

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5479909号
(P5479909)

(45) 発行日 平成26年4月23日 (2014. 4. 23)

(24) 登録日 平成26年2月21日 (2014. 2. 21)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/138 (2006. 01)	A 6 1 K 31/138
A 6 1 K 47/32 (2006. 01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 9/16 (2006. 01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006. 01)	A 6 1 P 9/10

請求項の数 10 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2009-540100 (P2009-540100)	(73) 特許権者	000002956
(86) (22) 出願日	平成20年11月7日 (2008. 11. 7)		田辺三菱製薬株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2008/070338		大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
(87) 国際公開番号	W02009/060952	(74) 代理人	100080791
(87) 国際公開日	平成21年5月14日 (2009. 5. 14)		弁理士 高島 一
審査請求日	平成23年11月7日 (2011. 11. 7)	(74) 代理人	100125070
(31) 優先権主張番号	特願2007-291570 (P2007-291570)		弁理士 土井 京子
(32) 優先日	平成19年11月9日 (2007. 11. 9)	(74) 代理人	100136629
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 鎌田 光宜
前置審査		(74) 代理人	100121212
			弁理士 田村 弥栄子
		(74) 代理人	100122688
			弁理士 山本 健二
		(74) 代理人	100117743
			弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

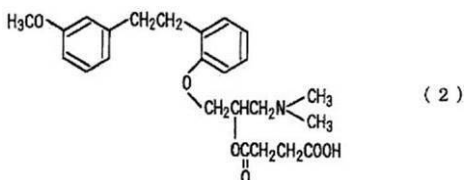
(54) 【発明の名称】 新規製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記(2)で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とし、

【化 1】



血中濃度持続性製剤が、腸溶性高分子を含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆した腸溶性製剤であり、

腸溶性高分子が、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー又はメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーであり、

腸溶性製剤の有効成分の溶出 pH が pH 5.0 ~ 7.0 の範囲内に設計されたものであり、

血中濃度持続性として、平均滞留時間 (MRT) が 3.0 時間以上のものである血中濃

度持続性製剤。

【請求項 2】

血中濃度持続性製剤の有効成分の *in vitro* 溶出速度を回転バスケット法 100 rpm により測定した場合、

設定した有効成分の溶出 pH を超えない試験液において、2 時間後の有効成分の溶出量が 10 重量% 以下であり、

設定した有効成分の溶出 pH を超える試験液において、1 時間後の有効成分の溶出量が 90 ~ 100 重量% である請求項 1 に記載の血中濃度持続性製剤。

【請求項 3】

血中濃度持続性として、平均滞留時間 (MRT) が 3.0 ~ 24.0 時間のものである請求項 1 に記載の血中濃度持続性製剤。

10

【請求項 4】

血中濃度持続性として、平均滞留時間 (MRT) が 3.0 ~ 12.0 時間のものである請求項 1 に記載の血中濃度持続性製剤。

【請求項 5】

血中濃度持続性として、平均滞留時間 (MRT) が 3.0 ~ 10.0 時間のものである請求項 1 に記載の血中濃度持続性製剤。

【請求項 6】

腸溶性製剤の有効成分の溶出 pH が pH 5.5 に設計されたものである請求項 1 に記載の血中濃度持続性製剤。

20

【請求項 7】

腸溶性製剤の素製剤が素顆粒である請求項 1 に記載の血中濃度持続性製剤。

【請求項 8】

素顆粒が、球形顆粒または押出顆粒である請求項 7 に記載の血中濃度持続性製剤。

【請求項 9】

素顆粒が、球形顆粒である請求項 7 に記載の血中濃度持続性製剤。

【請求項 10】

球形顆粒が、マンニトールの球状顆粒を核として薬学的に許容される添加剤とともに形成されるものである請求項 9 に記載の血中濃度持続性製剤。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明はアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする新規な血中濃度持続性製剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

医療が著しく高度化・複雑化する現在において、より質の高い薬物治療を実践するためには、適切な効果発現と、安全性の高い医薬品の開発が常に要求されている。有効かつ安全な医薬品開発には個々の薬品の特性や治療の目的に応じた製剤設計が不可欠であり、優れた薬理特性に加えて、薬物放出や体内動態を高度に制御するといった製剤的技術が必要とされる。

40

【0003】

塩酸サルボグレラートに代表される特定構造のアミノアルコキシベンジル類は 5HT₂ 受容体に高い選択性を示し、これまで脳循環障害、虚血性心疾患、末梢循環障害等の疾患における、血栓生成及び血管収縮に基づく種々の微小循環障害の改善に有効であることが知られている。

【0004】

塩酸サルボグレラートは 1994 年に上市された当初は錠剤であり、その後、嚥下が困難である患者を考慮して顆粒剤が追加されているが、ともに 1 日 3 回服用を要する製剤で

50

ある。しかし、末梢循環障害のように継続的に長期間薬剤の服用を必要とする疾患の場合、1日3回の服用は患者にとって負担が大きい。従って、医療の現場ではコンプライアンスの観点から、投与回数の少ない塩酸サルポグレラート製剤が望まれていた。しかし塩酸サルポグレラートは加水分解を受け易く、添加剤と配合変化し易く、水溶性が高く溶解が早い等の性質を有する化合物である。さらに、塩酸サルポグレラートが末梢循環障害治療薬として有効性を示すためには、比較的高い用量が必要であることが知られている。そのため、1日3回製剤に比べて、塩酸サルポグレラートの含量がより高含量となる1日2回製剤を作製することは困難であると考えられていた。

【0005】

投与回数を減らすことを目的とした放出制御製剤の開発は、現在に至るまで活発に進められており、高度な機能を有する製剤が開発されている。特許文献1には、添加剤の混合比を調整することで、簡便な造粒方法でも高収率の素顆粒が得られ、粉化がほとんど無い徐放性顆粒剤が開示されている。特許文献2には、薬物と膨潤剤からなる核を、水不溶性かつ水浸透性の被覆膜で覆い、放出開始から短時間で薬物が放出され局所濃度の維持が可能な遅延放出制御製剤が開示されている。また特許文献3には、腸内の吸収部位で急速に崩壊することで、薬物の吸収性を改善する腸溶性製剤が開示されている。さらに特許文献4ではオイドラギットRS及びオイドラギットLDを混合した膜組成によって、一定のラグタイム後、パルス的に速やかに100%薬物を放出できる経口投与製剤が開示されている。

10

【0006】

しかし何れの文献においても、塩酸サルポグレラートを有効成分として含む製剤に適用できる旨の具体的な手段を開示した放出制御製剤の記載はなく、その課題すら開示されていない。

20

【特許文献1】特開2007-39353公報

【特許文献2】特開2002-212062公報

【特許文献3】特開2001-139462公報

【特許文献4】特開平8-143476号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の課題は、アミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする新規な血中濃度持続性製剤を提供することにある。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、従来の製剤に比べ血中濃度が持続されたアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする新規な製剤を見出した。

【0009】

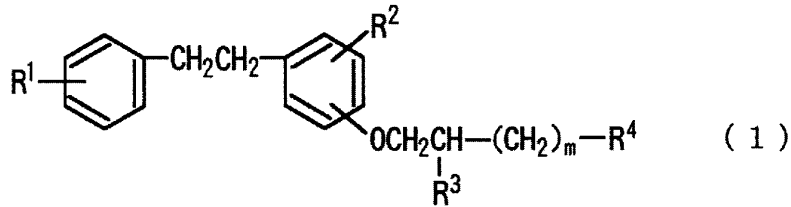
すなわち、本発明は次の通りである。

40

[1] 下記一般式(1)で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする、血中濃度持続性製剤。

【0010】

【化1】



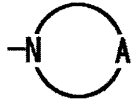
【0011】

〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシ基、又は $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ のジアルキルアミノ基を表わし、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシ基を表わし、 R^3 は水素原子、ヒドロキシル基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （式中、 n は1～5の整数を表わす。）、又は $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_1-\text{COOH}$ （式中、 1 は1～3の整数を表わす。）を表わし、 R^4 は $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ （式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ のアルキル基を表わす。）又は

10

【0012】

【化2】



20

【0013】

（式中、 A はカルボキシル基で置換されていてもよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ のアルキレン基を表わす。）を表わし、 m は0～5の整数を表わす。）

〔2〕血中濃度持続性として、平均滞留時間（MRT）が3.0時間以上のものである〔1〕に記載の血中濃度持続性製剤。

〔3〕血中濃度持続性として、平均滞留時間（MRT）が3.0～24.0時間のものである〔1〕に記載の血中濃度持続性製剤。

〔4〕血中濃度持続性として、平均滞留時間（MRT）が3.0～12.0時間のものである〔1〕に記載の血中濃度持続性製剤。

〔5〕血中濃度持続性として、平均滞留時間（MRT）が3.0～10.0時間のものである〔1〕に記載の血中濃度持続性製剤。

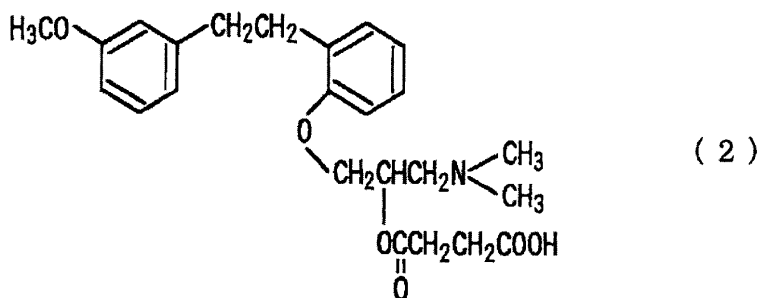
30

〔6〕血中濃度持続性として、平均滞留時間（MRT）が試験動物に投与したときの平均滞留時間（MRT）である〔2〕～〔5〕に記載の血中濃度持続性製剤。

〔7〕有効成分として、下記（2）で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする〔1〕～〔6〕に記載の血中濃度持続性製剤。

【0014】

【化3】



40

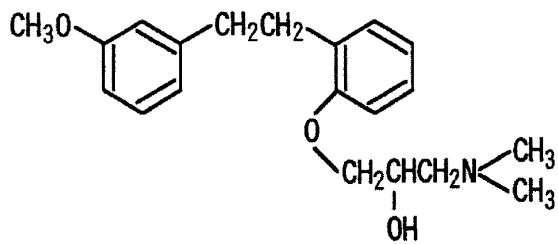
【0015】

〔8〕有効成分として、下記（3）で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とする〔1〕～〔6〕に記載の血中濃度持続性製剤。

50

【 0 0 1 6 】

【 化 4 】



(3)

【 0 0 1 7 】

[9] 有効成分としてのアミノアルコキシビベンジル類が塩酸塩の形態である [7] 又は [8] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 0] 血中濃度持続性製剤が、放出制御膜で被覆されているものである [1] ~ [9] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 1] 血中濃度持続性製剤が、腸溶性製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤又は膨潤型徐放性製剤である [1 0] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 2] 腸溶性製剤が、腸溶性高分子を含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したものである [1 1] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 3] 腸溶性製剤の有効成分の溶出 pH が pH 5 . 0 ~ 7 . 0 の範囲内に設計されたものである [1 1] 又は [1 2] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 4] 腸溶性製剤の有効成分の溶出 pH が pH 5 . 5 に設計されたものである [1 3] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 5] 腸溶性製剤の有効成分の *in vitro* 溶出速度を回転バスケット法 1 0 0 r p m により測定した場合、

設定した有効成分の溶出 pH を超えない試験液において、2 時間後の有効成分の溶出量が 1 0 重量 % 以下であり、

設定した有効成分の溶出 pH を超える試験液において、1 時間後の有効成分の溶出量が 9 0 ~ 1 0 0 重量 % である [1 1] ~ [1 4] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 6] 徐放性製剤が、水不溶性高分子及び水溶性添加剤を含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したものである [1 1] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 7] パルス放出型製剤が、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーを含有してなる放出制御膜で素製剤を被覆したものである [1 1] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 8] 膨潤型徐放性製剤が、吸水膨潤性ゲル化剤及び有効成分を含む基錠を、水不溶性高分子を含有してなるフィルム状の放出制御膜で被覆することを特徴とする [1 1] に記載の血中濃度持続性製剤。

[1 9] 腸溶性製剤、徐放性製剤又はパルス放出型製剤の素製剤が素顆粒である [1 2] 、 [1 6] 、 [1 7] に記載の血中濃度持続性製剤。

[2 0] 素顆粒が、球形顆粒または押出顆粒である [1 9] に記載の血中濃度持続性製剤。

[2 1] 球形顆粒が、マンニトールの球状顆粒を核として薬学的に許容される添加剤とともに形成されるものである [2 0] に記載の血中濃度持続性製剤。

【 発 明 の 効 果 】

【 0 0 1 8 】

本発明によれば、アミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とし、有効成分の血中濃度が持続された新規な製剤を提供することができる。

【 図 面 の 簡 単 な 説 明 】

【 0 0 1 9 】

10

20

30

40

50

【図 1】図 1 は試験例 1 記載の日本薬局方第 1 液中での溶出試験結果を示す。

【図 2】図 2 は試験例 1 記載の薄めた M c I l v a i n e 緩衝液 pH 6 . 8 中での溶出試験結果を示す。

【図 3】図 3 は試験例 2 記載の実施例 3 における薄めた M c I l v a i n e 緩衝液各種試験液 pH での溶出試験結果を示す。

【図 4】図 4 は試験例 3 記載の実施例 5 における溶出試験結果を示す。

【図 5】図 5 は試験例 4 記載の徐放性製剤及び膨潤型徐放性製剤の溶出試験結果を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 0 】

以下、本発明を詳細に説明する。本発明の製剤は、上記一般式 (1) で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物よりなる群から選ばれる物質 (以下、「有効成分」と略すこともある) を有効成分として含むものである。

10

【 0 0 2 1 】

上記一般式 (1) の式中 R^1 は水素原子；塩素原子、フッ素原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プトキシ基等の $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等の $C_2 \sim C_6$ のジアルキルアミノ基を示す。 R^2 は水素原子；塩素原子、フッ素原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プトキシ基等の $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基を示す。 R^3 は水素原子；ヒドロキシル基； $-O-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-O-(CH_2)_3-COOH$ 等の $-O-(CH_2)_n-COOH$ (式中、 n は 1 ~ 5 の整数を示す) ； $-O-CO-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-O-CO-(CH_2)_3-COOH$ 等の $-O-CO-(CH_2)_l-COOH$ (式中、 l は 1 ~ 3 の整数を示す) を示す。 R^4 はアミノ基、若しくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ヘプチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等の炭素数 1 ~ 8 のアルキル基を 1 ~ 2 個有するアミノ基を示すか、又はトリメチレンアミノ基、ペンタメチレンアミノ基、3 - カルボキシペンタメチレンアミノ基等の環にカルボキシル基が置換していてもよい 4 ~ 6 員のポリメチレンアミノ基を表わす。

20

【 0 0 2 2 】

上記一般式 (1) に包含される化合物のうち、本発明に好ましく用いられる化合物のいくつかを表 1 及び表 2 に示す。

30

【 0 0 2 3 】

【表 1】

化合物 No.						
	R ¹	R ²	アミノアルコキシ基の位置	R ³	m	R ⁴
1	H	H	2位	H	0	N(CH ₃) ₂
2	H	H	2位	H	1	N(CH ₃) ₂
3	H	H	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
4	H	H	2位	H	3	N(CH ₃) ₂
5	H	H	2位	H	4	N(CH ₃) ₂
6	H	H	2位	H	2	NHCH ₃
7	H	H	2位	H	2	NH ₂
8	H	H	2位	H	2	
9	H	H	2位	H	2	
10	H	H	3位	H	2	N(CH ₃) ₂
11	H	H	4位	H	2	N(CH ₃) ₂
12	3-OCH ₃	H	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
13	4-N(CH ₃) ₂	H	2位	H	1	N(CH ₃) ₂
14	3-OCH ₃	H	2位	OCO(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂

【 0 0 2 4 】

10

20

30

【表 2】

化合物 No.						
	R ¹	R ²	アミノアルコキシ基の位置	R ³	m	R ⁴
15	3-OCH ₃	H	2位	OH	1	N(CH ₃) ₂
16	3-OCH ₃	H	2位	O(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂
17	3-F	H	2位	OCO(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂
18	H	H	2位	OH	1	N(CH ₃) ₂
19	3-Cl	H	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
20	H	5-Cl	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
21	H	3-OCH ₃	2位	H	2	N(CH ₃) ₂

【0025】

これらのなかでも、アミノアルコキシ基； $-OCH_2C(R^3)H-(CH_2)_m-R^4$ がフェニル基の2-位に結合している化合物が好ましい。また、R¹は水素原子、C₁~C₅のアルコキシ基、又はC₂~C₆のジアルキルアミノ基が好ましく、R²は水素原子が好ましく、R⁴は少なくとも1個のC₁~C₈のアルキル基を有するアミノ基又はトリメチレン基ないしはペンタメチレン基を有する4~6員のポリメチレンアミノ基であるのが好ましく、mは0~2の整数であることが好ましい。特に好ましいのは、R¹がメトキシ基であり、R²が水素原子であり、R³がヒドロキシル基であり、R⁴がジメチルアミノ基であり、mが1であるNo. 15の化合物（以下、本明細書においてこの化合物を「M-1」と呼ぶ場合がある）及びそのコハク酸エステルであるNo. 14の化合物である。

【0026】

「薬学上許容し得る塩」とは、前述の一般式(1)で示されるアミノアルコキシベンジル類とともに形成される無毒性の塩であれば如何なるものであってもよいが、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸の付加塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、フマル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩等の有機酸の付加塩；メタンサルホン酸塩、エタンサルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩、p-トルエンサルホン酸塩、ナフタレンサルホン酸塩、ヒドロキシベンゼンサルホン酸塩、ジヒドロキシベンゼンサルホン酸塩等の有機サルホン酸の付加塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸の付加塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基の付加塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸の付加塩等を挙げることができる。

【0027】

一般式(1)で示されるアミノアルコキシベンジル類のエステルとしては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、グリコール酸、コハク酸、乳酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、アジピン酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、アスコルピン酸、サリチル酸、2-アセトキシ安息香酸、ニコチン酸、イソニコチン酸等の有機酸や硫酸、硝酸、リン酸、炭酸等の無機酸との脱水縮合により得られるエステルを挙げることができる。

【0028】

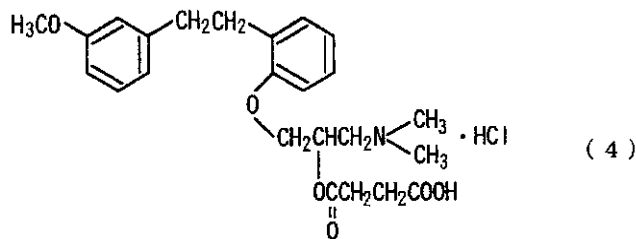
また、これらの化合物は、上記塩、エステル以外に、場合によっては水やアルコール等との溶媒和物あるいは水和物であってもよい。

【0029】

これらのうちで特に好ましいのは、下記(4)で表わされる(±)-1-[O-(2-(m-メトキシフェニル)エチル)フェノキシ]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロピル水素スクシナートの塩酸塩である(以下、本明細書において、この物質を「塩酸サルボグレラート」ということもある)。

【0030】

【化5】



【0031】

上記一般式(1)で表わされるアミノアルコキシベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質は公知であり、特開昭58-32847号公報に記載の方法又はそれに準じた方法により容易に合成することができる。

【0032】

本発明において平均滞留時間(MRT)とは、有効成分を含有した製剤を投与してから、有効成分が体内に滞留する平均時間を指す。

【0033】

本発明において平均滞留時間MRTとしては、3.0時間以上が挙げられ、好ましくは3.0~24.0時間が挙げられ、より好ましくは3.0~12.0時間が挙げられ、さらに好ましくは3.0~10.0時間が挙げられ、最も好ましくは3.0~6.0時間が挙げられる。

【0034】

本発明においてTmax(最高血中濃度到達時間)とは、有効成分を含有した製剤を投与してから、有効成分の血漿中濃度が最も高くなるまでの時間を指す。

【0035】

本発明においてTmaxとしては、1.0~12.0時間が挙げられ、好ましくは1.0~10.0時間が挙げられ、より好ましくは1.0~7.0時間が挙げられ、さらに好ましくは1.0~6.7時間が挙げられ、最も好ましくは1.5~4.5時間が挙げられる。

【0036】

本発明においてMRTとTmaxの組合せとしては、上記それぞれの組合せの他に、MRTが2.5~3.5時間でTmaxが1.5~3.0時間の製剤、MRTが5.0~6.0時間でTmaxが3.5~4.5時間の製剤、MRTが3.5~4.5時間でTmaxが2.5~3.5時間の製剤が挙げられる。

より具体的には、球形顆粒の腸溶性製剤でMRTが2.5~3.5時間、Tmaxが2

10

20

30

40

50

・ 0 ~ 3 . 0 時間の製剤、押出顆粒の腸溶性製剤で M R T が 2 . 5 ~ 3 . 5 時間、T m a x が 1 . 5 ~ 2 . 5 時間の製剤、パルス放出型製剤で M R T が 5 . 0 ~ 6 . 0 時間、T m a x が 3 . 5 ~ 4 . 5 時間の製剤、膨潤型徐放性製剤で M R T が 3 . 5 ~ 4 . 5 時間、T m a x が 2 . 5 ~ 3 . 5 時間の製剤が挙げられる。

【 0 0 3 7 】

本発明において C m a x (最高血中濃度) とは、有効成分を含有した製剤を試験動物に投与してから、有効成分の血漿中濃度が最も高くなった値を指す。

【 0 0 3 8 】

本発明において C m a x としては、2 0 0 ~ 1 5 0 0 0 n g / m L が挙げられ、好ましくは 4 0 0 ~ 1 0 0 0 0 n g / m L が挙げられ、より好ましくは 1 5 0 0 ~ 9 0 0 0 n g / m L が挙げられ、さらに好ましくは 2 5 0 0 ~ 6 0 0 0 n g / m L が挙げられ、最も好ましくは 4 0 0 0 ~ 6 0 0 0 n g / m L が挙げられる。

10

【 0 0 3 9 】

本発明において $t_{1/2}$ (半減期) とは、有効成分の血中濃度が、ある値から半分減少するのに要する時間を指す。

【 0 0 4 0 】

本発明において $t_{1/2}$ としては、1 . 0 ~ 1 2 . 0 時間が挙げられ、好ましくは 1 . 5 ~ 1 0 . 0 時間が挙げられ、より好ましくは 1 . 5 ~ 5 . 0 時間が挙げられ、さらに好ましくは 1 . 5 ~ 3 . 5 時間が挙げられ、最も好ましくは 2 . 0 ~ 3 . 5 時間が挙げられる。

20

【 0 0 4 1 】

本発明において C m a x 、 T m a x 及び $t_{1/2}$ の組合せとしては、上記それぞれの組合せの他に、C m a x が 4 5 0 0 ~ 5 5 0 0 n g / m L 、 T m a x が 3 . 5 ~ 4 . 5 時間、 $t_{1/2}$ が 2 . 5 ~ 3 . 5 時間の製剤、C m a x が 2 5 0 0 ~ 3 5 0 0 n g / m L 、 T m a x が 3 . 5 ~ 4 . 5 時間、 $t_{1/2}$ が 2 . 5 ~ 3 . 5 時間の製剤、C m a x が 4 5 0 0 ~ 5 5 0 0 n g / m L 、 T m a x が 1 . 5 ~ 2 . 5 時間、 $t_{1/2}$ が 1 . 5 ~ 2 . 5 時間の製剤が挙げられる。このような血中動態を示す製剤は、徐放性製剤、腸溶性製剤、パルス放出型製剤、膨潤型徐放性製剤、速放性製剤またはこれらの組合せから成る製剤であることが好ましい。

【 0 0 4 2 】

本発明において A U C (薬物血中濃度 - 時間曲線下面積) とは、有効成分を含有した製剤を試験動物に投与し、有効成分の血中濃度の時間経過を表したグラフで描かれる曲線 (薬物血中濃度 - 時間曲線) と、横軸 (時間軸) によって囲まれた部分の面積を指す。

30

【 0 0 4 3 】

本発明において A U C としては、2 0 0 0 ~ 1 5 0 0 0 h / n g / m L が挙げられ、好ましくは 3 0 0 0 ~ 1 2 0 0 0 h / n g / m L が挙げられ、より好ましくは 5 0 0 0 ~ 1 2 0 0 0 h / n g / m L が挙げられ、さらに好ましくは 7 0 0 0 ~ 1 2 0 0 0 h / n g / m L が挙げられ、最も好ましくは 9 0 0 0 ~ 1 1 0 0 0 h / n g / m L が挙げられる。

【 0 0 4 4 】

本発明において試験動物とはイヌが挙げられ、好ましくはビーグル犬が挙げられる。

40

【 0 0 4 5 】

本発明において試験動物で M R T 及び T m a x を測定する場合には、ペントガストリンや硫酸アトロピンを事前に投与した試験動物を用いることが挙げられる。さらに好ましくは、絶食状態の試験動物を用いることが挙げられる。

【 0 0 4 6 】

本発明において放出制御膜とは、有効成分の溶出速度、溶出時間、溶出部位などを調節するために素製剤を被覆する膜を指す。本発明においては腸溶性高分子を含有してなる放出制御膜 (腸溶性膜) 、水不溶性高分子及び水溶性添加剤を含有してなる放出制御膜 (徐放性膜) 、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーを含有してなる

50

放出制御膜（パルス放出型膜）又は水不溶性高分子を含有してなるフィルム状の放出制御膜（フィルム膜）が挙げられる。

【0047】

本発明において素製剤とは、腸溶性製剤、徐放性製剤又はパルス放出型製剤において放出制御膜を被覆する前の状態を指し、有効成分及び1種又は2種以上の製剤用添加剤により調製された製剤である。素製剤には、顆粒、錠剤等が含まれる。

【0048】

本発明において血中濃度持続性製剤とは、腸溶性製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤又は膨潤型徐放性製剤が挙げられる。

【0049】

本発明において腸溶性製剤とは、腸溶性高分子を含有してなる放出制御膜（腸溶性膜）で素製剤を被覆する製剤が挙げられる。好ましくは、有効成分をpH5.0～7.0の範囲内で溶出するように設計した製剤が挙げられ、より好ましくはpH5.0～6.0で溶出するように設計した製剤が挙げられ、さらに好ましくはpH5.5で溶出するように設計した製剤が挙げられる。

【0050】

本発明において腸溶性高分子とは、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220824（HP50）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220731（HP55）、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、カルボキシメチルエチルセルロース又は酢酸フタル酸セルロース等が挙げられる。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220824（HP50）又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220731（HP55）が挙げられる。

【0051】

ここで、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーとは、メタクリル酸及びアクリル酸エチルからなる共重合体であって、その混合割合が約1：1の共重合体が挙げられる。例えば、オイドラギットLD（デグサ社製）が挙げられる。好ましくは、オイドラギットL100-55又はL30D-55（デグサ社製）が挙げられ、特に好ましくはオイドラギットL30D-55が挙げられる。

【0052】

また、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーとは、メタクリル酸及びメタクリル酸メチルからなる共重合体であって、その混合割合が約1：2～1：1の共重合体であるオイドラギットL100（デグサ社製）や、約1：3～1：2の共重合体であるオイドラギットS100（デグサ社製）が挙げられる。

【0053】

これらの腸溶性高分子は、そのいずれかを単独で使用することができるほか、必要により2種以上を混合して使用することもできる。

【0054】

本発明の腸溶性膜には、前記の腸溶性高分子以外に製剤用添加剤、水不溶性高分子及び水溶性添加剤等を1種又は2種以上用いることができる。

【0055】

本発明において製剤用添加剤とは、本発明の目的を損わない範囲内において通常使用される添加剤が挙げられる。このような添加剤としては、薬学的に許容され、添加剤として使用される各種添加剤であれば特に制限されない。かかる添加剤としては例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、凝集防止剤、可塑剤、滑沢剤等が挙げられる。

【0056】

賦形剤としては乳糖、白糖、デンプン、軽質無水ケイ酸などのケイ酸類又は結晶セルロース等を挙げるることができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、セラック、アラビアゴム末、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアルコール等を挙げることができる。

【 0 0 5 8 】

崩壊剤としてはカンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプン、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、カルメロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ポビドン、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム又は低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等を挙げることができる。

10

【 0 0 5 9 】

安定化剤としては、アスコルビン酸、クエン酸、マレイン酸、酒石酸又はフマル酸等を挙げることができる。

【 0 0 6 0 】

凝集防止剤としては、タルク、軽質無水ケイ酸等のケイ酸類又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を挙げることができる。

【 0 0 6 1 】

可塑剤としては、クエン酸トリエチル、グリセリン、プロピレングリコール、ポリソルベート、マクロゴール又はモノステアリン酸グリセリン等を挙げることができる。

【 0 0 6 2 】

滑沢剤としては、タルク、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸塩又はポリエチレングリコール等を挙げることができる。

20

【 0 0 6 3 】

なお、これらの添加剤の添加理由は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、凝集防止剤、可塑剤、滑沢剤等の使用用途に限定されるものではない。

【 0 0 6 4 】

これらの製剤用添加剤およびその使用量は特に限定されないが、例えば、製剤全質量に対して、賦形剤は0～99重量%、結合剤は0～40重量%、崩壊剤は0～20重量%、安定化剤は0～10重量%、滑沢剤は0～5重量%程度の割合で用いることができる。

【 0 0 6 5 】

本発明において水不溶性高分子としては、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・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、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、カルメロースナトリウム（繊維素グリコール酸ナトリウム）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アラビアゴム、トラガント、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン末、ゼラチン、澱粉類、加工澱粉、油脂、リン脂質（レシチン）又はグルコマンナン等が挙げられる。好ましくは、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、エチルセルロース又はアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー等が挙げられる。

30

40

【 0 0 6 6 】

ここで、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマーとは、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル及びメタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルからなる共重合体であって、その混合割合が約1：2：0.1もしくは1：2：0.2の共重合体が挙げられる。例えば、オイドラギットRS（デグサ社製）が挙げられ、好ましくは、オイドラギットRS100、RL100、RSPO、RLPO、RS30D又はRL30D（デグサ社製）、特に好ましくは、オイドラギットRS100、RL100、RSPO又はRLPOが挙げられる。

【 0 0 6 7 】

本発明において水溶性添加剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール

50

、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、カルボキシメチルエチルセルロース、プルラン、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE又はポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等が挙げられる。好ましくは、ポリビニルピロリドン、ヒプロメロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロース等を挙げる事ができる。

【0068】

本発明の腸溶性製剤の製造方法は特に限定されないが、例えば、腸溶コーティング液を作製し、素製剤にこの腸溶コーティング液を噴霧しながらコーティングする方法により腸溶性膜を素製剤に被覆し、腸溶性製剤を製造することができる。

10

【0069】

ここで腸溶コーティング液とは、腸溶性高分子及び製剤用添加剤等の腸溶性膜を構成する成分を溶媒に溶かした液体である。ここで腸溶コーティング液の溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素又はそれらの混合物が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類又は水とアルコール類の混合物が挙げられる。

【0070】

腸溶性膜のコーティング法としては、通常の流動層コーティング法、パンコーティング法又は転動流動層コーティング法等の当業者に慣用の方法で行うことができる。

【0071】

素製剤への腸溶性膜の被膜量は特に限定されないが、素製剤に対して5～100重量%が挙げられ、好ましくは5～70重量%、特に好ましくは10～30重量%が挙げられる。

20

【0072】

本発明の腸溶性製剤において設定したpHとは、腸溶性膜が溶解し、腸溶性製剤から有効成分の溶出が開始するpHを指す。

【0073】

腸溶性製剤の有効成分が溶出するpHとしての設定はpH5.0～7.0の範囲であればよいが、好ましくは5.0～6.0が挙げられ、より好ましくは5.5が挙げられる。溶出するpHをpH5.0～7.0に設定する方法としては、市販の腸溶性高分子を用いることが挙げられる。市販の腸溶性高分子は、腸溶性膜を作製した際、溶出するpHごとに規格が分けられている。例えばオイドラギットL30D-55を用いるとpH5.5で溶出する腸溶性膜が、オイドラギットSを用いるとpH7.0で溶出する腸溶性膜が得られる。また、複数の腸溶性高分子を組み合わせ、溶出するpHを調整してもよい。なお、溶出するpHをpH5.0～7.0に設定する手法はこれらに限定されるものではない。

30

【0074】

本発明において有効成分の生体外(in vitro)での溶出速度とは、第十四改正日本薬局方溶出試験法に基づき、in vitroにおいて試験液中で有効成分の溶出する時間を測定したものである。ここで試験液とは、日本薬局方崩壊試験法第1液、日本薬局方崩壊試験法第2液及びMcIlvaine緩衝液等が挙げられるがこれに限定されるものではない。ここで測定方法としては、回転バスケット法、パドル法又は崩壊試験装置法が挙げられるが、好ましくは回転バスケット法が挙げられる。

40

【0075】

本発明において腸溶性製剤に含有される有効成分の生体外での溶出速度を回転バスケット法100rpmにより測定した場合、設定したpHを超える試験液においては、1時間後の有効成分の溶出量が90～100重量%であることが挙げられる。好ましくは20分後の有効成分の溶出量が70～100重量%であり、さらに好ましくは20分後の有効成分の溶出量が80～100重量%であり、特に好ましくは20分後の有効成分の溶出量が90～100重量%の場合が挙げられる。ここで、設定したpHを超える試験液とは、腸

50

溶性製剤から有効成分の溶出が開始する pH よりもアルカリ側の試験液のことを指す。

【0076】

これに対して、設定した pH を超えない試験液においては、2 時間後の有効成分の溶出量が 10 重量% 以下の場合が挙げられる。

【0077】

ここで、設定した pH を超えない試験液とは、腸溶性製剤から有効成分の溶出が開始する pH よりも酸性側の試験液のことを指す。

【0078】

ここで、設定した pH における溶出速度は、設定した pH を超える試験液及び設定した pH を超えない試験液のどちらの条件にも一致しないことが条件として挙げられる。

10

【0079】

これを生体内に当てはめると、消化管内の pH は一般的に胃内が 1 ~ 2、小腸内は 4 ~ 5、大腸内は 7 ~ 8 と言われており、下部消化管にいくに従い pH は上昇する。ここで、本発明の腸溶性製剤は、溶出を開始する pH の消化管部位に到達すると有効成分が溶出を開始し、それより下部の消化管に移動すれば有効成分の溶出は促進する。しかし、溶出を開始する pH の消化管部位よりも上部の消化管部位では、実質上溶出はみられない。

【0080】

本発明において徐放性製剤とは、水不溶性高分子及び水溶性添加剤を含有してなる放出制御膜（徐放性膜）で素製剤を被覆する製剤が挙げられる。徐放性製剤の別の特徴としては、水不溶性高分子及び水溶性添加剤からなるマトリックス中に有効成分が分散し含有される製剤である。

20

【0081】

ここで水不溶性高分子及び水溶性添加剤としては、上記に記載の水不溶性高分子及び水溶性添加剤と同様のものが挙げられる。

【0082】

本発明において、水不溶性高分子及び水溶性添加剤の徐放性膜中における配合比率は特に限定されないが、徐放性膜に対して、水不溶性高分子の割合が 10 ~ 90 重量% が挙げられ、好ましくは 30 ~ 80 重量%、特に好ましくは 45 ~ 65 重量% が挙げられる。また、徐放性膜に対する水溶性添加剤の比率は 0.5 ~ 50 重量% が挙げられ、好ましくは 1 ~ 30 重量%、より好ましくは 5 ~ 15 % が挙げられる。

30

【0083】

本発明の徐放性膜には、水不溶性高分子及び水溶性添加剤以外に、製剤用添加剤を 1 種又は 2 種以上用いることができる。

【0084】

ここで製剤用添加剤としては上記に記載の製剤用添加剤と同様のものが挙げられる。

【0085】

製剤用添加剤の使用量は特に限定されないが、50 重量% 以下で配合するのが好ましい。

【0086】

本発明の徐放性製剤の製造方法は特に限定されないが、徐放コーティング液を作製し、素製剤にこの徐放コーティング液を噴霧しながらコーティングする方法により徐放性膜を素製剤に被覆し、徐放性製剤を製造することができる。

40

【0087】

ここで徐放コーティング液とは、水不溶性高分子、水溶性添加剤及び製剤用添加剤等の徐放性膜を構成する成分を溶媒に溶かした液体である。

【0088】

ここで徐放コーティング液の溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素又はそれらの混合物が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類又は水とアルコール類の混合物が挙げられる。

50

【 0 0 8 9 】

徐放性膜のコーティング法としては、通常の流動層コーティング法、パンコーティング法又は転動流動層コーティング法等の当業者に慣用の方法で行うことができる。

【 0 0 9 0 】

素製剤への徐放性膜の被膜量は特に限定されないが、素製剤に対して5～100重量%が挙げられ、好ましくは5～70重量%、特に好ましくは10～30重量%が挙げられる。

【 0 0 9 1 】

本発明においてパルス放出型製剤とは、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーを含有してなる放出制御膜（パルス放出型膜）で素製剤を被覆する製剤が挙げられる。パルス放出型製剤の別の特徴としては、胃内のようなpHの低い領域では薬物を放出せず、小腸及び大腸のようなpHの比較的中性に近い領域において被膜が徐々にゲル化し、一定時間後に被膜全体がゲル化されたと同時に短時間に薬物を100%放出する製剤が挙げられる。

10

【 0 0 9 2 】

ここでアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーとしては、上記に記載のアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーと同様のものが挙げられる。

20

【 0 0 9 3 】

本発明において、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーのパルス放出型膜中における配合比率は特に限定されないが、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー1重量部に対してメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーが0.2～10重量部が挙げられ、好ましくは0.3～8重量部、特に好ましくは0.3～5重量部が挙げられる。

【 0 0 9 4 】

本発明のパルス放出型膜には、前記のアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー以外に、水不溶性添加剤及び製剤用添加剤を1種又は2種以上使用することができる。

30

【 0 0 9 5 】

ここで、水不溶性添加剤としては、タルク、軽質無水ケイ酸等のケイ酸類、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ワックス又はステアリン酸等が挙げられるがこれらに限定されるものではない。水不溶性添加剤の使用量は特に限定されないが、例えば両共重合体1重量部に対して5重量%以下が挙げられ、好ましくは3重量%以下、特に好ましくは1重量%以下が挙げられる。

【 0 0 9 6 】

ここで製剤用添加剤としては上記に記載の製剤用添加剤と同様のものが挙げられる。製剤用添加剤の使用量は特に限定されないが、凝集防止剤の使用量については、好ましくは両共重合体1重量部に対し50～100重量%が挙げられる。

40

【 0 0 9 7 】

本発明のパルス放出型製剤の製造法は特に限定されないが、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー及び水不溶性添加剤のパルス放出型膜を構成する成分を溶媒に溶かしたパルス放出型コーティング液を作製し、素製剤にこのパルス放出型コーティング液をコーティングする方法によりパルス放出型膜を素製剤に被覆し、パルス放出型製剤を製造することができる。

50

【0098】

ここで、パルス放出型コーティング液の溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素又はそれらの混合物が挙げられるが、好ましくはアルコール類又はアルコール類と水の混合物であり、特に好ましくは無水エタノール又は無水エタノールと水との混合物が挙げられる。

【0099】

パルス放出型製剤のコーティング法としては、通常の流動層コーティング法、パンコーティング法又は転動流動層コーティング法等の当業者に慣用の方法で行うことができる。

【0100】

素製剤へのパルス放出型膜の被膜量は特に限定されないが、素製剤に対して20～300重量%が挙げられ、好ましくは50～200重量%、特に好ましくは80～150重量%が挙げられる。

【0101】

本発明の腸溶性製剤、徐放性製剤及びパルス放出型製剤の剤形は経口投与用の固形製剤であれば特に限定されないが、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、カプセル剤などの形態で調製が可能である。好ましくは錠剤、顆粒剤及びカプセル剤が挙げられ、特に好ましいのは顆粒剤及びカプセル剤が挙げられる。また、この顆粒剤をカプセルに充填しカプセル剤としても良い。

【0102】

本発明において素顆粒とは、腸溶性製剤、徐放性製剤及びパルス放出型製剤の素製剤の一種であり、放出制御膜を被覆する前の顆粒を指す。

【0103】

素顆粒の製造方法としては例えば、湿式造粒法などが挙げられる。例えば押し出し造粒法（スクリー押し出し造粒装置、ロール押し出し式造粒装置等による）、転動造粒法（回転ドラム型造粒装置、遠心転動型造粒装置等による）、流動層造粒法（流動層造粒装置、転動流動層造粒装置等による）、攪拌造粒法（攪拌造粒装置等による）等が挙げられる。これらの方法を1種類又は2種類以上組み合わせても良い。

【0104】

本発明の素顆粒としては、球形顆粒又は押出顆粒を用いることが好ましい。

【0105】

本発明において球形顆粒とは、核を用いて造粒された素顆粒である。

【0106】

ここで核とは、一般的な結晶性賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、スクロース、セルロース等を球形の顆粒状（球状顆粒）にしたものである。結晶性賦形剤のうち特にマンニトールが好ましい。核の粒径としては50～1000 μm が挙げられ、好ましくは100～600 μm 、より好ましくは300～500 μm が挙げられる。ここで、核の粒径は、目的とする粒径に目開きを設定した篩により篩過するふるい分け法により規定することが可能である。

核は一般的に市販されているものを使用してもよく、例えばノンパレル108（フロイント産業）等を使用することができる。この核に賦形剤、結合剤、水等からなる結合剤溶液を噴霧しながら、有効成分と1種又は2種以上の製剤用添加剤との混合物を繰り返し振りかけた後、乾燥、篩過を経て球形顆粒を得ることができる。得られた球形顆粒をそのまま用いてもよいが、さらなる造粒過程を施してもよい。

【0107】

押出顆粒とは押し出し造粒法により造粒された素顆粒である。押出顆粒を製造する場合、賦形剤、結合剤、本有効成分に水、溶媒等を添加して練合する。この練合物を押し出し造粒し、マルメライザーなどの整粒機で整粒した後、乾燥、篩過を経て押出顆粒を得ることができる。ただし、マルメライザーなどによる処理は、除外しても良い。

【0108】

10

20

30

40

50

本発明において、素顆粒の篩過に用いる篩の目開きは、100～2000 μmが挙げられ、好ましくは300～1500 μm、より好ましくは500～1180 μmが挙げられる。

【0109】

本発明において膨潤型徐放性製剤とは、吸水膨潤性ゲル化剤および有効成分を含む基錠に、水不溶性高分子を含有してなるフィルム状の放出制御膜（フィルム膜）で被覆されている錠剤を指す。

【0110】

本発明において基錠とは、吸水膨潤性ゲル化剤及び有効成分を含む錠剤であり、水を含むと膨潤するように設計された錠剤である。

【0111】

ここで、吸水膨潤性ゲル化剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体乳濁液、プルラン、コラーゲン、カゼイン、寒天、アラビアゴム、カルメロースナトリウム又はメチルセルロース等が挙げられる。また、これらの吸水膨潤性ゲル化剤を1種又は2種以上を混合して用いることができる。

【0112】

基錠には、吸水膨潤性ゲル化剤及び有効成分以外に製剤用添加剤を1種又は2種以上配合することができる。ここで製剤用添加剤としては、上記に記載の製剤用添加剤と同様のものが挙げられる。

【0113】

吸水膨潤性ゲル化剤の配合量は、使用するゲル化剤の種類や製剤用添加剤の種類にもよるが、基錠当たり、10重量%以上が挙げられ、好ましくは20重量%以上が挙げられる。

【0114】

本発明のフィルム膜には、水不溶性高分子以外に水溶性添加剤、製剤用添加剤、胃溶性コーティング剤及び膨潤透水性の高分子物質を1種又は2種以上使用することができる。ここで、水不溶性高分子、水溶性添加剤及び製剤用添加剤としては、上記に記載の水不溶性高分子、水溶性添加剤及び製剤用添加剤と同様のものが挙げられる。

【0115】

なお、フィルム膜に使用される水不溶性高分子及び水溶性添加剤としては、好ましくはエチルセルロース単独及びエチルセルロースとヒプロメロースの組み合わせが挙げられ、より好ましくはエチルセルロースとヒプロメロースの組み合わせが挙げられる。

【0116】

胃溶性コーティング剤としては、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート又はアミノアルキルメタクリレートコポリマーE等が挙げられる。

【0117】

膨潤透水性の高分子物質としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS等が挙げられる。

【0118】

水溶性添加剤、製剤用添加剤、胃溶性コーティング剤及び膨潤透水性の高分子物質の使用量は特に限定されないが、50重量%以下で配合するのが好ましい。

【0119】

本発明の膨潤型徐放性製剤の製造方法としては特に限定されないが、湿式法あるいは乾式法により基錠を作製し、次いでフィルムコーティング液を作成し、基錠にこのフィルムコーティング液をコーティングする方法によりフィルム膜を基錠に被覆し、膨潤型徐放性製剤を製造することができる。

【0120】

ここで、フィルムコーティング液とは、水不溶性高分子、水溶性添加剤、製剤用添加剤、胃溶性コーティング剤及び膨潤透水性の高分子物質等のフィルム膜の成分を有機溶剤に溶解した液体である。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 1 】

有機溶剤としては、アセトン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル又はアルコール類（エタノール、イソプロピルアルコールなど）が挙げられ、好ましくはエタノール、ジクロロメタン、酢酸エチルが挙げられる。これら有機溶剤を混合して用いてもよく、また30%程度まで水を加えてもよい。

【 0 1 2 2 】

フィルム膜のコーティング法としては、当業者に慣用のパンコーティング法が挙げられ、コーティング方式はスプレー法が好ましく、自動または手動のいずれの方式であっても良い。

【 0 1 2 3 】

フィルム膜の被膜量は特に限定されないが、基剤に対して0.1～30重量%が挙げられ、好ましくは0.5～20重量%、特に好ましくは1～10重量%が挙げられる。

【 0 1 2 4 】

本発明の腸溶性製剤、徐放性製剤、パルス放出型製剤又は膨潤型徐放性製剤に含まれる有効成分の含有量は特に限定されないが、製剤の全質量に対して0.1～80重量%程度であり、好ましくは0.5～70重量%程度である。

【 0 1 2 5 】

本発明の経口投与製剤は医薬として有用であり、具体的には、慢性動脈閉塞症の治療剤、慢性動脈閉塞症に伴う、潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善剤、間歇性跛行の改善剤、虚血性脳血管障害における血栓・塞栓形成の抑制剤、糖尿病患者の脳梗塞再発予防剤、带状疱疹後神経痛に伴う疼痛の軽減剤として使用することができる。

【 0 1 2 6 】

本発明の経口投与製剤の投与量は患者の年齢、健康状態、体重などの条件、同時に投与される医薬がある場合にはその種類や投与頻度などの条件、あるいは所望の効果の性質等により適宜決定することができる。一般的には、有効成分の1日投与量は0.5～50mg/kg体重、通常1～30mg/kg体重であり、一日あたり1回あるいはそれ以上投与することができる。

【 実施例 】

【 0 1 2 7 】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、その要旨を超えない限り以下に限定されるものではない。なお、以下で使用した塩酸サルボグレラートは特開昭58-32847号公報に記載の方法に準じて製造したものである。

【 0 1 2 8 】

製造例

球形顆粒製造の際の核選定

白糖・デンプン球状顆粒（ノンパレル101、フロイント産業）及び精製白糖球状顆粒（ノンパレル103、フロイント産業）を球形顆粒の核として用いた場合には安定化剤と配合した際に着色が認められた。

また粒径300～500 μ mの結晶セルロース（粒）であるセルフィアCP-305（旭化成ケミカルズ）400gを遠心転動造粒コーティング装置（グラニューレックスGX-20、フロイント産業）に仕込み、ポリビニルアルコール12g、酒石酸6g及び精製水282gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルボグレラート400gを添加し粉末被覆造粒し、流動乾燥させた。その後、目開き355～850 μ mの篩で篩過し素顆粒Iを得た。この素顆粒I360gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、ポリビニルアルコール11.52g、酒石酸5.76g及び精製水270.72gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルボグレラート360gを添加し粉末被覆造粒し流動乾燥させた。その後、目開き500～1180 μ mの篩で篩過し素顆粒IIを得た。この素顆粒II600gを転動流動層造粒装置（MP-01、パウレック）に仕込み、エチルセルロース水分散液（アクアコートECD、FMC社製）238.2g、クエン酸トリエチル23.8g、微粉砕タルク14.3g、ヒプロメロース291010.8g及び精製水369.0gから

10

20

30

40

50

なる徐放コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き500～1180 μ mの篩で篩過し、結晶セルロース(粒)(セルフィアCP-305)を核として徐放性顆粒を得た。

結晶セルロース(粒)(セルフィアCP-305)を核とした徐放性顆粒について評価した結果、コーティングの際に素顆粒IIが壊れ、粉化したと考察される500 μ m以下の粒子が3.2重量%確認された。一方、500 μ m以下の粒子の混入を低減させるために粉化を抑制しながらコーティングした場合においては、1180 μ m以上の粒子が10重量%以上と多く得られた。このように結晶セルロース(粒)を球形顆粒の核とした場合には、顆粒として十分な強度が得られないことが明らかになった。

一方、マンニトール球状顆粒(ノンパレル108、フロイント産業)を球形顆粒の核として用いた場合には、上記と同様のコーティング操作を行った後でも500 μ m以下の粒子は0重量%であり1180 μ m以上の粒子は0.3重量%であった。このようにマンニトール球状顆粒を球形顆粒の核として用いた場合には、十分な強度を有する顆粒を得ることができることが明らかになった。

そのため以下の実施例においてはマンニトール球状顆粒を球形顆粒の核として用いた。

【0129】

実施例1

粒径355～500 μ mのノンパレル108(フロイント産業)397.2gを遠心転動造粒コーティング装置(グラニュレックスGX-20、フロイント産業)に仕込み、ポリビニルアルコール7.67g、酒石酸3.83g及び精製水180.2gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルボグレラート397.2gを添加し粉末被覆造粒し、流動乾燥させた後、目開き355～850 μ mの篩で篩過し素顆粒Aを得た。

この素顆粒A380gを遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、ポリビニルアルコール6.14g、酒石酸3.07g及び精製水144.2gからなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルボグレラート378.9gを粉末被覆造粒し、流動乾燥させた後、目開き500～1180 μ mの篩で篩過し素顆粒Bを得た。

この素顆粒B740gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、エチルセルロース水分散液269.0g、クエン酸トリエチル26.9g、微粉碎タルク12.6g、ヒプロメロース2910(TC-5E、信越化学工業)11.7g、及び精製水392.6gからなる徐放コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き500～1180 μ mの篩で篩過しコーティング顆粒を得た。この顆粒832gに微粉碎タルク5.2gを混合し、通風乾燥機で60の条件で1時間キュアリングし徐放性顆粒を得た。この徐放性顆粒161mgを2号HPMCカプセルに充填し、徐放性製剤を得た。

【0130】

実施例2

実施例1と同様の方法により得られた素顆粒B710gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、オイドラギットL30D-55421.8g、クエン酸トリエチル12.5g、微粉碎タルク12.5g及び精製水419.6gからなる腸溶コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き500～1180 μ mの篩で篩過しコーティング顆粒を得た。この顆粒840.5gに微粉碎タルク5.1gを混合し、腸溶性顆粒を得た。この腸溶性顆粒165.8mgを2号HPMCカプセルに充填し、腸溶性製剤を得た。ここで、設定したpHは5.5とした。

【0131】

実施例3

実施例1と同様の方法により得られた素顆粒B720gを転動流動層造粒装置(MP-01、パウレック)に仕込み、オイドラギットS94.5g、無水エタノール1227.9g、クエン酸トリエチル19.2g、タルク93.8g及び精製水70.7gからなる腸溶コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き500～1180 μ mの篩で篩過し腸溶性顆粒を得た。この腸溶性顆粒175mgを2号HPMC

10

20

30

40

50

カプセルに充填し、腸溶性製剤を得た。ここで、設定した pH は 7.0 とした。

【0132】

実施例 4

実施例 1 と同様の方法により得られた素顆粒 B 700 g を転動流動層造粒装置 (MP-01、パウレック) に仕込み、オイドラギット L100-55 35.0 g、オイドラギット R S P O 122.4 g、クエン酸トリエチル 35.0 g、タルク 157.4 g、無水エタノール 2314.2 g 及び精製水 257.0 g からなるコーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、篩過し粒径 500 ~ 1180 μm のコーティング顆粒を得た。さらにこの顆粒 700 g を転動流動層造粒装置 (MP-01、パウレック) に仕込み、オイドラギット L100-55 23.3 g、オイドラギット R S P O 81.6 g、クエン酸トリエチル 23.3 g、タルク 104.9 g、無水エタノール 1542.2 g 及び精製水 171.3 g からなるコーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き 500 ~ 1180 μm の篩で篩過しパルス放出型顆粒を得た。この顆粒 271.8 mg を 1 号 H P M C カプセルに充填し、パルス放出型製剤を得た。

【0133】

実施例 5

塩酸サルボグレラート 1000.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-11、信越化学工業) 200.0 g を攪拌造粒機 (VG-10、パウレック) に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース 36.0 g、酒石酸 18.0 g 及び精製水 546.0 g からなる結合液を用いて練合し、練合物を押し出造粒機 (DG-L1、不二パウダル、スクリーン径 0.8 mm) にて押し出造粒し、マルメライザー (Q-230、不二パウダル) で整粒した後、流動層造粒装置 (MP-01、パウレック) で流動乾燥させ、目開き 500 ~ 1180 μm の篩で篩過し素顆粒 C を得た。この素顆粒 C 580 g を転動流動層造粒装置 (MP-01、パウレック) に仕込み、オイドラギット L30D-55 496.7 g、クエン酸トリエチル 14.8 g、タルク 14.8 g 及び精製水 494.0 g からなる腸溶コーティング液を用いて転動流動コーティングし、乾燥させた後、目開き 500 ~ 1180 μm の篩で篩過しコーティング顆粒を得た。この顆粒 738.0 g にタルク 4.5 g を混合し、腸溶性顆粒を得た。この腸溶性顆粒 165.0 mg を 2 号 H P M C カプセルに充填し、腸溶性製剤を得た。ここで、設定した pH は 5.5 とした。

【0134】

実施例 6

塩酸サルボグレラート 10.0 g、メトローズ 90 S H - 100 S R (信越化学工業) 2.1 g、ヒプロメロース 2910 (TC-5RW、信越化学工業) 2.0 g、軽質無水ケイ酸 0.15 g、予め粉碎した酒石酸 0.15 g 及びステアリン酸マグネシウム 0.6 g を混合し、ロータリープレス (コレクト 12 H U K、菊水製作所) にて 1 錠あたり 150 mg、錠剤径 8.0 mm シングル R で基錠を製錠した。この基錠 5.4 g にダミー錠を加えて 1000 g としてパンコーター (HC-LABO、フロイント産業) に仕込み、エチルセルロース (STD10 プレミアム、ダウケミカル) とヒプロメロース 2910 が 1 対 1 で固形分濃度が 7.4 重量%となるよう、無水エタノールと精製水が 8 対 2 の混液に溶解させ、このコーティング溶液を噴霧し、基錠 1 錠に対しエチルセルロース及びヒプロメロース 2910 が 3.75 mg コートされるよう操作し、1 錠あたり 157.5 mg の膨潤型徐放性製剤を得た。

【0135】

比較例 1

粒径 355 ~ 500 μm のノンパレル 108 (フロイント産業) 397.2 g を遠心転動造粒コーティング装置 (グラニュレックス GX-20、フロイント産業) に仕込み、ポリビニルアルコール 7.64 g、酒石酸 3.82 g 及び精製水 179.5 g からなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルボグレラート 397.2 g を添加し粉末被覆造粒し、流動乾燥させた後、目開き 355 ~ 850 μm の篩で篩過し素顆粒 D を得た。

素顆粒 D 370 g を遠心転動造粒コーティング装置に仕込み、ポリビニルアルコール 6

10

20

30

40

50

． 26 g、酒石酸 3.13 g 及び精製水 147.1 g からなる結合液を噴霧しながら、塩酸サルポグレイト 368.9 g を粉末被覆造粒し、流動乾燥させた後、目開き 500 ~ 1180 μ m の篩で篩過し素顆粒 E を得た。

この素顆粒 E 135.8 mg を 2 号 H P M C カプセルに充填し、速放性製剤を得た。

【 0 1 3 6 】

比較例 2

田辺三菱製薬株式会社より市販されているアンブラーグ錠 100 mg を普通錠として用いた。

【 0 1 3 7 】

試験例 1

実施例 2、実施例 4、比較例 1 及び比較例 2 記載の各製剤について、日本薬局方第 1 液 pH 1.2 を用いて溶出試験を実施した (図 1)。また実施例 2 及び実施例 4 記載の各製剤について、薄めた M c I l v a i n e 緩衝液 pH 6.8 を用いて溶出試験を実施した (図 2)。

なお、溶出試験は第十四改正日本薬局方溶出試験法に準じて行い、試験液温度 37、試験液 900 mL、N = 3 で行った。

日本薬局方第 1 液 pH 1.2 において、比較例 1 () 及び比較例 2 (*) に記載の製剤では有効成分が速やかに溶出しているのに比べ、実施例 2 () 及び 4 () に記載の製剤では有効成分は 120 分後においても溶出していなかった (図 1)。一方、M c I l v a i n e 緩衝液 pH 6.8 において、実施例 2 () に記載の製剤では有効成分は速やかに溶出していた (図 2)。また、実施例 4 () に記載の製剤では一定時間経過後に有効成分の溶出を開始していた (図 2)。

これらの結果より、実施例 2 に記載の製剤は腸溶性製剤であり、実施例 4 に記載の製剤はパルス放出型製剤であることが明らかとなった。

【 0 1 3 8 】

試験例 2

実施例 3 記載の製剤について、薄めた M c I l v a i n e 緩衝液の pH を 4.0 ()、6.0 ()、6.8 () 及び 7.8 (*) とした試験液を用いて溶出試験を実施した (図 3)。

設定した pH を超えない試験液 (pH 4.0、6.0 及び 6.8) では 120 分後の有効成分の溶出率が 10 % 未満であるのに対し、設定した pH を超える試験液 (pH 7.8) では、ラグタイムの後、速やかに有効成分が溶出していた。

この結果より、実施例 3 に記載の製剤は腸溶性製剤であることが明らかとなった。

【 0 1 3 9 】

試験例 3

実施例 5 記載の製剤について、0.1 mol / L 塩酸 () 及び薄めたリン酸塩緩衝液 pH 6.8 () を用いて溶出試験を実施した (図 4)。

試験例 1 記載の実施例 2 と同様に、設定した pH を超えない試験液である 0.1 mol / L 塩酸では有効成分は 120 分後においても溶出していなかったが、設定した pH を超える試験液である、薄めたリン酸塩緩衝液 pH 6.8 では有効成分は速やかに溶出していた。

この結果より、実施例 5 記載の製剤は腸溶性製剤であることが明らかとなった。

【 0 1 4 0 】

試験例 4

実施例 1 記載の製剤について薄めた M c I l v a i n e 緩衝液 pH 6.8、回転バスケット法 100 rpm () で、実施例 6 記載の製剤について薄めた M c I l v a i n e 緩衝液 pH 6.8、パドル法 50 rpm () 及び日本薬局方第 1 液 pH 1.2、パドル法 50 rpm () において溶出試験を実施した (図 5)。

いずれの場合においても、6 ~ 12 時間でおよそ 100 % の有効成分が溶出していた。この結果より、実施例 1 及び実施例 6 に記載の製剤は徐放性製剤であることが明らかとな

10

20

30

40

50

った。

【 0 1 4 1 】

試験例 5

試験動物における薬物動態試験

ビーグル犬雄 6 匹に対し、硫酸アトロピン及びペンタガストリンで消化管調整を行い、絶食下で製剤を経口投与して薬物動態試験を実施した。

実施例 1 ~ 6 及び比較例 1 ~ 2 記載の製剤を、試験動物に経口投与 (100 mg / body) したときの未変化体及び代謝物 (M - 1) の濃度推移を測定した。その結果を表 3 (未変化体に関する薬物動態パラメータ) 及び表 4 (代謝物 M - 1 に関する薬物動態パラメータ) に示す。

比較例 1 又は 2 の製剤を投与した際には、いずれも急激に有効成分の血漿中濃度が増加し、その後速やかに消失した。実施例 1 ~ 6 に記載の製剤は、従来製剤である比較例 2 と比較すると、全ての製剤において C_{max} の低下、 T_{max} 及び MRT の延長が認められた。

このことから実施例 1 ~ 6 の製剤が従来製剤に比べて、有効成分の急激な上昇を抑え、長時間に渡って血漿中濃度が持続できる製剤であることが明らかとなった。

以上のことから実施例 1 ~ 6 の製剤は、従来製剤よりも長時間持続型で投与回数を減らした製剤となることが期待できる。

また、実施例 1 ~ 6 のうち、実施例 2、4、5 及び 6 については AUC_{0-24h} が比較例 2 と同等であり、有効成分の血漿中濃度を持続しながらも、吸収効率を低下させないことが明らかとなった。

これらの結果より、実施例 1 ~ 6 のうちでも、実施例 2、4、5 及び 6 がより好ましい製剤であることが明らかとなった。

腸溶性製剤である実施例 2、3 及び 5 について、設定した pH の側面から検討すると、上記の理由より、塩酸サルボグレラートを腸溶性製剤化する場合には、設定した pH を 5.5 にすることが好ましいことが明らかとなった。

【 0 1 4 2 】

【表 3】

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (h/ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
実施例 1	422.7	6.7	3652.7	4.5	7.8
実施例 2	4950.8	2.3	10213.2	2.0	3.1
実施例 3	1955.6	5.0	7112.4	2.5	5.9
実施例 4	2894.9	4.3	9883.2	2.7	5.4
実施例 5	5195.1	1.9	9138.6	2.0	3.0
実施例 6	2931.6	2.8	10155.9	1.5	3.8
比較例 1	9939.8	0.4	13671.5	2.0	1.4
比較例 2	8027.6	0.5	10129.8	1.6	1.4

【 0 1 4 3 】

【表 4】

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-24h} (h/ng/mL)	t _{1/2} (h)	MRT (h)
実施例 1	13.7	6.3	169.8	11.7	9.5
実施例 2	174.4	3.3	659.1	2.0	4.5
実施例 3	99.4	5.0	460.1	2.2	6.3
実施例 4	83.6	5.3	486.0	2.1	6.4
実施例 5	117.4	3.3	510.9	1.9	4.5
実施例 6	93.7	4.0	512.2	2.1	5.0
比較例 1	201.1	0.5	686.7	2.1	2.9
比較例 2	202.8	0.8	649.1	2.6	2.9

10

【産業上の利用可能性】

【0144】

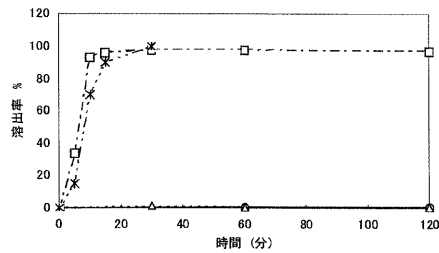
本発明によれば、アミノアルコキシビベンジル類、その薬学上許容し得る塩、そのエステル、並びにそれらの溶媒和物及びそれらの水和物からなる群から選ばれる物質を有効成分とし、血中濃度が持続された新規な製剤を提供することができる。

20

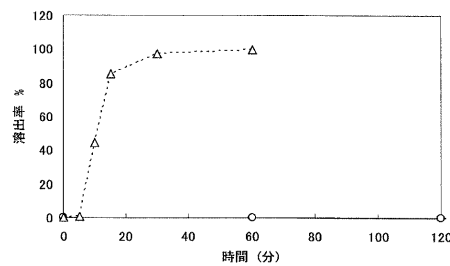
【0145】

この出願は、日本で出願された特願2007-291570を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

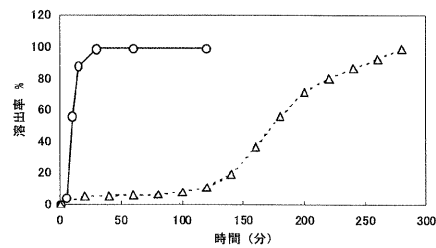
【図 1】



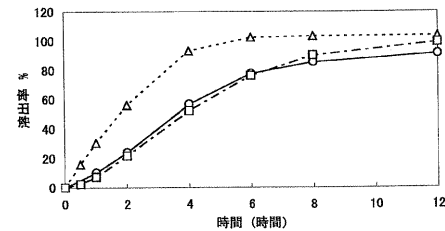
【図 4】



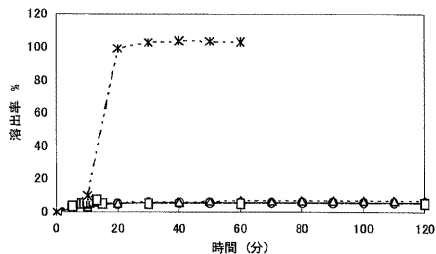
【図 2】



【図 5】



【図 3】



フロントページの続き

- (74)代理人 100163658
弁理士 小池 順造
- (74)代理人 100174296
弁理士 當麻 博文
- (74)代理人 100137729
弁理士 赤井 厚子
- (72)発明者 今田 康嗣
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内
- (72)発明者 新海 康成
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内
- (72)発明者 井 がき 松男
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬工場株式会社内

審査官 平井 裕彰

- (56)参考文献 国際公開第03/026636(WO, A1)
特開2001-055322(JP, A)
医薬品開発基礎講座X 製剤工学,(株)地人書館,昭和46年,244-247頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00~31/80

9/00~9/72

47/00~47/48

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)