

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年11月9日 (09.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/118265 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)  
A61K 31/13 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/309021
- (22) 国際出願日: 2006年4月28日 (28.04.2006)
- (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2005-132593 2005年4月28日 (28.04.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川四丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木村 進 (KIMURA, Susumu) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 植木 洋祐 (UEKI, Yosuke) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 野原 正美 (NOHARA, Masami) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 堂田 征史 (DOTA, Yukifumi) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP).
- (74) 代理人: 稲葉 良幸, 外(INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TMI 総合法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING ANTIDEMENTIA AGENT

(54) 発明の名称: 抗痴呆薬を含有する組成物

(57) Abstract: It is intended to provide a composition which has a high therapeutic effect on dementia and is excellent in medication compliance when therapy is carried out by concomitantly using two or more types of antidementia agents. It is intended to provide a composition which contains two or more types of antidementia agents and can fully exert an effect of concomitant use by controlling the release of the antidementia agents from the composition. Further, it is intended to provide a composition which can improve medication compliance by reducing the number of doses or amount of each dose and a method of producing the same. The composition contains two or more types of antidementia agents. The composition contains at least one sustained-release portion containing an antidementia agent. The composition contains at least one cholinesterase inhibitor and at least one N-methyl-D-aspartate receptor antagonist.

(57) 要約: 2種類以上の抗痴呆薬を併用して治療法を行うにあたり、痴呆症に対する治療効果が高く、かつ投薬コンプライアンスに優れた組成物を提供する。2種類以上の抗痴呆薬を含有し、それらの抗痴呆薬の組成物からの放出を制御することにより、その併用効果を十分に発揮できる組成物を提供する。さらに投薬回数や投与量を減じて投薬コンプライアンスを向上させることができる組成物及びその製造方法を提供する。2種類以上の抗痴呆薬を含有する組成物である。抗痴呆薬を含む徐放部を少なくとも1つ含む組成物である。コリンエステラーゼ阻害剤の少なくとも1つと、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗剤の少なくとも1つを含む組成物である。

WO 2006/118265 A1

## 明 細 書

### 抗痴呆薬を含有する組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、抗痴呆薬を含有する組成物に関するものである。特に、本発明は、2種以上の抗痴呆薬を含有する組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 近年、老人性痴呆あるいはアルツハイマー型痴呆等の痴呆症の介護が社会的な問題となっており、その治療薬の開発が盛んに行われている。中でもドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、軽度から中等度のアルツハイマー型痴呆症の治療剤として、その有用性が高く評価され、その塩酸塩を含む錠剤や顆粒剤が提供されてきた(商品名アリセプト、エーザイ株式会社製)。また、N-メチルーD-アスパラギン酸(NMDA)受容体への拮抗作用を示す塩酸メマンチンも、中等度から高度アルツハイマー型痴呆症の治療剤として開発され、フィルムコート錠剤や液剤が提供されている(商品名Axura、Merz Pharmaceuticals製、商品名NAMENDA、Forest Pharmaceuticals, Inc.製)。

[0003] 最近では、これら2つの薬剤を併用することが試みられている。予め、塩酸ドネペジルが投与された中等度～高度アルツハイマー型痴呆症の患者に対して、二重盲検法により、さらに塩酸メマンチン又はプラセボが投与され、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチン併用投与群では、プラセボ投与群に対して認知能力や日常生活動作が改善されていることが報告されている(非特許文献1)。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤とNMDA受容体拮抗剤を含む製剤の発想は開示されている(特許文献1、特許文献2)。

[0004] 一方、アルツハイマー型痴呆症の患者の多くは、認知能力のみならず、嚥下能力が低下している場合も多く、患者自身の服薬コンプライアンス、あるいは介護者の介護負担の軽減については十分なケアが必要である。しかしながら、市販されている製品を併用する治療法の場合、例えば、塩酸ドネペジル1錠を1日1回投与した上で、さらに塩酸メマンチンを1日2回、1回1錠を投与しなければならず、投与回数の増加

、服用量の増加等、投薬コンプライアンス上の課題が生じていた。また、2種類以上の薬物を含む組成物の場合、各薬物は、お互いに溶解度やpKaが異なる。そのため、1つの剤形の中で、2つ以上の抗痴呆薬を同時に放出制御することは困難であり、公知文献においても、抗痴呆薬の具体的な制御方法が開示されておらず、さらに投薬コンプライアンスの改善の必要性や、2つ以上の抗痴呆薬の併用効果を導き出すための製剤技術について示唆もされていないのが現状である。

特許文献1:国際公開第03/101458号パンフレット

特許文献2:米国特許出願公開第2004/0087658号明細書

非特許文献1: Pierre N. Tariot 他5名、「Memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil a Randomized Controlled Trial」, JAMA、第291巻、第3号、p. 317-324

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0005] 以上のように、2種類以上の抗痴呆薬を併用して治療を行うにあたり、痴呆症に対する治療効果が高く、かつ投薬コンプライアンスに優れた組成物が切望されている。具体的には、2種類以上の抗痴呆薬を含有し、それらの抗痴呆薬について組成物からの放出を制御することにより、その併用効果を十分に発揮させることができる組成物が切望されている。また、投薬回数や投与量を減じて投薬コンプライアンスを向上させることができる2種類以上の抗痴呆薬を含む組成物の開発が切望されている。

さらに、生産性やコストの面から、2種類以上の薬物の放出を目的に応じて容易に制御できる組成物であって、簡便に製造できる組成物の開発が望まれている。

さらにまた、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの血中濃度プロファイルが、お互いに同等性を有する組成物や、薬物の血中濃度プロファイルが、胃排泄時間の影響を受けないよう、それぞれの薬物の酸性水溶液及び中性水溶液での溶出が同等性を有する製剤等が望まれている。

### 課題を解決するための手段

[0006] 以上のような状況に鑑み、本発明者らは、2種以上の抗痴呆薬を含有し、痴呆症に有効な組成物、さらに、少なくとも1日1回の投与を可能とする投薬コンプライアンスに

優れた組成物を探索すべく鋭意検討を行った。その結果、以下に示す構成により所期の目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

- [0007] 本発明は、2種類以上の抗痲呆薬を含有する組成物である。本発明の好ましい態様は、抗痲呆薬を含む徐放部を少なくとも1つ含む組成物である。あるいは、本発明の好ましい態様は、抗痲呆薬を含む速放部を少なくとも1つ含む組成物である。さらに好ましい態様は、抗痲呆薬を含む徐放部を少なくとも1つと、抗痲呆薬を含む速放部を少なくとも1つを含む組成物である。
- [0008] 本発明は、2種類以上の抗痲呆薬を含有する組成物であって、抗痲呆薬が、コリンエステラーゼ阻害剤と、コリンエステラーゼ阻害作用とは異なる作用機序を持つ化合物の組合せである組成物である。本発明の好ましい態様は、抗痲呆薬として、コリンエステラーゼ阻害剤の少なくとも1種類と、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗剤の少なくとも1種類とを含む組成物である。さらに好ましい態様は、抗痲呆薬として、ドネペジル又はその薬理的に許容される塩及びメマンチン又はその薬理的に許容される塩を含む組成物である。
- [0009] 本発明の好ましい態様としては、徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸メマンチンである組成物である。さらに好ましい態様は、徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸メマンチンであり、かつ速放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸ドネペジルである組成物である。あるいは、2種類の徐放部のうち、1つの徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸メマンチンであり、もう1つの徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸ドネペジルである組成物である。
- [0010] 本発明の好ましい態様としては、徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸ドネペジルである組成物である。さらに好ましい態様は、徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸ドネペジルであり、かつ速放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸メマンチンである組成物である。
- [0011] 本発明は、抗痲呆薬を含む徐放部が、pH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質の少なくとも1つを含む組成物である。本発明の好ましい態様は、pH非依存性高分子物質が、水不溶性高分子物質である。また、pH依存性高分子物質が、腸溶性高分子物質である。さらに好ましい態様は、pH非依存性高分子物質が、水不溶性高分子物質であり、かつ、pH依存性高分子物質が、腸溶性高分子物質である。

さらにまた、本発明の好ましい態様は、徐放部が顆粒又は圧縮成型物である組成物である。

- [0012] 本発明の好ましい態様としては、各抗痲呆薬の溶出が目的に応じて制御された組成物である。たとえば、本発明によれば、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの溶出を制御できる組成物を提供できる。具体的には、本発明の組成物は、in vitro溶出試験における溶出プロファイルもしくは溶出時間に対する溶出率の変化、又は $f_2$ 関数の値等で特定することができる。この場合、これらの組成物が、同一の組成を有する担体から2種類以上の薬物を目的に応じて放出させることもできる。
- [0013] 本発明によれば、2種類の抗痲呆薬を徐放化させる組成物として、中性域の溶出試験液で特定の溶出プロファイルで規定された組成物を提供することができる。溶出時間3～10時間の特定の溶出時間で、2種類以上の抗痲呆薬を80%以上溶出させることができる。このときの各抗痲呆薬の溶出時間は、同じ溶出時間としてもよいし、異なる溶出時間としてもよい。
- [0014] また、本発明によれば、1つの抗痲呆薬を酸性域で溶出初期に溶出させ、別の抗痲呆薬を溶出後期中性域で溶出させた組成物を提供できる。例えば、溶出時間3時間までに、1つの抗痲呆薬を80%以上溶出させ、もう1つの抗痲呆薬を溶出時間3～10時間の特定の時間で80%以上を溶出させることができる組成物である。
- [0015] さらにまた、本発明によれば、2種類以上の抗痲呆薬を酸性域で溶出初期に溶出させた組成物を提供できる。たとえば、酸性の溶出試験液での2種類以上の抗痲呆薬の溶出率が溶出時間1時間で60%以上であることを特徴とする組成物である。
- [0016] くわえて、本発明によれば、2種類以上の抗痲呆薬の溶出プロファイルを近似させたもしくは同等とした組成物を提供できる。例えば、2種類の抗痲呆薬について、ある溶出時間における溶出率を比較した時の溶出率の比、又は $f_2$ 関数の値で特定することができる。
- [0017] また、本発明によれば、2種類以上の抗痲呆薬について、それぞれの抗痲呆薬について、酸性の溶出試験液での溶出プロファイルと中性の溶出試験液での溶出プロファイルが近似性もしくは同等性を有する組成物を提供できる。このとき、溶出プロファイルの近似性もしくは同等性は、酸性の溶出試験液の溶出率と中性の溶出試験液

の溶出率の比、あるいは $f_2$ 関数で特定することができる。

### 発明の効果

- [0018] 本発明の組成物は、2種類以上の抗痴呆薬について、それぞれの効力を発揮させるだけでなく、それらの抗痴呆薬の相乗的な効果による新たな治療方法を提供できる。特に、本発明の組成物は、患者の症状や状態や治療方法に応じて溶出制御された抗痴呆薬を含む組成物を提供できる。さらにまた、本発明の組成物は、投薬コンプライアンス及び品質に優れており、特に痴呆症状を示す患者が安心して服用できる医薬品を提供でき、あるいは、その介護者に投薬作業の負担の軽減をも実現するものである。あるいは、本発明によれば、特別な製造装置を用いなくとも、抗痴呆薬の放出制御について所期の目的に適した製剤設計を容易に行うことができ、かつ、抗痴呆薬を安定化させた医薬品組成物のための簡便な製造方法を提供できる。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0019] 本発明の実施の形態について、以下に説明するが、これらは、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。

- [0020] (抗痴呆薬)

本発明にかかる抗痴呆薬は、抗痴呆症のための薬物として利用されるものであれば、特に限定されるものではなく、本発明にかかる組成物に2種以上を配合する。本発明に係る抗痴呆薬は、コリンエステラーゼ阻害剤、NMDA受容体拮抗剤(メマンチン等)、コリン取り込み促進薬(MKC-231等)、ソマトスタチン遊離促進薬(FK960等)、ニューロトランスミッター調整薬(ネフィラセタム等)、ムスカリンM1受容体作動薬(タルサクリジン等)、ベンゾジアゼピン受容体パーシャルインバーサゴニスト(S-8510等)、アセチルコリン・ノルアドレナリン遊離促進薬(T-588、T-817MA等)等である。コリンエステラーゼ阻害剤を例示すれば、タクリン、リバスチグミン、ガランタミン、ドネペジル、physostigmine、pyridostigmine、neostigmine、citicoline、velnacrine、huperzine(e.g., huperzine A)、metrifonate、heptastigmine、edrophonium、phenserine、tolserine、phenethylnorcymserine、ganstigmine、epastigmine、3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-8-イル)-1-プロパンフマ

ル酸塩(以下、TAK-147とする)、5,7-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-オンマレイン酸塩(以下、CP118954とする)、T-82、upreazine、並びにそれらの薬理的に許容される塩である。あるいは、ビタミンE、イチョウ葉エキス、ユビデカレノン、フォスファチジルセリン等も挙げられる。なお、抗痴呆薬は、フリー体、有機酸塩あるいは無機酸塩の何れの形で使用してもよいが、有機酸塩あるいは無機酸塩が好ましく、無機酸塩が特に好ましい。

[0021] 本発明における抗痴呆薬は、好ましくは、タクリン、リバスチグミン、ガラントミン、ドネペジル、メマンチン、並びにそれらの薬理的に許容される塩、TAK-147、CP118954である。さらに好ましくは、抗痴呆薬は、タクリン、リバスチグミン酒石酸水素塩、ガラントミン臭化水素酸塩、塩酸ドネペジル((化学名、(±)-2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxyindan-1-one monohydrochloride)、TAK-147、CP118954、塩酸メマンチンである。

[0022] 抗痴呆薬の組合せは、同一の作用機序を有する抗痴呆薬の組合せ、お互いに作用機序の異なる抗痴呆薬の組合せなど、特に限定されるものではないが、例えば、コリンエステラーゼ阻害剤と、抗痴呆薬として、コリンエステラーゼ阻害剤と異なる作用機序を持つ化合物の組合せであり、好ましくは、コリンエステラーゼ阻害剤と、NMDA受容体拮抗剤の組合せであり、さらに好ましくは、ドネペジル又はその薬理的に許容される塩と、メマンチン又はその薬理的に許容される塩との組合せである。とりわけ好ましくは、塩酸ドネペジルと塩酸メマンチンである。なお、本発明における組成物は、抗痴呆薬以外の治療薬を配合することができる。

[0023] (薬物量)

本発明の組成物における抗痴呆薬の用量は、特に限定されるものではないが、例えば、0.1~500mg/dayであり、好ましくは、0.5~100mg/dayであり、さらに好ましくは、1~50mg/dayである。

[0024] アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であれば、好ましくは、0.5~50mg/dayであり、さらに好ましくは、1~25mg/dayである。具体的に例示すれば、タクリン又はその薬理的に許容される塩は、5~50mg/day、ドネペジル又はその薬理的に許容

される塩1~20mg/day、リバスチグミン又はその薬理的に許容される塩1~15mg/day、ガランタミン又はその薬理的に許容される塩2~25mg/dayである。

[0025] また、NMDA受容体拮抗剤の用量であれば、0.1~500mg/dayであり、好ましくは、0.5~100mg/dayであり、さらに好ましくは、1~50mg/dayである。具体的に示せば、メマンチン又はその薬理的に許容される塩は、1~40mg/dayである。これら抗痴呆薬の用量は、1日にあたり複数に分けて回投与することもできるが、好ましくは、少なくとも1日1回投与である。従って、本発明に係る組成物は、その組成中に、2種以上の抗痴呆薬とともに、少なくとも、各抗痴呆薬の1日量を配合することができる。

[0026] (放出制御)

本発明の組成物は、2種以上の抗痴呆薬の組成物からの放出制御を容易に達成できるものとし、例えば、1日1回、あるいは、さらに投与間隔を長くした投与方法や投与形態を実現するものである。ここで、本発明において放出制御(controlled-release)とは、目的に応じて組成物からの薬物の放出を制御することを意味するものである。本発明において放出制御を具現化するにあたっては、徐放性(sustained-release)の機能又は速放性(quick-release)の機能をそれぞれ単独で、あるいは、それらの機能を組合せることによって、単一の製剤で、2種類以上の抗痴呆薬の放出を制御できる。ここで、徐放性とは、速放性と比較して抗痴呆薬が経時的に緩やかに放出される機能を示すだけでなく、一定時間後に薬物放出が開始される遅延放出性(extended-release)もしくは時限放出性(pulsed-release)、又は経時的に薬物濃度を維持する持続放出性等の機能を含むものとする。また、速放性は、投与後速やかに薬物が放出されることを目的とし、例えば、溶出試験において溶出開始から1~3時間で抗痴呆薬を85%以上放出することができる。

[0027] 本発明の組成物において、これらの放出制御のタイプと、抗痴呆薬の種類及び配合量との組合せについては、特に限定されるものではない。例えば、抗痴呆薬が2種類である場合を例示すると、1つの抗痴呆薬を速放化させ、もう1つの抗痴呆薬を徐放化させることができる。つまり、従来、投与回数が異なる2種類の抗痴呆薬、1日2回型の抗痴呆薬と1日1回型の抗痴呆薬を組合せて、1日1回投与型の組成物とする



ことができる。例えば、タクリン、メマンチン、ガランタミン、リバスチグミン等、通常、1日2回投与されている抗痴呆薬の有効量を徐放化させるとともに、通常、1日1回で投与されているドネペジルを配合することにより、2種以上の抗痴呆薬を含む組成物である。

[0028] また、別の例示としては、1つの抗痴呆薬については速放化及び徐放化させるように制御した上で、もう1つの抗痴呆薬を徐放化、もしくは速放化させることも可能である。例えば、塩酸メマンチン10mg及び塩酸ドネペジル10mgを速放させ、さらに塩酸メマンチン10mgを投与後6～8時間後に放出させるように制御した組成物である。

[0029] さらに別の例示としては、2つの抗痴呆薬が、通常、異なる用法用量で使用されている薬物であっても、それらの抗痴呆薬をともに徐放化させることも、もしくは速放化させることもできる。このとき、それらを徐放化もしくは速放化させる方法は、同一の放出制御のタイプでも、あるいは異なるタイプでも可能である。例えば、1つの組成物において、塩酸ドネペジル10mg及び塩酸メマンチン20mgを投与後6～12時間の間に、両者がともに徐々に放出されるよう制御することができる。あるいは、塩酸ドネペジルを、投与後6～12時間の間に徐々に放出させるとともに、塩酸メマンチンを投与直後と投与後6～8時間に時限放出させて、2つの薬物を放出制御することができる。

[0030] あるいは、別の例示としては、2つの抗痴呆薬をともに速放化させるように制御した組成物である。例えば、塩酸メマンチン10mgと塩酸ドネペジル10mgを含む組成物であり、市販の塩酸メマンチン10mg製剤の1日2回投与と市販の塩酸ドネペジル10mg製剤の1日1回投与を併用して服用する場合よりも、1日1回で、しかも薬物量を減量しても十分に抗痴呆症に効果を発揮できる組成物である。さらにまた別の例示では、本発明の組成物は速放部からなる組成物であって、塩酸メマンチン10mg及び塩酸ドネペジル5mgを含む組成物を1日2回投与してもよい。なお、本発明に係る組成物に塩酸メマンチンと塩酸ドネペジルを配合する場合、それらの配合量は、特に限定されるものではない。

[0031] また、本発明に係る組成物において、抗痴呆薬は、特に限定されるものではないが、放出制御の観点からは、酸性水溶液に比べてアルカリ性水溶液における溶解度が小さく、水溶液のpHに対する溶解度が中性付近で変化する塩基性薬物又はその塩

において有効である。また、本発明に係る組成物は、水溶液のpHに対する溶解度が中性付近で変化が比較的小さい抗痲呆薬と、大きい抗痲呆薬を同時に制御することが可能である。本発明に係る抗痲呆薬の塩基性官能基のpKaとしては、例えば、pKaが7~12であり、好ましくは7.5~11、更に好ましくは8~10.5であり、最も好ましくは8.5~10.5の塩基性薬物又はその塩である。例えば、塩酸ドネペジルはpKa = 8.90、塩酸メマンチンはpKa = 10.27の塩基性薬物である。

[0032] (組成物の態様)

本発明の組成物は、2種類以上の抗痲呆薬の放出制御するにあたり、徐放性機能を発揮するための徐放部を少なくとも1つ含む。さらに、速放性機能を発揮するための速放部を少なくとも1つ含む。ここで、速放部もしくは徐放部を少なくとも1つ含むとは、組成物中に速放部もしくは徐放部が1つ存在していても、あるいは複数存在していてもよいことを意味する。好ましくは、少なくとも1つの抗痲呆薬を含む徐放部を含む組成物である。あるいは、少なくとも1つの抗痲呆薬を含む速放部を含む組成物である。さらに好ましくは、少なくとも1つの抗痲呆薬を含む徐放部と、別の抗痲呆薬を含む速放部とを含む組成物である。ここで、本発明における徐放部は、抗痲呆薬の少なくとも1つについて徐放性機能を有する。このとき、1つの徐放部が1つの組成物を構成する形態であっても、あるいは、組成物の一部として、少なくとも1つの徐放部を有する形態であってもよい。例えば、前者としては、徐放性フィルムコートを含む錠剤や顆粒剤、ワックスや樹脂を基材としたマトリックス徐放性製剤等が挙げられる。また、後者としては、徐放部に相当する徐放性顆粒とともに、速放部に相当する速放性顆粒が混合されて打錠された錠剤、もしくは、徐放性顆粒と速放性顆粒とをカプセルに充填したカプセル剤、又は徐放部に相当する内核錠に、速放部に相当する外層を施した有核錠等が挙げられる。また、徐放部に相当する徐放性顆粒を含む錠剤に、さらに徐放性フィルムを施し、組成物全体でも徐放性機能を持たせたタイプであってもよく、これらの態様に限定されるものではない。また、組成物中、又は速放部中もしくは徐放部中における各抗痲呆薬の配合状態は特に制限することなく、それらの中に均一に分散して配合していても、ある一部の部位にのみ配合していても、又は濃度勾配を有するように配合されていてもよい。

[0033] 本発明の組成物の具体的な態様について、以下に示すが、これらに限定されるものではない。ここでは、抗痲呆薬として、通常1日1回投与される塩酸ドネペジルと、1日2回投与される塩酸メマンチンを配合して、1日1回の投与が可能な組成物について、種々のタイプを例示する。

[0034] (マトリックス型製剤)

第一の例示は、マトリックス型製剤である。塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)、塩酸メマンチン(Lachema s.r.o.)、エチルセルロース(エトセル10FP、ダウ・ケミカル製)、オイドラギットL100-55(レームファルマ社製)及び乳糖に、ヒドロキシプロピルセルロースを溶解させた水溶液を加え湿式造粒して得られた顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒する。整粒して得られた徐放性顆粒に、ステアリン酸マグネシウムを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、1錠中塩酸ドネペジル10mg及び塩酸メマンチン20mgを含有する錠剤を得ることができる。あるいは、塩酸メマンチンと塩酸ドネペジルについて、徐放性顆粒をそれぞれ調製し、フマル酸ステアリルナトリウムを添加混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠して錠剤を得てもよい。この場合、それぞれの徐放性顆粒は、両薬物の放出プロファイルに基づいて本発明のpH非依存性高分子物質又はpH依存性高分子物質の配合量を変えることができる。いずれにせよ、これらの錠剤は、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの両者を徐放化できるため、1日1回投与型の錠剤として利用できる。

[0035] (ゲルマトリックス型製剤)

第二の例示は、ゲルマトリックス型製剤である。塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)、塩酸メマンチン(Lachema s.r.o.)とともに、水膨潤性又は水でゲルを形成するポリエチレンオキサイド(POLYOX、ダウ・ケミカル製)、カルボキシビニルポリマー(BFGoodrich社製)、ヒドロキシプロピルセルロースを混合し、ロータリー式打錠機を用いて圧縮成型することにより、徐放部として圧縮成型物を得ることができる。さらに、オパドライエロー(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:5mg/錠)を施し、フィルム錠を得ることができる。この錠剤は、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの両者を徐放化できるため、1日1回投与型の錠剤として利用できる。

## [0036] (多層錠)

第三の例示は、2つ以上の層を重ねた錠剤である。これらの層は、抗痲呆薬の放出プロファイルに基づいて、適宜、機能の異なる徐放部と速放部を組み合わせることができる。例えば、速放部となる第一の層に塩酸ドネペジルを含み、徐放部となる第二の層に塩酸メマンチンを含む二層錠である。このとき、第二の層にオイドラギットRS(レームファルマ社製)及びオイドラギットL100-55(レームファルマ社製)を配合する。また、ゲルマトリックス製剤のようにポリエチレンオキサイド及びカルボキシビニルポリマー(BFGoodrich社)で徐放性機能を付与しても良い。これらの構成により、第一の層から塩酸ドネペジルを速放させながら、かつ、第二の層から塩酸メマンチンの徐放化を図ることができる。また、この二層錠において、各層の薬物を入れ換えて、第一の層から塩酸メマンチンを速放させ、第二の層から塩酸ドネペジルを徐放させることができる。あるいは、第一の層に、塩酸ドネペジル10mgと塩酸メマンチン10mgを配合し徐放部とし、第二の層には、塩酸メマンチン10mgを時限放出させる徐放部とした1日1回投与型の組成物とすることもできる。あるいは、別の例示としては、二層錠であって両層をともに速放部とし、それぞれの層に塩酸ドネペジルと塩酸メマンチンを配合させた組成物である。このとき、これら2つの速放部は、同等の速放性機能を有しているものであっても、異なるものであってもよく、抗痲呆薬の種類などによって自由に放出制御することができる。

## [0037] (有核錠)

第四の例示は、内核層と、内核層を被覆する外層を有する有核錠である。例えば、(1)速放部である外層に塩酸ドネペジルを含み、徐放部である内核層に塩酸メマンチンを含む有核錠である。このとき、内核層にエチルセルロース(エトセル10FP、ダウ・ケミカル製)及びオイドラギットL100-55(レームファルマ社製)を配合して、外層から塩酸ドネペジルを速放させ、かつ、内核層から塩酸メマンチンの徐放化を図ることができる。(2)塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含む外層から両者を速放させた後、一定時間経過後に、内核層から塩酸メマンチンを時限放出させる組成物とすることもできる。時限放出させるために、内核層の周囲に、時限放出用の皮膜層を施したり、内核層に崩壊剤を配合することもできる(3)塩酸メマンチンを速放させる速放部と、

塩酸メマンチンを徐放させる徐放部からなる二層錠を内核層として、さらに塩酸ドネペジルの外層を有するとすることができる。

[0038] (多顆粒製剤)

第五の例示は、複数の顆粒を含む組成物である。各顆粒に速放性、徐放性、又は時限放出性等の機能を付与させて、目的とする溶出プロファイルを自由に設定することができる。例えば、(1)塩酸メマンチンを含む速放性顆粒、塩酸ドネペジルの徐放性顆粒、塩酸メマンチンの時限放出性顆粒を配合させて、1回の投与にあたって塩酸メマンチン血漿中濃度が最大となる時間を8時間以上の間隔をあげ、かつ、塩酸ドネペジルを投与後から徐々に放出させることができる。あるいは、(2)投与後2時間、4時間、6時間、8時間後に放出を開始できる徐放性顆粒に塩酸メマンチン5mgを配合し、一方、塩酸ドネペジル10mgを徐放化した顆粒を組合せた1日1回投与型製剤とすることもできる。放出プロファイルは、これらに限定させるものではない。また、製剤の剤形も限定されるものではなく、これらの顆粒を混合した顆粒剤だけでなく、これらの顆粒を圧縮成型した錠剤、もしくはHPMCカプセル等に充填してカプセル剤とすることができる。

[0039] (積層顆粒)

第六の例示は、ノンパレル等の核粒子に抗痴呆薬の薬物層を積層させた顆粒である。例えば、ノンパレル101に、塩酸メマンチンを含むフィルムコート液と、塩酸ドネペジルを含むフィルムコート液とを交互にコーティングして、抗痴呆薬の層を二層以上積層させた顆粒である。このとき、各層の抗痴呆薬の濃度を変化させて、抗痴呆薬の放出を制御しても良い。あるいは、これらの層間及び最外層に、エチルセルロース及び可塑剤を含む薄層を施した徐放性顆粒とすることもできる。あるいは、積層する各薬物層に、予め抗痴呆薬とともにエチルセルロースやオイドラギッドRS等を配合し、徐放性機能を付与することができる。なお、核粒子として、ノンパレルの代わりに、少なくとも1つの抗痴呆薬を含む顆粒を核として、その上に、同一又は別の抗痴呆薬を積層して顆粒を得ることができる。これらの顆粒は、単独であるいは複数の顆粒を組合せて、そのまま顆粒剤として、あるいはHPMCカプセル基材に充填してカプセル剤として、本発明の組成物として利用することができる。

## [0040] (フィルムコート錠)

第七の例示は、フィルムコート錠である。塩酸メマンチン、塩酸ドネペジル、結晶セルロース、乳糖及びコーンスターチを混合して、ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を加えて湿式造粒し、得られた造粒物を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒する。整粒後得られた速放性顆粒にステアリン酸マグネシウムを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含有する速放部としての圧縮成型物を得る。さらに、オパドライエロー(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティングを施し、速放性のフィルム錠を得ることができる。また、この水溶性フィルムコーティングの代わりに、エチルセルロース又はオイドラギッドRSの水不溶性高分子とともに、水溶性高分子や可塑剤を配合したコーティングを施し、徐放性機能を付与したフィルム錠としてもよい。さらにまた、速放部の圧縮成型物をミニタブレットとし、徐放性フィルムの膜厚や組成が異なる複数のフィルム錠を調製し、それらをHPMCカプセルに充填することもできる。

[0041] 第八の例示は、速放部として圧縮成型物とし、その圧縮成型物の中に、徐放性顆粒を分散させた組成物である。例えば、塩酸メマンチン及びエチルセルロースを混合して造粒し徐放性顆粒を調製後、その徐放性顆粒とともに、塩酸ドネペジル、賦形剤、結合剤等を混合し、圧縮成型した錠剤である。徐放性顆粒は、単一の溶出プロファイルを有する顆粒であっても、第五の例示のような複数の溶出プロファイルを有する顆粒であっても、第七の例示の積層顆粒を利用することもできる。また、徐放部として、徐放性顆粒の代わりに、抗痲呆薬を内包したマイクロカプセルやリポソームを配合してもよい。

## [0042] (剤形)

本発明にかかる組成物の剤形は、特に限定されるものではなく、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、口腔内速崩壊性錠剤、軟膏剤、注射剤、貼付剤、液剤、経管投与剤、吸入剤、ゼリー剤等の何れの剤形としても使用することが可能であるが、好ましくは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、口腔内速崩壊性錠剤、液剤、経管投与剤、ゼリー剤などの経口投与に適した剤形であり、より好ましくは、錠剤、カプ

セル剤、顆粒剤、細粒剤、口腔内速崩壊性錠剤である。

[0043] (放出制御のための添加物)

本発明に係る徐放部は、抗痲呆薬を放出制御するために、pH非依存性高分子物質もしくはpH依存性高分子物質の少なくとも1つを配合する。好ましくは、pH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質を配合する。

[0044] (pH非依存性高分子物質)

本発明のpH非依存性高分子物質は、一般的な消化管内のpH条件、具体的にはpH1～pH8の条件において、その荷電状態がほとんど変化しない高分子物質である。例えば、アミノ基のような塩基性官能基、あるいは、カルボン酸のような酸性官能基のようにpHに依存して荷電状態が変化する官能基を有さない高分子物質を意味する。なお、本発明のpH非依存性高分子物質は、本発明の組成物において徐放性機能を付与させるために配合することができるが、その他の使用目的で配合しても良い。また、本発明のpH非依存性高分子物質は、水不溶性のものでも、水膨潤性物質あるいは水に溶解してゲルを形成するようなものでもよい。水不溶性のpH非依存性高分子物質としては、例えば、セルロースエーテル類、セルロースエステル類又はメタクリル酸・アクリル酸コポリマー(商品名オイドラギッド、レームファルマ社製)が挙げられる。例えば、エチルセルロース(商品名ETHOCEL、Dow Chemical社)、エチルメチルセルロース、エチルプロピルセルロースもしくはイソプロピルセルロース、ブチルセルロース等のセルロースアルキルエーテル類、ベンジルセルロース等のセルロースアラルキルエーテル類、シアノエチルセルロース等のセルロースシアノアルキルエーテル類、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートもしくはセルロースブチレート、セルロースアセテートプロピオネート等のセルロース有機酸エステル類、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー(商品名オイドラギットNE、レームファルマ社製)、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(商品名オイドラギットRL、オイドラギットRS)等であるが、これらに限定されるものではない。本発明で使用する水不溶性高分子の平均粒子径は、特に限定されないが、通常、小さいものほど好適であり、好ましくは0.1～100  $\mu\text{m}$ であり、より好ましくは1～50  $\mu\text{m}$ であり、特に好ましくは3～15  $\mu\text{m}$ であり、最も好ましくは5～15  $\mu\text{m}$ である。また、水溶性

又は膨潤性のpH非依存性高分子物質としては、ポリエチレンオキサイド(商品名POLYOX、Dow Chemical社、分子量10万～700万)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名L-HPC、信越化学工業)、ヒドロキシプロピルセルロース(商品名HPC、日本曹達)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(商品名メトローズ60SH、65SH、90SH、信越化学工業)、メチルセルロース(商品名メトローズSM、信越化学工業)等であるが、これらに限定されるものではない。

[0045] なお、本発明のpH非依存性高分子物質は、単独でもあるいは2種類以上を組成物に配合することができる。本発明のpH非依存性高分子物質は、好ましくは水不溶性高分子物質であり、さらに好ましくは、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー(商品名オイドラギットNE)、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(商品名オイドラギットRL、オイドラギットRS)である。特に好ましくは、エチルセルロース及びアミノアルキルメタクリレートコポリマーRSの少なくとも1つである。最も好ましい態様としてはエチルセルロースである。pH非依存性高分子物質の組成物中での配合量は、薬物の徐放性を制御する等の目的のために、適宜調節可能であり、特に限定されるものではない。

[0046] (pH依存性高分子物質)

本発明のpH依存性高分子物質は、一般的な消化管内のpH条件、具体的にはpH1～pH8の条件において、荷電状態が変化する高分子物質である。例えば、アミノ基のような塩基性官能基、あるいは、カルボン酸のような酸性官能基のようにpHに依存して荷電状態が変化する官能基を有する高分子物質を意味する。pH依存性高分子物質が有するpH依存性官能基としては、酸性官能基が好ましく、とりわけカルボン酸を有するものが最も好ましい。

[0047] 本発明のpH依存性高分子物質は水不溶性のものでも、水膨潤性物質あるいは水に溶解してゲルを形成するようなものであってもよい。本発明のpH依存性高分子物質は、例えば、腸溶性高分子物質である。腸溶性高分子物質の例としては、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL100、オイドラギットS100:レームファルマ社製)、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットL100-55、オイドラギットL30D-55:レームファルマ社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート



(HP-55、HP-50:信越化学社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(AQOAT:信越化学社製)、カルボキシメチルエチルセルロース(CME C:フロイント産業社製)、酢酸フタル酸セルロース等が挙げられる。あるいは、本発明のpH依存性高分子物質は、水膨潤性物質あるいは水に溶解してゲルを形成するpH依存性高分子物質の例としては、アルギン酸、ペクチン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース等が挙げられるがこれらに限定されるものではない。本発明のpH依存性高分子物質は、単独でもあるいは2種類以上を組成物に配合することができる。本発明のpH依存性高分子物質は、好ましくは、腸溶性高分子物質であり、さらに好ましくはメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートであり、特に好ましくは、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーである。

[0048] 本発明のpH依存性高分子物質は、組成物の製造工程で使用する際には、粉末タイプ、顆粒タイプあるいは、予め溶媒に分散された懸濁タイプの市販品をそのまま利用できるが、さらに、これらの市販品を水や有機溶媒に分散させて使用することも可能である。本発明のpH依存性高分子物質の粒径は小さいものほど好適であり、好ましくは、粉末タイプである。例えば、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーの場合、オイドラギットL100-55である。また、本発明のpH依存性高分子物質の平均粒子径としては、特に限定されないが、好ましくは0.05~100 $\mu$ mであり、より好ましくは0.05~70 $\mu$ m、最も好ましくは0.05~50 $\mu$ mである。また、pH依存性高分子物質の配合量について限定されるものではないが、例えば、腸溶性高分子物質の場合、組成物100質量部に対し、0.1~90質量部であり、好ましくは1~70質量部、より好ましくは5~60質量部、特に好ましくは10~50質量部である。

[0049] (添加物)

本発明の組成物は、さらに薬理的に許容される種々の担体、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等や、また必要に応じて、防腐剤、着色剤、甘味剤、可塑剤、フィルムコーティング剤などの添加物を配合してもよい。賦形剤としては、例えば、乳糖、マンニトール、第二リン酸カルシウム、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、結晶セルロ

ース、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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などが挙げられる。崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。着色剤の好適な例としては、水不溶性レーキ色素、天然色素(例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ)、黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、黒色酸化鉄などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。可塑剤としては、グリセリン脂肪酸エステル、クエン酸トリエチル、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0050] (製造法)

本発明の組成物の製造方法は、公知の方法を単独又は組合わせて製造することができる。例えば、本発明の徐放部又は速放部として抗痲呆薬を含む顆粒を製造するにあたっては、造粒方法が主要な操作方法となるが、その他の混合、乾燥、整粒、分級などの操作を組み合わせることができる。造粒方法としては、例えば、粉末に結合剤及び溶媒を加えて造粒する湿式造粒法、粉末を圧縮して造粒する乾式造粒法、加熱溶融する結合剤を加えて加熱して造粒する溶融造粒方法などが利用できる。さらに、これらの造粒法に合わせて、プラネタリーミキサーやスクリュウ型混合機などを用いる混合攪拌造粒法、ヘンシェルミキサーやスーパーミキサーなどを用いる高速混合攪拌造粒法、円筒造粒機、ロータリー型造粒機、スクリュウ押し出し造粒機、ペレットミル型造粒機などを用いる押し出し造粒法、転動造粒法、流動層造粒法、圧縮

造粒法、破碎造粒法、噴霧造粒法などの操作方法を利用できる。造粒後、さらに乾燥機や流動層などによる乾燥や、解砕、整粒して細粒や顆粒として使用することができる。また、本発明の組成物を調製する際に、造粒溶媒を使用してもよい。これらの造粒溶媒は、特に限定されないが、水や各種有機溶媒など、例えば、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、塩化メチレン、あるいはそれらの混合液などである。

[0051] (顆粒の製造法)

本発明の組成物に含む徐放性顆粒は、抗痲呆薬、pH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質の少なくとも1つを混合し、さらに必要に応じて、賦形剤及び結合剤を添加し造粒して、造粒物を得る。得られた造粒物は、棚式乾燥機や流動層乾燥機などにより乾燥させ、ミルやオシレーターなどで整粒して、徐放性顆粒を得ることができる。あるいは、本発明における徐放性顆粒の製造方法は、ローラーコンパクターや、スラッグ打錠機などの乾式加圧圧縮機を用いて抗痲呆薬、pH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質の少なくとも1つ、さらに必要に応じて賦形剤及び結合剤を添加し、攪拌混合しながら、強圧、成形し、さらに適当な大きさに解砕して造粒することができる。これらの造粒機で調製された造粒物は、そのまま本発明の細粒剤や顆粒剤として用いても良いが、さらにパワーミルやロールグラニューレーター、ロータースピードミルなどで解砕、整粒して徐放性顆粒を得ることもできる。なお、速放性顆粒も、徐放性顆粒に準じて、製造することができる。

[0052] (圧縮成型物の製造法)

本発明の抗痲呆薬を含有する徐放部もしくは速放部、あるいは組成物として、公知の方法を単独で又は組合せて、圧縮成型物を製することができる。例えば、抗痲呆薬とともに、pH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質の少なくとも1つ、マンニトール、乳糖等の賦形剤、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース等の結合剤、カルメロースナトリウムやクロスボビドン等の崩壊剤、ステリアン酸マグネシウムやタルク等の滑沢剤を使用し、通常用いられる方法で打錠して圧縮成型物を得ることができる。このとき、圧縮成型物の製造方法では、打錠方法が主要な操作方法となるが、混合、乾燥、糖衣、コーティングなどの操作を組合せて使用することができる。打錠方法

としては、抗痲呆薬と薬理的に許容される添加物を混合し、直接、打錠機で錠剤に圧縮成型する直打法や、本発明の徐放性顆粒や速放性顆粒に、さらに必要に応じて滑沢剤あるいは崩壊剤を加えて圧縮成型する湿式顆粒圧縮法又は乾式顆粒圧縮法などが挙げられる。圧縮成型に用いられる打錠機は、特に限定されないが、例えば、単発打錠機、ロータリー式打錠機、有核打錠機などを用いることができる。

[0053] (コーティング方法)

本発明の抗痲呆薬を含む徐放性顆粒もしくは速放性顆粒、あるいは圧縮成型物は、顆粒剤や錠剤として、そのまま組成物として用いることもできるが、さらに加工して組成物を製造することができる。例えば、圧縮成型物や顆粒を、エチルセルロース、カゼイン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタアクリル酸コポリマーL、酢酸フタル酸セルロース、セラックなどをフィルム基材に用いてフィルムコーティングを施したり、白糖、糖アルコール、アラビアゴム末、タルク等を含む糖衣液を用いて糖衣コーティングを施し、フィルム錠や糖衣錠とすることができる。コーティング技術で好ましい溶媒は精製水であるが、アルコール、ケトン、エーテル及び塩素化炭化水素などの有機溶媒又はそれらの混合液を使用することができる。例えば、有機溶媒としては、エタノール、アセトン、塩化メチレン等を用いることができる。また、コーティング装置は、医薬品製造のためのコーティング技術で通常に使用されている装置を使用することができ、例えば、コーティング液等をスプレー噴霧して、コーティングを施すスプレーコーティング装置や、レイヤリングするための転動流動層コーティング装置等が挙げられる。

[0054] (その他の製造法)

カプセル剤を製造するにあたっては、自動カプセル充填機を用いて、硬質ゼラチンカプセルやHPMCカプセルに、徐放性顆粒や速放性顆粒、あるいはミニタブレットを充填しカプセル剤とすることができる。あるいは、服用時に水等を配合して使用するドライシロップ剤や経管投与剤の場合は、徐放性顆粒や速放性顆粒を分散させるために、これらの顆粒とともに増粘剤や分散剤を混合し、顆粒剤や錠剤とすることもできる。さらにまた、予め、水や分散剤、乳化剤、増粘剤、防腐防黴剤、pH調整剤、甘味剤、矯味剤、香料等を用いて液剤あるいはゼリー剤とすることもできるが、これらに限定

されるものではない。

[0055] (溶出試験)

本発明に係る組成物は、抗痲呆薬の放出制御を行うことができる。抗痲呆薬の放出制御方法を特定し、もしくは放出制御状態を評価するためには、日本薬局方14局やUSP等に記載されている溶出試験法を利用することができる。例えば、日本薬局方の溶出試験法の第1法(回転バスケット法)、第2法(パドル法)又は第3法(フロースルーセル法)により測定することが可能である。これらの試験法を用いて、溶出プロフィールを特定した組成物を得ることができる。例えば、本発明に係る組成物中に配合した2種類の抗痲呆薬のいずれについても、溶出試験において、その溶出初期でpH依存性の小さい溶出を確保するとともに、溶出後期では、酸性溶液中での溶出率と中性溶液中での溶出率の比を、溶出試験の進行に伴い経時的に低減させた組成物である。

[0056] 溶出試験液としては、胃液や腸液を想定し、pH1～pH9の水溶液を用いることができる。例えば、リン酸緩衝液(例えば、50mMリン酸ナトリウム水溶液と塩酸により調製される緩衝液)、G.L.Millerの緩衝液、Atkins-Pantinの緩衝液又はGoodの緩衝液等の緩衝液、0.1N塩酸水溶液、0.1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液等を用いることができる。溶出率は、15分、30分、1時間もしくは2時間おきに間隔をおいて薬物濃度を測定することにより算出される。溶出試験の試験時間は、溶出率が85%以上となるまで、あるいは、酸性の溶出試験液では、少なくとも2時間以上、中性もしくは塩基性の溶出試験液では少なくとも24時間測定する。

[0057] (放出制御した組成物)

本発明に係る組成物は、2種類以上の抗痲呆薬を含み、それらの抗痲呆薬をともに、あるいは、個別に溶出制御することができる。例えば、日本薬局方の溶出試験法の第2法を用いて、パドル回転数50rpmで測定する場合において、組成物中に含まれる抗痲呆薬の少なくとも1つについて、pH1の0.1N塩酸水溶液中での溶出率が、溶出時間1時間で20～50%であり、溶出時間3時間で85%～100%である組成物である。また、同様の溶出条件で、組成物に含まれる抗痲呆薬の少なくとも1つについて、pH1の0.1N塩酸水溶液中での溶出率が、溶出時間1時間で5～20%であ

り、溶出時間8時間で90%~100%である組成物である。したがって、これらの溶出特性を組合せることにより、組成物に含まれる抗痲呆薬について、それらの全てを徐放化することも速放化させること可能である。さらに、1つの抗痲呆薬は速放化させ、残りの薬物は徐放化させることもできる。

[0058] (溶出プロファイル)

本発明によれば、2種類の抗痲呆薬を徐放化させる組成物として、中性域(例えば、pH6~8)の溶出試験液での溶出プロファイルで特定された組成物を提供することができる。具体的には、日本薬局方の溶出試験のパドル法において、pH6~8の溶出試験液での塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で60%未満であり、かつ、溶出時間8時間で80%以上である組成物とすることができる。これらの薬物の溶出を遅延させるためには、好ましくは、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で50%未満であり、さらに好ましくは40%未満である。

[0059] また、本発明によれば、塩酸ドネペジルを酸性域(例えば、pH1~3)で溶出初期に溶出させ、塩酸メマンチンを溶出後期中性域(例えば、pH6~8)で溶出させる組成物を提供できる。たとえば、日本薬局方の溶出試験のパドル法において、pH1~pH2の溶出試験液での塩酸ドネペジルの溶出率が溶出時間1時間で60%以上であり、pH6~8の溶出試験液での塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で60%未満であり、溶出時間8時間で80%以上である組成物である。

塩酸ドネペジルの溶出を速くするためには、好ましくは、塩酸ドネペジルの溶出率が溶出時間1時間で80%以上であり、より好ましくは85%以上である。また、塩酸メマンチンの溶出を遅延させるためには、その溶出率は、好ましくは、溶出時間1時間で50%未満であり、より好ましくは、40%未満である。

[0060] さらに、本発明によれば、塩酸メマンチンを酸性域で溶出初期に溶出させ、塩酸ドネペジルを溶出後期中性域で溶出させた組成物を提供できる。たとえば、日本薬局方の溶出試験のパドル法において、pH1~2の溶出試験液での塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で60%以上であり、pH6~8の溶出試験液での塩酸ドネペジルの溶出率が溶出時間1時間で60%未満であり、溶出時間8時間で80%以上

である組成物である。

塩酸メマンチンの溶出を速くするためには、好ましくは、塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で80%以上であり、より好ましくは85%以上である。また、塩酸ドネペジルの溶出を遅延させるためには、その溶出率は、好ましくは、溶出時間1時間で50%未満であり、より好ましくは、40%未満である。

[0061] さらにまた、本発明によれば、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを酸性域で溶出初期に溶出させた組成物を提供できる。例えば、日本薬局方の溶出試験のパドル法において、pH1～pH2の溶出試験液での塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で60%以上である組成物である。好ましくは、溶出率が、80%以上、より好ましくは85%以上である。

[0062] (溶出率の比)

本発明によれば、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの溶出プロファイルを近似もしくは同一とした組成物を提供できる。溶出性を近似させることにより、両薬物の相乗効果を期待できる。たとえば、日本薬局方の溶出試験のパドル法による同一の溶出試験液における溶出率について、溶出時間の少なくとも3つの時点での塩酸ドネペジルの溶出率に対する塩酸メマンチンの溶出率の比が $1 \pm 0.3$ である組成物である。さらに、溶出率の比は、2つ抗痲呆薬の溶出性をお互いに近似させるためには、好ましくは、溶出率の比は、 $1 \pm 0.2$ であり、より好ましくは、 $1 \pm 0.15$ である。

なお、同一の溶出試験液とは、同一の組成、同一のpHを有する溶出試験液である。

また、溶出率を比較するための溶出時間の3つの時点もしくはそれ以上の時点は、任意に選択することができる。すなわち、胃内での溶出を想定し、試験液としてpH1～2の水溶液を用いる場合は、溶出時間15分～4時間の間で複数の時点を選択することができる。また、腸内での溶出を想定し、pH6～8の水溶液を用いる場合は、溶出時間6～10時間の間で複数の時点を選択することができる。例えば、pH6～8の溶出試験液を用いた日本薬局方の溶出試験のパドル法において、溶出時間1時間、4時間、8時間での塩酸ドネペジルの溶出率に対する塩酸メマンチンの溶出率の比が、いずれも $1 \pm 0.3$ である組成物である。

さらに、溶出後期での溶出プロファイルを近似もしくは同一とした組成物とすることもできる。例えば、pH6～8の溶出試験液を用いた日本薬局方の溶出試験のパドル法において、溶出時間6時間、8時間、10時間における塩酸ドネペジルの溶出率に対する塩酸メマンチンの溶出率の比が、いずれも $1 \pm 0.3$ であることを特徴とする組成物である。

さらにまた、溶出初期での溶出プロファイルを近似もしくは同一とした組成物とすることもできる。例えば、pH1～2の溶出試験液を用いた日本薬局方の溶出試験のパドル法において、溶出時間15分、30分、45分での塩酸ドネペジルの溶出率に対する塩酸メマンチンの溶出率の比が、いずれも $1 \pm 0.3$ である組成物である。

またさらに、酸性の溶出試験液で、溶出時間3時間までの溶出プロファイルを近似させ、かつ、中性の溶出試験液での溶出プロファイルを溶出時間4～8時間で近似させた組成物を提供することもできる。

[0063] 溶出率を比較するための溶出時間の時点として、いずれかの抗痴呆薬の溶出率が、およそ30%、50%及び80%となる溶出時間を任意に選択することもできる。具体的には、pH6～8の溶出試験液を用いた日本薬局方の溶出試験のパドル法において、溶出率が $30 \pm 5\%$ 、 $50 \pm 5\%$ 、 $80 \pm 5\%$ となる溶出時間での塩酸ドネペジルの溶出率に対する塩酸メマンチンの溶出率の比が、いずれも $1 \pm 0.3$ である組成物である。

[0064] また、溶出率を比較するための溶出時間の時点として、溶出試験中で、溶出率が約85%となる溶出時間を選択するとともに、その溶出時間を基準時点として、 $1/4$ 時間、 $1/2$ 時間、 $3/4$ 時間となる溶出時間を選択することができる。

pH6～8の溶出試験液を用いた日本薬局方の溶出試験のパドル法において、塩酸ドネペジルの溶出率が $85 \pm 5\%$ である溶出時間、並びに当該溶出時間に対して、 $1/4$ 時間、 $1/2$ 時間及び $3/4$ 時間となる溶出時間での塩酸ドネペジルの溶出率に対する塩酸メマンチンの溶出率の比が、いずれも $1 \pm 0.3$ である組成物である。

[0065] ( $f_2$  関数)

本発明の組成物は、in vitro溶出試験における溶出率から算出される $f_2$  関数の値 (similarity factor) で特定することもできる。例えば、本発明によれば、日本薬局方の



溶出試験のパドル法において、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの溶出プロファイルの $f_2$ 関数の値が42～100となる組成物を提供できる。すなわち、2種類の抗痴呆薬の溶出プロファイルが近似した組成物である。好ましくは、 $f_2$ 関数の値は50～100であり、より好ましくは、60～100である。なお、一般に $f_2$ 関数の値が100に近づくほど近似し、その値が50以上では、比較する2つの溶出プロファイルは、同等性があるとされている。

ここで、 $f_2$ 関数は下記式で算出される。

[0066] [数1]

$$f_2 = 50 \log \left[ \frac{100}{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (D_i - R_i)^2}{n}} \right]$$

[0067] 式中、 $D_i$ 及び $R_i$ は、各抗痴呆薬の溶出率、 $n$ は、溶出率を比較する溶出時間の時点の数である。

[0068] なお、いずれかの抗痴呆薬の溶出率が、30分未満に85%以上溶出するときは、溶出率を比較する溶出時間の時点は、15分、30分、45分とする( $n=3$ )。また、いずれかの抗痴呆薬の溶出率が85%以上となる溶出時間が30分以上である場合は、溶出率を比較する溶出時間の時点は、溶出率が80%以上となる特定の溶出時間(以下、 $T$ とする)を基準時点としたとき、 $1/4T$ 、 $1/2T$ 、 $3/4T$ 、及び $T$ とする( $n=4$ )。

[0069] 本発明によれば、2種類以上の抗痴呆薬について、酸性の溶出試験液での溶出と中性の溶出試験液での溶出が同等性を有する組成物を提供できる。このような組成

物は、胃排泄時間が変化したとしても、薬物の血中濃度が変動するリスクを軽減できる。例えば、本発明において、日本薬局方の溶出試験のパドル法において、溶出時間2時間以降での塩酸ドネペジルの中性の溶出試験液での溶出率に対する酸性の溶出試験液での溶出比が $1 \pm 0.3$ であること、及び塩酸メマンチンの中性の溶出試験液での溶出率に対する酸性の溶出試験液での溶出率の比が $1 \pm 0.3$ であることを特徴とする組成物を提供することができる。このとき、溶出率の比は、好ましくは、 $1 \pm 0.2$ であり、より好ましくは、 $1 \pm 0.15$ である。

[0070]  $f_2$  関数の値で特定すれば、例えば、日本薬局方の日本薬局方の溶出試験のパドル法において、塩酸ドネペジルに関して酸性の溶出試験液及と中性の溶出試験液の溶出プロファイルの $f_2$  関数の値が42~100であり、さらに塩酸メマンチンに関して酸性の溶出試験液及と中性の溶出試験液の溶出プロファイルの $f_2$  関数の値が42~100である組成物を提供することができる。この場合、好ましくは、塩酸ドネペジルの溶出プロファイル $f_2$  関数の値及び塩酸メマンチンの $f_2$  関数の値の少なくともいずれかが50~100であり、好ましくは、60~100である。

なお、酸性の溶出試験液は、pH1~2の溶出試験液を用いることができ、中性の溶出試験液は、pH6~8の溶出試験液を用いることができる。

[0071] 特に、抗痴呆薬を服薬する患者ために投薬コンプライアンスの問題を解決するために、徐放化技術を用いることができる。例えば、日本薬局方の溶出試験法の第2法を用いて、パドル回転数50rpmで測定する場合において、組成物中に含まれる抗痴呆薬の少なくとも1つについて、溶出時間3時間でのpH6.8の50mMリン酸緩衝液中の抗痴呆薬の溶出率に対するpH1の0.1N塩酸水溶液中の抗痴呆薬の溶出率の比が、0.3~1.3であることを特徴とする組成物である。つまり、胃内滞留中での溶出率を抑制し、又は溶出速度を低くすることにより、血漿中の薬物濃度の急激な上昇を抑えることを可能にするものである。これにより、副作用の発現を未然に防止したり、薬物の徐放化に寄与する。

[0072] 別の例示では、日本薬局方の溶出試験法の第2法を用いて、パドル回転数50rpmで測定する場合において、組成物中に含まれる抗痴呆薬の少なくとも1つについて、pH6.8の50mMリン酸緩衝液中の抗痴呆薬の溶出率に対するpH1の0.1N塩酸水

溶液中の抗痲呆薬の溶出率の比が、pH6.8の50mMリン酸緩衝液中の溶出率が90%となる溶出時間まで、溶出時間の経過とともに減少していくことを特徴とする組成物である。つまり、胃内での溶出率を低く抑え、さらに、胃から小腸に移行することに伴う薬物の生物学的利用率の低下を防ぎ、薬理効果を確実に発揮する組成物である。

[0073] 本発明に係る組成物は、複数の抗痲呆薬を1つの組成物中で同時に制御することが可能である。例えば、pH6.8における溶解度が異なる2種類の薬物を含む組成物の場合は、両者の比較において溶解度が小さい抗痲呆薬を含む第一層と、溶解度が大きい抗痲呆薬を含む第二層で構成する二層錠とし、第二層において、放出制御物質として添加したpH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質の合計の配合量を、第一層での配合量よりも高くすることによって、目的とする徐放性製剤を得ることが可能である。

[0074] 別の例としては、pH1の0.1N塩酸水溶液中とpH6.8の50mMリン酸緩衝液中における溶解度比(pH1の0.1N塩酸水溶液中の溶解度/pH6.8の50mMリン酸緩衝液中の溶解度)が異なる2種の薬物を含有する組成物の場合は、両者の比較において溶解度比が小さい抗痲呆薬を含む第一層と、溶解度比が大きい抗痲呆薬を含む第二層で構成する二層錠とし、pH非依存性高分子物質1重量部当りのpH依存性高分子物質の配合量を、第一層よりも第二層において高くすることにより目的とする徐放性製剤を得ることが可能である。更に、別の例としては、(1)pH6.8の50mMリン酸緩衝液中における溶解度及び(2)pH1の0.1N塩酸水溶液中とpH6.8の50mMリン酸緩衝液中における溶解度比の両者が異なる2種類の薬物は、放出制御物質としての「pH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質」の合計の配合量及び、pH非依存性高分子物質に対するpH依存性高分子物質の配合比の両者を上記の例に従い適宜調節することにより目的とする徐放性製剤を得ることが可能である。

[0075] 本発明の好ましい態様としては、塩酸メマンチン及び塩酸ドネペジルが同一の徐放部又は速放部に含まれる組成物である。上記で示した溶出プロファイルとなるように2種類以上の抗痲呆薬を制御できるうえ、単一の処方となるため、生産効率及びコスト面で有利である。例えば、抗痲呆薬として塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み

、放出制御物質としてpH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質を含み、さらに薬理的に許容される添加物を含むマトリックス型製剤が挙げられる。好ましくは、マトリックス型製剤は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、口腔内速崩壊性錠剤である。また、好ましくは、放出制御物質は、エチルセルロース及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーである。また、このマトリックス型製剤は、抗痴呆薬、放出制御物質及び薬理的に許容される添加物を混合する混合工程を含み、必要に応じて、この混合物に結合剤を添加して造粒する造粒工程を含む製造方法で製造できる。錠剤もしくは口腔内速崩壊性錠剤の場合、混合工程で得られた混合物もしくは造粒工程で得られた造粒物を圧縮成型する圧縮成型工程を含む製造方法で製造できる。さらに、圧縮成型物をコーティングする工程を含んでもよい。さらにまた、顆粒剤もしくは細粒剤として、造粒工程で得られた造粒物をそのまま使用してもよいが、さらに造粒物と薬理的に許容される添加物とを混合する工程を含む製造方法により製造することもできる。カプセル剤は、造粒工程で得られた造粒物、顆粒剤もしくは細粒剤をカプセルに充填する工程により製造することができる。

[0076] 本発明においては、組成物中に徐放部が1つであっても、組成物中に複数あっても、徐放部における放出制御物質(pH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質)の配合量は、通常、1~99%、好ましくは、5~90%、より好ましくは10%~80%である。同様に、本発明においては、徐放部におけるpH非依存性高分子物質1重量部に対するpH依存性高分子物質の配合比は、通常、0.1~20重量部、好ましくは0.2~10重量部、より好ましくは0.3~5重量部である。

[0077] もちろん、本発明の組成物は、これらに限定されるものではなく、抗痴呆薬の構造特性、物理化学的特性に応じて、抗痴呆薬の効果を相加的に、もしくは相乗的に発揮するために、又は副作用の発現を防止もしくは抑制するために、あるいはその他の目的で、溶出制御を実現できる組成物である。

### 実施例

[0078] 以下に、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、医薬品組成物中の添加物は、日本薬局方第14局、医薬品添加物規格2003(薬添規)、日本薬局方外医薬品規格1997(局外規)等の公定

書に適合したもの、又は試薬を使用した。

[0079] (実施例1)

塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)6g、塩酸メマンチン(Lachema s.r.o.)12g、エトセル10FP(エチルセルロース、ダウ・ケミカル)28.8g、オイドラギットL100-55(レームファルマ)36g及び乳糖45.6gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース2.4gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、造粒物109g当りステアリン酸マグネシウム1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、220mg中に、塩酸ドネペジル10mg及び塩酸メマンチン20mgを含有する直径8mmの圧縮成型物を得た。この得られた圧縮成型物に対し、オパドライエロー(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。

[0080] (実施例2)

塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)5g、塩酸メマンチン(Lachema s.r.o.)10g、コーンスターチ(日本食品加工株式会社)20g、結晶セルロース(旭化成工業株式会社)15g及び乳糖81.75gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース3.0gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒して得られた顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後の顆粒134.75g当りステアリン酸マグネシウム0.25gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、135mg中に、塩酸ドネペジル5mg及び塩酸メマンチン10mgを含有する直径7mmの圧縮成型物を得た。この得られた圧縮成型物に対し、オパドライエロー(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:5mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。

[0081] (実施例3)

塩酸メマンチン(Lachema s.r.o.)12g、エトセル10FP(エチルセルロース、ダウ・ケミカル)28.8g、オイドラギットL100-55(レームファルマ)36g及び乳糖39.6gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース2.4gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒して得られた顆粒を、棚式乾燥機を用いて

加温乾燥後、整粒した。整粒後の顆粒99g当りステアリン酸マグネシウム1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に、塩酸メマンチン20mgを含有する直径8mmの圧縮成型物を得た。一方、塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)3g、コーンスターチ(日本食品加工株式会社)19.2g、結晶セルロース(旭化成工業株式会社)14.4g及び乳糖89.88gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース2.88gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒して得られた顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後の顆粒215.6g当りステアリン酸マグネシウム0.4gを添加し混合し、塩酸ドネペジルを含む混合物を得た。続いて、塩酸メマンチンを含有する圧縮成型物1個に対し、塩酸ドネペジルを含有する混合物216mgを用いて、有核打錠機により製錠することにより、416mg中に、塩酸ドネペジル5mgを含有する外層と塩酸メマンチン20mgを含有する内核層からなる有核錠を得た。

[0082] (実施例4)

塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)6g、エトセル10FP(エチルセルロース、ダウ・ケミカル)28.8g、オイドラギットL100-55(レームファルマ)36g及び乳糖57.6gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース2.4gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒して得られた顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後の顆粒99g当りステアリン酸マグネシウム1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に、塩酸ドネペジル10mgを含有する直径8mmの圧縮成型物を得た。一方、塩酸メマンチン(Lachema s.r.o.)6g、コーンスターチ(日本食品加工株式会社)19.2g、結晶セルロース(旭化成工業株式会社)14.4g及び乳糖86.88gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース2.88gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒して得られた顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後の顆粒215.6g当りステアリン酸マグネシウム0.4gを添加し混合し、塩酸メマンチンを含む混合物を得た。続いて、塩酸ドネペジルを含有する圧縮成型物1個に対し、塩酸ドネペジルを含有する混合物216mgを用いて、有核打錠機により製錠することにより、416mg中に、塩酸メマンチン10mgを含有する外層と塩酸ドネペジル10m

gを含有する内核層からなる有核錠を得た。

[0083] (実施例5)

塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)6g、塩酸メマンチン(Lachema s.r.o.)12g、エトセル10FP(エチルセルロース、ダウ・ケミカル)30g、オイドラギットL100-55(レームファルマ)18g及び乳糖(商品名Pharmatose200M、DMV Japan)50.04gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(商品名HPC-L、日本曹達)3.6gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒した。その造粒顆粒を棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、造粒物119.64g当たりステアリン酸マグネシウム0.36gを添加混合し、単発打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に、塩酸ドネペジル10mg及び塩酸メマンチン20mgを含有する直径8mmの圧縮成形物を得た。

[0084] (実施例6-9)

実施例5と同様の方法で圧縮成型物を得た。成分の配合比は、図1に示すように従った。

[0085] (溶出試験)

前記、実施例で得られた圧縮成型物を用いて、溶出試験を行った。溶出試験は、第14局 日本薬局方の溶出試験法に従い、パドル回転数50rpmにて、以下に示す酸性試験液として試験液A、中性試験液として試験液Bを用いて実施した。

試験液A:0.1N 塩酸水溶液(pH1~2を示した)

試験液B:pH6.8の50mMリン酸緩衝液(50mMリン酸ナトリウム水溶液を塩酸でpH6.75~pH6.84に調整した緩衝液)

[0086] <塩酸ドネペジルの測定>

塩酸ドネペジルの溶出率は、経時的に採取したサンプル液中の塩酸ドネペジルの濃度を吸光光度法又はHPLC分析法により算出した。吸光光度法は、測定波長315nm、参照波長650nmの測定条件で行った。一方、HPLC分析は、測定カラム:CAPCELL PAK UG120 C18(資生堂)、移動相:0.1%ギ酸/アセトニトリル=82/18混液、検出波長:230nmの測定条件で行った。

[0087] <塩酸メマンチンの測定>

塩酸メマンチンの溶出率は、経時的に採取したサンプル液中の塩酸メマンチンの濃度を、塩酸メマンチンをFluorescamineで蛍光ラベル化した後、HPLC分析法により算出して求めた。ラベル化条件及びHPLC条件の概略は以下の通りである。経時的に採取したサンプル液体1mLとpH9.0 ホウ酸緩衝液(USP)9mLを混合した後、Fluorescamine 1.2mg/mLアセトン溶液 5mLを加え十分攪拌する。上記溶液に更に水10mL加え混合した検体をHPLCにて分析する。HPLC分析は、測定カラム:CAPCELL PAK UG120 C18(資生堂)又は同等品、カラム温度:40°C、移動相:pH9 ホウ酸緩衝液(USP):ホウ酸緩衝液(USP)/アセトニトリル(1:2v/v)=40:60混液、検出条件:蛍光検出器(励起波長/検出波長=391nm/474nm)を用いて実施した。

[0088] (フィルム錠の評価)

実施例1及び実施例2のフィルム錠について評価した結果を図2に示した。実施例1は、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンともに徐放性のプロファイルを示した。溶出時間1時間でのB液における両薬物の溶出率は30%未満となり、溶出時間8時間では85%以上を示した。実施例2は、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの溶出率は、速放性を示した。溶出時間1時間で両者の溶出率は85%以上であった。

[0089] (圧縮成型物の評価)

実施例5~8の圧縮成型物を用いて溶出試験を行った。溶出時間に対する溶出率の結果を図3に示した。エチルセルロース又はオイドラギッドの配合量を変化させることにより、塩酸メマンチン及び塩酸ドネペジルについて、種々のタイプの溶出プロファイルを有する組成物が得られることが確認できた。

[0090] (薬物間の溶出プロファイルの近似性)

塩酸ドネペジルの溶出率に対する塩酸メマンチンの溶出率の比(図中、溶出率の比(Mema/Done))を図3に示した。例えば、実施例6では、A液での溶出率の比が溶出試験を通じてほとんどの溶出時間で $1 \pm 0.3$ であり、かつB液での溶出率の比が、溶出後期である溶出時間6時間以降では、 $1 \pm 0.3$ である組成物が得られることが確認された。また、実施例7では、B液において塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンの溶出率の比が溶出時間3時間以上で、 $1 \pm 0.3$ となり、お互いに近似する溶出プロファイルであることが示された。



[0091] 図3の溶出プロファイルのデータに基づき、塩酸ドネペジルと塩酸メマンチンの溶出プロファイルの $f_2$ 関数を算出した。ここで、基準時間は溶出時間8時間又は4時間とした。結果を図4に示した。

実施例7は、B液において、 $f_2$ 関数の値が50となり、塩酸ドネペジルと塩酸メマンチンの溶出プロファイルは同等性を有することが示された。この製剤は、同一の組成を有する組成物において、塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを同一の溶出プロファイルで徐放化させることができる組成物である。

実施例8は、基準時間を4時間とした場合、A液の $f_2$ 関数の値は38であり、B液の $f_2$ 関数の値は47であり、溶出プロファイルが近似する傾向が認められ、薬物を投与後4時間で放出させる製剤として有効であることが示された。

[0092] (溶出試験液間の溶出プロファイルの同等性)

塩酸ドネペジル又は塩酸メマンチンのB液の溶出率に対するA液の溶出率の比を図3に示した。

実施例5、実施例6及び実施例8は、溶出時間2時間以降で、塩酸ドネペジルの溶出率の比及び塩酸メマンチンの溶出率の比は、 $1 \pm 0.3$ となった。特に、実施例5及び6は、塩酸メマンチンの溶出率の比は、溶出時間1時間以降、 $1 \pm 0.1$ であった。

[0093] 図3の溶出プロファイルのデータに基づき、塩酸ドネペジル又は塩酸メマンチンそれぞれについて、A液とB液での溶出プロファイルの $f_2$ 関数の値を算出した。ここで、基準時間は溶出時間8時間又は4時間とした。結果を図5に示した。

実施例5及び実施例6は、いずれの薬物についても、 $f_2$ 関数の値が50以上を示し、溶出プロファイルが溶出試験液のpHの影響を受けにくいことが確認された。これらの組成物は、胃排出時間の影響を受けにくい製剤として有用である。

### 産業上の利用可能性

[0094] 本発明の組成物は、2種類以上の抗痴呆薬について、それぞれの効力を発揮させるだけでなく、それらの抗痴呆薬の相乗的な効果による新たな治療方法を提供できる。特に、本発明の組成物は、患者の症状や状態や治療方法に応じて溶出制御された抗痴呆薬を含む組成物を提供できる。さらにまた、本発明の組成物は、投薬コンプライアンス及び品質に優れており、特に痴呆症状を示す患者が安心して服用でき

る医薬品を提供でき、あるいは、その介護者に投薬作業の負担の軽減をも実現するものである。あるいは、本発明によれば、特別な製造装置を用いなくとも、抗痴呆薬の放出制御について所期の目的に適した製剤設計を容易に行うことができ、かつ、抗痴呆薬を安定化させた医薬品組成物のための簡便な製造方法を提供できる。

#### 図面の簡単な説明

[0095] [図1]本発明に係る組成物の各実施例の成分に関する成分の配合比を示す図である。

[図2]実施例1～2の溶出試験の評価結果を示す図である。

[図3]実施例5～8の溶出試験の評価結果を示す図である。

[図4]2種類の抗痴呆薬の溶出プロファイルのf2関数の値を示す図である。

[図5]酸性及び中性の溶出試験液での溶出プロファイルのf2関数の値を示す図である。

## 請求の範囲

- [1] 2種以上の抗痲呆薬を含有する組成物。
- [2] 抗痲呆薬を含む徐放部を少なくとも1つ含む請求項1に記載の組成物。
- [3] 抗痲呆薬を含む速放部を少なくとも1つ含む請求項1又は請求項2に記載の組成物。
- [4] 徐放部が、pH非依存性高分子物質及びpH依存性高分子物質の少なくとも1つを含む請求項2又は請求項3に記載の組成物。
- [5] 抗痲呆薬が、コリンエステラーゼ阻害剤と、コリンエステラーゼ阻害剤とは異なる作用機序を持つ化合物の組合せである請求項1ないし請求項4のうち何れか一項に記載の組成物。
- [6] 抗痲呆薬として、コリンエステラーゼ阻害剤の少なくとも1種類と、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗剤の少なくとも1種類とを含む請求項1ないし請求項5のうちいずれか1項に記載の組成物。
- [7] 抗痲呆薬として、ドネペジル又はその薬理的に許容される塩及びメマンチン又はその薬理的に許容される塩を含む請求項1ないし請求項6のうち何れか一項に記載の組成物。
- [8] 徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸メマンチンである請求項2ないし請求項7のうち何れか一項に記載の組成物。
- [9] 徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸メマンチンであり、かつ速放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸ドネペジルである請求項3ないし請求項8のうち何れか一項に記載の組成物。
- [10] 2種類の徐放部のうち、1つの徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸メマンチンであり、もう1つの徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸ドネペジルである請求項2ないし請求項8のうち何れか一項に記載の組成物。
- [11] 徐放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸ドネペジルであり、かつ速放部に含まれる抗痲呆薬が塩酸メマンチンである請求項3ないし請求項8のうち何れか一項に記載の組成物。
- [12] pH非依存性高分子物質が、水不溶性高分子物質である請求項4ないし請求項11

のうち何れか一項に記載の組成物。

[13] pH依存性高分子物質が、腸溶性高分子物質である請求項4ないし請求項12のうち何れか一項に記載の組成物。

[14] 徐放部が顆粒又は圧縮成型物である請求項2ないし請求項13のうち何れか一項に記載の組成物。

[15] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、  
日本薬局方の溶出試験のパドル法において、pH6～8の溶出試験液での前記塩酸ドネペジル及び前記塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で60%未満であり、かつ、溶出時間8時間で80%以上である組成物。

[16] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、  
日本薬局方の溶出試験のパドル法において、pH1～2の溶出試験液での前記塩酸ドネペジルの溶出時間が60%以上であり、pH6～8の溶出試験液での前記塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で60%未満であり、溶出時間8時間で80%以上である組成物。

[17] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、  
日本薬局方の溶出試験のパドル法において、pH1～2の溶出試験液での前記塩酸メマンチンの溶出時間が60%以上であり、pH6～8の溶出試験液での前記塩酸ドネペジルの溶出率が溶出時間1時間で60%未満であり、溶出時間8時間で80%以上である組成物。

[18] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、  
日本薬局方の溶出試験のパドル法において、pH1～2の溶出試験液での前記塩酸ドネペジル及び前記塩酸メマンチンの溶出率が溶出時間1時間で60%以上である組成物。

[19] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、  
日本薬局方の溶出試験のパドル法において、溶出時間の少なくとも3つの時点での前記塩酸ドネペジルの溶出率に対する前記塩酸メマンチンの溶出率の比が $1 \pm 0.3$ である組成物。

[20] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、

日本薬局方の溶出試験のパドル法において、前記塩酸ドネペジル及び前記塩酸メマンチンの溶出プロファイルの $f_2$ 関数の値が42~100である組成物。

[21] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、

日本薬局方の溶出試験のパドル法において、溶出時間2時間以降、前記塩酸ドネペジルのpH6~8の溶出試験液の溶出率に対するpH1~2の溶出試験液の溶出比が $1 \pm 0.3$ であり、前記塩酸メマンチンのpH6~8の溶出試験液の溶出率に対するpH1~2の溶出試験液の溶出比が $1 \pm 0.3$ である組成物。

[22] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、

日本薬局方の日本薬局方の溶出試験のパドル法において、前記塩酸ドネペジルのpH1~2の溶出試験液とpH6~8の溶出試験液の溶出プロファイルの $f_2$ 関数の値が42~100であり、前記塩酸メマンチンのpH1~2溶出試験液とpH6~8の溶出試験液の溶出プロファイルの $f_2$ 関数の値が42~100である組成物。

[23] 塩酸ドネペジル及び塩酸メマンチンを含み、

前記塩酸メマンチン及び前記塩酸ドネペジルが同一の徐放部又は速放部に含まれる請求項15ないし請求項22のうち何れか一項に記載の組成物。

[図1]

	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
塩酸ドネベジル	10	10	10	10	20
塩酸メマンチン	20	20	20	20	40
エトセル 10FP	50	50	40	—	40
オイドラギット L100-55	30	25	50	30	20
乳糖	83.4	88.4	73.4	133.4	73.4
HPC-L	6	6	6	6	6
ステアリン酸マグネシウム	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
合計(mg)	200	200	200	200	200

[図2]

実施例1	塩酸ドネベジル		塩酸メマンチン	
	A液	B液	A液	B液
時間(hrs)				
1	12.4	12.9	32.2	29.9
2	21.0	25.3	48.0	46.0
3	26.3	38.5	58.8	61.0
4	31.8	51.5	70.0	—
5	36.0	62.2	75.1	80.6
6	40.3	74.6	82.0	89.3
8	45.6	87.2	88.4	95.7
10	51.1	94.6	94.3	98.0

実施例2	塩酸ドネベジル		塩酸メマンチン	
	A液	B液	A液	B液
時間(hrs)				
1	87.9	92.9	107.5	102.2
2	92.4	94.9	103.7	103.3
3	91.8	94.6	105.4	104.5
4	91.9	95.0	105.4	103.9

[図3]

	溶出時間 (hrs)	塩酸ドネベジル			塩酸メマンチン			溶出率の比 (Mema/Done)	
		A液	B液	溶出率の比 (A液/B液)	A液	B液	溶出率の比 (A液/B液)	A液	B液
実施例 5	0	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	—	—
	1	27.6	19.9	1.39	38.2	35.5	1.08	1.39	1.78
	2	38.6	30.0	1.28	52.4	49.0	1.07	1.36	1.63
	3	46.2	38.8	1.19	62.2	58.5	1.06	1.35	1.51
	4	52.0	47.6	1.09	70.3	67.8	1.04	1.35	1.42
	5	57.1	59.1	0.97	75.8	77.4	0.98	1.33	1.31
	6	62.6	69.5	0.90	80.6	84.7	0.95	1.29	1.22
	8	69.5	84.2	0.83	86.7	92.2	0.94	1.25	1.09
	10	74.5	94.8	0.79	90.4	93.5	0.97	1.21	0.99
	12	78.5	97.5	0.81	91.4	95.0	0.96	1.16	0.97
実施例 6	0	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	—	—
	1	32.0	23.3	1.37	40.5	38.5	1.05	1.27	1.66
	2	43.8	33.4	1.31	53.8	52.7	1.02	1.23	1.58
	3	52.3	41.0	1.28	61.7	62.7	0.99	1.18	1.53
	4	58.6	47.7	1.23	77.6	72.9	1.06	1.32	1.53
	5	64.8	58.2	1.11	81.7	77.3	1.06	1.26	1.33
	6	68.8	70.3	0.98	82.1	87.1	0.94	1.19	1.24
	8	75.9	87.7	0.87	93.0	96.3	0.97	1.23	1.10
	10	80.4	97.4	0.83	96.4	98.1	0.98	1.20	1.01
	12	84.1	99.2	0.85	97.9	94.0	1.04	1.16	0.95
実施例 7	0	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	—	—
	1	21.6	20.3	1.07	36.4	34.9	1.04	1.68	1.72
	2	30.3	36.5	0.83	51.2	51.6	0.99	1.69	1.41
	3	37.5	51.3	0.73	62.4	64.3	0.97	1.67	1.26
	4	43.3	64.7	0.67	71.0	76.3	0.93	1.64	1.18
	5	47.8	76.3	0.63	77.3	84.7	0.91	1.62	1.11
	6	52.2	86.1	0.61	81.2	90.1	0.90	1.56	1.05
	8	59.3	97.3	0.61	87.7	93.2	0.94	1.48	0.96
	10	64.8	98.5	0.66	89.7	91.7	0.98	1.38	0.93
	12	70.1	99.1	0.71	92.0	92.9	0.99	1.31	0.94
実施例 8	0	0.0	0.0	—	0.0	0.0	—	—	—
	1	41.2	30.3	1.36	59.5	45.9	1.30	1.44	1.52
	2	66.0	54.3	1.22	85.0	67.8	1.25	1.29	1.25
	3	81.3	78.1	1.04	97.1	88.0	1.10	1.19	1.13
	4	87.9	98.1	0.90	105.6	93.6	1.13	1.20	0.95
	5	92.4	101.6	0.91	95.4	95.6	1.00	1.03	0.94
	6	95.7	102.2	0.94	104.1	97.5	1.07	1.09	0.95
	8	98.3	102.4	0.96	102.0	97.3	1.05	1.04	0.95
	10	99.7	101.9	0.98	101.1	94.7	1.07	1.01	0.93
	12	100.4	102.3	0.98	104.8	95.5	1.10	1.04	0.93
14	100.8	102.6	0.98	101.1	94.5	1.07	1.00	0.92	

単位: 溶出率 (%)

[図4]

	A液	B液	基準時間
実施例5	39	39	8時間
実施例6	41	37	8時間
実施例7	29	50	8時間
実施例8	38	47	4時間

[図5]

	塩酸ドネベジル	塩酸メマンチン	基準時間
実施例5	51	69	8時間
実施例6	51	70	8時間
実施例7	28	61	8時間
実施例8	51	44	4時間



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <b>A61K45/06</b> (2006.01), <b>A61K31/13</b> (2006.01), <b>A61K31/445</b> (2006.01), <b>A61K47/30</b> (2006.01), <b>A61P25/28</b> (2006.01)		
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) A61K31/13, A61K31/445, A61K45/06, A61K47/30, A61P25/28		
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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2004/087658 A1 (MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA), 06 May, 2004 (06.05.04), Full text & WO 2004/037234 A2 & EP 1556019 A2 & JP 2006-506378 A	1, 5-7 2-4, 8-23
X Y	WO 2003/101458 A1 (LUNDBECK AS H.), 11 December, 2003 (11.12.03), Full text & EP 1509232 A1 & JP 2005-528431 A	1, 5-7 2-4, 8-23
Y	JP 10-017497 A (TAKEDA CHEM IND LTD.), 20 January, 1998 (20.01.98), Full text (Family: none)	2-4, 8-14, 23
<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	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 14 July, 2006 (14.07.06)	Date of mailing of the international search report 25 July, 2006 (25.07.06)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/309021

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 09-188617 A (POLA CHEM IND INC.), 22 July, 1997 (22.07.97), Full text (Family: none)	2-4, 8-14, 23
Y	JP 2003-267889 A (OTSUKA PHARM CO., LTD.), 25 September, 2003 (25.09.03), Full text (Family: none)	2-4, 8-14, 23
Y	JP 2004-521146 A (DUCHESNAY INC., CA), 15 July, 2004 (15.07.04), Par. No. [0009] & US 6340695 B1                      & WO 2003/000263 A1 & EP 1397133 A1                      & EP 1397133 B1	15-22
Y	JP 03-193733 A (NIKKEN CHEM KABUSHIKI KAISHA), 23 August, 1991 (23.08.91), Page 4, lower right column; page 5, upper left column; test examples (Family: none)	15-22

<Concerning the subject to be searched>

Claims 1-6, 8 and 12-14 relate to a composition containing as an active ingredient a compound defined by a desired property of an "antidementia agent", a "cholinesterase inhibitor" or an "N-methyl-D-aspartate receptor antagonist".

Claims 1-6, 8 and 12-14 include any compounds having such a property, however, it is considered that what is supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and is disclosed within the meaning of PCT Article 5 is only a small part of the claimed compounds.

Further, as for the antidementia agent", "cholinesterase inhibitor" or "N-methyl-D-aspartate receptor antagonist", the scope of the compounds having such a property cannot be specified even if the technical knowledge at the time of filing is taken into consideration, therefore, claims 1-6, 8 and 12-14 lack the requirement of clarity under PCT Article 6.

Accordingly, a prior art document search was made on compositions containing as an active ingredient a compound specifically described in the description within a reasonable range of burden.

<Regarding drawing published with abstract of first sheet>

The applicant designated Fig. 3 as the drawing published with the abstract. However, considering that the drawing published with the abstract is reduced in size while editing the gazette, there is a fear that necessary sites cannot be recognized after edition in Fig. 3. Further, there is no other appropriate drawing which represents well the feature of the invention and in which necessary sites can be recognized after reducing in size.

Accordingly, it is decided that no drawing is published with the abstract.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. **A61K45/06** (2006.01), **A61K31/13** (2006.01), **A61K31/445** (2006.01), **A61K47/30** (2006.01), **A61P25/28** (2006.01)

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. A61K 31/13, A61K 31/445, A61K 45/06, A61K 47/30, A61P 25/28

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 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2006年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2006年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2006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)  
 BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

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	US 2004/087658 A1 (MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA) 2004.05.06, 全文 & WO 2004/037234 A2 & EP 1556019 A2 & JP 2006-506378 A	1, 5-7 2-4, 8-23
X Y	WO 2003/101458 A1 (LUNDBECK AS H) 2003.12.11, 全文 & EP 1509232 A1 & JP 2005-528431 A	1, 5-7 2-4, 8-23
Y	JP 10-017497 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 1998.01.20, 全文 (ファミリーなし)	2-4, 8-14, 23

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 14.07.2006	国際調査報告の発送日 25.07.2006
--------------------------	--------------------------

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) 今村 玲英子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	3436
---	---	-----	------

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 09-188617 A (POLA CHEM IND INC) 1997.07.22, 全文 (ファミリーなし)	2-4, 8-14, 23
Y	JP 2003-267889 A (OTSUKA PHARM CO LTD) 2003.09.25, 全文 (ファミリーなし)	2-4, 8-14, 23
Y	JP 2004-521146 A (DUCHESNAY INC, CA) 2004.07.15, 【0009】 & US 6340695 B1 & WO 2003/000263 A1 & EP 1397133 A1 & EP 1397133 B1	15-22
Y	JP 03-193733 A (NIKKEN CHEM KK) 1991.08.23, 第4頁右下欄、第5頁左上欄 試験例 (ファミリーなし)	15-22

<調査の対象について>

請求の範囲1-6、8、12-14は「抗痴呆薬」「コリンエステラーゼ阻害剤」「N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする組成物に関するものである。

そして、請求の範囲1-6、8、12-14は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「抗痴呆薬」「コリンエステラーゼ阻害剤」「N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1-6、8、12-14は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、明細書に具体的に記載されている化合物を有効成分とする組成物について、合理的な負担の範囲内で先行技術文献調査を行った。

<第1頁 要約書とともに公表される図に関して>

出願人は、要約書とともに公表される図として第3図を指定したが、要約書とともに公表される図がガゼット編集時に縮小されることを考慮すると、第3図では編集時に必要箇所を読み取ることができなくなるおそれがある。また、発明の特徴をよく表し、縮小した際にも必要箇所を読み取ることができる、他の適当な図もない。

したがって、要約書とともに公表される図はなしとした。