

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年2月16日 (16.02.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/016602 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/198 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 47/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/014647
- (22) 国際出願日: 2005年8月10日 (10.08.2005)
- (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2004-233797 2004年8月10日 (10.08.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋1丁目15番1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): 鈴木 邦和 (SUZUKI, Kunikazu) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 涌井 渉 (WAKUI, Wataru) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 矢吹 昭 (YABUKI, Akira) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 熊倉 禎男, 外 (KUMAKURA, Yoshio et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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: NATEGLINIDE-CONTAINING PREPARATION REDUCED IN BITTERNESS

(54) 発明の名称: 苦味の低減したナテグリニド含有製剤

(57) Abstract: A peroral solid preparation of the quick-acting short-lasting type which gives no feeling of bitterness and retains properties of nateglinide. The peroral solid preparation reduced in bitterness contains nateglinide and a water-soluble polymer, and is characterized by containing the water-soluble polymer in an amount of 0.3-6 parts by weight, in terms of solid amount, per part by weight of the nateglinide.

(57) 要約: 苦味を感じさせずかつ速効短時間型のナテグリニドの性質を維持した経口固形製剤を提供すること。ナテグリニド及び水溶性高分子を含有する苦味の低減した経口固形製剤であって、ナテグリニド1重量部に対して水溶性高分子を固形分換算で0.3~6重量部含有することを特徴とする前記経口固形製剤。

WO 2006/016602 A1

## 明 細 書

## 苦味の低減したナテグリニド含有製剤

## 技術分野

[0001] 本発明は、糖尿病薬として有用なナテグリニドの経口固形製剤に関する。

## 背景技術

[0002] ナテグリニド〔化合物名：N-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニル)-D-フェニルアラニン〕(特公平4-15221号公報)は食前の経口投与により速やかに血中に吸収され食後の高血糖を改善する(速効短時間型)という優れた作用を示し、糖尿病治療薬として実際に臨床の場で使用されている。

しかし、ナテグリニド原薬そのものは非常に強い苦味を有するため、経口剤として用いる場合、錠剤の表面をコートするなどして苦味を低減させる必要があった。

ところで、医薬品を患者の視点で考えた場合、摂取の容易性が求められている。ナテグリニドは、食後の高血糖を改善するという優れた薬ではあるが、その為に食前の投与が必要であった。しかし、これまでの製剤では投与時、薬剤と同時に水の摂取が必要であり、摂取時に水を必要としないナテグリニド含有製剤が求められていた。

近年経口用の製剤において、服用時に水を必要としない経口用製剤が開発されている。これらの中で、口腔内で薬剤が崩壊しその後消化管において吸収される口腔内(速)崩壊錠と呼ばれる製剤が知られている。

ところが、ナテグリニド原薬は上記の様に非常に強い苦味を有するため、通常の手法で口腔内崩壊錠を製造した場合、服用時に口腔内で苦味を有する為、服用者に不快感を与え実用上問題があった。また、これまでナテグリニドを含有する製剤について幾つか知られているが、上記の課題を解決したものはなかった(特許文献2~6)。

[0003] 特許文献1:特公平4-15221号公報

特許文献2:WO98/22105

特許文献3:WO01/21159

特許文献4:WO01/47557

特許文献5: WO02/34254

特許文献6: WO02/40010

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、苦味を感じさせずかつナテグリニドが有する速効短時間型の性質を維持した、ナテグリニド含有経口固形製剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 上記課題を解決するために鋭意検討した結果、水溶性高分子をナテグリニドに対して特定量使用する事により苦味の低減した経口固形製剤を製造する事ができる事を見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、ナテグリニド及び水溶性高分子を含有する経口固形製剤であって、ナテグリニド1重量部に対して水溶性高分子を固形分換算で0.3～6重量部含有することを特徴とする前記経口固形製剤を提供する。

本発明はまた、ナテグリニド及び水溶性高分子を含有する苦味の低減した経口固形製剤であって、ナテグリニド1重量部に対して水溶性高分子を固形分換算で0.3～6重量部含有することを特徴とする前記経口固形製剤を提供する。

本発明はまた、ナテグリニド及び水溶性高分子を有機溶媒に溶解させる工程、及び得られた溶液から粒状物質を形成する工程を含む、ナテグリニド及び水溶性高分子を含有する経口固形製剤ないし苦味の低減した経口固形製剤を製造する方法を提供する。

発明の効果

[0006] 糖尿病薬であるナテグリニドを含有する製剤において、苦味感が低減され、かつナテグリニドが有する速効短時間型の性質を併せ持つ製剤の提供が可能となった。口腔内で崩壊させて使用することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0007] 本発明の経口固形製剤に含まれるナテグリニドは、特公平4-15221号公報記載の方法等にしがって合成することができる。その用いる結晶形は特に限定されない

が、H型、もしくはB型が好ましく、特にH型が安定性の観点で特に好ましい。

本発明の経口固形製剤に含まれる水溶性高分子とは、重量平均分子量が好ましくは約1000～約200万、さらに好ましくは約1万～約20万の高分子であって、25℃における、水、酸性またはアルカリ性を示す水溶液等のいずれかの水系媒体への溶解度が、0.1g/100mL以上であることが好ましい。

具体的には、日本薬局方又は米国薬局方に記載のメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(乾燥品を定量するとき、ヒドロキシプロポキシシル基を53.4～77.5%含む)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、2906、2910)、ポリビニルピロリドン(例えばポリビニルピロリドンK25、K30、K90等)、コポリドン、ポリビニルアルコール、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等があげられ、好ましくは、メチルセルロース、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2910である。

水溶性高分子の添加量は、ナテグリニド1重量部に対して、固形分換算で0.3重量部～6重量部であり、好ましくは0.5重量部～3重量部である。

[0008] 本発明の経口固形製剤には、ナテグリニドが有する速効短時間型の性質を維持するために崩壊剤をさらに添加することが好ましい。崩壊剤としては、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、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、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(乾燥品を定量するとき、ヒドロキシプロポキシシル基を5.0～16.0%含む。日本薬局方第13改正D-885～D-888参照)、部分アルファー化デンプン等が挙げられ、特にクロスポビドン、カルメロース、クロスカルメロースナトリウムが好ましい。

崩壊剤の添加量は、ナテグリニド1重量部に対して、好ましくは0.01重量部～16重量部であり、好ましくは0.1重量部～4重量部である。

本発明の経口固形製剤は、口腔内崩壊錠の形態であるのが好ましい。

本発明の経口固形製剤には、その他の配合成分として、通常、経口製剤に用いられる添加剤を使用することができ、特に限定されないが、糖類、澱粉類、結晶セルロース等の賦形剤;結合剤;ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤;pH調整剤;

着色剤；糖類、メントール等の矯味剤等を配合することができる。

本発明の苦味の低減した経口固形製剤を製造するには、通常的手法を用いる事により製造する事ができるが、例えばナテグリニドと水溶性高分子との混合物または造粒物を錠剤、カプセル剤や顆粒剤、または散剤のような製剤として提供できる。

[0009] 本発明の経口固形製剤を錠剤として提供する場合、ナテグリニドと水溶性高分子との混合物または造粒物に、場合により崩壊剤、またはその他の添加物を添加して打錠することにより錠剤として提供できる。具体的には、組成物を適当な混合機で混合した粉末を、打錠して製造する事もできるし、乾式造粒法(圧扁造粒法等)または湿式造粒法(流動層造粒法、攪拌造粒法、押出造粒法等)またはスプレードライ製法などの通常の造粒方法により造粒物を調製し、場合により崩壊剤、またはその他の添加物を添加して打錠して製造することができる。

湿式造粒法による場合、通常、ナテグリニド及び本発明で用いる水溶性高分子を、適当な有機溶媒に溶解させる。使用できる有機溶媒としては、エタノール、エタノール含量が10～90%のエタノール水、ジクロロメタンとエタノールとの混合溶媒(混合比(体積比)＝例えば、1:9～9:1)等が挙げられる。

湿式造粒法では、崩壊剤等から構成されるコア粒子を、必要によりその他の成分と共にナテグリニドと水溶性高分子とを有機溶媒に溶解させた溶液で被覆することにより層を形成して、粒状物質を造粒物として得ることができる。

湿式造粒法ではまた、結晶セルロース等の賦形剤等を含有するコア粒子を、ナテグリニドで被覆してナテグリニドの内層を形成し、得られた粒状物質をさらに、必要によりその他の成分と共に本発明で用いることができる水溶性高分子で被覆して外層を形成し、最終的に粒状物質を造粒物として得ることができる。

スプレードライ法による場合もまた、通常、ナテグリニド及び本発明で用いる水溶性高分子を、適当な有機溶媒に溶解させる。有機溶媒としては、湿式造粒法について記載したのと同様のものを使用できる。

打錠に関して、口腔内崩壊錠を製造する場合には、低圧、好ましくは50N/m<sup>2</sup>以下で打錠するのが好ましい。

さらに錠剤は必要に応じてフィルムコーティングを施すことも可能である。フィルムコ

ーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910を使用することができる。

[0010] 本発明の経口固形製剤を顆粒剤又は散剤として提供する場合もまた、乾式造粒法(圧扁造粒法等)または湿式造粒法(流動層造粒法、攪拌造粒法、押出造粒法等)またはスプレードライ製法などの通常の造粒方法により製造することができる。

これらの方法で製造される本発明経口固形製剤は、これまでの製剤と比べ水を必要としないで摂取でき、口腔内で崩壊させた際の苦味が低減されており、かつ現行ナテグリニド錠剤とのvitro評価における生物学同等性をも確保されうる製剤である。

[0011] 本発明の経口固形製剤において、特に、ナテグリニド1重量部に対し固形分換算で1重量部のアミノアルキルメタクリレートコポリマーEを含有するものであって、粉末状の形態である経口固形製剤は好ましい。

特に、カルメロース及びクロスポビドン含有するコアと、ナテグリニド1重量部に対し固形分換算で1から2重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンから構成される外層とを含有する粉末状の形態である経口固形製剤もまた好ましい。ここで外層がナテグリニド1重量部に対し、固形分換算で2重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンから構成される経口固形製剤は特に好ましく、また固形分換算で1重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンから構成される経口固形製剤も特に好ましい。

特に、結晶セルロースのコアと、ナテグリニドの内層と、ナテグリニド1重量部に対し固形分換算で0.7重量部のアミノアルキルメタクリレートコポリマーEの外層とを含有する顆粒形態の経口固形製剤であるのもまた好ましい。

特に、ナテグリニドと、ナテグリニド1重量部に対し固形分換算で1.1重量部のメチルセルロースとクロスカルメロースナトリウムを含有し、硬度が20~30N/m<sup>2</sup>である、錠剤の形態である経口固形製剤もまた好ましく、ここで、メチルセルロースが1重量部であり、クロスカルメロースナトリウムが0.1重量部である経口固形製剤がより好ましい。

。

中でも、ナテグリニドを水溶性高分子に分散させてなる経口固形製剤が好ましい。このような経口固形製剤の製造方法として、例えば、ナテグリニドと水溶性高分子とを有機溶媒に溶解させた後、溶媒を除去する溶媒除去法を用いることが好ましい。

ナテグリニド及び水溶性高分子を有機溶媒に溶解させる工程、及び得られた溶液から粒状物質を形成する工程(例えば噴霧乾燥)を含む、ナテグリニド及び水溶性高分子を含有する苦味の低減した経口固形製剤を製造する方法は好ましい。

[0012] 本発明の経口固形製剤が顆粒形態であるとき、粒子の平均粒径は0.05~0.85 mmであるのが好ましい。

本発明の経口固形製剤が口腔内崩壊錠の形態であるとき、その硬度は $50\text{N}/\text{m}^2$ 以下であるのが好ましく、さらに $20\sim 30\text{N}/\text{m}^2$ であるのが好ましい。

本発明の経口固形製剤は、好ましくは、口腔内で、唾液により速やかに崩壊し、そのまま唾液とともに嚥下可能な製剤である。しかし、もちろん水と共に服用することも可能である。本発明の製剤は、口腔内に入れたとき、60秒以内に崩壊するのが望ましい。

## 実施例

[0013] 実施例1~6

ナテグリニドと表1に示す水溶性高分子を1:1で十分に混合し、圧扁造粒機(ローラーコンパクター、ターボ工業)により圧扁化することによりナテグリニド含有粉末製剤を得た。後述の味評価と同じようにしてこの粉末製剤の味評価を実施したところ、苦味が軽減していた。

実施例7~12

ナテグリニドと表2に示す水溶性高分子を有機溶媒(エタノール、または50%エタノール水、またはジクロロメタン/エタノール=6:4)に固形分の重量%が10%となるように溶解させて、スプレードライヤー(GS310、ヤマト科学)にて噴霧し、噴霧乾燥されたナテグリニド含有粉末製剤を得た。

実施例13~16

ナテグリニドと表3に示す水溶性高分子を有機溶媒(ジクロロメタン/エタノール=6:4)に溶解させた溶液を、流動層造粒機(FLO-1型、フロイント産業)を用いて、表

3中の造粒時添加部記載の粉体に流動層内で噴き付け、造粒物を得た。得られた造粒物に、後添加部記載の添加物を添加し、ナテグリニド含有粉末製剤を得た。

#### 実施例17

ナテグリニドのエタノール水溶液を結晶セルロースの球形核粒子(セルフィアCP507、旭化成(株))に噴霧することによりレイアリングした核粒子に表4記載の水溶性高分子を流動層造粒機(FLO-1型、フロイント産業)を用いてコーティングし、ナテグリニド含有フィルムコート顆粒を得た。

#### 味評価

上記実施例1から17で得た粉末製剤について官能評価による味評価を実施した。評価はナテグリニドとして10mgに相当する製剤を口腔内で溶解させて味評価を実施した。また、評価は5段階で行った。表5に評価基準を、表2～4に味評価結果を示す。

[0014] [表1]

表1

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
水溶性高分子	ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	メチルセルロース	ポリビニルピロリドン	コポリドン	ヒドロキシプロピルセルロース
高分子添加量(対原薬量比)	1	1	1	1	1	1

表中、各成分の添加量は、特に記載の無い限り重量部を示す。  
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (商品名TC-5R, 信越化学社製)  
 アミノアルキルメタクリレートコポリマーE (商品名オイドラギットE-100, レーム社製)  
 メチルセルロース (商品名SM-4, 信越化学(株)製)  
 ポリビニルピロリドン (商品名コリドンK30, BASF社製)  
 コポリドン (商品名コポリドンVA64, BASF社製)  
 ヒドロキシプロピルセルロース2910 (商品名HPC-SL, 日本曹達社製)

[0015] [表2]

表2

		実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12
水溶性高分子		ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E	メチルセルロース	ポリビニルピロリドン	コポリドン	ヒドロキシプロピルセルロース
高分子添加量(対原薬量)		1	1	1	1	1	1
溶媒種	50%エタノール水	○	—	—	—	—	—
	エタノール	—	○	—	—	—	—
	ジクロロメタン/エタノール=6:4	—	—	○	○	○	○
味評価	苦味	4	4	3	2	2	3
	後味の有無	3	4	3	3	3	3
	後味	2	4	3	2	2	4
	合計	9	12	9	7	7	10

ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 (商品名TC-5R, 信越化学社製)

アミノアルキルメタクリレートコポリマー-E (商品名オイドラギットE-100, レーム社製)

メチルセルロース (商品名SM-4, 信越化学(株)製)

ポリビニルピロリドン (商品名コリドンK30, BASF社製)

コポリドン (商品名コポリドンVA64, BASF社製)

ヒドロキシプロピルセルロース2910 (商品名HPC-SL, 日本曹達社製)

[0016] [表3]

表3

添加方法	成分	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16
溶液添加部	ナテグリニド	45	45	45	45
	水溶性高分子	ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	メチルセルロース	ヒドロキシプロピルセルロース	ポリビニルピロリドン
	添加量	45	45	45	45
	クロスカルメロースナトリウム	5	5	5	5
造粒時添加部	カルメロース	45	45	45	45
	クロスホビドン	45	45	45	45
後添加部	クロスカルメロースナトリウム	67.5	67.5	67.5	67.5
	D-マンニトール	45	45	45	45
	トウモロコシデンプン	45	45	45	45
	結晶セルロース	22.5	22.5	22.5	22.5
	無水クエン酸	7.5	7.5	7.5	7.5
	アスパルテーム	22.5	22.5	22.5	22.5
	グレープフルーツフレーバー	7.5	7.5	7.5	7.5
	メントール	1.8	1.8	1.8	1.8
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2	2	
味評価	苦味	5	5	5	5
	後味有無	4	4	3	3
	後味	4	4	4	4
	スコア合計	13	13	12	12

表中、各成分の添加量は、特に記載のない限り重量部を示す。

水溶性高分子は表2脚注に示したとおりである。

[0017] [表4]

表4

添加方法	成分	実施例17
核粒子部	ナテグリニド	50
	結晶セルロース	300
	水溶性高分子	アミノアルキルメタアクリレートコポリマー-E 35
溶媒	イタノール	350
味評価	苦味	5
	後味有無	4
	後味	4
	スコア合計	13

表中、各成分の添加量は重量部を示す。  
水溶性高分子は表2脚注に示したとおりである。

[0018] [表5]

表5

段階	苦味	後味の有無	後味
5	まったく苦くない	まったくなし	好ましい
3	少し苦い	ややある	どちらともいえない
1	苦い、または苦味が強くなった。	ある	不快

[0019] 上記官能評価結果から分かるように、本発明製剤は、苦味の低いナテグリニド含有経口固形製剤を提供するものである。

官能評価結果から分かるように、ナテグリニドを水溶性高分子中に分散することにより、ナテグリニド特有の強い苦味を低減することが出来た。

#### 実施例18

ナテグリニドと表6に示す高分子を有機溶媒(ジクロロメタン/エタノール=6:4)に溶解させた溶液を、流動層造粒機(FLO-1型、フロイント産業)を用いて、表6中の造粒時添加部記載の粉体に流動層内で噴き付け、造粒物を得た。得られた造粒物に、後添加部記載の添加物を添加し、低圧打錠によりナテグリニド含有口腔内崩壊錠製剤を得た。

上記実施例で得た口腔内崩壊錠について、官能評価による味評価(1錠を口腔内で溶解させた)及びvitro評価による生物学的同等性評価(溶出試験、対「ファスティック」90mg錠)を実施した。表6に評価結果を示す。

[0020] [表6]

表6

添加方法	成分	実施例 18
溶液添加部	ナテグリニド	45
	メチルセルロース	45
	クロスカルメロースナトリウム	5
造粒時添加部	カルメロース	45
	クロスホピトシ	45
後添加部	カルメロース	67.5
	D-マンニトール	45
	トウモロコシデンプン	45
	結晶セルロース	22.5
	無水クエン酸	15
	アスパルテーム	22.5
	グレープフルーツフレーバー	7.5
	メントール	1.8
ステアリン酸マグネシウム	2.1	
官能試験	苦味	5
	後味有無	4
	後味	4
	スコア合計	13
生物学的同等性	Vitro評価(溶出試験)	同等を確認

表中、各成分の添加量は特に記載のない限り重量部を示す。  
水溶性高分子は表2脚注に示したとおりである。

Vitro評価(溶出試験)は日本薬局方記載のJP1・JP2の試験液で評価。

[0021] 表6から分かるように、ナテグリニド特有の強い苦味が低減されており、かつVitro評価において、溶出性が同等であることが確認された。このことから、ナテグリニドの苦味が低減され、かつ現行ナテグリニド錠剤との生物学的同等性を確保できた口腔内崩壊錠を開発することが出来たことが理解される。

[0022] 比較例1

現在市販されているナテグリニド製剤(「ファスティック」90mg錠)1錠を口腔内で溶解させて、味評価を実施した。評価の結果、苦味が非常に強かったため、途中で錠剤を吐き出した。後味も数時間残る結果となった。

[0023] [表7]

表7  
ファスティック90mg錠の味評価

		比較例
味評価	苦味	1
	後味有無	1
	後味	1
	合計	3

注: 苦味が非常に強かったので、全量溶解させずに吐き出した

## 比較例2

ナテグリニド原薬のトウモロコシデンプンによる10倍散品10mg(ナテグリニド1mg含有)を口腔内で溶解させて、前述の味評価に従い評価した。

結果、苦味:1、後味の有無:3、後味:1、合計:5、であった。

苦味が強く後味も数時間残る結果となった。

## 請求の範囲

- [1] ナテグリニド及び水溶性高分子を含有する経口固形製剤であって、ナテグリニド1重量部に対して水溶性高分子を固形分換算で0.3～6重量部含有することを特徴とする前記経口固形製剤。
- [2] ナテグリニド及び水溶性高分子を含有する苦味の低減した経口固形製剤であって、ナテグリニド1重量部に対して水溶性高分子を固形分換算で0.3～6重量部含有することを特徴とする前記経口固形製剤。
- [3] ナテグリニド1重量部に対して水溶性高分子を固形分換算で0.5～3重量部含有する請求項1又は2記載の経口固形製剤。
- [4] 水溶性高分子が、メチルセルロース、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類、ポリビニルピロリドン、コポリドン、ポリビニルアルコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEからなる群から選ばれる、請求項1～3のいずれか1項記載の経口固形製剤。
- [5] 水溶性高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース2910からなる群から選ばれる請求項1～3のいずれか1項記載の経口固形製剤。
- [6] さらに崩壊剤を含む請求項1～5のいずれか1項記載の経口固形製剤。
- [7] 崩壊剤が、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、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、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及び部分アルファー化デンプンからなる群から選ばれる請求項6記載の経口固形製剤。
- [8] 製剤が、口腔内崩壊錠の形態である請求項1～7のいずれか1項記載の経口固形製剤。
- [9] 口腔内で唾液により60秒以内に崩壊する請求項8記載の経口固形製剤。
- [10] ナテグリニド1重量部に対し固形分換算で1重量部のアミノアルキルメタクリレートコポリマーEを含有するものであって、粉末状の形態である請求項9記載の経口固形製剤。
- [11] カルメロース及びクロスポビドンを含有するコアと、ナテグリニド1重量部に対し固形

分換算で1重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンから構成される外層とを含有する粉末状の形態である請求項10記載の経口固形製剤。

- [12] 結晶セルロースのコアと、ナテグリニドの内層と、ナテグリニド1重量部に対し固形分換算で0.7重量部のアミノアルキルメタクリレートコポリマーEの外層とを含有する顆粒形態である請求項11記載の経口固形製剤。
- [13] ナテグリニドと、ナテグリニド1重量部に対し固形分換算で1重量部のメチルセルロースと0.1重量部のクロスカルメロースナトリウムを含有し、硬度が $20\sim 30\text{N}/\text{m}^2$ である、錠剤の形態である請求項12記載の経口固形製剤。
- [14] ナテグリニド及び水溶性高分子を有機溶媒に溶解させる工程、及び得られた溶液から粒状物質を形成する工程を含む、ナテグリニド及び水溶性高分子を含有する経口固形製剤を製造する方法。
- [15] 有機溶媒が、エタノール、エタノール含量が10～90%のエタノール水、又はジクロロメタンとエタノールとの混合溶媒である請求項14記載の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <b>A61K31/198</b> (2006.01), <b>A61K9/20</b> (2006.01), <b>A61K47/32</b> (2006.01), <b>A61K47/38</b> (2006.01), <b>A61P3/10</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) <b>A61K31/198</b> (2006.01), <b>A61K9/20</b> (2006.01), <b>A61K47/32</b> (2006.01), <b>A61K47/38</b> (2006.01), <b>A61P3/10</b> (2006.01)		
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 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
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.
Y A	JP 2002-179558 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 26 June, 2002 (26.06.02), Full text; page 6, right column, line 47 to page 10, left column, line 26; Figs. 1 to 3, 5 to 8; tables 1, 2 & WO 2002/30400 A1 & AU 200194192 A & EP 1329217 A1 & US 2004/033258 A1	1-10, 14, 15 11
Y	JP 7-17866 A (MEIJI SEIKA KAISHA), 20 January, 1995 (20.01.95), Full text; example 6; referential example 3; table 2 & EP 629404 A1	1-10, 14, 15
<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:	"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	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"&" document member of the same patent family	
"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		
Date of the actual completion of the international search 07 November, 2005 (07.11.05)	Date of mailing of the international search report 15 November, 2005 (15.11.05)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/014647

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 2001-518490 A (ELAN CORP PLC), 16 October, 2001 (16.10.01), Full text; example 2; table 1 & WO 99/17742 A2 & EP 1027036 A2 & US 6153220 A	1-10, 14, 15
Y	JP 51-9712 B (MEIJI SEIKA KAISHA), 26 January, 1976 (26.01.76), Full text; page 6, line 15 to page 7, line 5; example 1 (Family: none)	1-10, 14, 15
Y	JP 2004-10611 A (NISSHIN YAKUHHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 15 January, 2004 (15.01.04), Full text; examples 1, 2; comparative example 1; table 1 (Family: none)	1-10, 14, 15
Y	JP 2001-19639 A (NITTO YAKUHHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 23 January, 2001 (23.01.01), Full text; Par. No. [0032]; example 1 (Family: none)	1-10, 14, 15
A	WO 2003/026697 A2 (PHARMACIA CORP), 03 April, 2003 (03.04.03), Full text; example 9; tables 8, 10; page 4, lines 6 to 11; page 7, lines 13 to 16; page 15, lines 16 to 21 & EP 1429736 A2 & JP 2005-506987 A	11
X	WO 2002/34254 A1 (AJINOMOTO CO INC), 02 May, 2002 (02.05.02), Full text; example 2 & EP 1334720 A1 & US 2004/014815 A1 & JP 2002-537308 A	14, 15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2005/014647

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 12 and 13  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
See extra sheet
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/014647

Continuation of Box No.II-2 of continuation of first sheet (2)

The subject matter of claim 11 is considered to be "the peroral solid preparation of claim 10 which is in a powder form comprising a core containing carmellose and crosspovidone and an outer layer constituted of 1 part by weight, in terms of solid amount, of hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, or polyvinylpyrrolidone per part by weight of the nateglinide." However, in claim 12, in which that claim is cited, the core is "crystalline cellulose" and the nateglinide and the water-soluble polymer respectively form separate layers with which the core is coated.

It is considered from the above that the subject matter of claim 12 is different from that of claim 11 in the material of the core, compositions of layers with which the core is coated, number of layers with which the core is coated, etc. The statement in claim 12, which is a dependent claim for claim 11, is hence not consistent with claim 11. Therefore, the specific constitution of the subject matter of claim 12 is unclear.

The same applies to claim 13.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. <b>A61K31/198</b> (2006.01), <b>A61K9/20</b> (2006.01), <b>A61K47/32</b> (2006.01), <b>A61K47/38</b> (2006.01), <b>A61P9/10</b> (2006.01)</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. <b>A61K31/198</b> (2006.01), <b>A61K9/20</b> (2006.01), <b>A61K47/32</b> (2006.01), <b>A61K47/38</b> (2006.01), <b>A61P9/10</b> (2006.01)</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2005年											
日本国実用新案登録公報	1996-2005年											
日本国登録実用新案公報	1994-2005年											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y A</td> <td>JP 2002-179558 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 2002.06.26, 全文, 第9頁右欄第47行-第10頁左欄26行, 実施例1-3, 5-8, 表1, 2 &amp; WO 2002/30400 A1 &amp; AU 200194192 A &amp; EP 1329217 A1 &amp; US 2004/033258 A1</td> <td>1-10, 14, 15 11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 7-17866 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 1995.01.20, 全文, 実施例6, 参考例3, 表2 &amp; EP 629404 A1</td> <td>1-10, 14, 15</td> </tr> </tbody> </table>			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 A	JP 2002-179558 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 2002.06.26, 全文, 第9頁右欄第47行-第10頁左欄26行, 実施例1-3, 5-8, 表1, 2 & WO 2002/30400 A1 & AU 200194192 A & EP 1329217 A1 & US 2004/033258 A1	1-10, 14, 15 11	Y	JP 7-17866 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 1995.01.20, 全文, 実施例6, 参考例3, 表2 & EP 629404 A1	1-10, 14, 15	
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 A	JP 2002-179558 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 2002.06.26, 全文, 第9頁右欄第47行-第10頁左欄26行, 実施例1-3, 5-8, 表1, 2 & WO 2002/30400 A1 & AU 200194192 A & EP 1329217 A1 & US 2004/033258 A1	1-10, 14, 15 11										
Y	JP 7-17866 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 1995.01.20, 全文, 実施例6, 参考例3, 表2 & EP 629404 A1	1-10, 14, 15										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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)</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「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	「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	「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	「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	「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)	「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	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「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	「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											
「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	「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											
「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)	「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											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>07. 11. 2005</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>15. 11. 2005</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>小堀 麻子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3451</p>	<table border="1"> <tr> <td>4 P</td> <td>3 6 4 5</td> </tr> </table>	4 P	3 6 4 5								
4 P	3 6 4 5											

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 2001-518490 A (ELAN CORP PLC) 2001. 10. 16, 全文, 実施例 2, 表 1 & WO 99/17742 A2 & EP 1027036 A2 & US 6153220 A	1-10, 14, 15
Y	JP 51-9712 B (MEIJI SEIKA KAISHA) 1976. 01. 26, 全文, 第 6 頁第 15 行-第 7 頁第 5 行, 実施例 1 (ファミリーなし)	1-10, 14, 15
Y	JP 2004-10611 A (NISSHIN YAKUHIN KOGYO KK) 2004. 01. 15, 全文, 実施例 1, 2, 比較例 1, 表 1 (ファミリーなし)	1-10, 14, 15
Y	JP 2001-19639 A (NITTO YAKUHIN KOGYO KK) 2001. 01. 23, 全文, 【0032】, 実施例 1 (ファミリーなし)	1-10, 14, 15
A	WO 2003/026697 A2 (PHARMACIA CORP) 2003. 04. 03, 全文, Example 9, Table 8, Table 10, 第 4 頁第 6~11 行, 第 7 頁 第 13~16 行, 第 15 頁第 16~21 行 & EP 1429736 A2 & JP 2005-506987 A	11
X	WO 2002/34254 A1 (AJINOMOTO CO INC) 2002. 05. 02, 全文, 実施例 2 & EP 1334720 A1 & US 2004/014815 A1 & JP 2002-537308 A	14, 15

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
  
2.  請求の範囲 12, 13 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
別紙参照
  
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

## 第II欄 2. の続き

本願の請求の範囲 11 に係る発明は、「カルメロース及びクロスポピドンを含むコアと、ナテグリニド 1 重量部に対し固形分換算で 1 重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はポリビニルピロリドンから構成される外層とを含む粉末状の形態である請求項 10 記載の経口固形製剤。」であると認められるが、当該請求の範囲を引用する請求の範囲 12 において、コアは「結晶セルロース」であり、さらにナテグリニドと水溶性ポリマーはそれぞれコアを被覆する別々の層を形成している。

してみれば、請求の範囲 12 に係る発明は、コアの材質、コアを被覆する層の組成、及びコアを被覆する層の数、等の点で請求の範囲 11 と相違するため、請求の範囲 11 の従属請求項としての記載と整合していない。したがって、請求の範囲 12 に係る発明は、その具体的な構造が不明確なものになっている。

また、請求の範囲 13 についても同様である。