



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/70, 47/12, 47/26, 47/32, 47/36, 47/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/23507 (43) 国際公開日 1996年8月8日(08.08.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00217 (22) 国際出願日 1996年2月2日(02.02.96) (30) 優先権データ 特願平7/51669 1995年2月2日(02.02.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間5丁目5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) 榎村幸嗣(KASHIMURA, Koji)[JP/JP] 小澤浩一(OZAWA, Koichi)[JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書</p>	

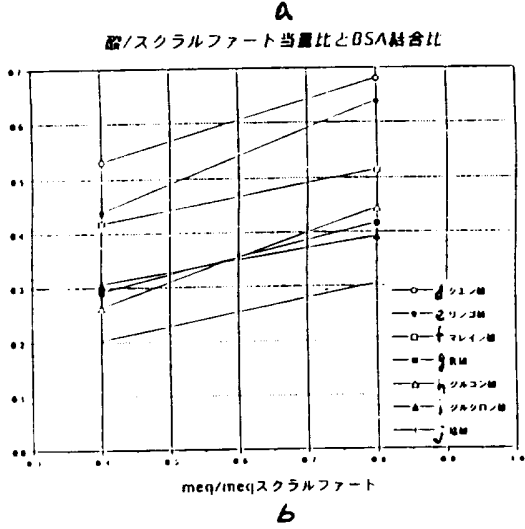
(54) Title : SUCRALFATE PREPARATION

(54) 発明の名称 スクラルフアート製剤

(57) Abstract

A sucralfate preparation comprising sucralfate and an organic carboxylic acid containing at least two carboxyl groups or at least one hydroxyl group in its molecule. The preparation is improved in the adhesion of sucralfate to the ulcerated part of the mucous membrane and is widely applicable to not only upper alimentary-tract ulcers such as esophagitis and duodenal ulcer, but also lower alimentary tract ulcers such as proctitis and ulcerous colitis, skin ulcers such as bed sore, and stomatitis.

- a ... Relationship between acid-to-sucralfate equivalent ratio and BSA-binding ratio
- b ... meq/meq sucralfate
- c ... BSA-binding ratio
- d ... citric acid
- e ... malic acid
- f ... maleic acid
- g ... lactic acid
- h ... gluconic acid
- i ... glucuronic acid
- j ... hydrochloric acid



C

(57) 要約

分子中にカルボキシル基を2つ以上有するか又は水酸基を1つ以上有する有機カルボン酸及びスクラルファートを含有してなるスクラルファート含有製剤が記載されている。

このスクラルファート含有製剤は、非酸性下においても、粘膜潰瘍部分へのスクラルファートの付着性が高められており、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管潰瘍以外にも、直腸炎、潰瘍性大腸炎等の下部消化管潰瘍、痔瘡等の皮膚潰瘍、口内炎等にも広く適用できる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ ヴィア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書
スクラルファート製剤

[技術分野]

本発明は非酸性状態の粘膜損傷等に適応可能なスクラルファート含有製剤に関
5 し、さらに詳しくは分子中にカルボキシル基を2つ以上有するか又は水酸基を1
つ以上有する有機カルボン酸及びスクラルファートを含有してなるスクラルファ
ート製剤に関する。

[背景技術]

スクラルファートは胃潰瘍及び十二指腸潰瘍治療剤として日本薬局方に収載さ
10 れ、広く用いられている医薬品である。その作用機作として抗ペプシン作用、制
酸作用等が知られているが、主作用としては酸性下で粘着性の高いゲル状となり
潰瘍面を被覆する作用及び酸性下で血漿タンパクと結合して潰瘍面を被覆する粘
膜保護作用が考えられている。しかし、粘膜潰瘍部分への選択的結合のためには
15 胃酸酸性下でのゲルの形成が必須であり、酸の存在しない小腸、結腸、皮膚等に
おいては物理的な吸着を除き、化学的な潰瘍部分への結合、付着は起こらない。

これまで小腸、結腸等の粘膜への付着性を高めて、スクラルファートを適用さ
せた例はほとんど見あたらず、わずかに特開昭62-190127号公報に記載
されているように、コラーゲンを添加して傷部位への適用をした例が見られる程
度である。また潰瘍性大腸炎への適用については、メチルセルロースやプロピル
20 セルロース等を増粘剤として添加し調製したスクラルファート懸濁剤を経腸投与
する例が知られている (Scand. J. Gastroenterol., vol. 24, pp. 1014, 1989又はEndoscopy, vol. 18,
pp. 115, 1986等参照) が、この製剤では潰瘍部への付着は期待できな
い等の問題を有していた。

25 一方、スクラルファートへ有機酸を添加する例については、特公平5-351
30号公報にスクラルファート懸濁液中にリン酸塩又はクエン酸塩を添加する例
が記載されている。これは有機酸の塩を用いて、懸濁剤の分散性を高めているも

のであるが、潰瘍部への付着性を高めることは期待できない。また特表平5-500052号公報にはスクラルファートに有機酸と炭酸塩を加えて発泡錠をつくる技術が開示されているが、これは発泡錠として胃への適用を目的としているものであり、また炭酸塩を使用していることから潰瘍部への付着性を高めるものでもない。

[発明の開示]

本発明者等は上述した従来の課題に鑑み、非酸性下の粘膜潰瘍部分へスクラルファートを有効的に付着させる製剤について、鋭意研究を重ねた結果、分子中にカルボキシル基を2つ以上有するか又は水酸基を1つ以上有する有機カルボン酸及びスクラルファートを含有してなるスクラルファート製剤が非酸性下の粘膜潰瘍部分への付着性を高めることを見出し、本発明に至った。

[図面の簡単な説明] 図1は、各種有機カルボン酸を添加した場合のBSA結合比とスクラルファートの当量比を示したグラフである。

本発明で使用される有機カルボン酸は、分子中にカルボキシル基を2つ以上有するか又は水酸基を1つ以上有する有機カルボン酸である。またこのような有機カルボン酸のうち、水への溶解度が5%以上、好ましくは10%以上であるものは好適に使用することができる。

さらに本発明の有機カルボン酸の酸解離定数(pK1)は4以下のものが好ましく用いることができる。pK1が4以上になると、スクラルフェートと反応しにくく、本発明が目的とする高い付着性もあまり期待できない。

これらの条件を満たす有機カルボン酸としては、例えばクエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、乳酸、グルコン酸、グルクロン酸等が挙げられ、好ましくはクエン酸、リンゴ酸を用いることができる。さらに好ましくはリンゴ酸が挙げられる。

本発明のスクラルファート製剤中の有機カルボン酸とスクラルファートの組成比は、重量比で1:1~1:20、好ましくは1:3~1:10がよく、下限として1:1~1:3の間、上限としては1:15~1:20の間で用いることができる。有機カルボン酸の組成比が上記の範囲よりも少ないと、スクラルファ-

トの付着性が見られず、また多い場合は有機カルボン酸がスクラルファートを溶解させたり、過剰量の有機カルボン酸による刺激性を惹起し、実際の製剤には適さない。

5 これらの有機カルボン酸は製剤中で粉末状態であってもよいし、溶液であってもよい。またスクラルファートと有機カルボン酸は製剤中に別々に存在してもよいし、あらかじめ反応させた状態で用いてもよい。

10 本発明で使用されるスクラルファートは、アルサルミン（登録商標、中外製薬株式会社製）の商品各で市販されているもの、また合成工程から得られるものにかかわらず用いることができる。スクラルファートを合成する場合は、例えば特公昭44-11673号、同44-16037号、同5-76927号、国際公開WO9204030号公報等に記載された製法により製造することができる。また、各合成工程で得られた未乾燥粉末あるいはこれを乾燥して得られるスクラルファートも使用することができる。

15 本発明のスクラルファート製剤は錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、粉末剤、トローチ剤、坐剤、丸剤、チュワブル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、ローション剤、軟膏剤、パップ剤、エリキシル剤等の剤型で使用することができる。これらの剤型に製剤化するには薬学上許容しうる液体または固体状の適当な担体、賦形剤、分散剤、充填剤、増量剤、溶剤、乳化剤、添加剤、滑沢剤、防腐剤、香料、湿潤剤、風味補正剤、染料、緩衝物質等の補助剤を加えて行うことができる。

20 錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、粉末剤、トローチ剤、丸剤、チュワブル剤等の固形製剤を調製するには、例えば重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、デンプン、ショ糖、マンニトール、カルボキシメチルセルロース等の担体、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、グリセリン等の添加剤を加えて常法により行うことができる。このような製剤は経口で投与するのに好ましく、25 食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管の潰瘍に適用できる。

またセルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレン-無水マレイン酸共重合体、メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体等の腸溶性被膜を施して、小

腸、結腸等で崩壊させる腸溶性製剤として製剤化することもできる。

固形製剤を調製するには、例えばスクラルファートと有機カルボン酸をそれぞれ適当な賦形剤等を加えて造粒等の加工を行い、粉末状態で混合し、粉末のままあるいはカプセル、錠剤等に成型して製剤とすることができる。また水に分散させたスクラルファートに有機カルボン酸を加えて反応させ、これを乾燥して粉末とした後、同様にカプセル、錠剤等に成型して製剤化することもできる。

また液剤を調製するには、例えば精製水、生理食塩水、エタノール・プロピレングリコール・グリセリン・ポリエチレングリコール等のアルコール類、トリアセチン等の溶媒を用いて行うことができる。液剤を調製するには、スクラルファートと有機カルボン酸をそれぞれ懸濁液、溶液あるいは粉末の状態にして容器に入れ、必要ならば使用時に水を加えた後、両者を混合し液剤に調製する。また両成分を予め反応させて液剤としてもよい。

さらに直腸炎、潰瘍性大腸炎等の下部消化管疾患に対しては、例えば懸濁剤、溶液剤等を注腸容器に入れて注腸剤とするか、坐剤に調製して、経腸投与とするのが好ましい。また腸溶性顆粒剤、腸溶性錠剤、腸溶性カプセル剤等に調製して経口投与とすることもできる。この他、スクラルファートと有機カルボン酸に水を加えてゲル状とし、これに必要に応じ適当な基剤を加えて軟膏、クリームの外剤とし、褥瘡等の皮膚潰瘍、口内炎等の口腔内粘膜の潰瘍に適用することもできる。褥瘡等の皮膚潰瘍には、散剤、懸濁剤等に調製することもでき、口内炎等の口腔内粘膜の潰瘍には、トローチ剤、懸濁剤、散剤、顆粒剤、錠剤等に調製して用いることもできる。

本発明のスクラルファート製剤に親水性高分子を添加することにより、粘性を持たせて、潰瘍部分への滞留性及び粘膜への親和性を増大させることができる。このような親水性高分子としては、例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、アルギン酸プロピレングリコールエステル、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、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシビニルポリマー等が挙げられる。

また、懸濁剤として使用する場合には、デンプン及び／又はデンプン誘導体を分散剤として用いることが好ましく、このようなデンプン及び／又はデンプン誘導体としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、モチトウモロコシデンプン、モチゴメデンプン、デンプン酢酸エステル、デンプンコハク酸エステル、デンプン硝酸エステル、デンプン磷酸エステル、デンプンキサントゲン酸エステル、デンプンアリルエーテル、デンプンメチルエーテル、デンプンカルボキシメチルエーテル、デンプンヒドロキシエチルエーテル、デンプンヒドロキシプロピルエーテル（ヒドロキシプロピルスターチ）等が挙げられ、好ましくはヒドロキシプロピルスターチが用いられる。

10 本発明のスクラルファート製剤は経口的あるいは非経口的、例えば経腸、口腔内、局所的に投与することができ、その投与量は投与剤型、患者の性別、体型、体質及び年齢等により適宜選択できるが、通常1日1～4回、1回5～200mg/kg、好ましくは10～100mg/kgである。

15 以下、本発明について実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって制限されるものではない。

[実施例1]

0.5%ウシ血清アルブミン(BSA)生理食塩溶液15ml中に、スクラルファート/BSAが0.05、0.1及び0.15となるようスクラルファート及び有機カルボン酸(クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、乳酸、グルコン酸、グルクロン酸)を秤量する。37℃で30分インキュベーションして、100mlにメスアップした後、0.22μmのメンブランフィルターで濾過してBSAと結合したコンプレックスを除き、試料溶液とする。溶液中のBSAをプロテインアッセイ試薬で定量して結合率を求め、結合率50%となるスクラルファート量を求める。これをスクラルファートのみのCLB緩衝液中で測定した50%スクラルファート量の値との比をとり、BSA結合比とする。この値はタンパク結合のしやすさを表し、潰瘍部付着性の指標となる。各種有機カルボン酸及びコントロールの塩酸を添加した系のBSA結合比を図1に示す。

クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、乳酸、グルコン酸及びグルクロン酸につい

ては、塩酸よりも高い値を示し、クエン酸及びリンゴ酸は特に高い値を示した。

【実施例2】

日本白色種ウサギに3%酢酸溶液0.2mlを肛門よりカテーテルで注入して酢酸潰瘍を作出させ、1日後スクラルファートにクエン酸と水を加えてゲル状にした試料を調製し、スクラルファート100mg/kg相当をカテーテルで経腸投与した。投与後3時間にウサギを放血屠殺して大腸を摘出し、潰瘍部及び非潰瘍部を幅1cmで採取し、付着しているアルミニウムを抽出し原子吸光法で定量した。結果を表1に示す。

【表1】

スクラルファート：クエン酸 (重量比)	潰瘍部付着量 (ppm) (Al μ g/cm ²)	非潰瘍部付着量 (ppm) (Al μ g/cm ²)
8 : 0	44.6 (89.2)	14.3 (28.6)
8 : 1	65.9 (131.8)	19.0 (38.0)
6 : 1	76.3 (152.6)	16.6 (33.2)
4 : 1	199.4 (398.8)	22.3 (44.6)
3 : 1	272.1 (544.2)	16.9 (33.8)

10 表1に示すようにクエン酸の配合によりスクラルファートは潰瘍部に選択的に付着し、また添加しないスクラルファートよりも最大5倍の付着量を示した。

【実施例3】

15 実施例2と同様にして、大腸酢酸潰瘍を作出した日本白色種ウサギに、2.5%ヒドロキシプロピルスターチ糊を加えた10%スクラルファート懸濁液にリンゴ酸を添加した製剤を調製し、スクラルファート100mg/kg相当をカテーテルで経腸投与した。投与後3時間にウサギを放血屠殺して大腸を摘出し、潰瘍部及び肛門部を採取し、付着しているアルミニウムを抽出定量した。結果を表2

に示す。

【表 2】

スクラルファート：リンゴ酸 (重量比)	潰瘍部付着量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	非潰瘍部付着量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
8 : 0	2. 2 6	1. 9 5
8 : 1	2. 3 6	0. 5 2
6 : 1	3 8. 1	1 2. 3
4 : 1	5 1. 7	1 3. 8

表 2 に示すように腸内で分散しやすいスクラルファート懸濁製剤においても潰瘍部へ選択的に付着し、リンゴ酸の添加により付着量が増加することが認められた。

[実施例 4]

以下の処方に従い各成分を取り、混合打錠を行い、1錠 293mg の錠剤を製造した。

スクラルファート乾燥末	200mg
クエン酸	50mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	12.5mg
結晶セルロース	30mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

[実施例 5]

以下の処方に従い各成分を取り、混合カプセル充填した。これに下記のコーティング処方液をカプセル重量に対し固形分として 10% コーティングし、腸溶性のカプセル剤を得た。

(カプセル処方)

スクラルファート乾燥末	80部
クエン酸	20部
マクロゴール 6000	10部

(コーティング処方)

	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10部
	マクロゴール6000	1部
	ステアリン酸	2部
	塩化メチレン	50部
5	エタノール	50部

[実施例6]

実施例2と同様にして、大腸酢酸潰瘍を作出した日本白色ウサギに、2.5%ヒドロキシプロピルスターチ糊を加えた10%スクラルファート懸濁液10mlに19.2%リンゴ酸1mlを加えた製剤(A)及びリンゴ酸水溶液を加えない製剤(B)をそれぞれ調製し、スクラルファート100mg/kg相当量をカテーテルでそれぞれ経腸投与した。投与後1時間、3時間、6時間後にそれぞれウサギを放血屠殺して大腸を摘出し、潰瘍部に付着しているアルミニウムを抽出定量した。付着量をスクラルファート量に換算した。結果を表3に示す。

【表3】

	製剤(A)群($\mu\text{mol}/\text{cm}^2$)	製剤(B)群($\mu\text{mol}/\text{cm}^2$)
1時間	0.4722 \pm 0.2483	0.0608 \pm 0.0571
3時間	0.1417 \pm 0.0522	0.0140 \pm 0.0305
6時間	0.1417 \pm 0.0990	0.0046 \pm 0.0082

15 $\bar{x} \pm \text{S. D.}$ $n = 6$

[実施例7]

以下の処方に従い各成分をとり、充分混合して散剤を得た。

	スクラルファート乾燥末	800mg
	リンゴ酸	160mg
20	マンニトール	35mg
	軽質無水ケイ酸	5mg

[実施例8]

以下の処方に従い各成分をとり、混合後打錠を行い、1錠1600mgのトローチ剤を製造した。

	スクラルファート乾燥末	1 0 0 0 m g
	リンゴ酸	3 0 0 m g
	ポリエチレングリコール6 0 0 0	2 0 0 m g
	白糖	8 0 m g
5	サッカリンナトリウム	1 0 m g
	香料	1 0 m g

[実施例9]

以下の処方に従い各成分をとり、ヒドロキシプロピルスターチを10倍量の精製水で糊化した後、混合して懸濁剤を製造した。

10	スクラルファート乾燥末	1 0 0 0 m g
	乳酸	2 5 0 m g
	ヒドロキシプロピルスターチ	2 0 0 m g
	パラヒドロキシ安息香酸メチル	3 m g
	パラヒドロキシ安息香酸プロピル	2 m g
15	香料	1 0 m g
	無水エタノール	5 0 m g
	精製水を加えた全量	1 0 m l

[実施例10]

以下の処方に従い各成分をとり、顆粒1、顆粒2それぞれヒドロキシプロピルセルロースの5%水溶液を結合剤として練合、押出造粒を行い、2種の顆粒を混合して顆粒剤とした。

顆粒1

	スクラルファート乾燥末	1 0 0 0 m g
	コーンスターチ	5 0 m g
25	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g

顆粒2

	酒石酸	3 0 0 m g
	乳糖	5 0 0 m g

コーンスターチ	100mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg

[実施例11]

以下の処方に従い各成分をとり、混合後打錠を行い、1錠2000mgのチュ
5 ワブル錠を製造した。

スクラルファート乾燥末	1000mg
グルクロン酸	300mg
ポリエチレングリコール6000	100mg
白糖	590mg
10 アスパルテーム	10mg

[実施例12]

以下の処方に従い各成分をとり、基剤を溶融したのち分散、攪拌し、成形して
230mgの坐剤を製造した。

スクラルファート乾燥末	1000mg
15 グルコン酸	300mg
ポリエチレングリコール1540	1400mg
ポリエチレングリコール6000	600mg

[実施例13]

以下の処方に従い各成分をとり、よく混合し軟膏剤を製造した。

20 スクラルファート乾燥末	10部
マレイン酸	4部
局方親水軟膏	86部

[産業上の利用可能性]

本発明のスクラルファート製剤は、非酸性下の粘膜潰瘍部分へのスクラルファ
25 ートの付着性を高めることができ、食道炎、十二指腸潰瘍等の上部消化管潰瘍以
外にも、直腸炎、潰瘍性大腸炎等の下部消化管潰瘍、褥瘡等の皮膚潰瘍、口内炎
等にも適用できる。

請 求 の 範 囲

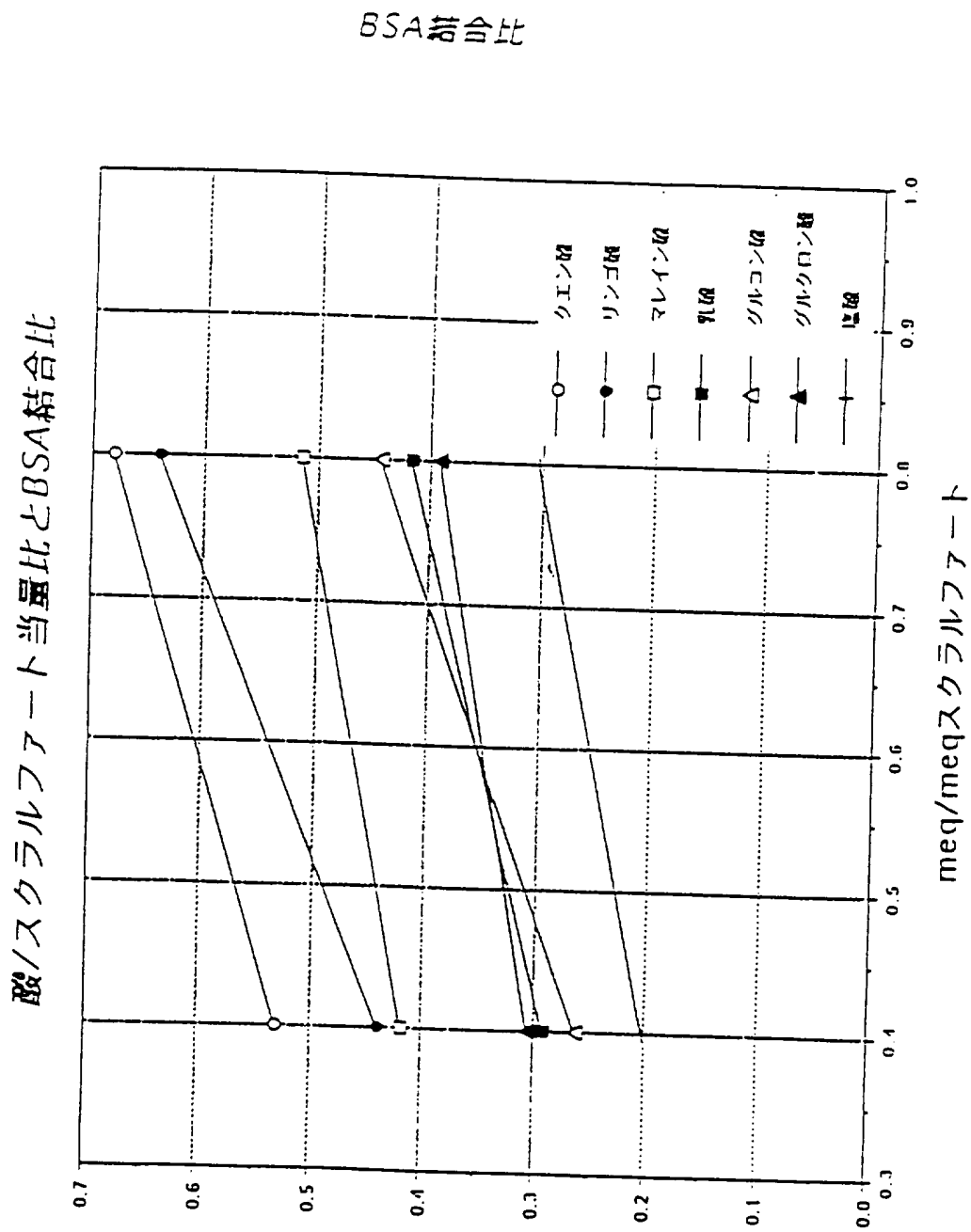
1. 分子中にカルボキシル基を2つ以上有するか又は水酸基を1つ以上有する有機カルボン酸及びスクラルファートを含有してなるスクラルファート製剤。
2. 分子中にカルボキシル基を2つ以上有するか又は水酸基を1つ以上有する
- 5 有機カルボン酸及びスクラルファートを含有してなる、非酸性領域の粘膜潰瘍部位へのスクラルファートの付着性を高めたスクラルファート含有製剤。
3. 有機カルボン酸とスクラルファートの組成比が1 : 1 ~ 1 : 20である請求項1または2記載の製剤。
4. 有機カルボン酸とスクラルファートの組成比が1 : 3 ~ 1 : 10である請
- 10 求項3記載の製剤。
5. 有機カルボン酸の水への溶解度が5%以上である請求項1又は2記載の製剤。
6. 有機カルボン酸の酸解離定数が4以下である請求項1または2記載の製剤。
7. 有機カルボン酸の水への溶解度が5%以上で、かつ解離定数が4以下であ
- 15 る請求項1または2記載の製剤。
8. 有機カルボン酸の水への溶解度が10%以上である請求項5または7記載の製剤。
9. 有機カルボン酸がクエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、グル
- 20 コン酸又はグルクロン酸から選ばれる少なくとも1種である請求項1 ~ 8のいずれか1項に記載の製剤。
10. 有機カルボン酸がクエン酸またはリンゴ酸あるいはこれらの混合物である請求項1 ~ 9のいずれか1項に記載の製剤。
11. 有機カルボン酸がリンゴ酸である請求項1 ~ 10のいずれか1項に記載の製剤。
- 25 12. 親水性高分子を添加した請求項1 ~ 11のいずれか1項に記載の製剤。
13. 親水性高分子がアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、アルギン酸プロピレングリコールエステル、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、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ及びカルボキシビニルポリマーからなる群より選ばれた少なくとも1種である請求項12記載の製剤。
- 5 14. 製剤型が懸濁剤、散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、坐剤、軟膏剤、チュワブル剤及びトローチ剤からなる群より選ばれた剤形である請求項1～13のいずれか1項に記載の製剤。
- 15 15. 請求項1～14のいずれか1項記載の製剤からなる消化性潰瘍治療剤。
16. 消化性潰瘍が直腸炎である請求項15記載の治療剤。
- 10 17. 消化性潰瘍が潰瘍性大腸炎である請求項15記載の治療剤。
18. 消化性潰瘍が食道炎である請求項15記載の治療剤。
19. 消化性潰瘍が十二指腸潰瘍である請求項15記載の治療剤。
20. 請求項1～14のいずれか1項記載の製剤からなる皮膚潰瘍治療剤。
21. 皮膚潰瘍が褥瘡である請求項20記載の治療剤。
- 15 22. 請求項1～14のいずれか1項記載の製剤からなる口内炎治療剤。
23. スクラルファート含有製剤において、スクラルファートの非酸性領域における粘膜潰瘍部位への付着性を高めるために、該製剤に有機カルボン酸を使用する方法。
24. 有機カルボン酸とスクラルファートの組成比が1：1～1：20である請求項23記載の製剤。
- 20 25. 有機カルボン酸とスクラルファートの組成比が1：3～1：10である請求項24記載の製剤。
26. 有機カルボン酸の水への溶解度が5%以上である請求項23記載の製剤。
27. 有機カルボン酸の酸解離定数が4以下である請求項23記載の製剤。
- 25 28. 有機カルボン酸の水への溶解度が5%以上で、かつ解離定数が4以下である請求項23記載の製剤。
29. 有機カルボン酸の水への溶解度が10%以上である請求項26または28記載の製剤。

30. 有機カルボン酸がクエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、グルコン酸又はグルクロン酸から選ばれる少なくとも1種である請求項23～29のいずれか1項に記載の製剤。

5 31. 有機カルボン酸がクエン酸またはリンゴ酸あるいはこれらの混合物である請求項23～30のいずれか1項に記載の製剤。

32. 有機カルボン酸がリンゴ酸である請求項23～31のいずれか1項に記載の製剤。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl ⁶ A61K31/70, 47/12, 47/26, 47/32, 47/36, 47/38		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl ⁶ A61K31/70, 47/12, 47/26, 47/32, 47/36, 47/38		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 5-238938, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), September 17, 1993 (17. 09. 93)	1-10, 12, 14, 15, 19 23-31
$\frac{\bar{Y}}{A}$	(Family: none)	$\frac{13, 16-22}{11, 32}$
X	JP, 61-503031, A (Merck Patent GmbH.), December 25, 1986 (25. 12. 86)	1-10, 12 14, 15, 19 23-31
$\frac{\bar{Y}}{A}$	& WO, 86/01406, A & EP, 192640, A & US, 4885281, A	$\frac{13, 16-22}{11, 32}$
Y	JP, 4-500797, A (Burk Meditic A/S), February 13, 1992 (13. 02. 92) & WO, 89/05645, A & EP, 420849, A	14, 20, 21
Y	WO, 93/19744, A (Yugen Kaisha Dot), October 14, 1993 (14. 10. 93) & EP, 591546, A & US, 5457128, A	14, 20, 21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search April 24, 1996 (24. 04. 96)		Date of mailing of the international search report May 14, 1996 (14. 05. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00217

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, 4-234324, A (Merck Patent GmbH.), August 24, 1992 (24. 08. 92) & EP, 471967, A	14
Y	JP, 4-234315, A (Giuliani S.p.A.), August 24, 1992 (24. 08. 29) & EP, 468555, A & US, 5449520, A	14
A	JP, 63-107933, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), May 12, 1988 (12. 05. 88) & DE, 3714159, A & FR, 2598084, A	1 - 32
A	JP, 59-78116, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), May 4, 1984 (04. 05. 84) & EP, 107209, A & US, 4668665, A	1 - 32

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))	
Int. Cl. ' A 6 1 K 3 1 / 7 0, 4 7 / 1 2, 4 7 / 2 6, 4 7 / 3 2, 4 7 / 3 6, 4 7 / 3 8	
B. 調査を行った分野	
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))	
Int. Cl. ' A 6 1 K 3 1 / 7 0, 4 7 / 1 2, 4 7 / 2 6, 4 7 / 3 2, 4 7 / 3 6, 4 7 / 3 8	
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	
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)	
C. 関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示
X	J P, 5 - 2 3 8 9 3 8, A, (帝國製薬株式会社)
—	1 7. 9 月. 1 9 9 3 (1 7. 0 9. 9 3)
Y	(ファミリーなし)
A	
X	J P, 6 1 - 5 0 3 0 3 1, A, (メルク・パテント・ゲゼルシャフト・ミット・ ベシュレンクテル・ハフツング)
—	2 5. 1 2 月. 1 9 8 6 (2 5. 1 2. 8 6)
Y	
A	& W O, 8 6 / 0 1 4 0 6, A,
	関連する 請求の範囲の番号
	1 ~ 1 0, 1 2 1 4, 1 5, 1 9 2 3 ~ 3 1 <hr/> 1 3, 1 6 ~ 2 2 1 1, 3 2
	1 ~ 1 0, 1 2 1 4, 1 5, 1 9 2 3 ~ 3 1 <hr/> 1 3, 1 6 ~ 2 2 1 1, 3 2
<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。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献
国際調査を完了した日 2 4. 0 4. 9 6	国際調査報告の発送日 1 4. 0 5. 9 6
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 松 浦 新 司 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2
	4 C 8 3 1 4

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	&EP, 192640, A, &US, 4885281, A JP, 4-500797, A, (ブーク メディテック エイ/エス) 13. 2月. 1992 (13. 02. 92)	14, 20, 21
Y	&WO, 89/05645, A, &EP, 420849, A WO, 93/19744, A, (有限会社ドット) 14. 10月. 1993 (14. 10. 93)	14, 20, 21
Y	&EP, 591546, A, &US, 5457128, A JP, 4-234324, A, (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフトング) 24. 8月. 1992 (24. 08. 92)	14
Y	&EP, 471967, A JP, 4-234315, A, (ジュリアーニ ソシエタ ペル アチオニ) 24. 8月. 1992 (24. 08. 92)	14
A	&EP, 468555, A, &US, 5449520, A JP, 63-107933, A, (中外製薬株式会社) 12. 5月. 1988 (12. 05. 88)	1~32
A	&DE, 3714159, A, &FR, 2598084, A JP, 59-78116, A, (中外製薬株式会社) 4. 5月. 1984 (04. 05. 84)	1~32
	&EP, 107209, A, &US, 4668665, A	