

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-533751**(P2005-533751A)**

(43) 公表日 平成17年11月10日(2005. 11. 10)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/18	A 6 1 K 9/18	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 2 O 6
A 6 1 K 31/216	A 6 1 K 31/216	4 G O O 4
A 6 1 K 31/4184	A 6 1 K 31/4184	4 G O 6 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-577859 (P2003-577859)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成15年3月20日 (2003. 3. 20)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月12日 (2004. 11. 12)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2003/000468		LAG
(87) 国際公開番号	W02003/080029		スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成15年10月2日 (2003. 10. 2)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0200895-1	(71) 出願人	300022113
(32) 優先日	平成14年3月22日 (2002. 3. 22)		アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		イギリス国 ロンドン ダブリュー 1 ケイ
			1 エルエヌ スタンホープ ゲート 1
			5
		(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉
		(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】担体粒子に吸着されたNO-供与NSAID

(57) 【要約】

本発明は1または2種以上のNO-供与非ステロイド系抗炎症化合物を、任意に1または2種以上の界面活性剤と混合してなる多孔性粒子、上記多孔性粒子に第二の活性薬物を任意に組み合わせてなる新規な固体薬物送達組成物に関する。さらに本発明は、上記多孔性粒子、固体薬物送達組成物の製造方法、ならびに医薬の製造における上記組成物の使用に関する。NO-供与NSAIDは、油状でもまた熔融状態であってもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多孔性粒子中に吸着された 1 または 2 種以上の NO - 供与非ステロイド系抗炎症化合物 (NO - 供与 NSAID) からなる固体薬物送達組成物。

【請求項 2】

1 または 2 種以上の油状形態の NO - 供与 NSAID が多孔性粒子に吸着されている請求項 1 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 3】

1 または 2 種以上の熔融形態の NO - 供与 NSAID が多孔性粒子に吸着されている請求項 1 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 4】

多孔性粒子は二塩基性無水リン酸カルシウム、微結晶セルロースおよび前ゼラチン化デンプンまたはこれらの混合物からなる群より選択される請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 5】

多孔性粒子は球状で、粒子サイズが 50 ~ 500 μm である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 6】

球状の多孔性粒子の粒子サイズが 100 ~ 150 μm である請求項 5 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 7】

多孔性粒子の孔部サイズは 10 ~ 1000 である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 8】

多孔性粒子の孔部サイズは 20 ~ 750 である請求項 7 に記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 9】

多孔性粒子の孔部サイズは 50 ~ 500 である請求項 8 に記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 10】

1 または 2 種以上の NO - 供与 NSAID が 1 または 2 種以上の界面活性剤とともに多孔性粒子に吸収されている請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 11】

a) NO - 供与 NSAID および 1 または 2 種以上の界面活性剤からなる多孔性粒子および

b) NO - 供与 NSAID からなり、界面活性剤を含まない多孔性粒子の組み合わせから構成される請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 12】

NO - 供与 NSAID は同種である請求項 10 または 11 に記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 13】

界面活性剤は非イオン性である請求項 10 ~ 12 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 14】

界面活性剤はブロックコポリマーである請求項 13 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 15】

界面活性剤はポロキサマー性である請求項 13 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 16】

界面活性剤はポリオキシエチレンポリオキシブチレンブロックコポリマーである請求項 13 記載の固体薬物送達組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

NO - 供与 NSAID と界面活性剤の比は 1 : 0.1 ~ 1 : 10 (w/w) の範囲内である請求項 10 ~ 16 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 18】

NO - 供与 NSAID と界面活性剤の比は 1 : 0.3 ~ 1 : 3 (w/w) の範囲内である請求項 17 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 19】

NO - 供与 NSAID は NO - 供与ナプロキセンである請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 20】

NO - 供与ナプロキセンは 4 - (ニトロオキシ)ブチル - (S) - 2 - (9 - メトキシ - 2 - ナフチル) - プロパノエートである請求項 19 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 21】

NO - 供与 NSAID は NO - 供与ジクロフェナックである請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 22】

NO - 供与ジクロフェナックは 2 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) アミノ] ベンゼン酢酸 4 - (ニトロオキシ) - ブチルエステルである請求項 21 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 23】

NO - 供与ジクロフェナックは 2 - [2 - (ニトロオキシ) エトキシ] エチル { 2 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) アミノ] フェニル } アセテートである請求項 21 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 24】

NO - 供与 NSAID は NO - 供与ケトプロフェンである請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 25】

NO - 供与ケトプロフェンは 2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - プロピオン酸 3 - ニトロオキシ - プロピルエステルまたは 2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - プロピオン酸 4 - ニトロオキシメチル - ベンジルエステルである請求項 24 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 26】

NO - 供与 NSAID を任意に 1 または 2 種以上の界面活性剤と混合してなる多孔性粒子を、 H^+ , K^+ - ATP アーゼ阻害剤からなる腸溶性コーティングを施したペレットと混合した請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 27】

NO - 供与ナプロキセン、NO - 供与ジクロフェナック、NO - 供与ケトプロフェンまたは NO - 供与ケトロラックを任意に 1 または 2 種以上の界面活性剤と混合してなる多孔性粒子を、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾールもしくはラベプラゾール、レミノプラゾールまたはそれらの医薬的に許容される塩と混合した請求項 26 記載の固体薬物送達組成物。

【請求項 28】

NO - 供与 NSAID を、任意に油状または熔融形態で多孔性粒子と混合することを含む、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の 1 または 2 種以上の NO - 供与 NSAID からなる多孔性粒子の製造方法。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の 1 または 2 種以上の NO - 供与 NSAID からなる多孔性粒子の製造方法であって、

- a) NO - 供与 NSAID を 1 または 2 種以上のアルコールに溶解し、
- b) 攪拌しながら多孔性粒子を添加し、

10

20

30

40

50

- c) 添加したアルコールを蒸発させ、
 - d) NO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子を回収し、
- この場合a)およびb)の順序は任意とする、上記の方法。

【請求項30】

請求項1～25のいずれかに記載の1または2種以上のNO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子の製造方法であって、

- a) NO - 供与NSAIDを熔融させ、
 - b) 多孔性粒子を添加し、
 - c) 得られた混合物を攪拌し、
 - d) NO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子を回収し、
- この場合a)およびb)の順序は任意とする、上記の方法。

10

【請求項31】

請求項1～25のいずれかに記載の1または2種以上のNO - 供与NSAIDおよび1または2種以上の界面活性剤からなる多孔性粒子の製造方法であって、

- a) NO - 供与NSAIDおよび界面活性剤を混合し、
 - b) 多孔性粒子を添加し、
 - c) 得られた混合物を攪拌し、
 - d) NO - 供与NSAIDおよび界面活性剤からなる多孔性粒子を回収し、
- この場合a)およびb)の順序は任意とする、上記の方法。

【請求項32】

請求項1～25のいずれかに記載の1または2種以上のNO - 供与NSAIDおよび1または2種以上の界面活性剤からなる多孔性粒子の製造方法であって、

- a) NO - 供与NSAIDおよび界面活性剤を熔融し、
 - b) 多孔性粒子を添加し、
 - c) 得られた混合物を攪拌し、
 - d) NO - 供与NSAIDおよび界面活性剤からなる多孔性粒子を回収し、
- この場合a)およびb)の順序は任意とする、上記の方法。

20

【請求項33】

請求項1～25のいずれかに記載の1または2種以上のNO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子の製造方法であって、

- a) NO - 供与NSAIDおよび多孔性賦形剤を混合し、
- b) 水を、段階的、連続的または一度に添加し、
- c) 得られた混合物を粒子に押し出し、
- d) 得られた粒子を球状化し、
- e) 得られた混合物を乾燥し、
- f) NO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子を回収する

30

上記の方法。

【請求項34】

工程a)におけるNO - 供与NSAIDは予め加熱される請求項33記載の方法。

【請求項35】

NO - 供与NSAIDは同種である請求項28～34のいずれかに記載の方法。

40

【請求項36】

請求項28～35のいずれかにより製造された多孔性粒子を医薬的に許容される賦形剤と混合し、錠剤に圧縮する請求項1～25のいずれかに記載の多孔性粒子からなる固体薬物送達組成物。

【請求項37】

請求項28～35のいずれかにより製造された多孔性粒子をカプセルに充填することからなる請求項1～25のいずれかに記載の多孔性粒子からなる固体薬物送達組成物。

【請求項38】

カプセルまたは錠剤はコーティングされる請求項36または37記載の固体薬物送達組

50

成物。

【請求項 39】

疼痛の処置用医薬を製造するための請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物の使用。

【請求項 40】

炎症の処置用医薬を製造するための請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の固体薬物送達組成物の使用。

【請求項 41】

請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の固体化合物送達組成物を、疼痛のある患者に経口投与することからなる疼痛の処置方法。

10

【請求項 42】

請求項 1 ~ 27 のいずれかに記載の固体化合物送達組成物を、炎症のある患者に経口投与することからなる炎症の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は 1 または 2 種以上の NO - 供与非ステロイド系抗炎症性化合物 (NSAID) からなり、任意の 1 または 2 種以上の界面活性剤と混合した多孔性粒子、および上記粒子を任意に第二の活性薬物と組み合わせる新規な固体薬物送達組成物に関する。

【0002】

20

本発明はさらに上記の多孔性粒子および固体薬物送達組成物の製造方法ならびに医薬の製造における上記組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

一般におよび以下の本明細書において、NSAID と省略される非ステロイド系抗炎症薬は、疼痛および炎症の処置のための薬物として周知である。NSAID の大きな欠点の一つはそれらが重篤な胃腸系の副作用を有することである。ナプロキセンのような NSAID による処置を長期間にわたって受けている患者は、多くの場合、胃腸管の副作用による問題を経験している。

【0004】

30

一酸化窒素を供与する NSAID 薬物 (以下、NO - 供与 NSAID という) は改善された副作用プロフィルを有することが見出されている (たとえば WO 94/04484、WO 94/12463、WO 95/09831 および WO 95/30641 参照)。

【0005】

NO - 供与 NSAID は水溶性の低い親脂性薬物である。これらの薬物の生物学的な問題点は、胃腸管 (GIT) からのそれらの吸収が溶出速度によって限定され、経口投与での生物学的利用性が劣ることである。

【0006】

NO - 供与 NSAID の多くは、油状化合物の形態として得られる。したがって、これらの化合物の製剤化たとえば錠剤化には、慣用方法が適用できない。油状の活性薬物は一般的に、軟質ゼラチンカプセルとして製造され、市販されている。油状形態の NO - 供与 NSAID は、その純粋な形態では、慣用の錠剤に圧縮することはできない。

40

【0007】

油状物質を処理して経口投与のための剤形を得る問題に対する有利な解決方法の一つは、たとえば WO 01/66087 に記載されているような、一般的に SEDDS として知られている自己乳化薬物送達システム (Self Emulsifying Drug Delivery System) の形成である。さらに特定すれば SEDDS は 1 または 2 種以上の NO - 供与 NSAID、1 種または 2 種以上の界面活性剤ならびに任意の油状または半固体状油脂からなる濃縮前乳化物形態の経口投与に適当な医薬組成物である。この組成物は水性メジウムたとえば胃腸管液と接触すると、in-situ で水中油型の乳化液を形成する。濃縮前乳化物は通常、慣用のカプセ

50

ル中に充填される。

【0008】

SEDDS 製剤の自己乳化過程は主として油脂（単数または複数）/界面活性剤混合物の特徴および界面活性剤の量に依存する。油脂の極性は、油脂の溶解性および自己乳化能に影響する。文献には、水中油型乳化液の即時/迅速な形成のために必要と考えられる乳化液の親水性を達成する界面活性剤の使用が示唆されている。界面活性剤を含有するNO - 供与NSAIDのSEDDS処方では乳化液を形成する。これは界面活性剤の性質と組み合わせられるNO - 供与NSAIDの性質に依存する。Aulton ME, *Pharmaceutics, The science of dosage form design*, p. 291 (1988), Gershnik T; Benita S, *Eur J Pharm Biopharm*, 50, 179 (2000), Bachynsky MO; Shah NH; Patel CI; Malick AW, *Compound Dev Ind Pharm* 23 (8), 809 (1997), Pouton CW, *Adv Compound Deliv Rev*, 25, 47 (1997), Shah NH; Carvajal MT; Patel CI; Infeld MH; Malick AW, *Int J Pharm*, 106, 15 (1994), Costantinides PP, *Pharm Res*, 12(11), 1561 (1995)参照。

10

【0009】

乳化液もしくは乳化前処方では製薬工業において好ましい製剤ではない。一つの欠点は、たとえばこのような製剤の安定性にある。錠剤およびカプセルは、薬物送達組成物の大規模な製造という観点から、多くの場合、好ましい製剤である。

【0010】

油状の、粘着性の活性物質からなる錠剤化組成物、およびこのような組成物の製造方法はWO 99/27912およびWO 99/27913に記載されている。これらの文献には、油状の粘着性化合物の多孔性担体への吸着が記載されている。しかしながら、これらの書類中にはNO - 供与NSAIDからなる組成物については述べられていないし、また何の提案もされていない。NO - 供与NSAIDからなる圧縮錠については、これまで全く知られていなかった。

20

【0011】

NO - 供与NSAIDの独特な特徴の一つは、これらの薬物の多くが油状または熱軟化性半固体であり、とくに水に不溶性なことである。高用量のNO - 供与NSAIDでは、たとえば用量が350 mg以上の場合、大量の油状物または半固体の合理的なサイズの錠剤を製剤化することは困難である。

【0012】

NO - 供与NSAID、たとえばNO - 供与ナプロキセンからなる慣用の錠剤、いわゆる高用量薬物を作成する試みでは、大きすぎる錠剤を生じる。患者のコンプライアンスは、この許容し難いサイズによって影響される。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、患者に、NO - 供与NSAIDからなり許容されるサイズの錠剤またはカプセルの固体薬物送達組成物を提供することにある。

【0014】

NO - 供与NSAIDは親脂性の薬物であり、水溶性は劣る。それらはAmidonら (*Pharm Res* 12 (1995) pp. 413-420) によって提案されたBiopharmaceutical Classification Systemによれば、クラス2に分類される。このクラスの化合物の特徴は、水溶性は低いが、十分に合理的な透過性を有することである。これらの薬物の生物医薬的な問題点は、それらの胃腸管 (GIT) からの吸収が溶出速度によって制限され、経口投与の場合、生物学的利用性が劣ることである。本発明の一つの目的は満足できる生物学的利用性を示す経口処方を提供することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0015】

活性薬物

「NSAID」の語は非ステロイド系抗炎症薬、すなわち抗炎症作用を有するが、「ス

50

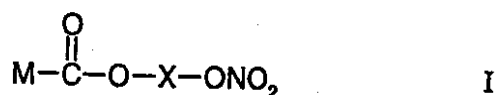
ステロイド」の薬物分類には属さない任意の薬物と定義される。本技術分野の熟練者には NSAID の定義に包含される薬物は容易に認識される。特定の NSAID の例には、ナプロキセン、ジクロフェナック、アセクロフェナック、インドメタシン、ケトロラック、スリンダック、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、アザプロパゾン、ナブメトン、カルプロフェン、チアプロフェン酸、スプロフェン、インドプロフェン、エトドラック、フェノプロフェン、フェンブフェン、フルルビプロフェン、ベルモプロフェン、ピラゾラック、ザルトプロフェン、ナブメトン、ブロムフェナック、アムピロキシカムおよびロルノキシカムがある。しかしながらこのリストはいずれにしてもすべてを網羅したものと解すべきではない。

「NO - 供与 NSAID」の語には、一酸化窒素放出能力があるすべての非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、それらの塩またはエナンチオマーを包含する意図である。 10

【0016】

本発明によって使用できる NO - 供与 NSAID は式 I :

【化 1】

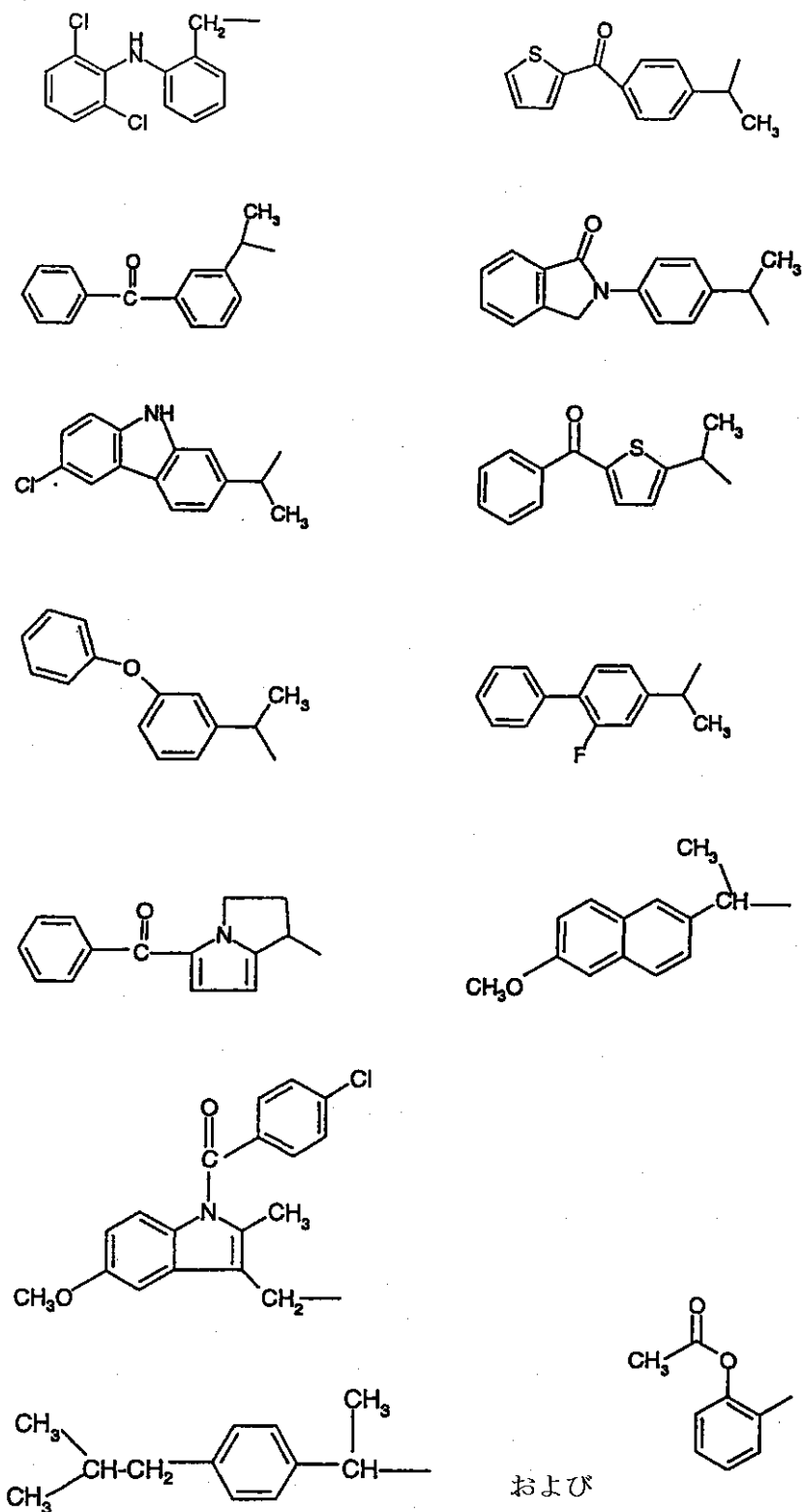


(式中、

X は、スペーサー、すなわち一酸化窒素供与基と NSAID の間に橋を形成する薬物であり、 20

M は、以下の化合物

【化 2】



10

20

30

40

および

またはそれらの塩もしくはエナンチオマーから選択される。

【0017】

本発明の一実施態様においては、スペーサーXは直線状、分岐状または環状のアルキレン基 $-(CH_2)_n-$ (n は2～10の整数)； $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$ (m および p は2～10の整数)；および $-(CH_2)_p-C_6H_4-CH_2-$ (p は2～10の整数)から選択される。スペーサーXは硫黄または異項環基を含有していてもよい。

【0018】

活性薬物として意図されているNO-供与NSAIDならびにそれらの製造方法は、W0 50

94/04484、WO 94/12463、WO 95/09831およびWO 95/30641に開示されている（これらの特許は参照により本明細書に加入される）。これらの特許にはまた、NO-供与NSAIDでは副作用プロフィルが改良されていることも記載されている。

【0019】

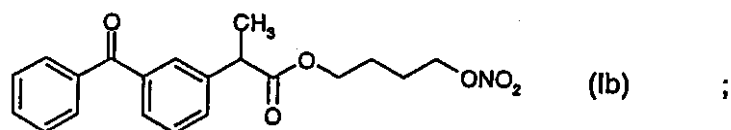
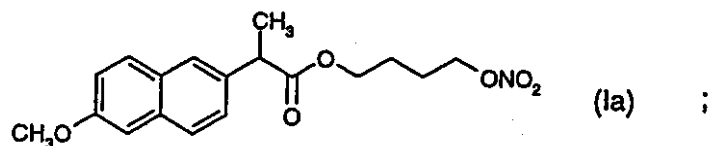
本発明の組成物に使用できる活性薬物の他の例はWO 96/32946、WO 00/25776、EP1126838、EP821589、WO 02/60378、FR2735366、FR2737662、CN1144092、WO 01/12584、WO 98/25918、WO 00/51988およびWO 00/06585（これらの特許は参照により本明細書に加入される）に開示されている化合物である。

【0020】

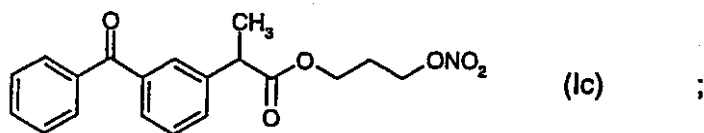
本発明に有用な特定のNO-供与NSAIDは

10

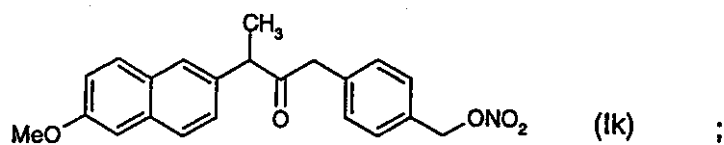
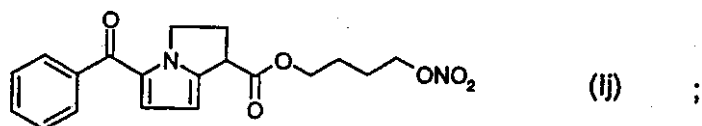
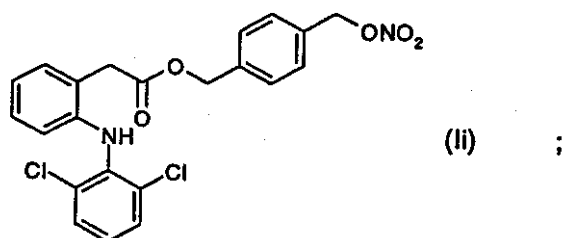
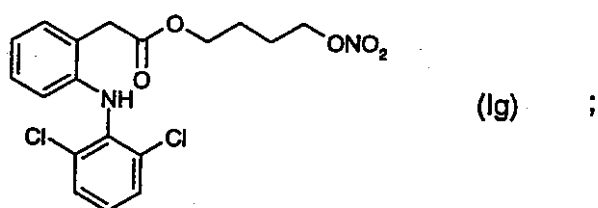
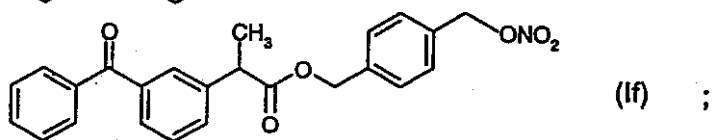
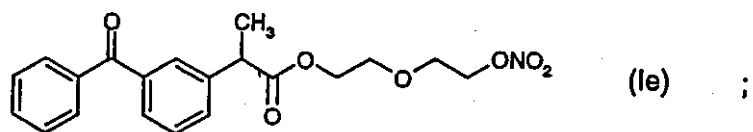
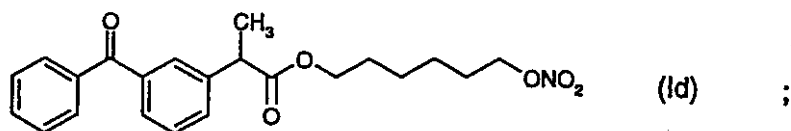
【化3】



20



【化 4】

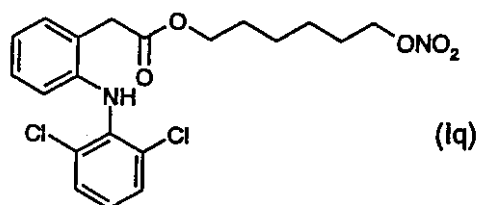
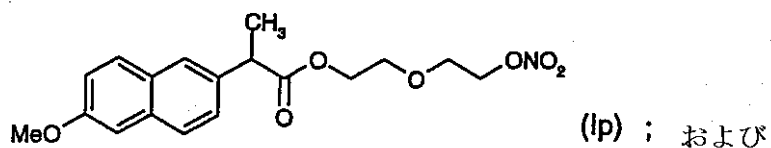
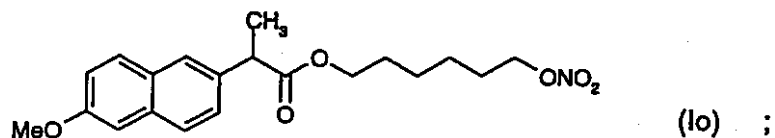
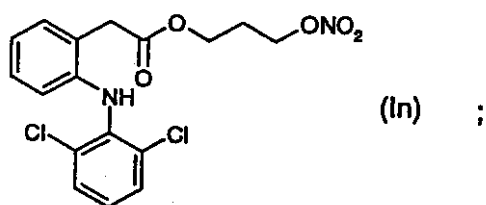
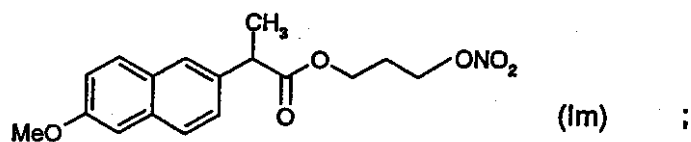
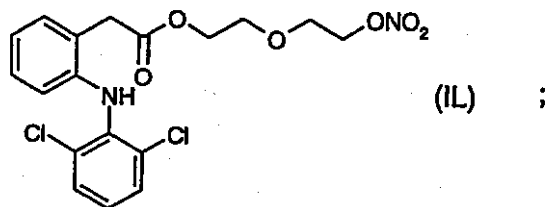


10

20

30

【化 5】



である。

【0021】

本発明の一実施態様は、1または2種以上のNO-供与NSAIDからなる多孔性粒子から構成される固体薬物送達組成物に関し、この場合、NO-供与NSAIDはNO-供与ナプロキセン、NO-供与ジクロフェナックおよびNO-供与ケトプロフェンから選択される。

【0022】

本発明の他の実施態様においては、NO-供与ナプロキセンは4-(ニトロオキシ)ブチル-(S)-2-(9-メトキシ-2-ナフチル)-プロパノエート(式Iaの化合物)である。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 3 】

本発明の更なる実施態様においては、NO - 供与ジクロフェナックは2 - [(2 , 6 - ジクロロフェニル) アミノ] ベンゼン酢酸 4 - (ニトロオキシ) - ブチルエステル (式 I g の化合物) である。

【 0 0 2 4 】

本発明のなお更なる実施態様においては、NO - 供与ジクロフェナックは2 - [2 - (ニトロオキシ) エトキシ] エチル { 2 - [(2 , 6 ジクロロフェニル) アミノ] フェニル } アセテート (式 I L の化合物) である。

【 0 0 2 5 】

本発明のさらに他の実施態様においては、NO - 供与ケトプロフェンは2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - プロピオン酸 3 - ニトロオキシ - プロピルエステルまたは2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - プロピオン酸 4 - ニトロオキシメチル - ベンジルエステル (それぞれ式 I c および式 I f の化合物) である。

【 0 0 2 6 】

薬物送達組成物

NO - 供与NSAIDを処方する新たな方法はそれを多孔性担体へ吸着させる方法である。NO - 供与NSAIDの有用な担体は高い油脂吸収能のような性質を有し、したがって薬物は容易に担体中に吸収される。担体はまた満足できる液体保持能力を有し、活性薬物の容量は投与される用量を保証するものでなければならない。

【 0 0 2 7 】

本発明は、多孔性粒子中に吸収された1または2種以上のNO - 供与非ステロイド系抗炎症化合物 (NO - 供与NSAID) からなる固体薬物送達組成物に関する。

【 0 0 2 8 】

本発明はさらに、1または2種以上のNO - 供与NSAIDが油状の形態で多孔性粒子中に吸収された固体薬物送達組成物に関する。

【 0 0 2 9 】

本発明はまた、1または2種以上のNO - 供与NSAIDが熔融された形態で多孔性粒子中に吸収された固体薬物送達組成物に関する。

【 0 0 3 0 】

NO - 供与NSAIDを吸収し、活性薬物を薬物送達組成物中に保持するために用いられる多孔性粒子の材料は、たとえば商品名Florite (登録商標) として知られているケイ酸カルシウム、たとえば商品名Fujicalin (登録商標) として知られている二塩基性無水リン酸カルシウム、たとえば商品名Neusilin (登録商標) として知られているマグネシウムアルミニウムメタ珪酸および微結晶セルロースのような材料から選択される。

【 0 0 3 1 】

本発明の一実施態様は、本発明による固体薬物送達組成物に関し、多孔性粒子が二塩基性無水リン酸カルシウム、微結晶セルロースおよびゼラチン化前デンプンまたはそれらの混合物からなる群より選択される。

【 0 0 3 2 】

上に例示した多孔性担体は自由に流動し、これは処理および調製時に便利である。1または2種以上のNO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子は多重単位の錠剤化送達組成物への直接打錠に使用することができる。適当な剤形の他の例には、1または2種以上のNO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子を充填したカプセル剤がある。適当な剤形の更なる例には、1または2種以上のNO - 供与NSAIDからなる上記多孔性粒子で構成されたサシェ (sachet) がある。

【 0 0 3 3 】

担体として用いられる多孔性粒子材料の粒子孔部サイズは50 ~ 500 μm 、とくに100 ~ 150 μm である。

すなわち、本発明の組成物中に使用される粒子の95%は上述の範囲のサイズを有する

10

20

30

40

50

ことになる。

粒子の液体吸収能力は 0.70 ~ 4.0 mL / g が適当である。

【0034】

多孔性粒子の孔部子サイズは、10 ~ 1000、とくに20 ~ 750、最も適当には50 ~ 500 でなければならない。すなわち、本発明の組成物中に使用される粒子の95%は上述の範囲内の孔部サイズを有することになる。

【0035】

本発明は、NO - 供与NSAIDが多孔性粒子中に吸収されている組成物に関する。適当なNO - 供与NSAIDの例はNO - 供与ナプロキセン、NO - 供与ジクロフェナックおよびNO - 供与ケトプロフェン（式I a、I c、I f、I gおよびI Lに相当）である。しかしながら、本発明はこれらの活性薬物からなる組成物に限定されるものではない。

10

【0036】

NO - 供与NSAIDは、薬物単独で、SEDDSとして、油中水型乳化液として、水中油型乳化液として、または溶解もしくは熔融した結晶性薬物のいずれかとして多孔性粒子中に微細に分散され、吸着される。

【0037】

組成物からの活性薬物の放出速度は1または2種以上の界面活性剤の存在または不存在によって影響される。放出特性は1または2種以上の界面活性剤の添加により変化させることができることは明らかにされている。放出速度は、適当な界面活性剤が多孔性粒子中に活性薬物とともに存在すると増大する可能性がある。

20

【0038】

本発明は多孔性粒子からなり、その多孔性粒子に1または2種以上のNO - 供与NSAIDが1または2種以上の界面活性剤とともに吸収されている固体薬物送達組成物に関する。

さらに錠剤からの放出を制御するため、NO - 供与薬物のSEDDS - 混合物を多孔性粒子に吸着させてもよい。

【0039】

さらに、本発明は

a) NO - 供与NSAIDおよび1または2種以上の界面活性剤からなる多孔性粒子および

30

b) NO - 供与NSAIDからなり、界面活性剤を含まない多孔性粒子の組み合わせから構成される固体薬物送達組成物に関する。

このような固体薬物送達組成物はさらに進歩した放出プロフィール、たとえばNO - 供与NSAIDと1または2種以上の界面活性剤から構成される多孔性粒子からの最初の迅速な放出開始、およびそれに次ぐNO - 供与NSAID単独からなる多孔性粒子からの遅延した放出を与える。

このような組み合わせに使用されるNO - 供与NSAIDは、互いに同種でも異種でもよい。

【0040】

「界面活性剤」の語は界面活性、両性薬物たとえばブロックコポリマーと定義され、適当な界面活性剤は非イオン界面活性剤たとえばポリエチレングリコール（PEG）鎖を含有する界面活性剤、とくにポロキサマーのようなブロックコポリマーである。本発明の実施態様は、ポリオキシエチレンポリオキシブチレンブロックコポリマーに関する。

40

【0041】

本発明の組成物中に使用できる適当なポロキサマーの例には、Poloxamer 407（Pluronic F127 - 登録商標）；Poloxamer 401（Pluronic L121 - 登録商標）；Poloxamer 237（Pluronic F87 - 登録商標）；Poloxamer 338（Pluronic F108 - 登録商標）；Poloxamer 331（Pluronic L101 - 登録商標）；Poloxamer 231（Pluronic L81 - 登録商標）；たとえばPoloxamer 908（Tetronic 908 - 登録商標）として知られるエチレンジアミンの4機能性ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー；Poloxamine 1307（Tetronic

50

1307 - 登録商標) ; Poloxamine 1107 ; たとえば Polyglycol BM45 - 登録商標として知られるポリオキシエチレンポリオキシブチレンブロックコポリマーがある。ポロキサマーのこのリストは本発明に使用できる界面活性剤の例として提供されるものであり、いずれにしても、本発明を網羅または限定するものと解すべきではない。

【0042】

上述の界面活性剤はすべて、たとえばBASF, Dow ChemicalsおよびGattefosseから市販されている。界面活性剤の総量は12.5 ~ 6000 mgの範囲内、とくに100 ~ 500 mgである。

NO - 供与NSAID : 界面活性剤の比は1 : 0.1 ~ 1 : 10 (w/w)、とくに1 : 0.3 ~ 1 : 3 (w/w) を変動させることができる。

10

【0043】

さらに本発明の固体薬物送達組成物は、1または2種以上のNO - 供与NSAIDと任意の1または2種以上の界面活性剤および1または2種以上の他の活性薬物との組み合わせから構成されていてもよい。

【0044】

薬物送達組成物の調製

多孔性粒子へのNO - 供与NSAIDの導入は既知の慣用方法により達成される。

界面活性剤を使用しない場合

1または2種以上のNO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子は、様々な方法で、たとえばNO - 供与NSAIDを多孔性粒子と粉碎機中で直接混合することによって調製することができる。

20

別法として、薬物を1または2種以上のアルコール、たとえばエタノールのような適当な溶媒に溶解してもよい。ついで、多孔性粒子を加えて活性薬物を吸着させる。次に溶媒を蒸発させて粒子を収集する。さらに、NO - 供与NSAIDを熔融したのち、多孔性粒子と混合してもよい。

【0045】

本発明は、所望によりNO - 供与NSAIDを油状または熔融した形態で多孔性粒子と混合してなる、1または2種以上のNO - 供与NSAIDから構成される多孔性粒子の製造方法に関する。

【0046】

本発明の一実施態様は、1または2種以上のNO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子の製造方法に関し、

30

- a) NO - 供与NSAIDを1または2種以上のアルコールに溶解し、
- b) 攪拌しながら、多孔性粒子を添加し、
- c) 添加したアルコールを蒸発させ、
- d) NO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子を回収し、

この場合a) およびb) の順序は任意とすることによって製造される。

【0047】

本発明の他の実施態様は1または2種以上のNO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子の製造方法に関し、

40

- a) NO - 供与NSAIDを熔融させ、
 - b) 多孔性粒子を添加し、
 - c) 得られた混合物を攪拌し、
 - d) NO - 供与NSAIDからなる多孔性粒子を回収し、
- この場合a) およびb) の順序は任意とすることによって製造される。

【0048】

これらの方法で使用されるNO - 供与NSAIDは互いに同種でも異種でもよい。

【0049】

界面活性剤を使用する場合

1または2種以上の界面活性剤を活性薬物に添加したのち、多孔性粒子を加える。組成

50

物はまた、混合して２種の成分の均一な混合物を得る前に熔融し、ついで多孔性粒子を加える。

ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤは１または２種以上の液体界面活性剤と混合し、ついで多孔性粒子に吸着させる。

【 ０ ０ ５ ０ 】

本発明の一実施態様は１または２種以上のＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤおよび１または２種以上の界面活性剤からなる多孔性粒子の製造方法に関し、

- a) ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤおよび界面活性剤を混合し、
 - b) 多孔性粒子を添加し、
 - c) 得られた混合物を攪拌し、
 - d) ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤおよび界面活性剤からなる多孔性粒子を回収し、
- この場合 a) および b) の順序は任意とすることによって製造される。

10

【 ０ ０ ５ １ 】

本発明の他の実施態様は１または２種以上のＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤおよび界面活性剤からなる多孔性粒子の製造方法に関し、

- a) ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤおよび界面活性剤を熔融させ、
 - b) 多孔性粒子を添加し、
 - c) 得られた混合物を攪拌し、
 - d) ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤおよび界面活性剤からなる多孔性粒子を回収し、
- この場合 a) および b) の順序は任意とすることによって製造される。

20

【 ０ ０ ５ ２ 】

これらの方法で使用される ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤは互いに同種でも異種でもよい。

【 ０ ０ ５ ３ 】

球状化

本発明による多孔性粒子は球状化によっても製造することができる。球状化はそれ自体、本技術分野の熟練者には周知の任意の慣用方法によって実施される。“Pharmaceutical Pelletization Technology”, Ed: Isaac Ghebre-Sellasie, 1989, Marcel and Dekker, Inc. 参照。

【 ０ ０ ５ ４ 】

本発明の他の実施態様は１または２種以上のＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤからなる多孔性粒子の製造方法に関し、

- a) ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤおよび多孔性粒子を混合し、
- b) 水を、段階的、連続的または一度に添加し、
- c) 得られた混合物を粒子に押し出し、
- d) 得られた粒子を球状化し、
- e) 得られた混合物を乾燥し、
- f) ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤからなる多孔性粒子を回収することによって製造される。

30

【 ０ ０ ５ ５ 】

この場合、a) 工程における ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤは所望により予め加熱される。

これらの方法で使用される ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤは同種でも異種でもよい。

40

【 ０ ０ ５ ６ 】

「押し出す」の語は、絞り出す、突き出すまたは排出する、を含めた意味である。

【 ０ ０ ５ ７ 】

ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤに界面活性剤を加えてまたは加えないでなる多孔性粒子は、たとえば充填剤、結合剤、崩壊剤のような医薬的に許容される賦形剤ならびに / または医薬用添加物、担体および希釈剤と混合したのち、適当な薬物送達組成物に製剤化してもよい。

また、ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤに界面活性剤を加えてまたは加えないでなる多孔性粒子は、そのまま使用することもできる。

【 ０ ０ ５ ８ 】

ＮＯ - 供与 ＮＳＡＩＤに界面活性剤を加えてまたは加えないでなる調製された多孔性粒

50

子は、第二の活性薬物、たとえばプロトンポンプ阻害剤からなる腸溶性コーティング層を施したペレットと混合することもできる。

【0059】

このような組成物は、NO - 供与NSAIDに界面活性剤を加えまたは加えないでなる多孔性粒子は、および第二の活性薬物を、充填剤、結合剤、担体、希釈剤、崩壊剤のような医薬的に許容される賦形剤ならびに / または医薬用添加物と混合して、得られた混合物を適当な薬物送達組成物に製剤化することができる。

適当な薬物送達組成物はカプセルに封入するか錠剤化する。錠剤は直接圧縮により得られる。

【0060】

適当な賦形剤は、それらに限定されるものではないが、微結晶セルロースおよびポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ラクトース、カルボキシメチルセルロース (NaCMC) である。

【0061】

粒子、カプセルおよび錠剤は、本技術分野において周知の方法によりコーティングしてもよい。カプセルへの封入、錠剤への圧縮およびコーティングは、投与後における固体薬物送達組成物の放出特性に、実質的に影響しないような様式で実施される。

【0062】

調製された粒子、カプセルおよび錠剤は慣用のフィルムコートまたは糖コートによってコーティングして改良された外観を得ることもできる。フィルムコートに適当な層化材料は、それらに限定されるものではないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースまたはエチルセルロースのようなセルロース誘導体およびアクリレートベースのポリマーである。

糖コーティングには粒子、カプセルまたは錠剤への蔗糖ベース溶液の連続的な適用が含まれる。

【0063】

本発明の一実施態様は多孔性粒子を医薬的に許容される賦形剤と混合し圧縮して錠剤とした固体薬物送達組成物に関する。

本発明の更なる実施態様は多孔性粒子をカプセルに充填した固体薬物送達組成物に関する。

本発明の他の実施態様はカプセルおよび錠剤をコーティングした固体薬物送達組成物に関する。

【0064】

活性薬物の小腸での迅速な放出が所望の場合は、負荷された多孔性粒子は腸溶性被膜でコーティングされる。

【0065】

一部のNO - 供与NSAIDは高用量薬物である。本発明の一実施態様は分割可能な剤形、たとえば分割可能な錠剤である。

【0066】

本発明の組成物中に使用されるNO - 供与NSAIDの総量は、単位用量あたり、とくに50 ~ 1500 mgの範囲である。低用量NO - 供与NSAIDの総量は、単位用量あたり75 ~ 350 mgの範囲である。高用量NO - 供与NSAIDの総量は、単位用量あたり350 ~ 1500 mgの範囲である。

【0067】

「単位用量」の語は1錠、1カプセルまたは1サッシェとして投与される活性薬物の量と定義される。

【0068】

組み合わせ

患者のコンプライアンスは、医薬処置において至適結果を得るために重要な因子であることは周知である。患者のコンプライアンスの改善は、様々な薬物を一つの剤形中におい

10

20

30

40

50

て投与することによって得られる。

本発明の一実施態様は、2種またはそれ以上の異なる活性薬物を一つの組成物中に組み合わせてなる固体薬物送達組成物に関する。多重単位錠剤の形態での固体薬物送達組成物の例が示されている。このような組み合わせからなる固体薬物送達組成物は、投与基準を単純化し、患者のコンプライアンスを改善する。

【0069】

本発明の一実施態様は、界面活性剤を含有するまたは含有しない、異種のNO-供与NSAIDからなる多孔性粒子の混合物に関する。たとえば、NO-供与ジクロフェナックおよびNO-供与ナプロキセンの組み合わせである。この組み合わせはNO-供与ジクロフェナックの初期における迅速な放出がNO-供与ナプロキセンの良好な持続と組み合わ

10

【0070】

本発明の他の実施態様は、

- a) 1または2種以上のNO供与NSAIDに界面活性剤を含みまたは含まないでなる多孔性粒子、および
- b) 1または2種以上の他の活性薬物との組み合わせに関する。

【0071】

各活性薬物は、投与されるための特定の要求を有する。

NO-供与NSAIDはたとえば、抗潰瘍剤のような活性薬物と組み合わせることができる。本発明の1または2種以上のNO-供与NSAIDからなる多孔性粒子は、プロトンポンプ阻害剤たとえばオメプラゾールからなる腸溶性コーティングを施したペレットを組み合わせる。H⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤はNO-供与NSAIDと組み合わせて好ましい薬物群の一つである。H⁺, K⁺-ATPアーゼ阻害剤のとくに好ましい例は、たとえば以下の一般式IIで表される薬物、酸感受性のプロトンポンプ阻害剤である。NO-供与NSAIDはNSAIDに比べ改善された副作用プロファイルを有するが、NO-供与NSAIDをプロトンポンプ阻害剤とともに投与することは有効な薬物の組み合わせを提供する。

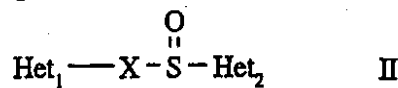
20

【0072】

すなわち、式II:

【化6】

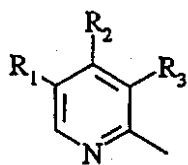
30



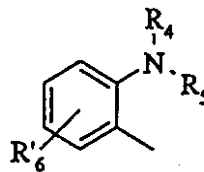
[式中、

Het₁は

【化7】



または

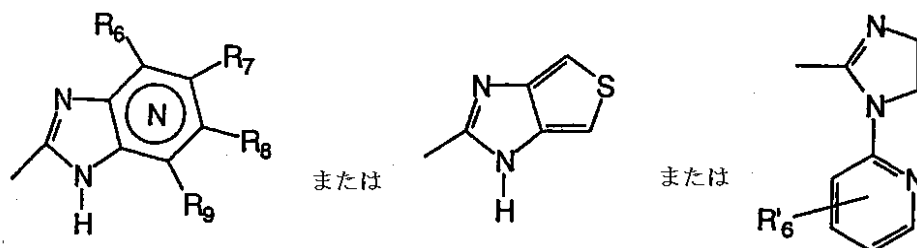


40

であり、

Het₂は

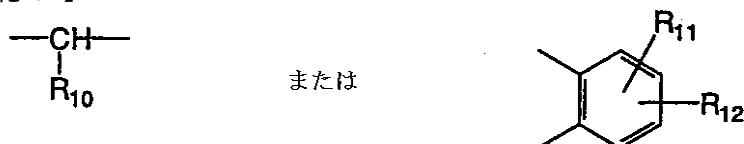
【化 8】



であり、

X は

【化 9】



(ベンズイミダゾール部分の N は、 $R_6 \sim R_9$ によって置換されている炭素原子の 1 つが置換基のない窒素原子で任意に交換できることを意味する) であり、

R_1 、 R_2 および R_3 は互いに同種または異種であり、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され、このアルキルおよびアルコキシは、フッ素、アルキルチオ、アルコシアルコキシ、ジアルキルアミノ、ピペリジン、モルホリン、ハロゲン、フェニルおよびフェニルアルコキシによって任意に置換され、

R_4 および R_5 は互いに同種または異種であり、水素、アルキルおよびアルキルから選択され、

R_6 は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキルおよびアルコキシであり、

$R_6 \sim R_9$ は互いに同種または異種であり、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、オキサゾリルおよびトリフルオロアルキルから選択されるか、または隣接した基 $R_6 \sim R_9$ は環構造を形成し、さらにこれらはさらに置換されていてもよく、

R_{10} は、水素であるか、または R_3 とともにアルキレン鎖を形成し、

R_{11} および R_{12} は互いに同種または異種であり、水素、ハロゲン、アルキルおよびアルキル基から選択される] の化合物である。

【0073】

上述の置換基 $R_1 \sim R_{12}$ に包含されるアルキル基、アルコキシ基およびそれらの部分は、分岐状もしくは直鎖状の $C_1 \sim C_9$ 鎖であるか、または環状アルキル基たとえばシクロアルキル-アルキルからなる。

【0074】

プロトンポンプ阻害剤の例には、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾールまたはラベプラゾール、レミノプラゾールまたはこれらの混合物がある。これらの例はいかなる意味においても本発明を限定するものではない。

【0075】

本発明の剤形に使用される酸感受性プロトンポンプ阻害剤は、それらの中性型で使用されても、またアルカリ塩たとえば Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ または Li^+ 塩、とくに Mg^{2+} 塩を用いてもよい。さらに適用可能であれば、上掲の薬物にはラセミ体またはその実質的に純粋なエナンチオマーもしくは単一のエナンチオマーのアルカリ塩を使用できる。

【0076】

適当なプロトンポンプ阻害剤は、たとえば EP-A1-0005129、EP-A1-174726、EP-A1-166287、GB2163747 と WO 90/06925、WO 91/19711、WO 91/19712 に開示され、さらにとくに適当な薬物は WO 95/01977 (マグネシウムオメプラゾール) および WO 94/27988 (オメプラ

10

20

30

40

50

ゾール塩の単一エナンチオマー)が記載されている。

【0077】

本発明による組み合わせに使用されるプロトンポンプ阻害剤はとくに、酸感受性プロトンポンプ阻害剤からなる腸溶性コーティングを施したペレットとして提供される。腸溶性コーティングを施したペレット組成物およびその製造については、WO 96/01623を参照されたい。この特許は引用により本明細書に加入される。

【0078】

本発明の一実施態様はNO-供与NSAIDを任意に1または2種以上の界面活性剤と混合してなる多孔性粒子に、 H^+ , K^+ -ATPアーゼ阻害剤からなる腸溶性コーティングを施したペレットを混合してなる固体薬物送達組成物に関する。

10

【0079】

本発明の他の実施態様は、NO-供与ナプロキセン、NO-供与ジクロフェナック、NO-供与ケトプロフェンまたはNO-供与ケトロラック、任意の1または2種以上の界面活性剤からなる多孔性粒子を、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾールもしくはラベプラゾール、レミノプラゾール、またはそれらの医薬的に許容される塩からなる腸溶性コーティングを施したペレットを混合してなる固体薬物送達組成物に関する。

【0080】

本発明に適当な組み合わせは、たとえば式IaのNO-供与NSAID(NO-供与ナプロキセン)およびオメプラゾールまたはオメプラゾールのアルカリ塩、(S)-オメプラゾール;式IgのNO-供与NSAID(NO-供与ジクロフェナック)およびオメプラゾールまたはオメプラゾールのアルカリ塩、(S)-オメプラゾール、または式ILのNO-供与NSAID(NO-供与ジクロフェナック)およびオメプラゾールまたはオメプラゾールのアルカリ塩、(S)-オメプラゾールである。

20

【0081】

組み合わせの製造

本発明の一実施態様は、プロトンポンプ阻害剤(ラセミ体、アルカリ塩またはその単一エナンチオマー)および1または2種以上のNO-供与NSAIDからなる固体薬物送達組成物に関し、この場合、プロトンポンプ阻害剤を含有し、および任意にアルカリ反応性の物質を含む個々に腸溶性コーティング層を施された単位が、本発明により調製された吸着NO-供与NSAIDおよび医薬的に許容される賦形剤からなる多孔性粒子と混合されている。また、NO-供与NSAIDおよび賦形剤は顆粒の形態でもよい。プロトンポンプ阻害剤からなる腸溶性コーティング層単位、およびNO-供与NSAIDからなる多孔性粒子の乾燥混合物を、適当な剤形送達組成物たとえば錠剤、カプセルまたはサシェに製剤化する。

30

【0082】

「個々の単位」の表現は、小さなビーズ、多孔性粒子、顆粒またはペレットを意味し、以下の記述では酸感受性プロトンポンプ阻害剤のペレットを指す。

【0083】

固体薬物送達組成物が錠剤である場合には、圧縮過程で、酸感受性プロトンポンプ阻害剤からなる腸溶性コーティングを施された層化ペレットの酸抵抗性に有意な影響を与えないように注意する必要がある。換言すれば、機械的性質たとえば腸溶性コーティング層の可撓性および硬度ならびに厚さが、米国薬局方の腸溶性コーティングの項に特定された要求を達成し、すなわち酸抵抗性がペレットの錠剤への圧縮時に10%以上低下しないことが保証されなければならない。

40

【0084】

酸抵抗性は、シミュレートされた胃液(USP)または0.1M HCL(水溶液)に暴露したのちの錠剤またはペレット中のプロトンポンプ阻害剤量を、それぞれ、暴露しない錠剤またはペレット量と比較した値と定義される。試験では、個々の錠剤またはペレットを、シミュレートされた温度37の胃液に暴露する。錠剤は速やかに崩壊し、メジウム

50

中に、腸溶性コーティングを施したペレット層を放出する。2時間後、腸溶性コーティング層のペレットを集め、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いてプロトンポンプ阻害剤の含量を分析した。

【0085】

使用

本発明は、疼痛を処置する医薬を製造するための固体薬物送達組成物の使用に関する。

さらに本発明は、炎症を処置する医薬を製造するための固体薬物送達組成物の使用に関する。

さらに本発明は、疼痛に苦しんでいる患者に、本発明の固体化合物送達組成物を経口投与することからなる疼痛の処置方法に関する。

10

さらに同様に本発明は、炎症に苦しんでいる患者に、本発明の固体化合物送達組成物を経口投与することからなる炎症の処置方法に関する。

【実施例】

【0086】

次に本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、これらはいかなる意味においても本発明の限定を意図するものではない。

実施例は、1または2種以上のNO-供与NSAIDからなる多孔性粒子から構成される固体薬物送達組成物、および1または2種以上のNO-供与NSAIDに、任意に1または2種以上の界面活性剤を混合してなる多孔性粒子から構成される固体薬物送達組成物の製造方法を示す。また、NO-供与NSAIDとプロトンポンプ阻害剤オメプラゾール

20

【0087】

実施例には、以下の多孔性材料、すなわちケイ酸カルシウム、無水二塩基リン酸カルシウム（Fujicalin - 登録商標）およびマグネシウムアルミノメタケイ酸（Neusilin - 登録商標）が使用された。

実施例においては、以下の界面活性剤が使用された。すなわち、Poloxamer 237（Pluronic F87 - 登録商標）およびPoloxamer 338（Pluronic F108 - 登録商標）である。

実施例では以下の微結晶セルロース：アビセル（登録商標）pH 102が使用された。

【0088】

【表1】

30

多孔性粒子の特徴（95%）

	孔径	表面積	粒子直径
Fujicalin ^(R)	7.5 nm	33 m ² /g	40-150 μm
Neusilin ^(R)	—	110 m ² /g	40-80 μm

【0089】

1種のNO-供与NSAIDからなる組成物の実験

活性薬物からなる多孔性粒子である流動性粉末を、活性薬物と多孔性粒子とを混合することによって作成した。

40

I. 式Iaの化合物

混合物A～Fを60の粉碎機中で乳棒により混合した。

A) 式Iaの化合物 / Neusilin (登録商標) 1 / 1

式Iaの化合物 12.50 g

Neusilin (登録商標) 12.50 g

B) 式Iaの化合物 / Fujicalin (登録商標) 1 / 2

式Iaの化合物 8.33 g

Neusilin (登録商標) 16.67 g

C) 式Iaの化合物 / Neusilin (登録商標) 2 / 1

式Iaの化合物 16.67 g

50

Neusilin (登録商標) 8.33 g

d) 式 I a の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1 / 1.5

式 I a の化合物 10 g

Fujicalin (登録商標) 15 g

E) 式 I a の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1 / 1.25

式 I a の化合物 11 g

Fujicalin (登録商標) 13.75 g

F) 式 I a の化合物 / ケイ酸カルシウム 1 / 4

式 I a の化合物 5 g

ケイ酸カルシウム 20 g

10

【0090】

上述の混合物 A ~ F を 0.5 mm の篩を通して篩過し、以下に記載の賦形剤混合物 1 および 2 に従い、錠剤賦形剤と混合した。この組成物を、1.8 mm の卵型の杵を装着した打錠機を用いて 1200 mg の重量の錠剤に圧縮した。

【0091】

賦形剤混合物 1

アビセル (Avicel - 登録商標) pH 102, 48.30 g

ポリビニルピロリドン (架橋) 1.65 g

ナトリウムステアрилフマレート 0.15 g

賦形剤混合物 2

20

アビセル (Avicel - 登録商標) pH 102, 48.30 g

ポリビニルピロリドン (架橋) 1.65 g

【0092】

組成物 1 :

式 I a の化合物 640 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Neusilin (登録商標) 2/1 (C) 10 g

賦形剤混合物 1 - 2.5 g

組成物 2 :

式 I a の化合物 320 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/2 (B) 2.5 g

30

賦形剤混合物 1 - 2.5 g

組成物 3 :

式 I a の化合物 200 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/2 (B) 6 g

賦形剤混合物 1 - 6 g

組成物 4 :

式 I a の化合物 300 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Neusilin (登録商標) 1/1 (A) 6 g

賦形剤混合物 1 - 6 g

組成物 5 :

40

式 I a の化合物 200 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Neusilin (登録商標) 1/2 (B) 6 g

賦形剤混合物 1 - 6 g

組成物 6 :

式 I a の化合物 240 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/1.5 (D) 6 g

賦形剤混合物 2 - 6 g

組成物 7 :

式 I a の化合物 267 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/1.25 (E) 6 g

50

賦形剤混合物 2 - 6 g

組成物 8 :

式 I a の化合物 375 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/1.5 (D) 9.38 g

賦形剤混合物 2 - 2.62 g

組成物 9 :

式 I a の化合物 375 mg の錠剤

式 I a の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/1.25 (E) 8.44 g

賦形剤混合物 2 - 3.56 g

組成物 10 :

式 I a の化合物 120 mg の錠剤

式 I a の化合物 / ケイ酸カルシウム 1/4 (F) 10 g

賦形剤混合物 1 - 10 g

【0093】

結果 - 組成物 1 ~ 10

溶解速度は、電磁攪拌機 (150 rpm) 付きの恒温ビーカーを用いて測定した。溶出メジウムは温度 37 °C とした。メジウムは 8.8 mg / Liter の CTAB を含有するリン酸緩衝液 pH = 6.8 を用いた。吸収の増大は式 I a の化合物の放出に相当する。

【0094】

【表 2】

組成物 1. 式 I a の化合物の 640 mg 錠

時間	放出%
5 分	1
10 分	4.9
15 分	12.1
30 分	24.3
60 分	38.1

10

組成物 2. 式 I a の化合物の 320 mg 錠

時間	放出%
5 分	15
10 分	30
15 分	40
30 分	50
60 分	60

20

組成物 3. 式 I a の化合物の 200 mg 錠

時間	放出%
5 分	26.5
10 分	51.4
15 分	61.6
30 分	83
60 分	91

30

【 0 0 9 5 】

【表 3】

組成物 4. 式 I a の化合物の 300 mg 錠

時間	放出%
5 分	2
10 分	5.5
15 分	8.3
30 分	17.2
60 分	28.5

10

組成物 5. 式 I a の化合物の 200 mg 錠

時間	放出%
5 分	1
10 分	1
15 分	2.3
30 分	5.7
60 分	9.1

20

組成物 6. 式 I a の化合物の 240 mg 錠

時間	放出%
5 分	31.5
10 分	51.9
15 分	63.1
30 分	83
60 分	98.2

30

組成物 7. 式 I a の化合物の 267 mg 錠

時間	放出%
5 分	26.7
10 分	43.6
15 分	56.5
30 分	78.9
60 分	97.8

40

【表 4】

組成物 8. 式 I a の化合物の 375 mg 錠

時間	放出%
5 分	19
10 分	30.5
15 分	37.5
30 分	52
60 分	59

10

組成物 9. 式 I a の化合物の 375 mg 錠

時間	放出%
5 分	18.9
10 分	31.5
15 分	40.5
30 分	51.6
60 分	62

20

組成物 10. 式 I a の化合物の 120 mg 錠

時間	放出%
10 分	23
20 分	37
30 分	47
40 分	55
60 分	67

30

【0097】

球状化 NO - 供与 NSAID からなる組成物の実験

G. 式 I a の球状化化合物

式 I a の化合物 200 g

600 g のアビセル（登録商標）pH 10.2

水 100 + 150 + 150 + 50 g

アビセル（登録商標）pH 10.2 を強力なミキサー中に取り、予め 45℃ に加熱した式 I a の化合物を強力なミキサー中のアビセル（登録商標）pH 10.2 に加えた。3 分間混合したのち、上述の水を少量ずつ絶えず攪拌しながら加えた。湿った塊を直径 1.0 mm の篩を通して押し出した。ついで、押し出された物質を 0.325 mm の球状化装置中で球状化した。球状化された物質をついで 45℃ の流動床上で 5 分間乾燥した。

式 I a の化合物を球状化したのち、乾燥し、賦形剤混合物 2 を加えた。

【0098】

組成物 11

球状化した式 I a（G）の化合物 10 g

賦形剤混合物 2 10 g

錠剤配合物を篩過し、ついで Turbula 中で 2 分間混合した。得られた混合物を、1.8 mm 50

の卵型の杵が装着された打錠機を使用して、800 mg（活性物質92 mgに相当）の錠剤に圧縮した。

【0099】

結果 - 組成物 1 1

溶解試験は、電磁攪拌機（300 rpm）付きの恒温ビーカーを用いて行った。用いたメジウムは8.8 mg/LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH=6.8とした。吸収の増大は式I aの化合物の放出に相当する。

【0100】

【表5】

組成物 11. 式I aの化合物の92 mg 錠

10

時間	放出%
5 分	5
10 分	23
15 分	30
30 分	46
60 分	67

【0101】

20

1種のNO - 供与NSAIDおよび1または2種以上の界面活性剤からなる組成物の実験

1. 式I aの化合物

式I aの化合物と1または2種以上の界面活性剤の混合物を、界面活性剤と活性薬物を60 で熔融、混合することによって調製した。

式I aの化合物からなる自由に流動する粉末を、多孔性粒子にその混合物を加え、成分と60 で粉砕機中において乳棒により混合することにより作成した。

【0102】

H. 式I aの化合物 / Pluronic F87（登録商標） 1/0.3

式I aの化合物 4 g

Pluronic F87（登録商標） 1.2 g

30

I. （式I aの化合物 / Pluronic F87（登録商標） 1/0.3） / Fujicalin（登録商標） 1/4

式I aの化合物 / Pluronic F87（登録商標）（H） 2 g

Fujicalin（登録商標） 8 g

【0103】

上述の混合物HおよびIを、0.5 mmの篩を通して篩過し、以下の賦形剤混合物2としての記載に従い、賦形剤と混合した。

組成物を、18mmの卵型の杵を装着した打錠機を使用して、重量1200mgの錠剤に圧縮した。

【0104】

組成物 1 2 :

40

錠剤、式I aの化合物 92 mg

（式I aの化合物 / Pluronic F87（登録商標） 1/0.3） / Fujicalin（登録商標） 1/4（I） 5 g

賦形剤混合物 2 5 g

【0105】

結果 - 組成物 1 2

溶解速度は、電磁攪拌機（150 rpm）付きの恒温ビーカーを用いて測定した。用いたメジウムは8.8 mg/LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH=6.8とした。吸収の増大は式I aの化合物の放出に相当する。

【表 6】

組成物 12. 式 I a の化合物の 92 mg 錠

時間	放出%
5 分	80
10 分	96
15 分	99
30 分	100
60 分	100

10

【0106】

2. 式 I L の化合物

式 I L の化合物を熔融したのち、多孔性粒子と混合した。熱熔融物が多孔性粒子中に吸着されたのち、賦形剤混合物 2 を加えた。

J. 式 I L の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/2

式 I L の化合物 2.5 g

Fujicalin (登録商標) 5 g

組成物 13:

錠剤、式 I L の化合物 100 mg

20

式 I L の化合物 / Fujicalin (登録商標) (J) 6 g

賦形剤混合物 2 6 g

【0107】

錠剤配合物を篩過し、ついでTurbula中で2分間混合した。

得られた混合物を、18 mmの卵型の杵を装着した打錠機を使用して、重量600mg(式 I L の化合物100 mgに相当)の錠剤に圧縮した。

【0108】

結果 - 組成物 13

溶解試験は、USPパドル浴(米国薬局方溶出試験No.2)を50 rpmで操作して行った。使用したメジウムは8.8 mg/LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH=6.8とした。吸収の増大は式 I L の化合物の放出に相当する。

30

【表 7】

組成物 13. 式 I L の化合物の 100 mg 錠

時間	放出%
5 分	21
10 分	33
15 分	40
30 分	56
60 分	70

40

【0109】

K. (式 I L の化合物 / Pluronic F108 (登録商標) 1/0.3) / Fujicalin (登録商標) 1/2

化合物 I L の化合物 3.0 g

Pluronic F108 (登録商標) 0.90 g

Fujicalin (登録商標) 7.80 g

活性薬物および界面活性剤と一緒に熔融したのち、多孔性粒子と混合した。熱熔融物(活性薬物および界面活性剤の両者を含有)が多孔性粒子中に吸着されたのち、賦形剤混合物 2 を加えた。

50

【 0 1 1 0 】

組成物 1 4 :

錠剤、式 I L の化合物 100 mg

(式 I L の化合物 / Pluronic F108 (登録商標) 1/0.3) / Fujicalin (登録商標) 1/2 (K) 7.80 g

賦形剤混合物 2 7.80 g

錠剤配合物を篩過し、ついでTurbula中で2分間混合した。

得られた混合物を、18 mmの卵型の杵を装着した打錠機を使用して、重量780mg (式 I L の化合物100 mgに相当) の錠剤に圧縮した。

【 0 1 1 1 】

結果 - 組成物 1 4

溶解速度試験は、電磁攪拌機 (300 rpm) 付きの恒温ビーカーを用いて行った。用いたメジウムは8.8 mg / LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH = 6.8とした。吸収の増大は式 I L の化合物の放出に相当する。

【 表 8 】

組成物 14. 式 I L の化合物の 100 mg 錠

時間	放出%
5 分	18
10 分	31
15 分	40
30 分	73
60 分	100

10

20

3 . 式 I c の化合物

L . 式 I c の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/2

式 I c の化合物 2.5 g

Fujicalin (登録商標) 5 g

式 I c の化合物を多孔性粒子と混合した。式 I c の化合物が多孔性粒子に吸着されたのち、賦形剤混合物 2 を加えた。

30

【 0 1 1 2 】

組成物 1 5 :

錠剤、式 I c の化合物 100 mg

式 I c の化合物 / Fujicalin (登録商標) (L) 6 g

賦形剤混合物 2 6 g

錠剤配合物を篩過し、ついでTurbula中で2分間混合した。

得られた混合物を、18 mmの卵型の杵を装着した打錠機を使用して、重量600mg (式 I c の化合物100 mgに相当) の錠剤に圧縮した。

【 0 1 1 3 】

結果 - 組成物 1 5

溶解速度試験は、電磁攪拌機 (300 rpm) 付きの恒温ビーカーを用いて行った。用いたメジウムは8.8 mg / LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH = 6.8とした。吸収の増大は式 I c の化合物の放出に相当する。

40

【表 9】

組成物 15. 式 I c の化合物の 100 mg 錠

時間	放出%
5 分	13
10 分	22
15 分	29
30 分	35
60 分	39

10

M. (式 I c の化合物 / Pluronic F108 (登録商標) 1/0.3) / Fujicalin (登録商標) 1/2

式 I c の化合物 3.0 g

Pluronic F108 (登録商標) 0.90 g

Fujicalin (登録商標) 7.80 g

活性薬物および界面活性剤を熔融し、一緒に混合したのち、多孔性粒子に加えた。熱熔融物（薬物および界面活性剤の両者を含有）が多孔性粒子に吸着されたのち、賦形剤混合物 2 を加えた。

【0 1 1 4】

組成物 1 6 :

20

錠剤、式 I c の化合物 100 mg

(式 I c 化合物 / Pluronic F108 (登録商標) 1/0.3) / Fujicalin (登録商標)(M)7.80

g

賦形剤混合物 2 7.80 g

錠剤配合物を篩過し、ついでTurbula中で2分間混合した。

得られた混合物を、18 mmの卵型の杵を装着した打錠機を使用して、重量780mg（式 I c の化合物100 mgに相当）の錠剤に圧縮した。

【0 1 1 5】

結果 - 組成物 1 6

溶解速度試験は、電磁攪拌機（300 rpm）付きの恒温ビーカーを用いて行った。用いたメジウムは8.8 mg / LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH= 6.8とした。吸収の増大は式 I c の化合物の放出に相当する。

30

【表 1 0】

組成物 16. 式 I c の化合物の 100 mg 錠

時間	放出%
5 分	21
10 分	24
15 分	29
30 分	36
60 分	39

40

【0 1 1 6】

4. 式 I f の化合物

N. 式 I f の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/2

式 I f の化合物 2.5 g

Fujicalin (登録商標) 5 g

活性薬物（油状）を多孔性粒子と混合した。活性薬物が多孔性粒子に吸着されたのち、賦形剤混合物 2 を加えた。

50

【 0 1 1 7 】

組成物 1 7 :

錠剤、式 I f の化合物 100 mg

式 I f の化合物 / Fujicalin (登録商標) (N) 6 g

賦形剤混合物 2 6 g

錠剤配合物を篩過し、ついでTurbula中で2分間混合した。

得られた混合物を、18 mmの卵型の杵を装着した打錠機を使用して、重量600mg (式 I f の化合物100 mgに相当) の錠剤に圧縮した。

【 0 1 1 8 】

結果 - 組成物 1 7

溶解速度試験は、電磁攪拌機 (300 rpm) 付きの恒温ビーカーを用いて行った。用いたメジウムは8.8 mg / LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH= 6.8とした。吸収の増大は式 I f の化合物の放出に相当する。

10

【表 1 1】

組成物 17. 式 I f の化合物の 100 mg 錠

時間	放出%
5 分	15
10 分	22
15 分	25
30 分	30
60 分	40

20

【 0 1 1 9 】

Q . (式 I f の化合物 / Pluronic F108 (登録商標) 1/0.3) / Fujicalin (登録商標) 1/2

式 I f の化合物 3.0 g

Pluronic F108 (登録商標) 0.90 g

Fujicalin (登録商標) 7.80 g

式 I f の化合物および界面活性剤と一緒に熔融し、多孔性粒子と混合した。熱熔融物 (薬物および界面活性剤の両者を含有) が多孔性粒子に吸着されたのち、賦形剤混合物 2 を加えた。

30

【 0 1 2 0 】

組成物 1 8 :

錠剤、式 I f の化合物 100 mg

(式 I f の化合物 / Pluronic F108 (登録商標) 1/0.3) / Fujicalin (登録商標) (0) 7.8 g

賦形剤混合物 2 7.80 g

錠剤配合物を篩過し、ついでTurbula中で2分間混合した。

得られた混合物を、18 mmの卵型の杵を装着した打錠機を使用して、重量780mg (式 I f の化合物100 mgに相当) の錠剤に圧縮した。

40

【 0 1 2 1 】

結果 - 組成物 1 8

溶解速度試験は、電磁攪拌機 (300 rpm) 付きの恒温ビーカーを用いて行った。用いたメジウムは8.8 mg / LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH= 6.8とした。吸収の増大は式 I f の化合物の放出に相当する。

【表 1 2】

組成物 18. 式 I f の化合物の 100 mg 錠

時間	放出%
5 分	18
10 分	44
15 分	59
30 分	83
60 分	100

10

【0 1 2 2】

NO - 供与 NSAID 2 種以上からなる組成物の実験

実験は式 I g の化合物および式 I a の化合物を 1 または 2 種以上の界面活性剤と混合してなる組成物について実施した。式 I g の化合物は以下に述べる組成物 P を混合することにより作成した。

P. 式 I g の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/2

式 I g の化合物 3 g

Fujicalin (登録商標) 6 g

式 I a の化合物と界面活性剤の混合物を、界面活性剤および活性薬物を 60 で粉碎機中乳棒を用いて熔融、混合することにより調製した。 20

Q. 式 I a の化合物 / Pluronic F87 (登録商標) 1/0.3

式 I a の化合物 3.08 g

Pluronic F87 (登録商標) 0.92 g

式 I a の化合物からなる自由に流動する粉末は、上述の混合物 (Q) を、60 で粉碎機中乳棒を用いて添加することにより調製した。

【0 1 2 3】

R. (式 I a の化合物 / Pluronic F87 (登録商標) 1/0.3) / Fujicalin (登録商標) 1/3

式 I a の化合物 / Pluronic F87 (登録商標) (Q) 3 g

Fujicalin (登録商標) 9 g

30

上述の混合物を 0.5 mm の篩を通して篩過し、賦形剤混合物 2 と混合した。

組成物は、18 mm の卵型の杵を装着した打錠機を使用して、重量 1200 mg の錠剤に圧縮した。

【0 1 2 4】

組成物 19 :

錠剤、式 I g の化合物 120 mg

式 I g の化合物 / Fujicalin (登録商標) 1/2 (P) 3.60 g

賦形剤混合物 2 8.40 g

【0 1 2 5】

組成物 20 :

錠剤、式 I a の化合物 120 mg

式 I a の化合物 / Pluronic F87 (登録商標) (Q) 6.24 g

賦形剤混合物 2 5.76 g

40

【0 1 2 6】

組成物 21 :

錠剤、式 I g の化合物および式 I a の化合物 120 mg

式 I g の化合物 / Fujicalin (登録商標) (P) 1.80 g

式 I a の化合物 / Pluronic F87 (登録商標) (Q) 3.12 g

賦形剤混合物 2 7.08 g

【0 1 2 7】

50

結果 - 組成物 19 ~ 21

溶解速度試験は、攪拌機（150 rpm）付きの恒温ビーカーを用いて行った。用いたメジウムは8.8 mg/LiterのCTABを含有するリン酸緩衝液pH=6.8とした。吸収の増大は式 I g および式 I a の化合物の放出に相当する。

【表 13】

組成物 19. 式 I g の化合物の 120 mg 錠

時間	放出%
5 分	20
10 分	37
15 分	44
30 分	78
60 分	100

10

組成物 20. 式 I a の化合物の 120 mg 錠

時間	放出%
5 分	60
10 分	77
15 分	82
30 分	100
60 分	100

20

組成物 21. 式 I g の化合物および式 I a の化合物の 120 mg 錠

時間	放出%
5 分	60
10 分	80
15 分	100
30 分	100
60 分	100

30

【0128】

NO - 供与 NS A I D および H^+ , K^+ - A T P アーゼ阻害剤の組み合わせからなる組成物の実験

以下の実験は、多孔性粒子に吸着させた式 I a の化合物を、酸感受性プロトンポンプ阻害剤からなる腸溶性コーティングを施したペレットと混合してなる組成物を示すものである。

40

【0129】

組成物 22 :

250 mgの式 I a の化合物および20 mgのオメプラゾール（M g - オメプラゾールとして）からなる錠剤の形態の固体薬物送達組成物

オメプラゾールからなる腸溶性のオーバーコートを施したペレット、ならびに式 I a の化合物からなる多孔性粒子の粉末を別個に製造したのち、これらの2成分を医薬的に許容される賦形剤とともに圧縮して錠剤とした。

【0130】

50

式 I a の化合物からなる多孔性粒子の流動性粉末を、

式 I a の化合物 250 重量部

ケイ酸カルシウム 250 重量部

これらの薬物を一緒に粉碎機中で処理した混合物にすることにより作成した。この混合物 (500 重量部)、流動性粉末を 0.5 mm の篩により篩過した。

【0131】

腸溶性コーティングを施したオメブラゾールのペレットは以下の成分を用いて作成した。

コア材料 (オメブラゾール)

マグネシウムオメブラゾール	15.00 kg	10
ノンパレイユシード	15.00 kg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.25 kg	
精製水	4.0 kg	

分離層の適用

コア材料 (上記参照)	15.00 kg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.50 kg
タルク	2.57 kg
ステアリン酸マグネシウム	0.21 kg
精製水	2.0 kg

腸溶性コーティング (オメブラゾール)

分離層を施したペレット (上記参照)	18.00 kg	20
メタクリル酸コポリマー (30% 懸濁液)	7.92 kg	
クエン酸トリエチルエステル	2.38 kg	
モノおよびジグリセライド (NF)	0.40 kg	
ポリソルベート 80	0.04 kg	
精製水	1.7 kg	

オーバーコーティング (オメブラゾール)

腸溶性コーティングを施したペレット	25.00 kg	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.31 kg	
ステアリン酸マグネシウム	0.009 kg	30
精製水	6 kg	

【0132】

懸濁液による層化は流動床装置を用いて実施した。マグネシウムオメブラゾールは、溶解させた結合剤、すなわちヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する水懸濁液から不活性のノンパレイユシード上にスプレーした。

【0133】

調製されたコア材料は、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを含有するヒドロキシプロピルセルロース溶液により、流動床装置中で分離層を提供した。メタクリル酸コポリマー、モノおよびジグリセライド、クエン酸トリエチルエステルならびにポリソルベートから構成される腸溶性コーティング液は流動床装置中で分離層を施したペレット上にスプレーした。ヒドロキシプロピルメチルセルロース / ステアリン酸マグネシウム懸濁液でのコーティングにより、同じタイプの装置中、腸溶性コーティングを施したペレットをコーティングした。オーバーコートしたペレットを篩過して可能性のある凝集塊を除去した。得られたペレットの平均の中間粒子サイズは直径約 0.5 mm であった。

【0134】

式 I a の化合物からなる多孔性粒子から構成される流動性粉末 (500 重量部) を、

腸溶性皮膜でオーバーコートしたオメブラゾールペレット (上述) 100 重量部

微結晶セルロース (アビスル pH102 特別な粗さの等級) 482 重量部

ポリビニルピロリドン、架橋 16.5 重量部

フマル酸ステアリルナトリウム 1.5 重量部

と混合した。腸溶性皮膜でオーバーコートしたオメプラゾールペレットは、成分を以下の方法に従った配合率で加えることにより製造された。

【 0 1 3 5 】

吸着された式 I a の化合物からなる多孔性粒子およびオメプラゾールからなる腸溶性コーティングされたペレットの得られた混合物を、直径 20 mm の平板杵を用い打錠機で圧縮し、平均重量 1095 mg の錠剤を得た。錠剤の硬度は 5 ~ 6 kP であった。

【 0 1 3 6 】

結果 - 組成物 2 2

オメプラゾールの放出は U S P 溶出装置 No. 2 (パドル) を 100 rpm で操作して試験した。シミュレートした胃液に予め 2 時間暴露したのち、pH 6.8 のリン酸緩衝液 900 mL 中で測定した。30 分後に、開始時の量の 90 % が放出された。 10

【 0 1 3 7 】

式 I a の薬物の放出については、上述と同じ装置および方法を用い、100 rpm で操作した。溶出メジウムには、pH 6.8 のリン酸緩衝液 1000 mL および CTAB 8.8 mg / mL を含むメジウムを使用した。

放出は 269 nm で比色法に従った。吸収の増加は、次のように、以下の式 I a 化合物の放出に相当する。

【表 1 4】

組成物 22. 式 I a の化合物の 250 mg 錠

時間	放出%
30 分	36
60 分	77
90 分	86
120 分	92
180 分	99

20

【 0 1 3 8 】

略号一覧

30

USP 米国薬局方

CTAB セチルトリメチルアンモニウムブロミド

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 9/18, A61K 31/195, A61K 31/407, A61K 47/02, A61P 29/00 // A61P 1/04, A61K 9/14, A61K 31/4439

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)

IPC7: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI DATA, EPO-INTERNAL, CA DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chem. Pharm. Bull, Volume 42, No. 11, 1994, Hiroshi Yuasa et al, "Application of Calcium Silicate for Medicinal Preparation. I. Solid Preparation Adsorbing an Oily Medicine to Calcium Silicate", pages 2327-2331, abstract, figure 1, page 2327, column 2, line 10 - page 2328, column 1, line 9	1-40
Y		10-18, 26-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 June 2003

Date of mailing of the international search report

23-06-2003

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

INGRID EKLUND/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00468

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chem. Pharm. Bull., Volume 44, No. 7, 1996, Hiroshi Yuasa et al, "Studies on the Development of Intragastric Floating and Sustained Release Preparation. I. Application of Calcium Silicate as a Floating Carrier", pages 1361-1366, page 362, column 1, lines 15-18, abstract	1-40
Y	--	10-18, 26-27
Y	WO 0166088 A1 (ASTRAZENECA AB), 13 Sept 2001 (13.09.01), abstract, claims 5-11, 14-18, 20-21	26-27
Y	DATABASE WPI Week 199705 Derwent Publication Ltd., London, GB; Class A96, AN 1997-048243 & JP 8301763 A (DAINIPPON PHARM CO LTD), 19 November 1996 (1996-11-19) abstract	10-18
	-- -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00468

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: **41-42**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet*
2. ☒ Claims Nos.: **1-3**
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 next 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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE03/00468

*

Claims 41-42 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

**

Present claims 1-3 relate to an extremely large number of possible active agents and carriers. Support within the meaning of Article 6 PCT and / or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the active agents and carriers claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts related to the active agents and carriers that are mentioned in claims 3 and 19-25.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00468

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0166088 A1	13/09/01	AU 3787601 A	17/09/01
		AU 4634700 A	10/11/00
		CA 2370869 A	02/11/00
		CA 2401498 A	13/09/01
		CZ 20023005 A	12/02/03
		EP 1186053 A	13/03/02
		EP 1267832 A	02/01/03
		JP 2002543593 T	17/12/02
		NO 20024272 A	05/11/02
		SE 0000773 D	00/00/00

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
B 0 1 J 2/00	A 6 1 P 43/00	1 2 3
B 0 1 J 2/20	B 0 1 J 2/00	A
B 0 1 J 2/22	B 0 1 J 2/00	B
B 0 1 J 20/04	B 0 1 J 2/20	
B 0 1 J 20/24	B 0 1 J 2/22	
B 0 1 J 20/28	B 0 1 J 20/04	A
	B 0 1 J 20/24	B
	B 0 1 J 20/28	Z

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100105290

弁理士 三輪 昭次

(72)発明者 スヴェン・モレイン

スウェーデン国 S E - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

(72)発明者 マートス・ベルイ

スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

(72)発明者 クリスティーナ・ホルムベルイ

スウェーデン国 S - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

(72)発明者 ベル・ヨーハン・ルンドベルイ

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

(72)発明者 リングベルイ・アンダーシュ

スウェーデン国 S E - 1 5 1 8 5 セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セーデルティエ

F ターム(参考) 4C076 AA33 AA36 AA44 AA53 AA60 BB01 CC05 DD26A EE23 EE31A
EE38A EE42A FF02 FF03 FF31 FF34 FF67 FF68 GG03 GG11
GG12 GG14
4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08 MA02 MA03 MA05 MA35 MA37
MA41 MA52 NA05 NA10 NA11 NA12 NA13 NA15 ZA01 ZA07
ZA08 ZB11 ZC02 ZC20 ZC75
4C206 AA01 AA02 EA06 FA31 MA02 MA05 MA55 MA57 MA61 MA72

	NA05	NA06	NA12	NA15	ZA01	ZB11	ZC20	ZC51
4G004	AA02	AA03	BA00	LA00	MA00			
4G066	AA50B	AC01B	AC02B	BA20	BA23	CA56	DA07	EA13