

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年12月18日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/103713 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 47/12, 9/20, 31/4515, 47/26, 47/32, 47/38, A61P 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/07184
- (22) 国際出願日: 2003年6月6日 (06.06.2003)
- (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2002-168273 2002年6月10日 (10.06.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8524 大阪府 大阪市 中央区 道修町 2丁目 6番 8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): 小笠原 一克 (OGASAWARA, Kazuyoshi) [JP/JP]; 〒636-0144 奈良県 生駒郡 斑鳩町 稲葉西 2丁目 9番 19号 Nara (JP). 十川 清己 (SOGO, Kiyomi) [JP/JP]; 〒553-0001 大阪府 大阪市 福島区 海老江 1丁目 7番 19号 Osaka (JP). 山村 直 (YAMAMURA, Tadashi) [JP/JP]; 〒673-0841 兵庫県 明石市 太寺天王町 2 8 3 5番地の 2 7 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区 城見 1丁目 3番 7号 I MPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (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: RAPIDLY DISINTEGRATING TABLET AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 速崩壊性錠剤及びその製造方法

(57) Abstract: An intraoral rapidly disintegrating tablet of reduced size, comprising D-mannitol of 31 to 80 μ m average particle diameter, an active ingredient, a disintegrator and 0.01 to 0.5 wt.% of stearic acid or a metal stearate, which intraoral rapidly disintegrating tablet has satisfactory strength, would not break down during handling thereof, realizes desirable disintegration in the mouth and ensures pleasant feeling after administration; and a process for producing an intraoral rapidly disintegrating tablet containing 0.01 to 0.5 wt.% of stearic acid or a metal stearate, characterized in that tablets are continuously formed by an external lubrication tableting process wherein stearic acid or a metal stearate as a lubricant is sprayed so as to adhere to mortar and pestle in advance at the tableting of powder comprising D-mannitol of 31 to 80 μ m average particle diameter, an active ingredient and a disintegrator and wherein excess stearic acid or metal stearate having been sprayed but not utilized is continuously recovered.

(57) 要約: 平均粒子径31 μ m~80 μ mのD-マンニトール、活性成分、崩壊剤及び0.01重量%~0.5重量%のステアリン酸もしくはステアリン酸金属塩を含有する、強度が十分であり、取り扱い中にも崩れたりせず、且つ口腔内で良好な崩壊性を示し、服用感も良好な、小型で優れた口腔内速崩壊錠、並びに平均粒子径31 μ m~80 μ mのD-マンニトール、活性成分、崩壊剤を含有する粉体を打錠する際に、あらかじめ滑沢剤としてステアリン酸又はステアリン酸金属塩を噴霧して杵及び臼に付着させ、噴霧されて利用されなかった余剰のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を連続的に回収する外部滑沢打錠法により連続的に錠剤を成形させることを特徴とする、0.01重量%~0.5重量%のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を含有する口腔内速崩壊錠の製造方法を提供する。

WO 03/103713 A1

明 細 書

速崩壊性錠剤及びその製造方法

5 技術分野

本発明は速崩壊性の錠剤に関する。さらに詳しくは、口腔内で容易に崩壊する錠剤（以下、「口腔内速崩壊錠」と称する）及び外部滑沢打錠法による該口腔内速崩壊錠の製造方法に関する。

10 背景技術

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、
15 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、且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。

国際公開第97/47287号パンフレットには、平均粒子径 $30\mu\text{m}$ 以下の糖アルコール又は糖類、活性成分及び崩壊剤を組み合わせることで口腔内で速やかに崩壊する錠剤の製造法が記載され、その製造法によれば、後記本願発明で用いられるような粒子径がより大きな糖アルコールを使用する場合には高い打錠圧で成型しても十分な機械的強度が得られないことが示されている。さらに、該パンフレットには、
20 圧縮成形時、打錠機の杵臼にあらかじめ滑沢剤を塗布してから圧縮成形する製造方法も併せて記載されているものの、滑沢剤を連続的に噴霧して連続的に打錠する
25 ような大量製造法についての具体的な記載はない。

特開2001-58944号公報には、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、崩壊剤及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又は糖アルコール、崩壊剤、セルロ

ース類を組み合わせることにより、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。しかしながら、該製剤では、セルロース類と崩壊剤とを組み合わせる不溶成分としている点で後記に示す本願発明の口腔内速崩壊錠とは異なる。

5 特開2000-103731号公報及び特開2000-344660号公報には、活性成分、糖類、ヒドロキシプロポキシル基含量が5重量%以上7重量%未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有してなる速崩壊性固形製剤が記載され、さらに、ヒドロキシプロピポキシル基含量が7重量%以上の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いると、口の中での溶けやすさが十分でないことが記載されている。

10 特開2001-322927号公報には、乾式レーザー回折法により測定される体積平均粒子径が $25\mu\text{m}$ 以下、ゆるめ嵩密度が $0.35\text{g}/\text{m}^3$ 以上かつ固め嵩密度が $0.60\text{g}/\text{m}^3$ 以上である低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び糖、糖アルコールを含有することを特徴とする固形製剤が、また、特開2001-328948号公報には、ゆるめ嵩密度が $0.40\text{g}/\text{m}^3$ 以上かつ固め嵩密度が $0.60\text{g}/\text{m}^3$ 以上である低置換度
15 ヒドロキシプロピルセルロース及び糖、糖アルコールを含有することを特徴とする固形製剤が記載されている。そして、前者では、ゆるめ嵩密度が $0.35\text{g}/\text{m}^3$ 未満もしくは固め嵩密度が $0.60\text{g}/\text{m}^3$ 未満である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを用いると服用感が良くないことが、また、後者では、ゆるめ嵩密度が $0.40\text{g}/\text{m}^3$ 未満もしくは固め嵩密度が $0.60\text{g}/\text{m}^3$ 未満である低置換度ヒドロ
20 キシプロピルセルロースを用いると服用感が良くないことが記載されている。

一方、外部滑沢打錠法については、最近、粉末滑沢剤を連続的に供給しながら打錠を可能とする回転式粉末圧縮成形機が報告されている。

例えば、特開2001-205493号公報には、原料粉末が杵や臼にこびりつくのを防止する粉末滑沢剤を上杵や下杵に噴射する粉末滑沢剤噴射手段、並びに上杵や下
25 杵に付着しない余剰の粉末滑沢剤が内部に飛散するのを阻止する空気流供給機構とを具備する回転式粉末圧縮成形機が開示され、また、特開2001-293599号公報には、前述の粉末滑沢剤を上杵等に噴射する粉末滑沢剤供給手段、送出された粉末滑沢剤の量を検知する流量検知部、使用されなかった余剰の粉末滑沢剤の量を検知する流量検知部及び検知されたそれぞれの量に基づいて送出する量を演算し

て粉末滑沢剤供給部を制御する制御部とを備えている回転式粉末圧縮成形機が開示されている。しかし、これらの公報には上記回転式粉末圧縮成形機を用いて製造できる具体的な錠剤の処方については全く記載されていない。また、楠尚著、「外部滑沢噴霧システム」、製剤機械技術研究会誌、製剤機械技術研究会、2001年、第10巻、第2号、p. 60～66にも、滑沢剤を上下杵、臼に直接噴霧して滑沢剤の皮膜を粉末の接触面に形成することによって、粉末の金型付着を防止すると共に、内部に滑沢剤を含まない錠剤の生産を可能にする外部滑沢噴霧システムが記載されている。しかし、本文献にも当該外部滑沢噴霧システムを用いて製造できる具体的な錠剤の処方については全く記載されていない。

10 発明の開示

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、且つ服用感がよく、口腔内での崩壊性の優れた錠剤を大量且つ安価に製造することが望まれていることから、本発明者らは、このような優れた速崩壊性及び経済性を有する口腔内速崩壊錠を、特殊な成分を用いずに効率的且つ大量に製造することについて鋭意研究を続けた結果、あらかじめ滑沢剤を塗布する外部滑沢の技術（以下、「外部滑沢打錠法」と称することもある）、殊に、打錠する際に定常な風量の気流中に滑沢剤を分散させ、噴霧することで杵及び臼にあらかじめ滑沢剤を塗布する外部滑沢剤供給装置を具備した回転式粉末圧縮成形機を用い
15 れば、平均粒子径が比較的大きなD-マンニトール、すなわち、平均粒子径31 μm ～80 μm のD-マンニトールを構成成分として用いた場合でも、それに活性成分、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのような崩壊剤、滑沢剤として0.5重量%以下のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を組み合わせることで、十分な硬度を有し、服用感が良く、口腔内崩壊性が優れた小型の口腔内速崩壊錠
20 が所望の経済性で大量に製造できることを見出し、本発明を完成した。

本発明によれば、平均粒子径31 μm ～80 μm のD-マンニトール、活性成分、崩壊剤及び0.01重量%～0.5重量%のステアリン酸もしくはステアリン酸金属塩を含有する口腔内速崩壊錠が提供され、平均粒子径31 μm ～80 μm のD-マンニトール、活性成分及び崩壊剤を含有する粉体（外部滑沢打錠用組成物）を打錠す

る際に、あらかじめ滑沢剤としてステアリン酸又はステアリン酸金属塩を噴霧して臼及び杵に付着させ、噴霧されて錠剤成形に利用されなかった余剰のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を回収し、これらの操作及び打錠を連続的に行う外部滑沢打錠法により連続的に錠剤を成形させることを特徴とする、0.01重量%～0.5重量%のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を含有する口腔内速崩壊錠の製造方法、及び該製造方法により製造される口腔内速崩壊錠、並びに平均粒子径31 μ m～80 μ mのD-マンニトール、活性成分及び崩壊剤を含有する外部滑沢打錠用組成物が提供される。

以下に本発明の用語について説明する。

10 「外部滑沢打錠法」とは、例えば特公昭41-11273号公報に記載されているように、一般にステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を粉体に添加せずに、必要に応じて適当な装置を用い臼内面及び杵の粉体接触面に滑沢剤を噴きつけるか又は塗布した後、臼中に粉体が充填される圧縮成型装置で成形する方法又は技術を意味する。本発明においては、好ましくは、より均一な品質の錠剤を製造するために、定常な風量の気流中に滑沢剤を分散させることが望ましい。すなわち、定常な風量の気流中に滑沢剤を分散させて噴霧することで、ほぼ均一な量の滑沢剤を臼内面及び杵の粉体接触面に付着させることができ、その結果、錠剤中に添加される滑沢剤の量がほぼ均一となる。従って、本発明において滑沢剤であるステアリン酸又はステアリン酸金属塩は、通常錠剤のほぼ表面に局在することになる。

15 しかし、滑沢剤の供給装置を装着した打錠機の種類によっては、噴霧されたすべての滑沢剤が臼内面及び杵に付着されないこともあるので、その場合には外部滑沢打錠用の組成物供給時に滑沢剤の一部が外部滑沢打錠用の組成物に混入することになり、その結果、滑沢剤の一部が錠剤内部に含まれることもある。通常は錠剤内部への滑沢剤の混入が少量である限り錠剤の性質に影響を与えるものではない。従って、このような錠剤も本発明の口腔内速崩壊錠に含まれる。滑沢剤を分散するための定常な風量としては、通常5L/min. (Normal)～30L/min. (Normal)で、好ましくは8L/min. (Normal)～15L/min. (Normal)である [「L/min. (Normal) : リットル/分 (ノルマル)」は、空気量を表すときの単位で、1気圧、0℃の状態に換算した気体の流量を表す。]。また、噴霧されて錠剤成形に利用されなかつ

20

25

た余剰の滑沢剤は減圧機構により回収される。本発明に用いられる上記外部滑沢打錠法を可能とする手段や装置としては、例えば、前記特開2001-205493号公報及び特開2001-293599号公報に記載の外部滑沢剤供給手段や装置及び外部滑沢剤回収手段が挙げられる。特開2001-293599号公報には粉末滑沢剤供給手段を具備した回転式粉末圧縮成形機を用いて圧縮成形を繰り返し連続的に行い、錠剤を製造することが記載されている。また、楠尚著、「外部滑沢噴霧システム」、製剤機械技術研究会誌、製剤機械技術研究会、2001年、第10巻、第2号、p. 60～66にも、本発明に用いられる上記外部滑沢打錠法を可能とする手段や装置、すなわち滑沢剤を上下杵及び臼に直接噴霧するスプレーノズルを有し、微量の滑沢剤の均一な供給を可能とする装置について詳細に記載されている。外部滑沢打錠時の定常な風量は、上記楠尚の文献には最小分散風量として、10L/min. (Normal)と記載されているが、本発明においては、5 L/min. (Normal)～30L/min. (Normal)の風量で滑沢剤の分散状態が良く、打錠機内の打錠用粉末の舞い上がりが少なく、連続打錠を行うことができる。好ましくは8 L/min. (Normal)～15L/min. (Normal)の風量である。一方、30 L/min. (Normal)より大きい風量では打錠機内で打錠用粉末が舞い上がり、連続打錠に支障が生じる。

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。

本発明で用いられるD-マンニトールは糖アルコールの一種であり、その平均粒子径は、例えばシンパテック (SYMPATEC) 社のレーザー回折式粒度測定器 [ヘロスアンドロドス (HELOS&RODOS)] で測定される。D-マンニトールの平均粒子径は、通常31 μ m～80 μ mであるが、40 μ m～70 μ mのD-マンニトールが好ましい。D-マンニトールの配合量は、後記に示す賦形剤などのその他の製剤化成分の配合量により異なるが、その他の製剤化成分を加えない場合には、39.5重量%～99重量%が好ましく、さらに好ましくは80重量%～98重量%である。

崩壊剤としては、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、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が挙げられるが、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。

本発明に用いられる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、通常ヒドロキ

シプロポキシシル基含量が5.0重量%~16.0重量%であるものをいい、ゆるめ嵩密度が0.20 g/m³以上0.40 g/m³未満であるものが好ましく、さらに、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのゆるめ嵩密度が0.20 g/m³以上0.40 g/m³未満で、平均粒子径（測定はD-マンニトールの場合と同様に行う）が30 μm以上
5 60 μm未満で、且つヒドロキシプロポキシシル基含量が10.0重量%~16.0重量%であるものが特に好ましい。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの好適な具体例としては、例えば、信越化学工業製のLH-21が挙げられる。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの配合量は1重量%~10重量%が好ましく、2重量%~7重量%がさらに好ましい。ゆるめ嵩密度は、例えば、特開2001-322927号公報及び特開2001-328948号公報に記載された方法により測定することができる。

ステアリン酸金属塩としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウムが挙げられるが、ステアリン酸マグネシウムが好ましい。ステアリン酸金属塩の平均粒子径（測定はD-マンニトールの場合と同様に行う）は0.5 μm~50 μm、好ましくは1 μm~30 μmである。また、
15 ステアリン酸金属塩の配合量は、通常0.01重量%~0.5重量%で、好ましくは0.01重量%~0.3重量%である。

本発明の錠剤には、通常の錠剤として製剤化できる薬物ならばいずれの薬物も添加することができる。本発明で用いられる薬物（本明細書中では、「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
20 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、
25 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種又は2種以上の成分が用いられる。

活性成分は、具体的には、消炎鎮痛剤であるアセトアミノフェン、ケトプロフ

エン、抗アレルギー剤であるジフェンヒドラミン、エバスチン、抗生物質及び抗菌剤であるエリスロマイシン及びスパルフロキサシン、ACE阻害降圧剤であるアラセプリル、消化管運動促進剤であるクエン酸モサプリド、止瀉剤であるロペラミドの塩酸塩又はその他の塩類、抗精神病剤であるハロペリドール、抗不安剤
5 であるニトラゼパム、抗うつ剤であるイミプラミン、モクロベミド、抗てんかん剤であるフェニトイン、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム、抗潰瘍剤であるファルネソール、気管支拡張剤であるエフェドリンの塩酸塩又はその他の塩類、鎮咳剤であるリン酸コデイン、麻薬性鎮痛剤である塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ等のモルヒネの酸付加塩、催眠剤であるブロチゾラム、狭心症治療剤であるベラパ
10 ミル、ジルチアゼム、血糖降下剤であるグリクラジド等が挙げられる。

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（測定はD-マンニトールの場合と同様に行う）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
15 は1 μ m~20 μ mである。

その他、本発明の口腔内速崩壊錠には、発明の効果に支障のない限り、必要に応じて、その他の製剤化成分として、賦形剤、安定化剤、界面活性剤、結合剤、ステアリン酸又はステアリン酸金属塩に加えてこれら以外の他の滑沢剤、流動化剤、着色剤、甘味剤、香料等を添加してもよい。

賦形剤の具体例としては、乳糖、デンプン、白糖、エリスリトール、トレハロース、無水リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。

安定化剤の具体例としては、エデト酸ナトリウム、トコフェロールなどが挙げられる。

界面活性剤の具体例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、硬化油が挙げられる。
25

結合剤の具体例としては、アラビアゴム、デンプン、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、ポリビニルアルコール、プルラン、ゼラチン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、デキストリン、ポビドンが挙げられる。

ここにおける滑沢剤の具体例としては、本発明で用いられるステアリン酸又はステアリン酸金属塩以外のシヨ糖脂肪酸エステル、タルク、硬化油、マクロゴールが挙げられる。

流動化剤の具体例としては軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

- 5 着色剤の具体例としては、食用色素、三二酸化鉄、カルミンなどが挙げられる。
甘味剤の具体例としては、ソーマチン、アスパルテーム、ステビア、サッカリンナトリウムなどが挙げられるが、ソーマチンが好ましい。

香料の具体例としては、ストロベリーを含む種々の果実香料並びにヨーグルト、ミント、メントールなどが挙げられる。

- 10 従って、本発明において好ましい口腔内速崩壊錠としては、平均粒子径 $31\mu\text{m}\sim 80\mu\text{m}$ のD-マンニトール、0.1重量%~50重量%の活性成分、1重量%~10重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び0.01%重量~0.5%重量のステアリン酸もしくはステアリン酸金属塩を含有する錠剤であって、錠剤のほぼ表面にステアリン酸もしくはステアリン酸金属塩が局在してなる口腔内速崩壊錠が挙げられる。

- 15 さらに好ましいものとしては、上記において低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのゆるめ嵩密度が $0.20\text{g}/\text{m}^3$ 以上 $0.40\text{g}/\text{m}^3$ 未満であり、平均粒子径が $30\mu\text{m}$ 以上 $60\mu\text{m}$ 未満であり、ヒドロキシプロポキシル基含量が10.0重量%~16.0重量%であり、滑沢剤としてステアリン酸金属塩のステアリン酸マグネシウムを含有する口腔内速崩壊錠が挙げられる。

20 そして、最も好ましい具体例としては、上記において活性成分として平均粒子径が $1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ のエバスチン1重量%~10重量%を含有し、さらに甘味剤、特にソーマチンを含有するものが挙げられる。

以下に本発明の製造方法についてさらに詳しく説明する。

- 25 本発明の製造法は、平均粒子径 $31\mu\text{m}\sim 80\mu\text{m}$ のD-マンニトール、活性成分、崩壊剤、必要に応じてその他の製剤化成分からなる粉体を打錠する際に、成形された錠剤において、ステアリン酸又はステアリン酸金属塩が0.01重量%~0.5重量%の含量となるように、あらかじめ滑沢剤としてステアリン酸又はステアリン酸金属塩を連続的に噴霧してこれを杵及び臼に付着させ、噴霧されて錠剤成形に

利用されなかった余剰のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を連続的に回収する
ような外部滑沢剤供給装置及び外部滑沢剤回収装置を装着した打錠機を用いた
外部滑沢打錠法により連続的に錠剤に成形することを特徴とする口腔内速崩壊錠
の製造方法である。そして、滑沢剤は定常な風量の気流中に分散させて杵及び臼
5 に吹き付けることが好ましい。本発明に用いられる平均粒子径 $31\mu\text{m}\sim 80\mu\text{m}$ の
D-マンニトールと崩壊剤は混合機を用いて混合するか、又は水単独又は必要に
応じて着色剤、甘味剤を溶解あるいは分散させ、これをD-マンニトールと崩壊
剤との混合物に噴霧し、次いで流動層造粒又は攪拌造粒を行った後、乾燥するこ
とにより打錠用の粉体、すなわち、外部滑沢打錠用組成物が得られる。活性成分
10 は打錠前であればいずれの時期に添加してもよい。そして、活性成分を含んだ粉
体（外部滑沢打錠用組成物）を、例えば、楠尚著、「外部滑沢噴霧システム」、
製剤機械技術研究会誌、製剤機械技術研究会、2001年、第10巻、第2号、p. 60
～66に記載の外部滑沢剤供給装置及び回収装置を備えた、例えば、特開2001-
205493号公報や特開2001-293599号に記載の回転式粉末圧縮成形機を用いて打錠
15 することにより、本発明の口腔内速崩壊錠を製造することができる。打錠圧は、
通常、 $50\text{MPa}/\text{cm}^2\sim 250\text{MPa}/\text{cm}^2$ 、好ましくは $80\text{MPa}/\text{cm}^2\sim 200\text{MPa}/\text{cm}^2$ である。

かくして得られる本発明の口腔内崩壊錠は、滑沢剤、すなわち、ステアリン酸
金属塩又はステアリン酸が錠剤のほぼ表面に局在しているため、従来の方法であ
れば必然的に内在するステアリン酸金属塩等の滑沢剤の影響による崩壊の遅れが
20 生じる不都合もなく、口腔内で速やかな崩壊性及び適度な引っ張り強度を示す。
本発明の口腔内速崩壊錠の崩壊時間は、通常、5秒～30秒、好ましくは5秒～20
秒であり、引っ張り強度は、通常、 $100\text{N}/\text{cm}^2\sim 300\text{N}/\text{cm}^2$ で、好ましくは $120\text{N}/\text{cm}^2\sim 200\text{N}/\text{cm}^2$ である。

また、本発明の製造方法によれば、従来の口腔内速崩壊性の錠剤とは異なり、
25 外部滑沢打錠法を用いているため、錠剤中の空隙率が低く、そのため小型の錠剤
を製造できるので、製剤設計の自由度が大きい利点を有する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例及び比較例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明

はこれらの実施例に限定されない。以下の実施例において、外部滑沢剤供給装置及び回収装置を備えた外部滑沢噴霧システム（以下、「外部滑沢噴霧システム」と称する）（菊水製作所製、ELS-P1）を用い回転式打錠機（菊水製作所製、コレクト19K型）にて錠剤を製造する際は、噴霧されて利用されない余剰のステアリン酸マグネシウムを吸塵機などから構成される回収装置により連続的に回収した。また、以下の実施例において、外部滑沢噴霧システムを用いた場合の1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量は、製造した錠剤を原子発光分析法でマグネシウム量を測定することにより求めた。

実施例 1 :

10 エバスチン（平均粒子径 $5 \mu\text{m}$ ）0.5 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製、LH-21：平均粒子径 $37 \mu\text{m}$ 、ゆるめ嵩密度 0.34 g/m^3 、ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%）1 g、平均粒子径 $60 \mu\text{m}$ のD-マンニトール [ロケット (ROQUETTE) 製、マンニトール (MANNITOL) 60] 18.49 g、ソーマチン（三栄源エフ・エフ・アイ製、サンスイートT）0.01 gをビニール袋で
15 混合した。次いで、これを1錠全重量に対して約0.3重量%のステアリン酸マグネシウム（太平化学製）が杵及び臼に塗布された打錠機（菊水製作所製、2B型）にて約 150 MPa/cm^2 で成形し、1錠あたり200mg、直径8mmの錠剤を製造した。

実施例 2 :

20 エバスチン（平均粒子径 $5 \mu\text{m}$ ）10 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製、LH-21：平均粒子径 $37 \mu\text{m}$ 、ゆるめ嵩密度 0.34 g/m^3 、ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%）10 g、平均粒子径 $60 \mu\text{m}$ のD-マンニトール [ロケット (ROQUETTE) 製、マンニトール (MANNITOL) 60] 179 g、軽質無水ケイ酸（日本アエロジル製、アエロジル）1 gをビニール袋で混合した。外部滑沢噴霧システム（菊水製作所製、ELS-P1）を用い、約 10 g/h （1時間あたり約10g）の供給量で、定常風量 10 L/min . (Normal)の気流によりステアリン酸
25 マグネシウム（太平化学製）が杵及び臼に塗布された回転式打錠機（菊水製作所製、コレクト19K型）にて約 150 MPa/cm^2 で成形し、1錠あたり100mg、直径6.5mmの錠剤を製造した。なお、1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量

は約0.1重量%であった。

実施例 3 :

エバスチン (平均粒子径 $5 \mu\text{m}$) 100 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学工業製、LH-21 : 平均粒子径 $37 \mu\text{m}$ 、ゆるめ嵩密度 0.34 g/m^3 、
5 ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%) 100 g、平均粒子径 $60 \mu\text{m}$ のD-マンニトール [ロケット (ROQUETTE) 製、マンニトール (MANNITOL) 60] 1599 g を流動層造粒乾燥機 (フロイント産業製、FLO-2) で0.05% (w/w) ソーマチン (三栄源エフ・エフ・アイ製、サンスイートT)、10% (w/w) D-マンニトール水
10 溶液2000 g を噴霧して造粒し、引き続き乾燥した。外部滑沢噴霧システム (菊水製作所製、ELS-P1) を用い、約 15 g/h の供給量で、定常風量 8 L/min (Normal) の気流によりステアリン酸マグネシウム (太平化学製) が杵及び臼に塗布された回転式打錠機 (菊水製作所製、コレクト19K型) にて約 150 MPa/cm^2 で成形し、1錠あたり 100 mg 、直径 6.5 mm の錠剤を製造した。なお、1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量は約0.2重量%であった。

15 実施例 4 :

エバスチン (平均粒子径 $5 \mu\text{m}$) 50 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学工業製、LH-21 : 平均粒子径 $37 \mu\text{m}$ 、ゆるめ嵩密度 0.34 g/m^3 、ヒ
20 ドロキシプロポキシル基含量10.9重量%) 50 g、平均粒子径 $60 \mu\text{m}$ のD-マンニトール [ロケット (ROQUETTE) 製、マンニトール (MANNITOL) 60] 898.5 g、軽質無水ケイ酸 (日本アエロジル製、アエロジル) 0.5 g を流動層造粒乾燥機 (フロイント産業製、FLO-2) で0.20% (w/w) ソーマチン (三栄源エフ・エフ・アイ製、サンスイートT) 水溶液500 g を噴霧して造粒し、引き続き乾燥した。1錠全重量に対して約0.1重量%のステアリン酸マグネシウム (太平化学製) が杵及び臼に塗布された打錠機 (菊水製作所製、2 B型) にて約 150 MPa/cm^2 で成形し、
25 1錠あたり 200 mg 、直径 8 mm の錠剤を製造した。

実施例 5 :

プロチゾラム0.25 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学工業製、LH-21:平均粒子径 $37 \mu\text{m}$ 、ゆるめ嵩密度 0.34 g/m^3 、ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%) 10 g、平均粒子径 $60 \mu\text{m}$ のD-マンニトール [ロケット

(ROQUETTE) 製、マンニトール (MANNITOL) 60] 189.55 g をビニール袋で混合した。次いで、これを1錠全重量に対して約0.1重量%のステアリン酸マグネシウム (太平化学製) が杵及び臼に塗布された打錠機 (菊水製作所製、2B型) にて約150MPa/cm²で成形し、1錠あたり200mg、直径8.0mmの錠剤を製造した。

5 実施例 6 :

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学工業製、LH-21 : 平均粒子径37 μm、ゆるめ嵩密度0.34 g/ml、ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%) 100 g、平均粒子径60 μmのD-マンニトール [ロケット (ROQUETTE) 製、マンニトール (MANNITOL) 60] 1795 g を流動層造粒乾燥機 (フロイント産業製、FLO-2) でカルミン (三栄源エフ・エフ・アイ製、カルミン “サンエイ”) 0.5 g を懸濁させた0.5% (w/w) ソーマチン (三栄源エフ・エフ・アイ製、サンスイート T) 水溶液400 g を噴霧して造粒し、引き続き乾燥した。得られた顆粒のうち1703.75 g とエバスチン (平均粒子径5 μm) 90 g、軽質無水ケイ酸 (日本アエロジル製、アエロジル) 4.9 g、ストロベリー香料 (三栄源エフ・エフ・アイ製、サンフィックス ナチュラル ストロベリー) 1.35 g をV型混合機 (不二パウダル製、VM-10) で混合後、外部滑沢噴霧システム (菊水製作所製、ELS-P1) を用い、約10 g/hの供給量で、定常風量13L/min. (Normal) の気流によりステアリン酸マグネシウム (太平化学製) が杵及び臼に塗布された回転式打錠機 (菊水製作所製、コレクト19K型) にて約150MPa/cm²で成形し、1錠あたり200mg、直径8 mmの錠剤を製造した。なお、1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量は約0.1重量%であった。

15 実施例 7 :

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学工業製、LH-21 : 平均粒子径37 μm、ゆるめ嵩密度0.34 g/ml、ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%) 50 g、平均粒子径60 μmのD-マンニトール [ロケット (ROQUETTE) 製、マンニトール (MANNITOL) 60] 896 g、軽質無水ケイ酸 (日本アエロジル製、アエロジル) 2 g、エバスチン (平均粒子径5 μm) 50 g を攪拌造粒機 (パウレック製、FM-VG-05) で0.58% (w/w) ソーマチン (三栄源エフ・エフ・アイ製、サンスイート T) 水溶液130 g を噴霧して造粒し、引き続き棚型乾燥機で乾燥した。

得られた顆粒を22メッシュの篩（目開き710 μ m）の篩で篩過した。外部滑沢噴霧システム（菊水製作所製、ELS-P1）を用い、約15g/hの供給量で、定常風量10L/min（Normal）の気流によりステアリン酸マグネシウム（太平化学製）が杵及び臼に塗布された回転式打錠機（菊水製作所製、コレクト19K型）で、篩過した顆粒を約150MPa/cm²で成形し、1錠あたり200mg、直径8mmの錠剤を製造した。なお、1錠全重量に対するステアリン酸マグネシウム量は約0.2重量%であった。

比較例1：マンニトールの平均粒子径が大きい場合—

実施例1において、平均粒子径が120 μ mのD-マンニトール（東和化成製、マンニットS）を用いて、実施例1と同様に処理して1錠あたり200mg、直径8mmの錠剤を製造した。

比較例2：マンニトールの平均粒子径が小さい場合—

実施例2において、平均粒子径が16 μ mのD-マンニトール（東和化成製）を用いて実施例2と同様に処理して1錠あたり100mg、直径6.5mmの錠剤を製する。

比較例3：滑沢剤以外は実施例6と同じ処方外部滑沢打錠法を用いない場合—

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業製、LH-21：平均粒子径37 μ m、ゆるめ嵩密度0.34g/ml、ヒドロキシプロポキシル基含量10.9重量%）100g、平均粒子径60 μ mのD-マンニトール〔ロケット（ROQUETTE）製、マンニトール（MANNITOL）60〕1795gを流動層造粒乾燥機（フロイント産業製、FLO-2）でカルミン（三栄源エフ・エフ・アイ製、カルミン“サンエイ”）0.5gを懸濁させた0.5%（w/w）ソーマチン（三栄源エフ・エフ・アイ製、サンスイートT）水溶液400gを噴霧して造粒し、引き続き乾燥した。得られた顆粒のうち1703.75gとエバスチン（平均粒子径5 μ m）90g、軽質無水ケイ酸（日本アエロジル製、アエロジル）4.9g、ストロベリー香料（三栄源エフ・エフ・アイ製、サンフィックス ナチュラル ストロベリー）1.35gをV型混合機（不二パウダール製、VM-10）で混合した。得られた顆粒99g相当とステアリン酸マグネシウム（太平化学製）1gをビニール袋で混合後、打錠機（菊水製作所製、2B型）にて約150MPa/cm²で成型し、1錠あたり200mg、直径8mmの錠剤を製造した。

実施例 1～7 の錠剤及び比較例 1～3 の錠剤の口腔内崩壊時間及び硬度をそれぞれ表 1 及び表 2 に示す。なお、引っ張り強度及び崩壊性の実験において引っ張り強度が $120\text{N}/\text{cm}^2 \sim 200\text{N}/\text{cm}^2$ であり、下記表の脚注に示す条件で崩壊時間が 5 秒～20 秒であり、且つ服用感が良好な錠剤を、本発明の目的を達成するものと評価した。

引っ張り強度はシュロイニゲル (SCHLEUNIGER) 硬度計により求めた破断荷重から下記に示す式にて算出した。

$$\text{引っ張り強度 (N/cm}^2\text{)} = 2 \times \text{破断荷重 (N)} / (\pi \times \text{錠剤直径 (cm)} \times \text{錠剤厚み (cm)})$$

表 1

実施例	崩壊時間*1 (秒)	引っ張り強度 (N/cm ²)	服用感
1	1 6	1 2 9	良好
2	1 4	1 6 7	良好
3	1 2	1 4 3	良好
4	1 6	1 4 7	良好
5	1 6	1 6 7	良好
6	1 4	1 7 6	良好
7	1 4	1 2 6	良好

*1：崩壊時間：健康な成人男子 3 名をパネラーとして選び、口腔内で錠剤をかまらずに、舌で軽く触れた状態で錠剤が崩壊するまでの時間

表 2

比較例	崩壊時間*1 (秒)	引っ張り強度 (N/cm ²)	服用感
1	1 6	1 3 6	ざらつく
2	—*2	—*2	—*2
3	2 5	8 8	良好

*1：崩壊時間：健康な成人男子 3 名をパネラーとして選び、口腔内で錠剤をかまらずに、舌で軽く触れた状態で錠剤が崩壊するまでの時間。

*2：打錠できず測定不能。

上記表 1 及び表 2 に示すように本発明の実施例 1～7 の錠剤は崩壊時間及び引っ張り強度とも満足できる値を示したが、比較例 1 の錠剤は服用感に問題があり、

比較例 3 の錠剤は引っ張り強度の値が小さく崩壊時間も 20 秒以上となり、比較例 2 では粉末の流動性が悪く成形できなかった。

産業上の利用可能性

- 5 以上説明したように、本発明によれば、平均粒子径の比較的大きな $31 \mu\text{m}$ ~ $80 \mu\text{m}$ の D-マンニトールと汎用成分のみで、錠剤の硬度と崩壊性に影響を与える滑沢剤を錠剤のほぼ表面に局在させる外部滑沢打錠法を用いることにより、強度が十分であり、取り扱い中にも崩れたりせず、且つ口腔内で良好な崩壊性を示し、服用感も良好な、小型で優れた口腔内速崩壊錠を提供することができる。また、
- 10 本発明の製造法によれば、外部滑沢剤を連続的に噴霧・回収する外部滑沢打錠法を利用することで前記の優れた口腔内速崩壊錠を大量、且つ簡便に製造することができる。

請求の範囲

1. 平均粒子径 $31\mu\text{m}$ ～ $80\mu\text{m}$ のD-マンニトール、活性成分、崩壊剤及び0.01重量%～0.5重量%のステアリン酸もしくはステアリン酸金属塩を含有する口腔内速崩壊錠。
5
2. 崩壊剤が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、カルメロースカルシウム及びクロスカルメロースナトリウムから選ばれる請求項1記載の口腔内速崩壊錠。
3. 平均粒子径 $31\mu\text{m}$ ～ $80\mu\text{m}$ のD-マンニトール、0.1重量%～50重量%の活性成分、1重量%～10重量%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び0.01重量%～0.5重量%のステアリン酸もしくはステアリン酸金属塩を含有する請求項
10 2記載の口腔内速崩壊錠。
4. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのゆるめ嵩密度が $0.20\text{g}/\text{m}^3$ 以上 $0.40\text{g}/\text{m}^3$ 未満である請求項3記載の口腔内速崩壊錠。
5. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのゆるめ嵩密度が $0.20\text{g}/\text{m}^3$ 以上
15 $0.40\text{g}/\text{m}^3$ 未満であり、平均粒子径が $30\mu\text{m}$ 以上 $60\mu\text{m}$ 未満であり、ヒドロキシプロピルポキシシル基含量が10.0重量%～16.0重量%である請求項3記載の口腔内速崩壊錠。
6. 活性成分の平均粒子径が $0.1\mu\text{m}$ ～ $100\mu\text{m}$ である請求項1～5のいずれか一
20 項に記載の口腔内速崩壊錠。
7. 活性成分がエバスチンである請求項1～6のいずれか一項に記載の口腔内速崩壊錠。
8. さらに甘味剤を含有する請求項1～7のいずれか一項に記載の口腔内速崩壊錠。
9. ステアリン酸又はステアリン酸金属塩が錠剤のほぼ表面に局在してなる請求
25 項1～8のいずれか一項に記載の口腔内速崩壊錠。
10. 平均粒子径 $31\mu\text{m}$ ～ $80\mu\text{m}$ のD-マンニトール、活性成分及び崩壊剤を含有する粉体（外部滑沢打錠用組成物）を打錠する際に、あらかじめ滑沢剤としてステアリン酸又はステアリン酸金属塩を噴霧して杵及び臼に付着させ、噴霧され

て錠剤成形に利用されなかった余剰のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を回収し、これらの操作及び打錠を連続的に行う外部滑沢打錠法により連続的に錠剤を成形させることを特徴とする、0.01重量%~0.5重量%のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を含有する口腔内速崩壊錠の製造方法。

5 1 1. 平均粒子径 $31\mu\text{m}$ ~ $80\mu\text{m}$ のD-マンニトール、活性成分及び崩壊剤を含有する粉体（外部滑沢打錠用組成物）を打錠する際に、あらかじめステアリン酸又はステアリン酸金属塩を定常な風量の気流中に分散させて杵及び臼に吹き付けることにより滑沢剤としてステアリン酸又はステアリン酸金属塩を噴霧して杵及び臼に付着させ、噴霧されて錠剤成形に利用されなかった余剰のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を回収し、これらの操作及び打錠を連続的に行う外部滑沢打錠法により連続的に錠剤を成形させることを特徴とする、0.01重量%~0.5重量%のステアリン酸又はステアリン酸金属塩を含有する口腔内速崩壊錠の製造方法。

15 1 2. 崩壊剤が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、カルメロースカルシウム及びクロスカルメロースナトリウムから選ばれる請求項10又は11に記載の製造方法。

1 3. 活性成分が0.1重量%~50重量%であり、崩壊剤の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが1重量%~10重量%である請求項12記載の製造方法。

20 1 4. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのゆるめ嵩密度が $0.20\text{g}/\text{m}^3$ 以上 $0.40\text{g}/\text{m}^3$ 未満である請求項13記載の製造方法。

1 5. 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのゆるめ嵩密度が $0.20\text{g}/\text{m}^3$ 以上 $0.40\text{g}/\text{m}^3$ 未満であり、平均粒子径が $30\mu\text{m}$ 以上 $60\mu\text{m}$ 未満であり、ヒドロキシプロピル基含量が10.0重量%~16.0重量%である請求項13記載の製造方法。

25 1 6. 活性成分の平均粒子径が $0.1\mu\text{m}$ ~ $100\mu\text{m}$ である請求項10~15のいずれか一項に記載の製造方法。

1 7. 活性成分がエバスチンである請求項10~16記載のいずれか一項に記載の製造方法。

1 8. 外部滑沢打錠用組成物がさらに甘味剤を含有する請求項10~17のいずれ

れか一項に記載の製造方法。

19. ステアリン酸又はステアリン酸金属塩が口腔内速崩壊錠のほぼ表面に局在している請求項10～18のいずれか一項に記載の製造方法。

5 20. 外部滑沢打錠時の定常な風量が5L/min. (Normal)～30L/min. (Normal) の風量である請求項11に記載の製造方法。

21. 外部滑沢打錠時の定常な風量が8L/min. (Normal)～15L/min. (Normal) の風量である請求項11に記載の製造方法。

22. 請求項10又は11に記載の製造方法により製造される口腔内速崩壊錠。

10 23. 平均粒子径 $31\mu\text{m}$ ～ $80\mu\text{m}$ のD-マンニトール、活性成分及び崩壊剤を含有する外部滑沢打錠用組成物。

24. ゆるめ嵩密度が $0.20\text{g}/\text{m}^3$ 以上 $0.40\text{g}/\text{m}^3$ 未満であり、平均粒子径が $30\mu\text{m}$ 以上 $60\mu\text{m}$ 未満であり、ヒドロキシプロポキシル基含量が10.0重量%～16.0重量%である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを崩壊剤として含有する請求項23記載の外部滑沢打錠用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/07184

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K47/12, A61K9/20, A61K31/4515, A61K47/26, A61K47/32,
A61K47/38, A61P37/08

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.Cl⁷ A61K47/12, A61K9/20, A61K31/4515, A61K47/26, A61K47/32,
A61K47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1992-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002

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, Y	EP 914818 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., Ltd.), 12 May, 1999 (12.05.99), Claims; examples 1, 3; Par. Nos. [0007] to [0015], [0023], [0024] & WO 97/47287 A1 & CN 1224349 A & KR 2000016654 A	1-9, 23, 24 10-22
X Y	EP 1203580 A1 (Takada Chemical Industries, Ltd.), 08 May, 2002 (08.05.02), Example 2; Par. Nos. [0007], [0044] to [0048], [0065] & JP 2001-504357 A	1-8 9-24
Y	JP 2001-205493 A (Kabushiki Kaisha Kikusui Seisakusho), 31 July, 2001 (31.07.01), Claims; Par. Nos. [0003] to [0004] (Family: none)	8-24

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 document 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 29 July, 2003 (29.07.03)	Date of mailing of the international search report 12 August, 2003 (12.08.03)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07184

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 2001-293599 A (Kabushiki Kaisha Kikusui Seisakusho), 23 October, 2001 (23.10.01), Claims; Par. Nos. [0003] to [0004] (Family: none)	8-24
Y	JP 10-298061 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 10 November, 1998 (10.11.98), Par. Nos. [0002], [0036] (Family: none)	8-24
P,X	WO 02/64119 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 22 August, 2002 (22.08.02), Examples & JP 2002-316923 A	1,2,6,8,9,23

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/12, A61K9/20, A61K31/4515, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/38, A61P37/08

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. Cl⁷ A61K47/12, A61K9/20, A61K31/4515, A61K47/26, A61K47/32, 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

日本国実用新案公報 1992-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2002年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年
 日本国登録実用新案公報 1994-2002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 Y	EP 914818 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., Ltd.) 1999.05.12 Claims, Example 1, 3, [0007]-[0015], [0023], [0024] & WO 97/47287 A1 & CN 1224349 A & KR 2000016654 A	1-9, 23, 24 10-22
X Y	EP 1203580 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2002.05.08 Example 2, [0007], [0044]-[0048], [0065] & JP 2001-504357 A	1-8 9-24

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 29.07.03

国際調査報告の発送日 12.08.03

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 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)
 内藤 伸一
 4C 3127
 電話番号 03-3581-1101 内線 3451

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
Y	JP 2001-205493 A (株式会社菊水製作所) 2001.07.31 【特許請求の範囲】 , 【0003】 - 【0004】 (ファミリーなし)	8-24
Y	JP 2001-293599 A (株式会社菊水製作所) 2001.10.23 【特許請求の範囲】 , 【0003】 - 【0004】 (ファミリーなし)	8-24
Y	JP 10-298061 A (田辺製薬株式会社) 1998.11.10 【0002】 , 【0036】 (ファミリーなし)	8-24
P,X	WO 02/64119 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 2002.08.22 実施例 & JP 2002-316923 A	1, 2, 6, 8, 9, 23