニルアルコールとしては、完全けん化ポリビニルアルコールおよび部分けん化ポリビニルアルコールが挙げられ、部分けん化ポリビニルアルコールが好ましい。

水溶性ポリビニル系高分子の含有率は、錠剤質量に対して0.01~4.5%が好ましく、0.05~4%がより好ましく、0.1~3%がさらに好ましい。

[0015] ゼラチン類としては、アルカリ処理ゼラチンおよび酸処理ゼラチンから選ばれる一種または二種が挙げられ、アルカリ処理ゼラチンが好ましい。

ゼラチン類の含有率は、錠剤質量に対して0.1~4%が好ましく、0.3~4%がより好ましく、0.5~2%がさらに好ましい。

[0016] <酸性アミノ酸>

本発明に使用される酸性アミノ酸とは、分子内に二つ以上のカルボキシル基を有するアミノ酸を意味する。

本発明に使用される酸性アミノ酸としては、たとえば、アスパラギン酸およびグルタミン酸から選ばれる一種または二種が挙げられる。好ましい酸性アミノ酸としては、アスパラギン酸が挙げられ、L-アスパラギン酸がより好ましい。

酸性アミノ酸の含有率は、錠剤質量に対して5~50%が好ましく、5~30%がより好ましく、10~20%がさらに好ましい。

[0017] <崩壊剤>

本発明の錠剤は、さらに崩壊剤を含むことが好ましい。

本発明に使用される崩壊剤としては、たとえば、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウムおよび部分 $\alpha$ 化デンプンなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

好ましい崩壊剤としては、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロ

スポビドンおよびカルボキシメチルスターチナトリウムから選ばれる一種または二種以上が挙げられ、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスビドンおよびカルボキシメチルスターチナトリウムから選ばれる一種または二種以上がより好ましく、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスビドンを組み合わせることが、さらに好ましい。

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとは、セルロースの低置換度ヒドロキシプロピルエーテルであり、本品を乾燥したものは定量するとき、ヒドロキシプロポキシ基( $-OC_3H_6OH$ : 75.09) 5.0~16.0%を含む。

崩壊剤の含有率は、錠剤質量に対して5~50%が好ましく、5~30%がより好ましく、8~15%がさらに好ましい。

[0018] <流動化剤>

本発明の錠剤は、さらに流動化剤を含むことが好ましい。

流動化剤としては、たとえば、合成ケイ酸アルミニウム、含水二酸化ケイ素および軽質無水ケイ酸などから選ばれる一種または二種以上が挙げられ、含水二酸化ケイ素および軽質無水ケイ酸から選ばれる一種または二種が好ましく、軽質無水ケイ酸がより好ましい。

[0019] <添加物>

本発明の錠剤には、本発明の効果を害さない範囲で、通常、薬剤に用いられる添加物を使用することができる。

添加物としては、賦形剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、着香剤、界面活性剤、可塑剤およびコーティング剤などが挙げられる。

賦形剤としては、たとえば、エリスリトール、マンニトール、キシリトールおよびソルビトールなどの糖アルコール類；白糖、粉糖、乳糖およびブドウ糖などの糖類； $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル $\beta$ -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル $\beta$ -シクロデキストリンナトリウムなどのシクロデキストリン類；結晶セルロースおよび微結晶セルロースなどのセルロース類；トウモロコシデンプン、バレイショデンプンおよび $\alpha$ 化デンプンなどのでんぷ



ん類；マロン酸およびフマル酸などのジカルボン酸；グリコール酸、グルコン酸、酒石酸、リンゴ酸およびクエン酸などのオキシカルボン酸；ならびにアスコルビン酸などの炭素数2～6の有機酸などから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。好ましい賦形剤としては、糖アルコール類が挙げられ、エリスリトールがより好ましい。賦形剤の使用量は特に限定されず、剤型に応じた量を使用すればよい。

[0020] 滑沢剤としては、たとえば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルクおよびシヨ糖脂肪酸エステルなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

甘味剤としては、たとえば、アスパルテーム、サッカリン、ステビア、スクラロース、ソーマチンおよびアセスルファムカリウムなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

着色剤としては、たとえば、二酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、食用赤色102号、食用黄色4号および食用黄色5号などから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

着香剤としては、たとえば、オレンジ油、レモン油、ハッカ油およびパイニンオイルなどの精油；オレンジエッセンスおよびペパーミントエッセンスなどのエッセンス；チェリーフレーバー、バニラフレーバーおよびフルーツフレーバーなどのフレーバー；アップルミクロン、バナナミクロン、ピーチミクロン、ストロベリーミクロンおよびオレンジミクロンなどの粉末香料；バニリン；ならびにエチルバニリンなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

界面活性剤としては、たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ポリソルベートおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油から選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

可塑剤としては、たとえば、クエン酸トリエチル、フタル酸ジブチル、マクロゴール（ポリエチレングリコール）、トリアセチン、グリセロールモノカプリルカプレート、レシチンおよびプロピレングリコールなどから選ばれ

る一種または二種以上が挙げられる。

[0021] コーティング剤としては、たとえば、高分子化合物、可塑剤、着色剤、滑沢剤および光沢化剤などから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

高分子化合物としては、たとえば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体およびポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマーなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

コーティング剤として使用される滑沢剤としては、たとえば、タルクなどが挙げられる。

光沢化剤としては、たとえば、カルナウバロウ、サラシミツロウおよびミツロウなどから選ばれる一種または二種以上が挙げられる。

高分子化合物、可塑剤、着色剤、滑沢剤および光沢化剤の使用量は、特に限定されず、目的に応じて必要な量を適宜配合すればよい。

これらの添加物は、いずれか一種または二種以上を組み合わせることでよく、添加量も特に限定されず、剤型に応じた量を添加すればよい。

[0022] 本発明の好ましい錠剤は、（１）トスフロキサシントシル酸塩、（２）結合剤、および、（３）酸性アミノ酸、を含む錠剤であって；結合剤が、水溶性ポリビニル系高分子であり；酸性アミノ酸が、Ｌ-アスパラギン酸であり；水溶性ポリビニル系高分子の含有率が、錠剤質量に対して0.01~4.5%である、錠剤である。

好ましい水溶性ポリビニル系高分子は、前記と同様である。

[0023] 本発明のさらに好ましい錠剤は、（１）トスフロキサシントシル酸塩、（２）結合剤、および、（３）酸性アミノ酸、を含む錠剤であって；結合剤が、ポリビニルアルコールであり；酸性アミノ酸が、Ｌ-アスパラギン酸であり；ポリビニルアルコールの含有率が、錠剤質量に対して0.1~4%である、錠剤である。

好ましいポリビニルアルコールは、前記と同様である。

[0024] 別の態様として、本発明の好ましい錠剤は、(1) トスフロキサシントシル酸塩、(2) 結合剤、(3) 酸性アミノ酸、(4) 崩壊剤、および、(5) 流動化剤、を含む錠剤であって；結合剤が、水溶性ポリビニル系高分子およびゼラチン類から選ばれる一種または二種以上であり；酸性アミノ酸が、L-アスパラギン酸であり；崩壊剤が、クロスポピドンおよび／またはカルボキシメチルスターチナトリウムを含む一種または二種以上であり；流動化剤が、含水二酸化ケイ素または軽質無水ケイ酸であり；結合剤の含有率が、錠剤質量に対して0.1~3%である、錠剤である。

[0025] <製造方法>

本発明の錠剤は、たとえば、トスフロキサシントシル酸塩に水溶性ポリビニル系高分子またはゼラチン類から選ばれる一種または二種以上の結合剤および酸性アミノ酸を添加し、さらに必要に応じて賦形剤、流動化剤、崩壊剤および／または甘味剤を添加し、湿式造粒法または乾式造粒法により造粒末を製造する。次いで、必要に応じて、賦形剤、流動化剤、崩壊剤および／または滑沢剤などを造粒末に加え、打錠用混合末とし、打錠することにより製造することができる。さらに常法により、フィルムコーティング錠を製造することができる。

[0026] 本発明の造粒末の製造方法において好ましい造粒方法としては、湿式造粒法が挙げられる。

湿式造粒法としては、たとえば、流動層造粒法、転動流動造粒法、遠心転動造粒法、混合攪拌造粒法、高速混合攪拌造粒法、転動造粒法、湿式破砕造粒法および押出造粒法などが挙げられる。好ましい湿式造粒法としては、流動層造粒法、転動流動造粒法、高速混合攪拌造粒法および湿式破砕造粒法が挙げられ、流動層造粒法および転動流動造粒法がより好ましい。

[0027] 次に、本発明の錠剤の有用性を試験例、実施例および比較例で説明するが、本発明はこれらにより、限定されるものではない。

各試験例において各略号は、以下の意味を有する。

HPC：ヒドロキシプロピルセルロース

H P M C : ヒドロキシプロピルメチルセルロース

L - H P C : 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

P E G : ポリエチレングリコール

P V A : ポリビニルアルコール

T F L X : トスフロキサシン

トスフロキサシントシル酸塩として、トスフロキサシントシル酸塩水和物を用いた。

カルボキシメチルスターチNa:カルボキシメチルスターチナトリウム

クロスカルメロースNa:クロスカルメロースナトリウム

ステアリン酸Mg:ステアリン酸マグネシウム

[0028] 特に断らない限り、各成分は、以下のものを使用した。

$\alpha$ 化デンプン : SWELSTAR WB-1 (旭化成ケミカルズ)

L-アスパラギン酸 : L-アスパラギン酸 (協和発酵バイオ)

エリスリトール : エリスリトールT微粉 (三菱化学フーズ)

カルボキシメチルスターチナトリウム : Primojel (DMV)

カルメロース : NS-300 (五徳薬品)

含水二酸化ケイ素 : カープレックス #80 (DSL, ジャパン)

クロスカルメロースナトリウム : キッコレート (旭化成ケミカルズ)

クロスポビドン : ポリプラスドンXL-10 (ISP)

軽質無水ケイ酸 : アエロジル200 (日本アエロジル)

スクラロース : スクラロース (P) (三栄源エフ・エフ・アイ)

ステアリン酸マグネシウム : ステアリン酸マグネシウム 植物性 (太平化学産業)

ゼラチン : ゼラチン#150 (新田ゼラチン)

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース : L-HPC LH-21 (信越化学工業)

ヒドロキシプロピルセルロース : HPC-SL (日本曹達)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース : TC-5E (信越化学工業)

ポリビニルアルコール (部分けん化物) : EG-05PW (日本合成化学工業)

ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー：  
コリコートIR（BASF）

ポリビニルピロリドン：K29/32（ISP）

[0029] 特に断らない限り、各装置は、以下のものを使用した。錠剤は、硬度が50～70Nになるように打錠した。

打錠機：タブフレックスTAB10（岡田精工）

転動流動造粒乾燥機：マルチプレックスMP-01（パウレック）

[0030] 試験例 1

試験製剤として、実施例 1～25 および比較例 1～5 の素錠を用いた。

（1）製剤の溶出試験

溶出性の基準値は、速溶出性の小児用細粒剤と類似の溶出性となるような、溶出試験開始5分後の溶出率を、溶出挙動の類似性の指標であるf2関数から求め、溶出試験開始5分後の溶出率 $\geq 60\%$ を基準として設定した。

溶出試験は、第16改正日本薬局方の溶出試験法第2法（パドル法）によって行った。各試験製剤1錠を、水900mLに添加し、毎分50回転で攪拌した。溶出試験開始5分後に自動サンプリング装置により溶出液を採取し、孔径35 $\mu\text{m}$ のフィルターでろ過した。紫外可視吸光度測定法＜日本薬局方一般試験法2.24＞に従い、トスフロキサシントシル酸塩の濃度を測定した。

[0031] （2）製剤の打錠性

打錠時のスティッキングの有無を評価した。

素錠の割線および刻印面の肉眼観察により、スティッキングの有無を評価した。

結果を以下に示す。

[0032]

[表1]

		実施例	実施例	実施例	実施例	比較例	比較例	比較例
		1	2	3	4	1	2	3
	TFLXトシル酸塩	(%)	50	50	50	50	50	50
	L-アスパラギン酸	(%)	15	15	15	15	15	15
	エリスリトール	(%)	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5	16.5
	L-HPC	(%)	6	6	6	6	6	6
	クロスポビドン	(%)	4	4	4	4	4	4
	軽質無水ケイ酸	(%)	4	4	4	4	4	4
造粒	PVA	(%)	1	-	-	-	-	-
末内	ポリビニルピロリドン	(%)	-	1	-	-	-	-
	PVA・PEGグラフトコポリマー	(%)	-	-	1	-	-	-
	ゼラチン	(%)	-	-	-	1	-	-
	HPC	(%)	-	-	-	-	1	-
	HPMC	(%)	-	-	-	-	-	1
	$\alpha$ 化デンプン	(%)	-	-	-	-	-	1
	スクラロース	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
造粒	軽質無水ケイ酸	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
末外	ステアリン酸Mg	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	合計	(%)	100	100	100	100	100	100
	素錠質量	(mg)	120	120	120	120	120	120
	5分後溶出率	(%)	81	82	79	75	82	80
	sticking	(%)	無	無	無	無	有	有

[0033] 表1に結合剤の種類を変えた錠剤の処方、5分後溶出率およびスティッキングの有無を示す。

結合剤として水溶性ポリビニル系高分子である、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンもしくはポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（PVA・PEGグラフトコポリマー）またはゼラチンを含む実施例1～4の錠剤は、5分後溶出率が75～82%と速溶出性を示し、かつスティッキングの無い、割線および刻印が鮮明な錠剤であった。

一方、比較例1および2に示すように、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む比較例1および2の錠剤は、5分後溶出率がそれぞれ82%および80%と速溶出性を示したが、スティッキングの発生により割線および刻印が不鮮明な錠剤であった。また、結合剤として $\alpha$ 化デンプンを含む比較例3の錠剤は、5分後溶出率が5%と速溶出性を示さず、かつスティッキングの発生により割線および刻印が不鮮明な素錠であった。結合剤として水溶性ポリビニル系高分子を含む錠剤は溶出性および製造性に優れたものであった。

[0034] [表2]

		比較例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	実施例		
		5	5	6	7	8	9	10		
造粒 末内	TFLXトシル酸塩	(%)	50	50	50	50	51.3	50.7	50.2	
	L-アスパラギン酸	(%)	15	15	15	15	15.4	15.2	15.1	
	エリスリトール	(%)	17.5	17.4	17.3	17	17.1	16.9	16.7	
	L-HPC	(%)	6	6	6	6	10.3	10.1	10	
	クロスボビドン	(%)	4	4	4	4	-	-	-	
	含水二酸化ケイ素	(%)	-	-	-	-	2.1	2	2	
	軽質無水ケイ酸	(%)	4	4	4	4	-	-	-	
	PVA	(%)	-	0.1	0.2	0.5	2	3	3.9	
	ポリビニルピロリドン	(%)	-	-	-	-	-	-	-	
	PVA・PEGグラフトコポリマー	(%)	-	-	-	-	-	-	-	
	スクラロース	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	-	-	-	
	造粒 末外	軽質無水ケイ酸	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	-	-	-
		ステアリン酸Mg	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2	2	2
	合計	(%)	100	100	100	100	100	100	100	
	素錠質量	(mg)	120	120	120	120	117	118	120	
	5分後溶出率	(%)	82	82	80	84	71	67	63	
	sticking	(%)	有	無	無	無	無	無	無	

[0035] [表3]

		実施例	実施例	実施例	比較例		
		11	12	13	4		
造粒 末内	TFLXトシル酸塩	(%)	50	50	50	50	
	L-アスパラギン酸	(%)	15	15	15	15	
	エリスリトール	(%)	15.5	14.5	13.5	12.5	
	L-HPC	(%)	6	6	6	6	
	クロスボビドン	(%)	4	4	4	4	
	含水二酸化ケイ素	(%)	0	0	-	0	
	軽質無水ケイ酸	(%)	4	4	4	4	
	PVA	(%)	2	3	4	5	
	ポリビニルピロリドン	(%)	-	-	-	-	
	PVA・PEGグラフトコポリマー	(%)	-	-	-	-	
	スクラロース	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5	
	造粒 末外	軽質無水ケイ酸	(%)	0.5	0.5	0.5	0.5
		ステアリン酸Mg	(%)	2.5	2.5	2.5	2.5
	合計	(%)	100	100	100	100	
	素錠質量	(mg)	120	120	120	120	
	5分後溶出率	(%)	83	78	64	36	
	sticking	(%)	無	無	無	無	

[0036]

[表4]

		実施例	実施例	実施例	実施例		
		2	14	3	15		
造粒 末内	TFLXトシル酸塩	(%)	50	51.3	50	51.3	
	L-アスパラギン酸	(%)	15	15.4	15	15.4	
	エリスリトール	(%)	16.5	17.1	16.5	17.1	
	L-HPC	(%)	6	10.3	6	10.3	
	クロスポビドン	(%)	4	-	4	-	
	含水二酸化ケイ素	(%)	-	2.1	-	2.1	
	軽質無水ケイ酸	(%)	4	-	4	-	
	PVA	(%)	-	-	-	-	
	ポリビニルピロリドン	(%)	1	2	-	-	
	PVA・PEGグラフトコポリマー	(%)	-	-	1	2	
	スクラロース	(%)	0.5	-	0.5	-	
	造粒 末外	軽質無水ケイ酸	(%)	0.5	-	0.5	-
		ステアリン酸Mg	(%)	2.5	2	2.5	2
	合計	(%)	100	100	100	100	
	素錠質量	(mg)	120	117	120	117	
	5分後溶出率	(%)	82	63	79	66	
	sticking	(%)	無	無	無	無	

[0037] 表2、3および4に、使用する結合剤の量を変えた錠剤の処方、5分後溶出率およびスティッキングの有無を示す。

結合剤としてポリビニルアルコールを含む実施例5～13の錠剤は、結合剤の量が0.1～4%に変化しても、5分後溶出率は63～84%と速溶出性を示し、かつスティッキングが無く、割線および刻印が鮮明な錠剤であった。通常、打錠用顆粒を製造する際、結合剤は3%前後添加するが、ポリビニルアルコールの場合、非常に少ない添加量でも速溶出性および製造性において優れた効果がみられた。

なお、結合剤を添加しなかった比較例5の錠剤は、5分後溶出率が82%と速溶出性を示したが、スティッキングの発生により割線および刻印が不鮮明な錠剤しか得られなかった。

また、結合剤としてポリビニルピロリドンを含む実施例2および14の錠剤ならびに結合剤としてポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー（PVA・PEGグラフトコポリマー）を含む実施例3および15の錠剤は、共に結合剤の量が1%および2%に変化しても速溶出性を示し、かつスティッキングが無く、割線および刻印が鮮明な錠剤であった。



[0038] [表5]

		実施例	実施例	実施例
		16	4	17
	TFLXトシル酸塩	(%) 50	50	50
	L-アスパラギン酸	(%) 15	15	15
	エリスリトール	(%) 17	16.5	15.5
造粒	L-HPC	(%) 6	6	6
末内	クロスボビドン	(%) 4	4	4
	軽質無水ケイ酸	(%) 4	4	4
	ゼラチン	(%) 0.5	1	2
	スクラロース	(%) 0.5	0.5	0.5
造粒	軽質無水ケイ酸	(%) 0.5	0.5	0.5
末外	ステアリン酸Mg	(%) 2.5	2.5	2.5
	合計	(%) 100	100	100
	素錠質量	(mg) 120	120	120
	5分後溶出率	(%) 79	75	77
	sticking	(%) 無	無	無

[0039] 表5に結合剤として使用するゼラチンの量を変えた錠剤の処方、5分後溶出率およびスティッキングの有無を示す。

ゼラチンの量が0.5~2%である実施例4、16および17の錠剤は、5分後溶出率が75~79%と速溶出性を示し、かつスティッキングが無く、割線および刻印が鮮明な錠剤であった。

[0040] [表6]

		実施例	実施例	実施例	実施例	実施例	
		18	19	20	21	22	23
	TFLXトシル酸塩	(%) 50	50	50	50	50	50
	L-アスパラギン酸	(%) 15	15	15	15	15	15
	エリスリトール	(%) 16	16	16	16	16	16
	L-HPC	(%) 5	-	5	10	-	-
	クロスボビドン	(%) -	5	5	-	-	-
造粒	カルメロース	(%) 5	5	-	-	-	-
末内	クロスカルメロースNa	(%) -	-	-	-	10	-
	カルボキシメチルスターチNa	(%) -	-	-	-	-	10
	含水二酸化ケイ素	(%) -	-	-	-	-	-
	軽質無水ケイ酸	(%) 5	5	5	5	5	5
	PVA	(%) 1	1	1	1	1	1
	スクラロース	(%) -	-	-	-	-	-
造粒	軽質無水ケイ酸	(%) -	-	-	-	-	-
末外	ステアリン酸Mg	(%) 3	3	3	3	3	3
	合計	(%) 100	100	100	100	100	100
	素錠質量	(mg) 120	120	120	120	120	120
	5分後溶出率	(%) 69	77	78	62	69	80
	sticking	(%) 無	無	無	無	無	無

[0041] 表6に結合剤としてポリビニルアルコールを使用し、崩壊剤を種々変えた錠剤の処方、5分後溶出率およびスティッキングの有無を示す。

実施例18～23の錠剤は、5分後溶出率が62～80%と速溶出性を示し、かつスティッキングが無く、割線および刻印が鮮明な錠剤であった。本発明の錠剤は崩壊剤の種類および組み合わせによらず、速溶出性と製造性に優れたものであった。

[0042] [表7]

		実施例	
		24	25
	TFLXトシル酸塩	(%) 50.2	50.2
	L-アスパラギン酸	(%) 15.1	15.1
	エリスリトール	(%) 21.7	16.7
造粒 末内	クロスボビドン	(%) 5	5
	カルメロース	(%) 5	5
	含水二酸化ケイ素	(%) -	5
	軽質無水ケイ酸	(%) -	-
	PVA	(%) 1	1
	スクラロース	(%) -	-
造粒 末外	軽質無水ケイ酸	(%) -	-
	ステアリン酸Mg	(%) 2	2
	合計	(%) 100	100
	素錠質量	(mg) 120	120
	5分後溶出率	(%) 62	74
	sticking	(%) 無	無

[0043] 表7に結合剤としてポリビニルアルコールを使用し、流動化剤の種類または量を変えた錠剤の処方、5分後溶出率およびスティッキングの有無を示す。

流動化剤を含まない実施例24の錠剤および流動化剤として含水二酸化ケイ素を含む実施例25の錠剤は、5分後溶出率が62%および74%と速溶出性を示し、かつスティッキングが無く、割線および刻印が鮮明な素錠であった。

流動化剤を含む製剤は、含まない製剤よりも優れた速溶出性を示したことから、流動化剤を含むことがより好ましい。

[0044] 実施例1

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エ

リスリトール33.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0045] 実施例 2

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール33.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ポリビニルピロリドン水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0046] 実施例 3

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール33.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒

末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0047] 実施例 4

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール33.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ゼラチン水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0048] 実施例 5

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール34.8g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、0.1%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

## [0049] 実施例 6

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール34.6g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、0.2%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

## [0050] 実施例 7

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール34.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、0.5%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

## [0051] 実施例 8

トスフロキサシントシル酸塩水和物7.50g、L-アスパラギン酸2.25g、エリスリトール2.50g、含水二酸化ケイ素0.30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1.50gおよびポリビニルアルコール（部分けん化物）0.29gを秤取

し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、混合した。その末を乳鉢に入れ、水を添加しながら造粒し、目開き850 $\mu$ mの篩で整粒後乾燥し、さらに、目開き500 $\mu$ mの篩で整粒して造粒末を得た。この造粒末に2%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり117mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0052] 実施例 9

トスフロキサシントシル酸塩水和物7.50g、L-アスパラギン酸2.25g、エリスリトール2.50g、含水二酸化ケイ素0.30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1.50gおよびポリビニルアルコール（部分けん化物）0.44gを秤取りし、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、混合した。その末を乳鉢に入れ、水を添加しながら造粒し、目開き850 $\mu$ mの篩で整粒後乾燥し、さらに、目開き500 $\mu$ mの篩で整粒して造粒末を得た。この造粒末に2%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり118mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0053] 実施例 10

トスフロキサシントシル酸塩水和物7.50g、L-アスパラギン酸2.25g、エリスリトール2.50g、含水二酸化ケイ素0.30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1.50gおよびポリビニルアルコール（部分けん化物）0.59gを秤取りし、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、混合した。その末を乳鉢に入れ、水を添加しながら造粒し、目開き850 $\mu$ mの篩で整粒後乾燥し、さらに、目開き500 $\mu$ mの篩で整粒して造粒末を得た。この造粒末に2%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0054] 実施例 11

トスフロキサシントシル酸塩水和物7.50g、L-アスパラギン酸2.25g、エ

リスリトール2.33g、軽質無水ケイ酸0.6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.9g、クロスポビドン0.6g、ポリビニルアルコール（部分けん化物）0.3gおよびスクラロース0.075gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、混合した。その末を乳鉢に入れ、水を添加しながら造粒し、目開き850 $\mu$ mの篩で整粒後乾燥し、さらに、目開き500 $\mu$ mの篩で整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸および2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0055] 実施例 1 2

トスフロキサシントシル酸塩水和物7.50g、L-アスパラギン酸2.25g、エリスリトール2.18g、軽質無水ケイ酸0.6g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.9g、クロスポビドン0.6g、ポリビニルアルコール（部分けん化物）0.45gおよびスクラロース0.075gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、混合した。その末を乳鉢に入れ、水を添加しながら造粒し、目開き850 $\mu$ mの篩で整粒後乾燥し、さらに、目開き500 $\mu$ mの篩で整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸および2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0056] 実施例 1 3

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール27.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、4%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対し

て2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0057] 実施例 1 4

トスフロキサシントシル酸塩水和物7.50g、L-アスパラギン酸2.25g、エリスリトール2.50g、含水二酸化ケイ素0.30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1.50g、ポリビニルピロリドン0.29gを秤取し、目開き500 $\mu\text{m}$ の篩で篩過後、混合した。その末を乳鉢に入れ、水を添加しながら造粒し、目開き850 $\mu\text{m}$ の篩で整粒後乾燥し、さらに、目開き500 $\mu\text{m}$ の篩で整粒して造粒末を得た。この造粒末に2%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き500 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり117mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0058] 実施例 1 5

トスフロキサシントシル酸塩水和物7.50g、L-アスパラギン酸2.25g、エリスリトール2.50g、含水二酸化ケイ素0.30g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1.50g、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー0.29gを秤取し、目開き500 $\mu\text{m}$ の篩で篩過後、混合した。その末を乳鉢に入れ、水を添加しながら造粒し、目開き850 $\mu\text{m}$ の篩で整粒後乾燥し、さらに、目開き500 $\mu\text{m}$ の篩で整粒して造粒末を得た。この造粒末に2%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き500 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり117mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0059] 実施例 1 6

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール34.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスボイドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開



き500 $\mu\text{m}$ の篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、0.5%ゼラチン水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0060] 実施例 17

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール31.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu\text{m}$ の篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、2%ゼラチン水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

#### [0061] 実施例 18

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール32.0g、軽質無水ケイ酸10.0g、カルメロース10.0gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10.0gを秤取し、目開き500 $\mu\text{m}$ の篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、0.67%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液300.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して3.0%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

## [0062] 実施例 19

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール32.0g、軽質無水ケイ酸10.0g、カルメロース10.0gおよびクロスポビドン10.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、0.67%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液300.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して3.0%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

## [0063] 実施例 20

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール32.0g、軽質無水ケイ酸10.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース10.0gおよびクロスポビドン10.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、0.67%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液300.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して3.0%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

## [0064] 実施例 21

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール32.0g、軽質無水ケイ酸10.0gおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロース20.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して3.0%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで

基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0065] 実施例 2 2

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール32.0g、軽質無水ケイ酸10.0gおよびクロスカルメロースナトリウム20.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して3.0%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0066] 実施例 2 3

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール32.0g、軽質無水ケイ酸10.0gおよびカルボキシメチルスターチナトリウム20.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して3.0%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0067] 実施例 2 4

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール43.3g、カルメロース10.0gおよびクロスポビドン10.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して2.0

%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0068] 実施例 2 5

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール33.3g、含水二酸化ケイ素10.0g、カルメロース10.0gおよびクロスポビドン10.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して2.0%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0069] 実施例 2 6

実施例 5 の素錠に、錠剤コーティング機（DRC-200、パウレック製）にて、コーティング剤（OPADRY 00F440000、日本カラコン合同会社：ヒプロメロース2910 71.500%、マクロゴール6000 14.166%、タルク7.167%、酸化チタン7.067%、三二酸化鉄 0.100%を水に分散したもの）を1錠あたり4mgの割合でコーティングし、1錠あたり124mgのフィルムコーティング錠を得た。

[0070] 実施例 2 7

実施例 6 の素錠に、実施例 2 6 と同様にコーティングし、1錠あたり124mgのフィルムコーティング錠を得た。

[0071] 実施例 2 8

実施例 7 の素錠に、実施例 2 6 と同様にコーティングし、1錠あたり124mgのフィルムコーティング錠を得た。

[0072] 実施例 2 9

実施例 1 の素錠に、実施例 2 6 と同様にコーティングし、1錠あたり124mg

のフィルムコーティング錠を得た。

[0073] 実施例 30

実施例 13 の素錠に、実施例 26 と同様にコーティングし、1錠あたり124mg のフィルムコーティング錠を得た。

[0074] 比較例 1

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール33.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0075] 比較例 2

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール33.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0076] 比較例 3

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール33.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、1% $\alpha$ 化デンプン水溶液200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0077] 比較例 4

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール25.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、5%ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液200gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu$ mの篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu$ mの篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0078] 比較例 5

トスフロキサシントシル酸塩水和物100.0g、L-アスパラギン酸30.0g、エリスリトール35.0g、軽質無水ケイ酸8.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース12.0g、クロスポビドン8.0gおよびスクラロース1.0gを秤取し、目開き500 $\mu$ mの篩で篩過後、転動流動造粒乾燥機に仕込み、混合した。その後、水200.0gを噴霧して造粒し、乾燥および整粒して造粒末を得た。この造粒末

に素錠質量に対して0.5%相当量の軽質無水ケイ酸を目開き500 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、また素錠質量に対して2.5%相当量のステアリン酸マグネシウムを目開き180 $\mu\text{m}$ の篩を通して加え、混合し打錠末を得た。この打錠末を、錠剤径6.5mmで基石面の杵を用い、打錠機で圧縮成型し、1錠あたり120mgの割線および刻印を有する円形の素錠を得た。

[0079] 本発明の錠剤は、小児等の服薬コンプライアンスを向上した小児用の抗菌剤として有用である。

## 請求の範囲

- [請求項1] (1) トスフロキサシントシル酸塩、(2) 結合剤、および、(3) 酸性アミノ酸、を含む錠剤であって；  
結合剤が、水溶性ポリビニル系高分子およびゼラチン類から選ばれる一種または二種以上であり、結合剤の含有率が、錠剤質量に対して5%未満である、錠剤。
- [請求項2] 酸性アミノ酸が、L-アスパラギン酸である、請求項1に記載の錠剤。
- [請求項3] 結合剤が、水溶性ポリビニル系高分子である、請求項1または2に記載の錠剤。
- [請求項4] 水溶性ポリビニル系高分子が、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンから選ばれる一種または二種以上である、請求項1～3のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項5] 水溶性ポリビニル系高分子が、ポリビニルアルコールである、請求項1～3のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項6] 水溶性ポリビニル系高分子の含有率が、錠剤質量に対して0.01～4.5%である、請求項1～5のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項7] さらに崩壊剤を含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の錠剤。
- [請求項8] 崩壊剤が、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチナトリウムおよび部分 $\alpha$ 化デンプンから選ばれる一種または二種以上である、請求項7に記載の錠剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/016681

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K31/4375(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/42(2017.01)i, A61P31/04(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/4375, A61K9/20, A61K47/18, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/42, A61P31/04 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 1996-2017 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 62-72616 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 03 April 1987 (03.04.1987), page 2, upper right column, 5th paragraph to lower left column, 1st paragraph; preparation example 10 (Family: none)	1-8
Y	supervised by Katsuhide TERADA, Formulation Design and Physicochemical Characterization for Pharmaceutical Excipients, 1st print, CMC Publishing Co., Ltd., 2016.01, page 6, 3rd paragraph, fig. 2	1-8
Y	JP 2009-269874 A (Daido Chemical Corp.), 19 November 2009 (19.11.2009), test example 5 (Family: none)	1-8
<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 07 June 2017 (07.06.17)		Date of mailing of the international search report 20 June 2017 (20.06.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/016681

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

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2010-13402 A (NOF Corp.), 21 January 2010 (21.01.2010), table 2 (Family: none)	1-8
Y	JP 2013-147470 A (Nipro Corp.), 01 August 2013 (01.08.2013), claims 3 to 6 (Family: none)	8
P, Y	CN 106176646 A (ZHUHAI TONGYUAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 07 December 2016 (07.12.2016), claims 1 to 5; examples 4 to 6 (Family: none)	1-8
A	JP 2013-231090 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 14 November 2013 (14.11.2013), (Family: none)	1-8
A	JP 2007-269783 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 18 October 2007 (18.10.2007), (Family: none)	1-8
A	JP 2008-150364 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 03 July 2008 (03.07.2008), (Family: none)	1-8
A	JP 2007-510001 A (Bayer Healthcare AG.), 19 April 2007 (19.04.2007), & US 2007/0196466 A1 & WO 2005/044271 A1 & EP 1682144 A1 & KR 10-2006-0109910 A & CN 1972687 A	1-8
A	JP 2011-26312 A (Kowa Co., Ltd.), 10 February 2011 (10.02.2011), (Family: none)	1-8
A	JP 2009-89982 A (Ohara Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 April 2009 (30.04.2009), (Family: none)	1-8

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/4375(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/42(2017.01)i, A61P31/04(2006.01)i</p>			
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/4375, A61K9/20, A61K47/18, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/42, A61P31/04</p>			
<p>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</p> <p>日本国実用新案公報 1922-1996年                  日本国公開実用新案公報 1971-2017年                  日本国実用新案登録公報 1996-2017年                  日本国登録実用新案公報 1994-2017年</p>			
<p>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)</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			
<p>C. 関連すると認められる文献</p>			
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 請求項の番号	
Y	JP 62-72616 A (富山化学工業株式会社) 1987.04.03, 第2頁右上欄第5段落-左下欄第1段落, 製造例10 (ファミリーなし)	1-8	
Y	寺田勝英監修, 医薬品添加剤の処方設計と物性評価, 第1刷, 株式会社シーエムシー出版, 2016.01, 第6頁第3段落, 図2	1-8	
Y	JP 2009-269874 A (大岡化成工業株式会社) 2009.11.19, 試験例5 (ファミリーなし)	1-8	
<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。	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>07.06.2017</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>20.06.2017</p>	
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>高橋 樹理</p>	<p>4 C</p> <p>4 4 9 8</p>
		<p>電話番号 03-3581-1101</p>	<p>内線 3452</p>

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 請求項の番号
Y	JP 2010-13402 A (日油株式会社) 2010. 01. 21, 表 2 (ファミリーなし)	1-8
Y	JP 2013-147470 A (ニプロ株式会社) 2013. 08. 01, 請求項 3-6 (ファミリーなし)	8
P, Y	CN 106176646 A (ZHUHAI TONGYUAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016. 12. 07, 請求項 1-5, 実施例 4-6 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2013-231090 A (富山化学工業株式会社) 2013. 11. 14, (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2007-269783 A (富山化学工業株式会社) 2007. 10. 18, (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2008-150364 A (第一三共株式会社) 2008. 07. 03, (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2007-510001 A (バイエル・ヘルスケア・アクチェンゲゼルシャ フト) 2007. 04. 19, & US 2007/0196466 A1 & WO 2005/044271 A1 & EP 1682144 A1 & KR 10-2006-0109910 A & CN 1972687 A	1-8
A	JP 2011-26312 A (興和株式会社) 2011. 02. 10, (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2009-89982 A (大原薬品工業株式会社) 2009. 04. 30, (ファミリーなし)	1-8