

(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2005-509630**(P2005-509630A)**(43) 公表日 **平成17年4月14日(2005.4.14)**

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/24	A 6 1 K 9/24	4 C O 8 6
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 40 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-537609 (P2003-537609)	(71) 出願人	501412463
(86) (22) 出願日	平成14年10月16日 (2002.10.16)		スミスクライン・ビーチャム・(コーク)
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月16日 (2004.4.16)		・リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/011568		SMITHKLINE BEECHAM
(87) 国際公開番号	W02003/035042		(CORK) LIMITED
(87) 国際公開日	平成15年5月1日 (2003.5.1)		アイルランド、カウンティ・コーク、キャ
(31) 優先権主張番号	0125088.5		リガライン、カラフビニー
(32) 優先日	平成13年10月18日 (2001.10.18)	(71) 出願人	500322826
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		ヤゴテック アーゲー
			スイス国 ミュッテンツ ツエーハー 4
			1 3 2, エプティンガーストラーセ 5 1
		(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 繊維筋肉痛の治療のための医薬の製造における、ロピニロールを含んでなる多層制御放出錠剤の使用

(57) 【要約】

本発明は、繊維筋肉痛の継続的治療において、ロピニロールまたはその医薬上許容される塩の処方／錠剤からの放出速度を制御することができる、親水性および親油性成分の混合マトリックスを含む剤形または錠剤の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

繊維筋肉痛の治療方法であって：

(a) (i) 活性物質としてのロビニロールまたはその医薬上許容される塩、(ii) 水性流体と接触して、膨張し、および／またはゲル化し、および／または浸食される、親水性ポリマー物質、(iii) 親油性物質、および(iv) アジュバント物質を含有する活性層を含み、該活性層中に含まれる親水性ポリマー物質と親油性物質との重量比が10：1～0.5：1の範囲である、一の活性層；および

(b) 水性流体と接触して膨張し、および／または、ゲル化し、および／または浸食される、親水性ポリマー物質、親油性物質およびアジュバント物質の1つまたはそれ以上を含有する1つまたはそれ以上のバリア層、
を含む多層制御放出錠剤を投与することを含む方法。 10

【請求項 2】

活性層に含有される親水性ポリマー物質と親油性物質の重量比が7：1～1：1の範囲である、請求項1に記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 3】

該親水性ポリマー物質(ii)が、活性層の重量の1%～75%、好ましくは5%～65%の割合で含有されている、請求項1または請求項2に記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 4】

該親油性物質(iii)が、該活性層の重量の1%～70%、好ましくは5%～55%の割合で含有されている、請求項1～3いずれか1項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。 20

【請求項 5】

該アジュバント(iv)が、該活性層の重量の5%～50%、好ましくは10%～40%の割合で含有されている、請求項1～4いずれか1項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 6】

活性層中の該活性物質(i)と該アジュバント物質(iv)の重量比が、0.001：1～4：1、好ましくは0.003：1～3：1の範囲である、請求項1～5いずれか1項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。 30

【請求項 7】

1つまたはそれ以上の該バリア層が、活性層の片面または両面(底面)に塗布されている、前記請求項いずれか1項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 8】

バリア層中に含有される、親水性膨張および／またはゲル化および／または浸食ポリマー物質と親油性物質との重量比が、1：1～7.5：1、適当には1.5：1～4：1、好ましくは2：1～3.5：1の範囲である、前記請求項いずれか1項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。 40

【請求項 9】

活性物質(i)が、活性層の、0.01重量%～70重量%、好ましくは0.05重量%～50重量%の割合で含有されている、前記請求項いずれか1項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 10】

活性物質(i)が、活性層の0.05重量%～20重量%の割合で含有されている、請求項9記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 11】

活性層が、低速膨張および／またはゲル化および／または浸食および／または溶解特性を有するポリマー物質を含有する、前記請求項いずれか1項記載の多層錠剤を投与するこ 50

とを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 1 2】

活性層が、さらに親油性のポリマー物質を含有する、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 1 3】

該親水性ポリマー物質が、医薬上許容される生体適合性および／または生体分解性材料を含み、それかつ、非架橋結合ポリビニルピロリドン、100,000～4,000,000の分子量を有するヒドロキシプロピルセルロース、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、メタクリル酸カリウムジビニルベンゼン共重合体、2,000～4,000,000の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量200～15,000のポリエチレングリコール、20,000,000までの分子量を有するポリオキシエチレン、カルボキシビニルポリマー、ポロキサマー（ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン共重合体）、ポリビニルアルコール、グルカン、カラギナン、硬化グルカン、マンナン、ガラクトマンナン、ゲラン、キサンタン、アルギン酸および／またはその誘導体、ポリアミノ酸、メチルビニルエーテル／無水マレイン酸共重合体、カルボキシメチルセルロースおよび／またはその誘導体、エチルセルロース、メチルセルロース、スターチ、スターチ誘導体、アルファ、ベータまたはガンマシクロデキストリンおよび／またはデキストリン誘導体を含む、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

10

【請求項 1 4】

該親油性物質が、天然脂肪（例えば、ココナッツ、大豆、カカオ）、例えば、完全にまたは部分的に水素化された、蜜ろう、ポリエトキシ化蜜ろう、モノ、ビまたはトリ置換グリセライド、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸ジエチレングリコール、ステアリン酸ポリエチレングリコール、パルミトステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、モノパルミトステアリン酸グリセリル、パルミチン酸セチル、パルミトステアリン酸ポリエチレングリコール、ベヘン酸モノまたはジグリセリル、脂肪アルコール、例えばポリエトキシレート脂肪アルコール、セチルアルコール、ステアリン酸、飽和または不飽和脂肪酸またはその硬化誘導体、および／または硬化ヒマシ油を含む、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

20

30

【請求項 1 5】

錠剤調製を、粉末または顆粒混合物を圧搾し、1000～5000 Kg/cm²を作用させることにより行う、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 1 6】

活性層に存在する親油性物質が、硬化ヒマシ油およびベヘン酸グリセリルから選択される、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 1 7】

ロピニロール存在量が、その医薬上許容される塩も含めて、ロピニロール塩基存在量として測定して、12.0 mg までである、請求項 1～16 いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

40

【請求項 1 8】

ロピニロール存在量が、その医薬上許容される塩も含めて、ロピニロール塩基存在量として測定して、0.75 mg～12.0 mg である、請求項 17 記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 1 9】

活性層が成分 (i)～(iv) からなり、ロピニロールが活性層の 0.05 重量%～20 重量%の割合で含有され、アジュバント物質が活性層の 5 重量%～50 重量%の割合で含有され、活性層に含有される親水性ポリマー物質と親油性物質の重量比が 7:1～1:

50

1 の範囲である、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 20】

活性層が、本質的に、成分 (i) ~ (iv) からなり、ロピニロールが活性層の 0.05 重量% ~ 20 重量% の割合で含有され、アジュバント物質が活性層の 5 重量% ~ 50 重量% の割合で含有され、活性層に含有される親水性ポリマー物質と親油性物質の重量比が 7 : 1 ~ 1 : 1 の範囲である、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 21】

親水性ポリマー物質が、分子量 2,000 ~ 4,000,000 の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ナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースカルシウムを含む、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。 10

【請求項 22】

(i) ロピニロールが、活性層の 0.05 重量% ~ 20 重量% の割合で含有され、(ii) 親水性ポリマー物質が、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ナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースカルシウムを含み、(iii) 親油性物質が、硬化ヒマシ油またはベヘン酸グリセリルを含み、(iv) アジュバント物質が、活性層の 5 重量% ~ 50 重量% の割合で含有され、活性層に含有される親水性ポリマー物質と親油性物質の重量比が 7 : 1 ~ 1 : 1 である、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。 20

【請求項 23】

ロピニロールが、活性層の 0.05 重量% ~ 20 重量% の割合で含有され、活性層中の親水性ポリマー物質が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む、前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 24】

活性層が成分 (i) ~ (iv) からなり：
 - ロピニロールが、活性層の 0.05 重量% ~ 20 重量% の割合で含有され、
 - アジュバント物質が、活性層の 5 重量% ~ 50 重量% の割合で含有され、 30
 - 活性層中の親水性ポリマー物質が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムを含み、および
 - 活性層に含有される親水性ポリマー物質と親油性物質の重量比が 7 : 1 ~ 1 : 1 の範囲である、
 前記請求項いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 25】

1 つまたはそれ以上のバリア層が：
 - 活性層の片面または両面（底面）に塗布され、
 - 請求項 13 の記載のように、水性流体に接触して、膨張し、および／またはゲル化し、
 - および／または浸食される親水性ポリマー物質を含有し、 40
 - 親油性物質を含有する、
 請求項 1 ~ 24 いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 26】

1 つまたはそれ以上のバリア層が：
 - 活性層の片面または両面（底面）に塗布され、
 - 水性流体に接触して、膨張し、および／またはゲル化し、および／または浸食される親水性ポリマー物質ならびに親油性物質を含有し、
 - 経口投与または液体流体（例えば、水）に浸漬した後 1 時間の間に、ロピニロールの放出が、実質的に、1 つまたはそれ以上のバリア層により被覆されていない、錠剤の表面か 50

らのみ生じる、
請求項 1～24 いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 27】

バリア層が、活性層の両面（底面）に塗布される、請求項 1～26 いずれか 1 項記載の多層錠剤を投与することを含む繊維筋肉痛の治療方法。

【請求項 28】

繊維筋肉痛の治療に有用な医薬の製造における請求項 1～27 いずれか 1 項記載の多層制御放出錠剤の使用。

【請求項 29】

繊維筋肉痛の治療に用いるための請求項 1～27 いずれか 1 項記載の多層制御放出錠剤を含んでなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、繊維筋肉痛の継続的治療における処方／錠剤からのロピニロールまたはその医薬上許容される塩の放出速度を制御することができる、親水性および親油性成分の混合マトリックスを含む剤形または錠剤の使用に関する。

【0002】

繊維筋肉痛は、慢性的な筋骨格のうずきおよび痛み、凝り、一般的な疲労および睡眠第 4 段階の減少を含む睡眠異常により特徴付けられる、一般的な日常生活に支障を来す障害である。繊維筋肉痛は、一般的な患者において、最も一般的に見られる慢性的な痛みのある障害であるが、専門的なリウマチ、神経および痛みの患者においても見られ、しばしば、筋骨格痛の過程として考えられている。罹患した患者の検診により、「圧痛点」として知られている筋肉および腱画部位での圧痛の増加が示される。繊維筋肉痛患者には、激しい朝の凝りおよび全身機能の全体的な低下が起こり、しばしば、頭痛、記憶および集中力の問題、めまい、しびれおよびうずき、ならびに激しい腹痛または骨盤痛が起こる。繊維筋肉痛は、2～4%の人々が罹患しており、男性、高齢者および未成年も罹患するが、20～50歳の女性に最も多く見られる。

【0003】

繊維筋肉痛の診断は、兆候の一般的な性質および対象の診断試験またはX線異常がないために、よく見落とされる。該障害は、他の疾患、例えば慢性関節リウマチ、慢性疲労症候群または急性腸疾患を併発し、それにより隠されるか、またはそれと混合される。医師は、全身の筋骨格痛の兆候、および18カ所の規定された特徴的な「圧痛点」に約4kgの指圧を加えた場合に、その11カ所より多くの点での痛みを見出すことにより、繊維筋肉痛症候群を明確に診断することができる。18カ所すべての圧痛点に関する総痛点スコアにより、患者の「圧痛点指数」が示される。患者の圧痛点指数が統計的に有意に改善されていることを観察することにより、特定の繊維筋肉痛治療の効果が示される。

【0004】

繊維筋肉痛の病因は知られていないが、可能性として、遺伝性、外傷性、感情性および感染性のプロセスまたは恐らくはそれらの組み合わせが考えられる。現在、繊維筋肉痛に利用できる最も良い治療法は、鎮痛剤、睡眠補助剤、ストレッチングおよび心血管フィットネスを重要視した運動プログラム、リラクゼーション法および他の筋肉緊張を減少させる方法、ならびに感情的および身体的ストレスを減少させる教育的および心理的支援プログラムを組み合わせた総合的な手法から成り、その治療により得られる恩恵は、一般的に、期待はずれのものである。セロトニンモジュレーターおよび内因性精神活性剤に対する抗血清での治療を含む多くの薬学的方法が試験されてきた。治療的応答は、圧痛点指標での痛みの減少、ならびに身体機能、疲労、鬱、緊張等のようないくつかの一般的な指標の改善により評価することができる。患者の集団内において、これらの種々の治療に対する応答は変化することが示され、いくつかの兆候を適度には解消することは滅多にない。

10

20

30

40

50

【0005】

過去には、いずれの副作用の危険を引き起こすかもしれない積極的な治療を行うことは不適当であるとする良性の障害として繊維筋肉痛を見る傾向があった。しかしながら、この症状が病気を患っている個人の生活の質に及ぼす影響を考慮すれば、その考えはもはや正当なものではない。米国経済において、繊維筋肉痛に直接かかる一年間の費用は、160億ドルと推定されることを考慮すれば、繊維筋肉痛を患っている患者のより効果的な治療法が非常に必要とされている。

【0006】

米国特許第6, 277, 875号には、繊維筋肉痛の治療におけるドーパミンD2/D3受容体アゴニストの使用が開示されており、特に、プラミペキソールおよびロピニロール塩酸塩が、かかる治療用の特に効果的な医薬であることを明示している。しかしながら、この特許は、効果的かつ継続的にそれを緩和するためには24時間の間に多くの投与量で投与する必要がある、ロピニロール塩酸塩を含有する即時放出处方を投与することを開示している。さらに、睡眠前の投与は、すぐに症状を軽減するだろうが、平均的な睡眠時間（例えば8時間）の間ずっと、繊維筋肉痛の兆候を軽減することはないだろう。この場合、患者は、再発した繊維筋肉痛の兆候として睡眠を妨げられるだろう。かくして、24時間以上、ロピニロールの投与を一日に一回だけしか必要とせず、繊維筋肉痛の兆候の最適な制御を確実にする、持続または制御放出が可能であるロピニロール塩酸塩を含有する処方法が非常に必要とされる。

【0007】

本発明の第一の態様により、繊維筋肉痛の治療において有用な医薬の製造における：

(a) (i) 活性物質としてのロピニロールまたはその医薬上許容される塩、(ii) 水性流体と接触して、膨張し、および／またはゲル化し、および／または浸食される、親水性ポリマー物質、(iii) 親油性物質、および(iv) アジュバント物質を含有する活性層を含み、該活性層中に含まれる親水性ポリマー物質と親油性物質との重量比が10：1～0.5：1の範囲である、一の活性層；および

(b) 水性流体と接触して膨張し、および／またはゲル化し、および／または浸食される、親水性ポリマー物質、親油性物質およびアジュバント物質の1つまたはそれ以上を含有する1つまたはそれ以上のバリア層、を含む多層制御放出錠剤の使用を提供する。

【0008】

本発明により製造される多層錠剤は、多層錠剤中の活性物質含有層に異なる量で処方された場合、同じ活性物質に実質的に等価（または同一）の放出速度を与えることができる。本発明の医薬錠剤は、プログラムされた方法で所持しているロピニロールを放出し、好ましくは、投与ダンピングの現象も回避し、したがって、ロピニロールの段階的および制御放出により特定の治療的必要性を満たすことができる利点を有する。

【0009】

本発明の多層錠剤は、必要に応じて、二層錠剤、三層錠剤またはそれ以上の層の錠剤として調製することができる。少なくとも1つの層は、錠剤から放出されるべきロピニロールを含有し、少なくとも1つの層は、ロピニロール含有層に対するバリアまたは支持層であるだろう。多層錠剤の可能性ある構成を、図1～9に示す。錠剤は、全体にわたって実質的に円形の断面を有していてもよく、あるいは、より楕円の断面を適用してもよく、あるいは、他の適当な幾何学的な形状、例えば直線的な形状であってもよい。また、錠剤は、カプレット（カプセル型錠剤）として形成されてもよい。多くの多層錠剤の層の可能性ある配置が存在することは理解できるだろう。

ロピニロールを含有する層は、活性層と称することができる。一般的に、ロピニロールを含有していない層は、バリア層または支持層と称することができる。

【0010】

活性物質含有層（点）の一方の横方向の面がバリア層（斜線）により覆われた単純な二層錠剤を図1に示す。2つのバリア層が、活性物質含有層の両方の横方向の面を覆ってい

10

20

30

40

50

るこの構成のバリエーションを図2に示す。図3においては、単一のバリア層が、活性層の1つの横方向の面および側面をコートしている。図4においては、バリア層が、活性コアの周囲に環状の形態で存在していることを示し、図5は、2つの活性層からなる活性コアが、バリア層で環状に囲まれていることを示す。

【0011】

図6において、底部の横方向の面が露出し、側面も露出している第2の活性層(1)に隣接した、層の両方の横方向の面が覆われ、側面が露出している第2の活性層(2)に隣接した、露出した上部の横方向の面および側面を有する第1のバリア層(3)が存在する、三層錠剤を示す。2つの活性層は、異なる活性物質または異なる量の同じ活性物質を含有していてもよい。図7は、活性物質層(5)が、完全にバリア層(6)および第2の活性物質層(4)内にある、図6の具体例の別の配置を示す。図8においては、バリア層(8)が、2つの活性物質含有層(9)および(8)の間に挟まれた同様の三層錠剤を示す。

10

また、錠剤が2つの外部バリア層(10、12)および該バリア層の間に挟まれた活性物質層(11)を有する、別の三層錠剤(カプレット)構成を図9に示す。

【0012】

また、いくつかの錠剤構成において、バリア層はロピニロールを含有し、それは第1の活性物質含有層に対してバリア層として作用するが、それ自体も活性物質含有層である。一般的に、かかる具体例において、ロピニロールが異なる量で別の活性層に存在する配置もまた考えられるが、活性層中のロピニロールは別個の層において異なる。

20

【0013】

本発明の所定の実施例において示されるように、バリア層(複数でも可)は、該ロピニロールが、インビトロで、的確な方法に従ってプログラムすることができる動力学に従って、溶解媒体および/または体液と接触して唯一被覆されていない表面から放出されるように、活性表面の放出表面を限定するものを意味する。

【0014】

ロピニロール、その化学構造、その製造方法およびその治療的使用は、EP-A-0113964(実施例を参照のこと)、EP-A-0299602、EP-A-0300614、WO91/16306、WO92/00735およびWO93/23035により完全に記載されており、その内容は、出典明示により本明細書に組み入れる。本明細書で用いられる場合、「ロピニロール」は、その医薬上許容される塩を含んで定義される。最も好ましくは、錠剤に用いられるロピニロールは、塩酸塩の形態である。ロピニロールは、現在、パーキンソン病の治療用の即時放出錠剤中のHCl塩として市販されている(EP-A-0299602も参照のこと)。ロピニロールは、WO91/16306に記載の有利な方法により合成することができる。

30

【0015】

その医薬上許容される塩を含むロピニロールの存在量は、いずれのロピニロール塩を形成するために付加した酸(例えば、塩酸、HCl)を除く、ロピニロール塩基の存在量として測定して、12.0mgまで、好ましくは0.75mg~12.0mgであってもよい。その医薬上許容される塩を含むロピニロールの存在量は、ロピニロール塩基の存在量として測定して、活性層150mgあたり、12.0mgまで、好ましくは0.75mg~12.0mgであってもよい。下記実施例1~6を参照のこと。

40

好ましくは、ロピニロールは、活性層の0.05重量%~50重量%の割合で含有され、ロピニロールのより好ましい範囲は、0.05%~40%、0.05%~30%、0.05%~10%、0.05%~20%である。

【0016】

天然または合成親水性ポリマー物質は、該活性層の製造に用いることができ、これは、生体適合性および/または生分解性であり、医薬上許容され、例えば、一般的に、ポリビニルピロリドン、特に、非架橋結合ポリビニルピロリドン(例えば、分子量30,000~400,000)、分子量100,000~4,000,000を有するヒドロキシブ

50

ロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、非架橋結合の、例えば典型的な分子量 90,000～700,000）、カルボキシメチルスターチ、メタクリル酸カリウム-ジビニルベンゼン共重合体、分子量 2,000～4,000,000 を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース、20,000,000 まで（より好ましくは、400,000～7,000,000）の分子量の、好ましくは 200～15,000（より好ましくは 1000～15000）の異なる分子量のポリエチレングリコールおよび、カルボキシビニルポリマー、ポロキサマー（ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体）、ポリビニルアルコール、グルカン、カラギナン、硬化グルカン、マンナン、ガラクトマンナン、ゲラン、キサントラン、アルギン酸および誘導体（例えば、アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸カルシウム、アルギン酸プロピレングリコール）、ポリアミノ酸（例えば、ゼラチン）、メチルビニルエーテル/無水マレイン酸共重合体、カルボキシメチルセルロースおよび誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、エチルセルロース、メチルセルロース、スターチおよびスターチ誘導体、アルファ、ベータまたはガンマシクロデキストリンおよびデキストリン誘導体（例えば、デキストリン）である。したがって、親水性ポリマー物質は、制御放出ポリマーとして記載することができるものであるか、または制御放出（CR）を得ることができるポリマー物質である。

【0017】

より好ましくは、ロピニロールの有利な制御放出を得るために、活性層中の親水性ポリマー物質は、1つまたはそれ以上の、分子量 100,000～4,000,000 を有するヒドロキシプロピルセルロース、分子量 2,000～4,000,000（より好ましくは、10,000～1,500,000）の分子量、さらにより好ましくは 20,000～500,000 の分子量、最も好ましくは約 250,000 の分子量）を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、エチルセルロースまたはメチルセルロースを含む。最も好ましい制御放出ポリマーは（HPMC）である。

【0018】

また、増粘剤/ポリマーまたは「ケージ形成」成分として作用する親水性ポリマー物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはカルボキシメチルセルロースカルシウムは、例えば活性層の好ましい成分である。これらの増粘ポリマーを活性層に与えることは、これらがまれに見られるロピニロールの「投与ダンピング」効果を減少させるのを補助し、それにより、経口投与した後の最初の 1 時間に活性層から、有意に少ないロピニロールを放出することができるので、好ましい。かくして、活性層中の親水性ポリマー物質がカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースまたは誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、分子量 100,000～4,000,000 を有するヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カラギナン、キサントラン、アルギン酸または誘導体（例えば、アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸カルシウム、アルギン酸プロピレングリコール）、エチルセルロース、メチルセルロース、デキストリンおよび/またはマルトデキストリンを含むことが、この目的のために好ましい。カルボキシメチルセルロースナトリウム（NaCMC）（例えば、非架橋結合、例えば、分子量 90,000～700,000）が、この目的のために最も好ましい。また、本発明は、増粘剤および/または「ケージ形成」成分として作用することができる他の同等のポリマーの使用も包含する。

【0019】

活性層中の親水性ポリマー物質は、上記した好ましい制御放出ポリマーおよび上記した増粘ポリマーを含むことがより好ましい。かくして、活性層中の親水性ポリマー物質は：

(a) 1つまたはそれ以上の分子量 100,000～4,000,000 を有するヒドロキシプロピルセルロース、分子量 2,000～4,000,000 を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、エチルセルロースまたはメチルセルロース；および

(b) カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースまたはそ

10

20

30

40

50

の誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、分子量100,000～4,000,000を有するヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カラギナン、キサンタン、アルギン酸またはその誘導体（例えば、アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸カルシウム、アルギン酸プロピレングリコール）、エチルセルロース、メチルセルロース、デキストリンおよび／またはマルトデキストリン；を含むことが好ましい。

【0020】

かくして、制御放出ポリマー（a）、例えばHPMCが、錠剤の投与後最初の一時間かそこらで、段階的に、膨張し、および／またはゲル化している間、それが、活性層からのロピニロールのような可溶性活性物質の制御放出にあまり効果的でない場合、増粘ポリマー（b）、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム（NaCMC）は、活性層からのロピニロールの放出を減少させる。理論に縛られることなく、NaCMCのようなイオン増粘剤も、例えばHPMCのヒドロキシプロピル基と相互作用して、ゲルの強度を増大させるHPMCの水素化および膨張速度を補助的に増加させることができる。

10

【0021】

かくして、最も好ましい組み合わせは、活性層中の親水性ポリマー物質が、HPMCおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムを含むこと（または、それらであること）である。好ましくは、親水性ポリマー物質は、少なくとも10のHLB値を有する（HLB値およびその測定に関しては、A. Gennaro and J. Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 304 (1990)およびW.C. Griffin, J. Soc. Cosmetic Chemists, vol. 1, page 311, 1949を参照のこと）。該親水性ポリマー物質は、活性層の1重量%～75重量%までを構成するが、好ましくは5重量%～65重量%および／または30～75重量%、より好ましくは、43～75重量%または43～67重量%または43～65重量%の割合で存在する。活性層中に存在するいずれのHPMCは、好ましくは、活性層の約40～63重量%で存在する。上記した増粘ポリマー、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウムは、存在する場合、好ましくは、活性層の20重量%まで、より好ましくは（特にNaCMCに関しては）3～20重量%、5～20重量%、7～15重量%または約10重量%で存在する。

20

【0022】

異なる化学的、物理的、溶解およびゲル化特性により特徴付けられるすべての異なる型のポリマーが市販されている。特に、これに関して、異なる分子量（分子量1,000～4,000,000、好ましくは、分子量2,000～4,000,000、より好ましくは分子量10,000～1,500,000、さらにより好ましくは分子量20,000～500,000,000、最も好ましくは分子量約250,000）を有する種々の型のヒドロキシプロピルメチルセルロースを、異なる置換度で用いることができる。該型のヒドロキシプロピルメチルセルロースは、粘度およびポリマー鎖に存在する置換度（D.S.）に応じて、主に浸食可能またはゲル化可能な異なる特性を有する。ゲル化可能なHPMC（例えば、Methocel Kグレード）が、浸食可能なHPMC（例えば、Methocel Eグレード）よりも好ましい。ポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンは、同一の性質を示す：実際、異なる分子量に応じて、異なる親水性およびゲル化特性を示す。

30

40

【0023】

ポリマーの分子量およびポリマーの2%粘度は、直接制御することができる（The Dow Chemical Company - www.dow.com -により発行された「METHOCELTM in Aqueous Systems for Tablet Coating」, page 12、METHOCEL（登録商標）はThe Dow Chemical Company社の登録商標である）。ここに、ポリマーの粘度は、mPa・秒として測定して、20℃で、2%の水溶液の粘度として測定される。粘度は、パスカル秒（SI単位）で測定されるか、ポアズ（センチポアズ=10⁻³ Pa・秒）（c.g.s.単位）で測定される。例えば、METHOCEL（登録商標）K100Mは、約246,000の分子量および対応する100,000mPa・秒の2%粘度（80,000～120,000m

50

Pa・秒の平均粘度に基づいて)を有し;METHOCCEL(登録商標)K4Mは、約86,000の分子量および対応する4,000mPa・秒の2%粘度を有し;METHOCCEL(登録商標)K100LVは、約27,000の分子量および100mPa・秒の対応する2%粘度を有する。この理由のために、ポリマー物質、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーの好ましい分子量範囲は、粘度に関しても測定することができる。

【0024】

上記したヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーの一の好ましい粘度範囲は、50~150,000mPa・秒、適当には80,000~120,000mPa・秒の範囲(例えば、K100M、実施例1~9の活性およびバリア層中として)であってもよい。このことは、活性層(上記した)またはバリア/支持層(複数でも可)(下記する)の両方に適用される。

10

【0025】

別の具体例において、より早い放出速度を得るために、活性層および/またはバリア層(複数でも可)中のヒドロキシプロピルメチルセルロースポリマーの粘度範囲は、50~25,000mPa・秒の範囲であってもよい(Methocel K4M、K15M、K100LVを含む)。この具体例において、好ましくは、いくらかまたはすべてのHPMCポリマーは、1000~25,000mPa・秒の範囲の粘度を有する(Methocel K4MおよびK15Mを含むが、K100LVまたはK100Mは含まない)。より好ましくは、1000~25,000mPa・秒の範囲の粘度を有するHPMCポリマーは、活性層またはバリア層の5~50重量%の割合で、活性層またはバリア層に存在する。特に、下記する実施例10および11は、バリア層中に、それぞれ、実施例1~6および7~9のバリア層中の約45wt%のK100M HPMCよりもわずかに速く放出される特性を与え、とりわけ、ロピニロールがバリア層を通りより速く移動する、10重量%および40重量%のかかるHPMC(K4M)を有する。好ましくは、活性層またはバリア層に含有される50から1000未満のmPa・秒の粘度を有する低粘度のHPMC(Methocel K100LVを含む)の割合は、その層の30重量%未満である。例えば、実施例10は、20wt%のかかるHPMC(K100LV)ならびにバリア層中の10wt%のK4M HPMCを有する。活性またはバリア層中の30%までの低粘度のHPMCは、水の吸収を増加させ、ゲル化を補助し、マトリックス粘度を増加させ、溶出速度を減少させることができるが、それ以上の量は好ましくない。

20

30

【0026】

本発明の別の具体例において、活性層が低速膨張および/またはゲル化および/または浸食および/または溶解特性を有するポリマー物質を含有する、上記した錠剤を提供する。

【0027】

本発明の錠剤の基本的な特徴は、ロピニロールを含有する層およびバリア層の両方に関して、親油性物質、例えば天然油脂(ココナッツ、大豆、カカオ)、例えば完全にまたは部分的に水素化された、蜜ろう、ポリエトキシ化蜜ろう、モノ、ビおよびトリ置換グリセライド、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル(トリベヘン酸グリセリル $C_{69}H_{134}CO_6$ 、例えば、Compritol 888、ベヘン酸=ドコサン酸 $C_{21}H_{43}COOH$)、パルミトステアリン酸ジエチレングリコール、ステアリン酸ポリエチレングリコール、パルミトステアリン酸ポリエチレングリコール、パルミトステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、モノパルミトステアリン酸グリコール、パルミチン酸セチル、モノまたはジベヘン酸グリセリル(モノベヘン酸グリセリルまたはジベヘン酸グリセリル)、脂肪アルコール、例えば、ポリエトキシ化脂肪アルコール、セチルアルコール、ステアリン酸、飽和または不飽和の脂肪酸およびそれらの硬化誘導体、硬化ヒマシ油および親油性物質を一般的に利用する。本発明のある種の好ましい具体例において、親油性物質は、硬化ヒマシ油およびベヘン酸グリセリルから選択されるだろう。

40

50

【0028】

好ましくは、親油性物質は、10未満、好ましくは5未満のHLB値を有する。

好ましくは、親油性物質は、活性層の重量の1%および70%を構成するが、好ましくは5%~55%、より好ましくは5~35%の割合で存在する。

【0029】

ロピニロールを含有する層における、親水性ポリマー物質と親油性物質の含有量の重量比は、10:1~0.5:1（すなわち、10:1~0.5:1の範囲）、適当には10:1~1:1（すなわち、10:1~1:1の範囲）であるが、好ましくは、7:1~1:1（すなわち、7:1~1:1の範囲）である。

【0030】

前記した親水性ポリマーおよび親油性物質に加えて、親油性および／または両親媒性の物質を処方用いることができ、親水性部は、グリセロール分子または他の多価アルコールまたは100~10,000の分子量のポリエチレングリコール分子（PEG）に置き換えることができ、親油性部は、硬化植物油形態で不飽和および飽和脂肪酸により置き換えることができる。親水性部の脂質鎖との結合は、PEG分子もしくはグリセロールまたは他のポリオールによる、硬化植物油のエステル化反応または部分アルコール分解により得ることができる。この方法において、親水性-親油性バランス（HLB）を測定することにより評価することができる、異なる親水性により特徴付けられる化合物を得る。トリグリセライドは、1~2のHLB値で、ジグリセライドは、2~3のHLBで、モノグリセライドは、3~4のHLBで、PEGジエステルは6~15のHLBで、PEGモノエステルは、10~17のHLBで得ることができる。実際には、HLB値を増加することにより、親水性が増加し、明らかに、親油性が減少する。したがって、また、本発明による錠剤は、親油性のポリマー物質を含有する。

10

20

【0031】

最終的に、通常薬学的方法に用いられるアジュバント、希釈剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤および非粘着型、例えば、スターチ、マンニトール、ラクトース、ソルビトール、キシリトール、タルク、ステアリン酸、安息香酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、コロイド用シリカ、マルトデキストリンおよび当該分野で公知の他の賦形剤を用いることができる。

【0032】

層または核中の水および／または水性流体の浸透を促進するために、親水性希釈剤、例えばマンニトール、ラクトース、異なる起源のスターチ、ソルビトール、キシリトールを導入するか、あるいは、湿潤特性を有する物質および／または一般的に固体中の水の浸透を強めるものが処方に導入される。

30

【0033】

さらに、希釈剤、結合剤、滑沢剤、緩衝液、非粘着物質、流動促進剤および可塑化剤が、後で実施例において説明するような該層に所望の特性を付与することができるものと同様に用いることができる。

【0034】

好ましくは、該アジュバントは、該活性層の重量の、5%~50%、好ましくは10%~40%または20~50%または20%~35%の割合で含有される。活性層中におけるロピニロール（i）とアジュバント成分（iv）の重量比は、0.001:1~4:1、適当には0.003:1~3:1であり得る。

40

【0035】

他のアジュバントと関連してバリア層の調製に用いられるポリマー物質は、1時間~約20~24時間またはそれ以上で変化することができる、その組成に厳密に依存した時間、下にある層に保持されたロピニロールに対して不浸透性を示すバリア（圧搾により塗布される）を提供する。このような場合、一定期間（例えば、経口投与／水性流体中での浸漬後の最初の1時間の間）でのロピニロールの放出は、バリア層により覆われていない錠剤の表面からのみ生じる。「不浸透性」は、しかるべく解釈される。好ましくは、経口投

50

与または水性液体（例えば、水）での浸漬後最初の 1 時間の間、ロピニロールの放出は、実質的にバリアによりコートされていない錠剤の表面からのみ生じる。

【0036】

ロピニロールの放出に対するバリア層の不浸透性を試験するために、種々の適当な試験が、医薬上剤処方 of 当業者により考えられうる。しかしながら、一のかかる試験は、活性層の開放面を、ロピニロールの正常な放出がこれらの表面から生じないように、適当な物質、例えば腸溶コート（例えば、「Eudragit」）またはワックス物質（例えば、蜜ろう）により選択的にコーティングすることに基づく。ついで、溶解流体を適当な時間点でサンプリングすることができる、インビトロでの溶解試験を行う。この方法において、時間点は、ロピニロールが、バリア層の成分物質と水性環境との相互作用により、バリア層を介して放出される時間点で測定される（バリア層のポリマーが放出を可能にする時間点というべきである）。別法として、バリア層（複数でも可）の開放面を上記のように選択的にコートし、溶解試験を行うことができる。得られた放出特性は、ロピニロールがバリア層に浸透し、コートされていない錠剤から放出された時間点まで、コートされていない錠剤の放出特性と一致するだろう。

10

【0037】

上記したように、バリア層は、錠剤の活性層の 1 つまたはそれ以上の開放面上に重ねることができる。一般的に、バリア層は、活性層の 1 つまたはそれ以上の横方向の面を覆う層を形成するだろう。本発明の好ましい具体例において、錠剤には、活性層の片面または両面または底面を覆うために用いられる 1 つまたはそれ以上のバリア層が与えられる。したがって、かかる配置は、二層または三層の錠剤を提供する。

20

【0038】

バリア層の形成に用いることができる、天然で合成される親水性ポリマーは、活性層の調製に関して挙げられるものから選択することができる。該ポリマー物質は、該層の総重量に対して、5～90%で存在することができるが、好ましくは25%～85%である。

【0039】

別個に利用されるか、または一緒に混合され、親油性物質と混合された該ポリマー物質は、組成に応じて、1時間～約20～24時間またはそれ以上で変化する時間の間、下の層の保持ロピニロールの放出の不浸透性をもたらすことができる。

【0040】

バリア層の調製に関して、かかる親油性物質は、活性層の調製に関して挙げられるものから選択することができる。該親油性物質は、該層の総重量に対して、5%～70%の割合で存在することができるが、好ましくは5%～55%である。

30

【0041】

バリア層に含有される疎水性膨張および／またはゲル化および／または浸食ポリマー物質と親油性物質との重量比は、1:1～7.5:1、適当には、1.5:1～4:1、好ましくは2:1～3.5:1である。

【0042】

圧搾により塗布される該バリア層（複数でも可）は、0.1～4.5mmの厚さを有することができる。マトリックス調製は、粉末または顆粒混合物を圧搾することにより、例えば、混合し、ついで、乾式圧搾または湿式造粒し、圧搾し、好ましくは1000～5000Kg/cm²で処理することにより行うことができる。

40

【0043】

一般的に、打錠は、直接圧搾により行うことができ、すなわち、乾燥粉末の混合物を圧搾するが、これは、しばしば、質的な問題、例えば分離、低流量等を生じさせうる。これらの問題は、構成混合物のすべてまたは一部に、湿式法を用いることにより改善することができる。

【0044】

造粒は、粉末粒子を一緒に塊にして顆粒を形成する方法である。これは以下：

1. 粉末混合物の流動特性を改善すること、

50

2. 構成粉末の分離を防止すること（均質性の改善）、
 3. 圧搾特性を改善すること、
 4. 粉末混合物を緻密にすること、および／または
 5. 粒子サイズ／形状／親水特性を変更すること、
- のために行うことができる。

【0045】

本発明の錠剤は、乾式造粒法により調製することができる。乾式造粒法は、スラッグイングまたはローラー圧縮により粉末を圧搾することによる造粒法である。これは、本質的に、緻密化法である。

【0046】

スラッグイングは、粗成形物（スラッグ）を、所定の直径のスラッグの凝集重さ／厚さに製造することである。ついで、これらのスラッグを、グレーティング（grating）ミルまたはコミュティン（commuting）ミルにより削り、要求粒度／幅の顆粒を製造する。

【0047】

ローラー圧縮は、粉末混合物を2つのローラーの間のオーガー（平面または溝付きであり得る）により行われる。この物質の圧縮は、ローラーへの流速および一緒に押されるローラーの油圧により制御される。ついで、得られた凝集塊（リボンまたはストリップと称される）を、グレーティングまたはコミュティンすることにより小さくして、必要な粒度／幅の顆粒を生成する。

【0048】

乾式造粒法を用いる場合、アジュバントは、湿式造粒法と比較して、若干異なる。例えば、ラクトース水和物（湿式造粒法においてしばしば用いられる）の代わりに、好ましくは、アモルファスラクトース（例えば、Fast-Flowラクトース、Seppic, Paris, France）を含有するスプレー乾燥ラクトースを用いる。

【0049】

しかしながら、本発明の錠剤は、好ましくは、湿式造粒法により製造される。湿式造粒法は、最も広範に用いられる造粒法であり、造粒流体／媒体を粉末混合物に組み入れることによる、粉末緻密化および／または凝集を含む。湿式造粒法は、水性ベースまたは溶媒ベース、例えば有機溶媒に基づくものであり得る。剪断力は、粉末を通り抜けるグラニュレーターのパドル／ブレードの速度に依存する。種々のミキサーの型が入手でき、例えば

- 湿式高剪断型、（高剪断力で回転する（フィールダー））
- 湿式低剪断型、（低剪断力で回転する（遊星型ミキサー））
- 湿式低剪断混転型、（増圧バーを有する／有しない混転ミキサー中にスプレーする）
- 押し出し型、（分類スクリーンを介して湿った固体を押し出す）
- 回転式造粒器（球状化容器のディスクまたは壁を回転させる）
- 流動床式スプレー造粒型、または
- スプレー乾式造粒型。

【0050】

圧縮により塗布され得る該バリア層の形成に関する、可能性あるアジュバント、特に希釈剤は、固体形態の調製物に慣用的に用いられるものを含む。例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、タルク、安息香酸ナトリウム、ホウ酸、ポリエチレングリコールおよび／またはコロイド状シリカを用いることができる。

【0051】

希釈剤に加えて、所望の特性を該層に与えることができる、滑沢剤、非粘着物質、流動促進剤および他の物質も用いることができ、下記実施例でさらに説明する。他の可能性ある成分は、多層錠剤に処方した、最終的に調製した錠剤層に色を与えることができる物質、例えば、酸化鉄（黄色の酸化鉄）を含む。

【0052】

加えて、当業者によく知られたコーティング法および／または他の方法により、該最終

10

20

30

40

50

錠剤にコーティングを塗布することができる。コーティング剤の例は、「オパドライ O Y-S-28876 ホワイト」である。オパドライ O Y-S-28876 ホワイトは、63%の HPMC 29106 c P、7%の PEG 400、30%の TiO_2 である。Red/pink (0.01~0.25%) および/または黄色 (0.1~1.5%) 着色剤 (酸化鉄) も加えることができ、HPMC は 61~66% で変化する。別法として、青色コーティングは、31~32% の HPMC 29103 c P および HPMC 29105 c P、8% の PEG 400、23~24% の TiO_2 、1% のポリソルベートおよび 4~5% の青色色素としてインジコチンを用いる。

【0053】

また、錠剤が十二指腸管に到達した後にだけ、系が活性化するように、胃耐性腸溶ポリマー物質の着色層またはフィルムも、該最終錠剤に塗布することができる。後者の型の医薬系は、腸管の後ろの部、すなわち、結腸レベルでロピニロールを放出するように特別に設計された錠剤を得るために用いることができる。胃耐性を得るために、異なる分子量であり、異なる pH 値に依存した溶解性を有するポリマー物質、例えばアセトフタル酸セルロース、アセトプロピオン酸セルロース、セルローストリメリテート、ポリマーおよびアクリル酸とメタクリル酸の共重合体を用いることができる。有機溶媒中の溶液または水性分散液を用いて、スプレーおよび流動床式噴霧する、古典的コーティング法により、該物質を、最終医薬形態 (活性層およびバリア層 (複数でも可)) に、塗布することができる。該胃耐性腸溶物質も、同様にリターダーポリマーと関連して用いることができる。

10

【0054】

一の画期的な具体例は、使用に際して現在の製造技術を用いることにより、要求する治療系を得ることができること、すなわち、系が容易に工業的規模で設定できることに特徴付けられる。

20

【0055】

本発明の錠剤の一の好ましい具体例において、活性層は、ロピニロールが活性層の 0.05 重量%~20 重量%の割合で存在し、アジュバント物質が活性層の 5 重量%~50 重量%の割合で存在し、親水性ポリマー物質と親油性物質の重量比が 7:1~1:1 の範囲である、成分 (i)~(iv) からなる上記したような錠剤を含む。

【0056】

別法として、活性層は、本質的に、ロピニロールが活性層の 0.05 重量%~20 重量%の割合で存在し、アジュバント物質が活性層の 5 重量%~50 重量%の割合で存在し、親水性ポリマー物質と親油性物質の重量比が 7:1~1:1 の範囲である、成分 (i)~(iv) からなる。

30

【0057】

ある種の好ましい具体例において、親水性ポリマー物質は、2,000~4,000,000 の分子量の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ナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースカルシウムを含んでいてもよい。

【0058】

錠剤は、(i) 活性層の 0.05 重量%~20 重量%で存在するロピニロール、(ii) 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ナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースカルシウムである親水性ポリマー物質、(iii) 硬化ヒマシ油またはベヘン酸グリセリルである親油性物質、および (iv) 活性層の 5 重量%~50 重量%の割合で存在するアジュバント物質を、親水性ポリマー物質と親油性物質の重量比が 7:1~1:1 である範囲で含むことにより特徴付けることができる。

40

【0059】

本発明の使用により、1つまたはそれ以上の多層錠剤を、繊維筋肉痛の治療を必要とするヒトに 1日1回投与することができるか、または単一の多層錠剤を1日に一回投与することができる。本発明の制御放出口ロピニロール錠剤は、市販のロピニロール即時放出 (IR) 処方と比較して、24時間以上にわたって、より一定で、および/またはより低い全身濃度 C_{max} であることが可能であり、1日3回ロピニロールを投与する IR 錠剤の

50

必要性を回避でき、I Rロピニロールを投与した場合に可能性のあるいくつかの副作用を回避することができるので、有利であると考えられる。特に、下記するロピニロール実施例1～6に示したインビトロでの約24時間放出の利点を参照のこと。

【0060】

本発明による多層制御放出錠剤内に用いられるロピニロールの量は、繊維筋肉痛、例えば筋骨格痛の兆候を臨床的に測定できる程度に改善または抑制する量であることは明らかだろう。この兆候の改善は、継続期間の間、筋骨格痛の強度および頻度を減少させること、および筋骨格痛を完全に消滅させることを含む。典型的には、ロピニロールの有効量は、一般的に、約0.1mg/日～約50mg/日、より好ましくは約1mg/日～約40mg/日、最も好ましくは、約2mg/日～約30mg/日の範囲だろう。

10

【0061】

患者は、最初に、推奨投与量の下限、例えば1日あたり1回1mgのロピニロールで治療される。ついで、ロピニロールでの繊維筋肉痛の治療に関する典型的な投与計画の例は、患者が治療効果を示すか、または耐えられなくなるまで、一週単位で徐々にロピニロールの量を増加させることを含む。表1は、かかる投与計画の2つの適当な例の詳細を示す。別法として、所望により、より迅速な投与計画を用いてもよい。

【0062】

【表1】

表1

標準的な投与計画の例		迅速な投与計画の例	
週	投与量 (一日あたり一回のmg)	週	投与量 (一日あたり一回のmg)
1	1	1	2
2	2	2	4
3	3	3	6
4	4	4	8
5	6	5	12
6	8	6	16
7	10	7	20
8	12	8	24
9	14	9	28
10	16	10	32
11	20	11	36
12	24	12	40
13	28		
14	32		
15	36		
16	40		

20

30

【0063】

ロピニロールの有効投与量は、一般的には、1日あたり約1mg～1日あたり約50mgである。より一般的には、有効投与量は、1日あたり約3mg～約30mgである。

【0064】

しかしながら、いずれの特定の患者に対する特定の投与量レベルは、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせおよび繊維筋肉痛の重症度に依存するだろうことが理解されるだろう。一般的に、ロピニロールの投与量は、1日あたり約1～2mgのロピニロールの開始投与量から、1～7日毎に、徐々に1日あたり約30.0mgの1日あたりの最大投与量まで増加させるべきである。患者に過度の副作用が起こらないように、投与量は、最大限の治療効果を得るように、徐々

50

に増加するべきである。

【0065】

また、本発明は、繊維筋肉痛の治療方法であって、本明細書に記載の多層制御放出錠剤の投与を含む方法を提供する。

【0066】

本発明の第2およびそれに続く態様の好ましい特徴は、第1の態様に必要な変更を加えたものである。

【0067】

さらに、本発明は、この度、下記実施例および図面を参照することにより記載されるだろう。かかる実施例および図面は、本発明を説明するためだけの目的で提供されるものであり、本発明を限定するものではない。いくつかの図面に関して下記する：

図1は、バリア層を斜線により示し、活性物質含有層を点により示す、二層錠剤の横断面図を示す。

図2は、上部および下部にバリア層を有し、中心に活性層を有する、三層錠剤の横断面図を示す。

図3は、バリア層が活性層の横向きの面および側面を覆っている二層錠剤の横断面図を示す。

図4は、バリア層が活性コアの周囲に環状に存在している二層錠剤の横断面図を示す。

【0068】

図5は、活性コアが異なる2つの活性層からなる図4の錠剤の横断面図を示す。

図6は、バリア層(3)が活性層(2)の上に重ねられ、これが順番に活性層(1)の上に重ねられている三層錠剤の横断面図を示す。

図7は、は、第1の活性層(5)が、バリア層(6)および第2の活性層(4)内に含まれている三層錠剤の横断面図を示す。

図8は、バリア層(8)が、活性層(9)および(7)の間に挟まれた三層錠剤の横断面図を示す。

図9は、活性層(11)がバリア層(10、12)の間に挟まれている、三層カプレットの、平面図、側面図および端面図を示し、X-Xの線を通る断面図を示す。

【0069】

図10は、コーティングが放出に及ぼす影響を調査するための、有効遊離塩基として測定して0.75mgであるロピニロールの投与量での、レプリケーションバッチでの、溶解特性の比較を示す—結果は、錠剤P00K39Eを「白四角」で示し、錠剤P00K40Eを「白菱形」で示し、錠剤P00K41Eを「白三角」で示し、錠剤C511を「黒四角」で示し、錠剤C519を「黒菱形」で示し、錠剤C529を「黒三角」で示す。結果を、時間(時間)経過後の放出された薬剤の割合(%)として示す。

図11は、コーティングが放出に及ぼす影響を調査するための、有効遊離塩基として測定して6mgであるロピニロールの投与量での、レプリケーションバッチでの、溶解特性の比較を示す—結果は、錠剤P00K45Eを「白四角」で示し、錠剤P00K46Eを「白菱形」で示し、錠剤P00K47Eを「白三角」で示し、錠剤C530を「黒四角」で示し、錠剤C531を「黒菱形」で示し、錠剤C532を「黒三角」で示す。結果を、時間(時間)経過後の放出された薬剤の割合(%)として示す。

図12は、コーティングが放出に及ぼす影響を調査するための、有効遊離塩基として測定して12mgであるロピニロールの投与量での、レプリケーションバッチでの、溶解特性の比較を示す—結果は、錠剤P00K42Eを「白四角」で示し、錠剤P00K43Eを「白菱形」で示し、錠剤P00K44Eを「白三角」で示し、錠剤C512を「黒四角」で示し、錠剤C534を「黒菱形」で示し、錠剤C535を「黒三角」で示す。結果を、時間(時間)経過後の放出された薬剤の割合(%)として示す。

図13は、遊離塩基として測定して0.75mg、6mgおよび12mgである投与量でのロピニロールの溶解特性の比較として示されたコートされた錠剤に投与量を与える影響を示す(レプリケーションバッチの結果)。結果を、時間(時間)経過後の放出された

薬剤の割合（％）として示し、ここに、錠剤 C 5 1 1、C 5 1 9 および C 5 2 9 は、「ー」で示される 0.75 mg のロピニロールであり、錠剤 C 5 3 0、C 5 3 1 および C 5 3 2 は、「ー」で示される 6 mg のロピニロールであり、錠剤 C 5 1 2、C 5 3 4 および C 5 3 5 は、「ー」で示される 12 mg のロピニロールである。

【0070】

実施例 1：単一三層錠剤を構成する系ー 0.75 mg のロピニロール

実施例 1 において、第 1 の層は、130 mg の「バリア」層からなり、第 2 の層（遅延放出）は、塩基としての 0.75 mg と等価である 0.86 mg のロピニロール HCl を含有し、第 3 の層は、120 mg の「バリア」層からなる。

【0071】

1 (a) 塩基としての 0.75 mg と等価である 0.86 mg のロピニロール HCl を含有する遅延放出底部層の調製に用いられる顆粒の調製

【表 2】

成分	量 (mg)
0.75 mg の塩基と等価であるロピニロール HCl	0.86 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) (Methocel (登録商標) K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61.50 mg (41 wt %)
カルボキシメチルセルロースナトリウム (NaCMC) (Blanose 9M31XF)	15.00 mg (10 wt %)
マルトデキストリン NF (Lycatab DSH)	7.50 mg (5 wt %)
ラクトース (C. Erba, Milan, I)	47.74 mg
硬化ヒマシ油 (Cutina HR-Henkel, D)	15.00 mg (10 wt %)
ステアリン酸マグネシウム (C. Erba, Milan, I)	1.50 mg (1 wt %)
コロイド状シリカ (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0.90 mg
総量	150.00 mg

【0072】

総量において、活性層は、51 重量％または、それがマルトデキストリンを含む場合、56 wt % である、ゲル化可能、膨張可能および／または浸食可能な親水性ポリマー (HPMC + NaCMC) を含む。

ロピニロールおよびラクトースの一部を、適当なミキサーグラニュレーター中で 20 分間混合する。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ナトリウム、硬化ヒマシ油、マルトデキストリンおよび残りのラクトースを加え、10 分間混合し、水（利用した生成物の約 30 重量％）で湿らせる。得られた顆粒を、流体床乾燥器 (Niro-Felder TSG 2 型) 中で一定の重量となるまで乾燥させる。グラニュレーターを再び振動させて、0.800 mm メッシュのふるいに通す。シリカを加え、キュービックミキサー中で 20 分間混合し、ついで、ステアリン酸マグネシウムを加え、さらに 10 分間混合する。この方法において、良好な滑りおよび圧縮特性を有する顆粒（顆粒 13 (a)）が得られる。顆粒を、下記する圧縮段階に付す。

【0073】

1 (b) バリア層を形成する顆粒の調製

【表 3】

成分	量
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標) K100M, Colorcon, Orpington, UK)	44.76% (または44.75%)
マンニトール (C. Erba)	23.60%
ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 Gattefosse, St. Priest; F)	25.00%
ポリビニルピロリドン (PVP) (Plasdone (登録商標) K29-32, I. S. P.)	5.00%
黄色酸化鉄 FCF (Sicovit Gelb 10-BASF Köln; D)	0.24% (または0.25%)
ステアリン酸マグネシウム (USPグレード, C. Erba, Milan, I)	1.00%
コロイド状シリカ (Sylod 244, Grace GmbH, Worms, D)	0.40%
総量	100.00%

10

【0074】

20

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ベヘン酸グリセリルおよびマンニトールを混合し、注意深く染料を分散させる。5%のポリビニルピロリドンの水溶液で湿らす。25メッシュのふるいに付し、オープン（ストーブ）中30℃で約2時間乾燥させる。再び25メッシュのふるいに付す。一定の重量になるまで乾燥させる。コロイド状シリカおよびステアリン酸マグネシウムを、得られた顆粒に加え、15分間攪拌器で混合する。この方法において、良好な滑りおよび圧縮特性を有する顆粒（顆粒13（b））が得られる。顆粒を、下記する圧縮段階に付す。

【0075】

1（c）三層系の調製（圧縮による）

上記したようにして得られるか、または当業者によく知られた方法により得られた顆粒を、三層錠剤を製造するのに適したロータリー圧搾器（例えば、Manesty Layer-Press LP39, Liverpool, UK）の供給ボックスに充填する。特に、セクション13（b）に記載の顆粒を、第1および第3の供給ボックスに充填し；セクション13（a）に記載の顆粒を第2の供給ボックスに充填する。圧搾器に、わずかに凹んだ9mmの直径の円形パンチを備える。

30

【0076】

130.0mgの第1の顆粒バリア、ロピニロール（塩基としての0.75mgと等価である0.86mgのロピニロールHCl）を含有する150mgの第2の層および120.0mgの第3の顆粒バリアからなる三層系を製造するように機械を設定する。上記したように処理して、各々塩基としての0.75mgと等価である0.86mgのロピニロールHClを含有する三層錠剤を平均重量400.00mgで得る。表2は、実施例1の錠剤からの活性源の放出の根拠に関するデータを含む。

40

【0077】

実施例1A－実施例1の変形型

実施例1の別の具体例において、活性層1（a）に関する顆粒の調製を以下のように行う：

HPMC、ロピニロール、ラクトース、NaCMC、硬化ヒマシ油およびマルトデキストリンを、適当な混合グラニューレーター（Niro Fielder PMA型）中で6分間混合する。水（利用する生成物の重量の約30%）で湿らせる。得られた顆粒を、流動床式乾燥器（Niro Fielder TSG2型）で、水含有量が1～4.5%になる

50

まで乾燥し続ける。円錐状のミルにおいて、1. 57mmメッシュのふるいに付す。シリカを加え、キュービックミキサー中で20分間混合し、ついで、ステアリン酸マグネシウムを加え、さらに2分間混合する。

【0078】

この別の具体例において、バリア層1(b)に関する顆粒の調製は以下のように行う：
マンニトール、染料、ベヘン酸グリセリル、HPMCおよびPVPを、適当なミキサーグラニュレーター(Niro Fielder PMA型)中で6分間混合する。水(利用する生成物の重量の約25%)で湿らす。得られた顆粒を、含水量が1.2~2.7%になるまで、流動床式乾燥器(Niro Fielder TSG2型)で乾燥する。円錐状のミルにおいて1. 57mmメッシュのふるいに付す。シリカを加え、キュービックミキサー中で20分間混合し、ついで、ステアリン酸マグネシウムを加え、さらに2分間混合する。

さらに別の具体例において、いずれの実施例1~11の成分/処方で変更を与えて、上記別法を用いることができる。

【0079】

実施例2：単一三層錠剤からなる系-1. 00mgのロピニロール

実施例2において、第1の層は130mgの「バリア」層、第2の層(遅延放出)は塩基としての1. 00mgと等価である1. 14mgのロピニロールHClを含有し、第3の層は120mgの「バリア」層からなる。

活性源の量を増加し、ラクトース含有量を同量減少させて、顆粒を実施例1のセクション1(a)に記載のように調製し、かかる顆粒は三層錠剤の第2の層を構成する。

【0080】

2(a)塩基としての1. 00mgと等価である1. 14mgのロピニロールHClを含有する遅延放出層の調製に利用する顆粒の調製

【表4】

成分	量 (mg)
1. 00mgの塩基と等価のロピニロールHCl	1. 14mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標) K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61. 50mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム (Blanose 9M31XF)	15. 00mg
マルトデキストリンNF (Lycatab DSH)	7. 50mg
ラクトース (C. Erba, Milan, I)	47. 46mg
硬化ヒマシ油 (Cutina HR-Henkel, D)	15. 00mg
ステアリン酸マグネシウム (C. Erba, Milan, I)	1. 50mg
コロイド状シリカ (Sylod 244, Grace GmbH, Worms, D)	0. 90mg
総量	150. 00mg

【0081】

第1および第3の層(バリア)に関しては、実施例1のセクション1(b)に記載のものと、質的および量的に同一の顆粒を用いる。圧搾器には、わずかに凹んだ9mmの直径の円形パンチを備える。

機械を、第1の130. 0mgの顆粒バリア、1. 14mgのロピニロールHCl(塩基としての1. 00mgと等価である)を含有する150mgの第2の層および第3の120. 0mgの顆粒バリアからなる三層系を製造するように設定する。上記したように処理し、塩基としての1. 00mgと等価である1. 14mgのロピニロールHClを含有する、平均重量400. 00mgを有する三層錠剤を得る。表2は、実施例1の錠剤からの活性源の放出の根拠に関するデータを含む。

【0082】

実施例3：単一三層錠剤からなる系－3. 00mgのロピニロール

実施例3において、第1の層は、130mgの「バリア」層からなり、第2の層（遅延放出）は、塩基としての3. 00mgと等価である3. 42mgのロピニロールHClを含有し、第3の層は120mgの「バリア」層からなる。

活性源の量を増加し、ラクトース含有量を同量減少させて、顆粒を実施例1のセクション1（a）のように調製する。かかる顆粒は三層錠剤の第2の層を構成する。

【0083】

3（a）塩基としての3. 00mgと等価である3. 42mgのロピニロールHClを含有する遅延放出層の調製に利用する顆粒の調製

【表5】

成分	量（mg）
3. 00mgの塩基と等価であるロピニロールHCl	3. 42mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Methocel（登録商標）K100M、Colorcon, Orpington, UK）	61. 50mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム（Blanose 9M31XF）	15. 00mg
マルトデキストリンNF（Lycatab DSH）	7. 50mg
ラクトース（C. Erba, Milan, I）	45. 18mg
硬化ヒマシ油（Cutina HR-Henkel, D）	15. 00mg
ステアリン酸マグネシウム（C. Erba, Milan, I）	1. 50mg
コロイド状シリカ（Sylloid 244、Grace GmbH, Worms, D）	0. 90mg
総量	150. 00mg

【0084】

第1および第3の層（バリア）に関しては、実施例1のセクション1（b）に記載のものと、質的および量的に同一の顆粒を用いる。圧搾器には、わずかに凹んだ9mmの直径の円形パンチを備える。

機械を、第1の130. 0mgの顆粒バリア、3. 42mgのロピニロールHCl（塩基としての3. 00mgと等価である）を含有する150mgの第2の層および120mgの顆粒バリアの第3の層からなる三層系を製造するように設定する。上記したように処理し、塩基としての3. 00mgと等価である3. 42mgのロピニロールHClを含有する、平均重量400. 00mgを有する三層錠剤を得る。表2は、実施例1の錠剤からの活性源の放出の根拠に関するデータを含む。

【0085】

実施例4：単一三層錠剤からなる系－6. 00mgのロピニロール

実施例4において、第1の層は130mgの「バリア」層からなり、第2の層（遅延放出）は塩基としての6. 00mgと等価である6. 84mgのロピニロールHClを含有し、第3の層は120mgの「バリア」層からなる。

活性源の量を増加し、ラクトース含有量を同量減少させて、顆粒を実施例1のセクション1（a）のように調製する。かかる顆粒は三層錠剤の第2の層を構成する。

【0086】

4（a）塩基としての6. 00mgと等価である6. 84mgのロピニロールHClを含有する遅延放出層の調製に利用する顆粒の調製

【表 6】

成分	量 (mg)
塩基としての 6.00mg と等価であるロピニロールHCl	6.84mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標) K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61.50mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム (Blanose 9M31XF)	15.00mg
マルトデキストリンNF (Lycatab DSH)	7.50mg
ラクトース (C. Erba, Milan, I)	41.76mg
硬化ヒマシ油 (Cutina HR-Henkel, D)	15.00mg
ステアリン酸マグネシウム (C. Erba, Milan, I)	1.50mg
コロイド状シリカ (Sylloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0.90mg
総量	150.00mg

10

【0087】

20

第1および第3の層（バリア）に関しては、実施例1のセクション1（b）に記載のものと、質的および量的に同一の顆粒を用いる。圧搾器には、わずかに凹んだ9mmの直径の円形パンチを備える。機械を、第1の130.0mgの顆粒バリア、6.84mgのロピニロールHCl（塩基としての6.00mgと等価である）を含有する150mgの第2の層および120mgの顆粒バリアの第3の層からなる三層系を製造するように設定する。上記したように処理し、塩基としての6.00mgと等価である6.84mgのロピニロールHClを含有する、平均重量400.00mgを有する三層錠剤を得る。表2は、実施例1の錠剤からの活性源の放出の根拠に関するデータを含む。

【0088】

30

実施例5：単一三層錠剤からなる系－9.00mgのロピニロール

実施例5において、第1の層は130mgの「バリア」層からなり、第2の層（遅延放出）は塩基としての9.00mgと等価である10.26mgのロピニロールHClを含有し、第3の層は120mgの「バリア」層からなる。

活性源の量を増加し、ラクトース含有量を同量減少させて、顆粒を実施例1のセクション1（a）のように調製する。かかる顆粒は三層錠剤の第2の層を構成する。

【0089】

5（a）塩基としての9.00mgと等価である10.26mgのロピニロールHClを含有する遅延放出層の調製に利用する顆粒の調製

【表 7】

成分	量 (mg)
塩基としての 9.00mg と等価であるロピニロールHCl	10.26mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標) K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61.50mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム (Blanose 9M31XF)	15.00mg
マルトデキストリンNF (Lycatab DSH)	7.50mg
ラクトース (C. Erba, Milan, I)	38.34mg
硬化ヒマシ油 (Cutina HR-Henkel, D)	15.00mg
ステアリン酸マグネシウム (C. Erba, Milan, I)	1.50mg
コロイド状シリカ (Sylod 244, Grace GmbH, Worms, D)	0.90mg
総量	150.00mg

10

【0090】

第1および第3の層（バリア）に関しては、実施例1のセクション1（b）に記載のものと、質的および量的に同一の顆粒を用いる。圧搾器には、わずかに凹んだ8mmの直径の円形パンチを備える。機械を、第1の130.0mgの顆粒バリア、活性源（9.00mgのロピニロール塩基と等価である）を含有する150mgの第2の層および120mgの顆粒バリアの第3の層からなる三層系を製造するように設定する。上記したように処理し、9.00mgの活性源を含有する、平均重量400.00mgを有する三層錠剤を得る。表2は、実施例5の錠剤からの活性源の放出の根拠に関するデータを含む。

20

【0091】

実施例6：単一三層錠剤を含有する系－12.00mgのロピニロール

実施例6において、第1の層は130mgの「バリア」層からなり、第2の層（遅延放出）は塩基としての12.00mgと等価である13.68mgのロピニロールHClを含有し、第3の層は120mgの「バリア」層からなる。

30

顆粒を活性源の量を増加し、ラクトース含有量を同量減少させて、実施例1のセクション1（a）のように調製する。かかる顆粒は三層錠剤の第2の層を構成する。

【0092】

6（a）塩基としての12.00mgと等価である13.68mgのロピニロールHClを含有する遅延放出層の調製に利用する顆粒の調製

【表 8】

成分	量 (mg)
12.00mg の塩基と等価であるロピニロールHCl	13.68mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標) K100M, Colorcon, Orpington, UK)	61.50mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム (Blancose 9M 31XF)	15.00mg
マルトデキストリンNF (Lycatab DSH)	7.50mg
ラクトース (C. Erba, Milan, I)	34.92mg
硬化ヒマシ油 (Cutina HR-Henkel, D)	15.00mg
ステアリン酸マグネシウム (C. Erba, Milan, I)	1.50mg
コロイド状シリカ (Syloid 244, Grace GmbH, Worms, D)	0.90mg
総量	150.00mg

10

【0093】

第1および第3の層（バリア）に関しては、実施例1のセクション1（b）に記載のものと、質的および量的に同一の顆粒を用いる。圧搾器には、わずかに凹んだ8mmの直径の円形パンチを備える。機械を、第1の130.0mgの顆粒バリア、活性源（12.00mgのロピニロール塩基と等価である）を含有する150mgの第2の層および120mgの顆粒バリアの第3の層からなる三層系を製造するように設定する。上記したように処理し、12.00mgの活性源を含有する、平均重量400.00mgを有する三層錠剤を得る。表2は、実施例18の錠剤からの活性源の放出の根拠に関するデータを含む。

20

【0094】

実施例1～6において調製した錠剤の溶解試験

実施例1～6に記載した三層錠剤からの活性源の放出特性を評価するために、37℃、100r.p.m.で稼働し、500mLのクエン酸の水性緩衝液（pH4.0）を溶解溶液として用いる、装置2、パドル（USP XXIII）を利用する。活性源の放出は、自動サンプリングおよび読み取り系を利用して、250nmで、HPLC評価により追跡する。行った実験の結果を表2に示す。

30

【0095】

【表 9】

表 2

時間 (時間)	実施例1～6 (Ex. 1～EX. 6) の錠剤の放出割合					
	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
1	7.3	8.6	7.8	7.5	8.8	9.4
2	12.1	12.6	12.0	13.4	13.5	14.0
4	18.9	21.0	19.5	20.7	22.1	23.9
6	26.0	28.5	27.9	28.5	29.8	33.1
9	38.3	39.7	39.2	40.3	41.2	44.9
12	49.6	51.4	50.7	51.0	52.6	56.7
16	67.8	66.9	64.5	66.3	66.4	70.0
20	82.0	81.3	78.4	79.5	80.3	80.1
24	90.4	91.3	88.9	89.1	88.7	91.2

40

【0096】

調製した系からの薬剤の放出は減少し、ほとんどの薬剤の放出には約24時間かかると

50

指摘することができる。

加えて、放出速度は、錠剤中の活性物質のいずれの含有量でも、実施的に変化しないことが明らかである。かかる性質は、本発明に沿っている。

【0097】

実施例7：ロピニロール円形錠剤処方調製の調製

円形錠剤としてのロピニロールの錠剤処方を以下のように調製した。錠剤は、上部支持層またはバリア層（1）、活性層（2）および下部支持層またはバリア層（3）を含んでいた。HPMCは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの省略である。

【0098】

【表10】

支持層（1）

成分	役割	量mg／錠剤
HPMC型2208／K100M (100, 000cps)	親水性マトリックス ポリマー	58.18
マンニトール	充填剤、希釈剤	30.68
ベヘン酸グリセリル	疎水性化合物	32.50
ポリビニルピロリドン（ポビドン）	結合剤	6.50
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.30
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.52
黄色酸化鉄	着色剤	0.33
精製水	造粒流体	b
総量		130.00

10

20

【0099】

活性層（2）

有効塩基として測定して0.75mg、1mgまたは3mgのロピニロールが錠剤に存在する、3種のロピニロールの錠剤強度処方に関して記載した。

【表11】

成分	役割	量mg／錠剤		
		0.75mg	1mg	3mg
ロピニロールHCl	活性物質	0.855	1.14	3.42
ラクトース一水和物	充填剤、希釈剤	47.745	47.46	45.18
HPMC型2208／K100M (100, 000cps)	親水性マトリックス ポリマー	61.50 (41wt%)	61.50	61.50
カルボキシメチルセルロース ナトリウム	粘度調整剤	15.00	15.00	15.00
マルトデキストリン	結合剤	7.50	7.50	7.50
硬化ヒマシ油	疎水性化合物	15.00	15.00	15.00
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.50	1.50	1.50
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.90	0.90	0.90
精製水	造粒流体	b	b	b
総量		150.00	150.00	150.00

30

40

【0100】

【表 1 2】
支持層（3）

成分	役割	量m g／錠剤
HPMC型2208／K100M (100, 000cps)	親水性マトリックスポリマー	53.70
マンニトール	充填剤、希釈剤	28.32
ベヘン酸グリセリル	疎水性化合物	30.00
ポリビニルピロリドン（ポビドン）	結合剤	6.00
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.20
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.48
黄色酸化鉄	着色剤	0.30
精製水	造粒流体	b
総量		120.00

造粒流体として含まれる精製水は、引用符号「b」により示すように、最終生成物中に残っていない。

【0101】

実施例8：ロピニロールカプレット処方調製の調製

カプレットとしてのロピニロールの錠剤処方を以下のように調製した。錠剤は、図9（ここに、引用数字10、12はバリア層を、11は活性層を意味する）に示すように、上部支持層またはバリア層（1）、活性層（2）および下部支持層またはバリア層（3）を含む。HPMCは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの省略である。有効塩基として測定して1mg、3mg、6mg、9mgまたは12mgのロピニロールが錠剤に存在する、4種のロピニロールの錠剤強度処方に関して記載した。

【0102】

【表 1 3】

支持層（1）

成分	役割	量ロピニロール（mg／錠剤）			
		1mg	3mg	6または9mg	12mg
HPMC型2208（100, 000cps）	親水性ポリマー物質	76.07	76.07	76.07	76.07
マンニトール	充填剤、希釈剤	40.12	40.12	40.12	40.12
ベヘン酸グリセリル	疎水性化合物	42.50	42.50	42.50	42.50
ポリビニルピロリドン（ポビドン）	結合剤	8.50	8.50	8.50	8.50
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.70	1.70	1.70	1.70
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.68	0.68	0.68	0.68
黄色酸化鉄	着色剤	0.43	0.43	0.43	0.43
精製水	造粒流体	c	c	c	c
総量		170.00	170.00	170.00	170.00

10

20

30

40

50

【 0 1 0 3 】

【 表 1 4 】

活性層 (2)

成分	役割	量ロピニロール (m g / 錠剤)				
		1mg	3mg	6mg	9mg	12mg
ロピニロールHC 1	活性物質	1.14	3.42	6.84	10.26	13.68
ラクトース水和物	充填剤、希釈剤	47.46	45.18	41.76	38.34	34.92
HPMC型 2208 (100,000 cps)	親水性ポリマー物質	61.50 (41wt%)	61.50	61.50	61.50	61.50
カルボキシメチルセルロースナトリウム	粘度調整剤	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
マルトデキストリン	結合剤	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50
硬化ヒマシ油	疎水性化合物	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.90	0.900	0.90	0.90	0.90
精製水	造粒流体	c	c	c	c	c
総量		150.00	150.00	150.00	150.00	150.00

10

20

【 0 1 0 4 】

【表 1 5】
支持層 (3)

成分	役割	量ロピニロール (m g / 錠剤)			
		1mg	3mg	6または9mg	12mg
HPMC型2208 (100,000cps)	親水性ポリマー物質	62.65	62.65	62.65	62.65
マンニトール	充填剤、希釈剤	33.04	33.04	33.04	33.04
ベヘン酸グリセリル	疎水性化合物	35.00	35.00	35.00	35.00
ポリビニルピロリドン (ポビドン)	結合剤	7.00	7.00	7.00	7.00
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.40	1.40	1.40	1.40
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.56	0.56	0.56	0.56
黄色酸化鉄	着色剤	0.35	0.35	0.35	0.35
精製水	造粒流体	c	c	c	c
総量		140.00	140.00	140.00	140.00

10

20

【0105】

【表 1 6】
フィルムコーティング

成分	役割	量ロピニロール (m g / 錠剤)			
		1mg	3mg	6または9mg	12mg
オパドライOY-S-28876ホワイト	コーティング剤	13.80	13.80	13.80	13.80
精製水	コーティング流体	c	c	c	c
総錠剤重量 (層1、2、3およびコーティング)		473.80	473.80	473.80	473.80

30

【0106】

造粒流体またはコーティング流体として含まれる精製水は、引用符号「c」により示すように、最終生成物中に残っていない。オパドライOY-S-28876ホワイトは、63%のHPMC29106cP、7%のPEG400、30%のTiO₂である。赤色／桃色 (0.01～0.25%) および／または黄色 (0.1～1.5%) の着色剤 (酸化鉄) も、添加することができ、HPMCは61～66%で変化する。別の青色コーティング剤は、各々31～32%のHPMC29103cPおよびHPMC29105cP、8%のPEG400、23～24%のTiO₂、1%のポリソルベートおよび4～5%の青色染料を用いる。

40

【0107】

実施例9：ロピニロールカプレット処方の調製

カプレットとしてのロピニロールの錠剤処方を以下のように調製した。錠剤は、実施例8と同様に、上部支持層またはバリア層 (1)、活性層 (2) および下部支持層またはバ

50

リア層（３）を含む。有効塩基として測定して１ｍｇ、３ｍｇ、６ｍｇ、９ｍｇまたは１２ｍｇのロピニロールが錠剤に存在する、４種のロピニロールの錠剤強度処方に関して記載した。この実施例は、実施例８と同じであるが、支持層またはバリア層中の黄色酸化鉄が存在しない。

【０１０８】

【表１７】

支持層（１）

成分	役割	量ロピニロール（ｍｇ／錠剤）
		１、３または６ｍｇ
HPMC型２２０８（１００，０００ｃｐｓ）	親水性ポリマー物質	７６．５０
マンニトール	充填剤、希釈剤	４０．１２
ベヘン酸グリセリル	疎水性化合物	４２．５０
ポリビニルピロリドン（ポビドン）	結合剤	８．５０
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	１．７０
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	０．６８
精製水	造粒流体	d
総量		１７０．００

10

20

【０１０９】

【表１８】

活性層（２）

成分	役割	量ロピニロール（ｍｇ／錠剤）				
		1mg	3mg	6mg	9mg	12mg
ロピニロールHC 1	活性物質	1.14	3.42	6.84	10.26	13.68
ラクトース一水和物	充填剤、希釈剤	47.46	45.18	41.76	38.34	34.92
HPMC型２２０８（１００，０００ｃｐｓ）	親水性ポリマー物質	61.50 (41wt%)	61.50	61.50	61.50	61.50
カルボキシメチルセルロースナトリウム	粘度調整剤	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
マルトデキストリン	結合剤	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50
硬化ヒマシ油	疎水性化合物	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.90	0.900	0.90	0.90	0.90
精製水	造粒流体	c	c	c	c	c
総量		150.00	150.00	150.00	150.00	150.00

30

40

50

【0110】

【表19】

支持層 (3)

成分	役割	量ロピニロール (mg/錠剤)
		1、3または6mg
HPMC型2208 (100, 000cps)	親水性ポリマー物質	63.00
マンニトール	充填剤、希釈剤	33.04
ベヘン酸グリセリル	疎水性化合物	35.00
ポリビニルピロリドン (ポビドン)	結合剤	7.00
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.40
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.56
精製水	造粒流体	d
総量		140.00

10

【0111】

【表20】

フィルムコーティング

成分	役割	量ロピニロール (mg/錠剤)			
		1mg	3mg	6または9mg	12mg
オパドライOY-S-28876ホワイト	コーティング剤	13.80	13.80	13.80	13.80
精製水	コーティング流体	d	d	d	d
総錠剤重量 (層1、2、3およびコーティング)		473.80	473.80	473.80	473.80

20

30

造粒流体またはコーティング流体として含まれる精製水は、引用符号「d」により示すように、最終生成物中に残っていない。

【0112】

実施例10および11：ロピニロールカプレット処方の調製

カプレットとしてのロピニロールの錠剤処方を以下のように調製した。錠剤は、実施例8および9のように、上部支持層またはバリア層(1)、活性層(2)および下部支持層またはバリア層(3)を含む。実施例処方10および11を、有効塩基として測定して0.75mgのロピニロール(HCl塩として測定して0.855mg)が錠剤に存在する、4種のロピニロールの錠剤強度処方として記載した。この実施例は、実施例8と同じであるが、支持層またはバリア層中の黄色酸化鉄が存在しない。以上のように、実施例10および11は、実施例7の0.75mgのロピニロール活性層と同一の活性層を含むが、実施例7とはバリア層が異なっており、異なる量およびグレードのHPMCをバリア層に含み、マンニトールをラクトースに置き換え、低容量のベヘン酸グリセリルを含む。以上のように、実施例10および11は、それぞれ、そのバリア層中に10%および40重量%のK4M HPMCを有し、これらは、とりわけ、ロピニロールがバリア層を通して移動するように、実施例1～6および7～9のバリア層中に存在する約45wt%のK10

40

50

0 M H P M C よりもインビトロでわずかに速い放出特性を与える。実施例 10 は、20 wt % の K 100 L V H P M C ならびに 10 wt % の K 4 M H P M C をバリア層中に有するバリア層中の低粘度 (L V) H P M C は、吸水性を増加させ、ゲル化を補助し、マトリックス粘度を増加させ、放出速度を減少させる。

【0113】

【表21】

実施例 10、11 の支持層 (1)

成分	役割	量 (mg / 錠剤)	
		実施例 10	実施例 11
HPMC K 4 M	親水性ポリマー物質	13.00	51.84
HPMC K 100 L V	親水性ポリマー物質	26.00	
ラクトース水和物		64.68	51.84
ベヘン酸グリセリル	疎水性化合物	17.56	17.55
ポリビニルピロリドン (ポビドン)	結合剤	6.50	6.50
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.30	1.30
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.64	0.63
黄色酸化鉄	着色剤	0.32	0.32
精製水	造粒流体	c	c
総量		130.00	130.00

10

20

【0114】

実施例 10、11 の活性層 (2)

有効塩基として測定して 0.75 mg のロピニロールが錠剤に存在する、3 種のロピニロールの錠剤強度処方に関して記載した。

【表22】

成分	役割	量ロピニロール mg / 錠剤
		0.75 mg
ロピニロール HCl	活性物質	0.855
ラクトース水和物	充填剤、希釈剤	47.745
HPMC 型 2208 / K 100 M (100, 000 cps)	疎水性マトリックス ポリマー	61.50
カルボキシメチルセルロースナトリウム	粘度調整剤	15.00
マルトデキストリン	結合剤	7.50
硬化ヒマシ油	疎水性化合物	15.00
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.50
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.90
精製水	造粒流体	c
総量		150.00

30

40

【0115】

【表 2 3】

実施例 10、11 の支持層 (3)

成分	役割	量 (mg / 錠剤)	
		実施例 10	実施例 11
HPMCK 4M	親水性ポリマー物質	12.00	47.86
HPMCK 100LV		24.00	
ラクトース水和物		59.70	47.86
ベヘン酸グリセリル	疎水性化合物	16.20	16.20
ポリビニルピロリドン (ポビドン)	結合剤	6.00	6.00
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	1.20	1.20
コロイド状二酸化ケイ素	流動促進剤	0.60	0.60
黄色酸化鉄	着色剤	0.30	0.30
精製水	造粒流体	c	c
総量		120.00	120.00

10

20

造粒流体またはコーティング流体として含まれる精製水は、引用符号「c」により示すように、最終生成物中に残っていない。

【0116】

注：上記した各々の実施例 10 および 11 の活性層は、遊離塩基存在量として計算して、1mg、3mg、6mg、9mg および 12mg のロピニロールを用いる、実施例 8 および 9 の活性層に置き換えることができる。

注：すべてのロピニロール実施例 1～6 および 7～11 において、1日あたり 24mg までのロピニロールのより高い投与量は、例えば、 $2 \times 12\text{mg}$ の錠剤により投与することができる。他の投与量、例えば、1日あたり 4mg の投与量は、1日あたり $1 \times 1\text{mg}$ および $1 \times 3\text{mg}$ の錠剤を用いて投与することができる。また、いずれの実施例 1～11 において、活性層の総重量を一定に保って、ラクトースの量を変化させることにより、ロピニロールの異なる投与量、例えば、0.25mg、0.5mg および 2mg を活性層に用いることができる。

30

【0117】

実施例 12：カプレット調製および薬剤溶解特性のさらなる実験

以下のさらなるカプレット調製の実験は、有効塩基存在量として測定して 0.75mg、6mg または 12mg のロピニロールを含有するロピニロールカプレットに関する薬剤溶解特性を示すために提示する。

【0118】

【表 2 4】

ロピニロールHCl CRカプレット処方の、層あたりの詳細、mg／錠剤			
成分			
層 1、支持層D14－4黄色			
HPMC型2208（100000cps）	76.075		
マンニトール	40.120		
ベヘン酸グリセリル	42.500		
ポビドン	8.500		
黄色酸化鉄	0.425		
植物ステアリン酸マグネシウム	1.700		
コロイド状二酸化ケイ素	0.680		
精製水	a		
総量	170.000		
層 2、活性層	0.75mg	6mg	12mg
ロピニロールHCl	0.855	6.840	13.680
ラクトース水和物	47.745	41.760	34.920
HPMC型2208（100000cps）	61.500	61.500	61.500
カルボキシメチルセルロースナトリウム	15.000	15.000	15.000
マルトデキストリン	7.500	7.500	7.500
硬化ヒマシ油	15.000	15.000	15.000
植物ステアリン酸マグネシウム	1.500	1.500	1.500
コロイド状二酸化ケイ素	0.900	0.900	0.900
精製水	a	a	a
総量、層 2	150.000	150.000	150.000
層 3、支持層D14－4黄色			
HPMC型2208（100000cps）	62.650		
マンニトール	33.040		
ベヘン酸グリセリル	35.000		
ポビドン	7.000		
黄色酸化鉄	0.350		
植物ステアリン酸マグネシウム	1.400		
コロイド状二酸化ケイ素	0.560		
精製水	a		
総量	140.000		
フィルムコーティング			
オパドライOY－S－28876ホワイト	13.800		
精製水	a		
総量、錠剤	473.800		

10

20

30

40

【0119】

注：

a = 最終生成物に残っていない

0.855mgのロピニロールHClは、0.75mgのロピニロール塩基に相当する

。

6.840mgのロピニロールHClは、6.00mgのロピニロール塩基に相当する

。

13.680mgのロピニロールHClは、12.00mgのロピニロール塩基に相当

50

する。

【0120】

薬剤放出特性を、標準的な方法を用いて測定した。結果を下記する（結果は、時間単位での所定の時間間隔で放出された薬剤の割合を与える）：

【表25】

分析結果						
投与量、mg	0.75	0.75	0.75	6	6	6
バッチナンバー	C511	C519	C529	C530	C531	C532
錠剤	P00K41E	P00K40E	P00K39E	P00K45E	P00K46E	P00K47E
錠剤重量、mg	471.95	472.32	472.08	474.08	471.50	473.37
錠剤 w t R S D、%	0.78	1.44	0.65	0.98	1.10	1.08
時間、h						
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.00	8.96	6.88	7.43	8.67	8.20	8.71
2.00	12.42	11.45	11.69	13.47	13.17	13.48
4.00	19.99	19.93	19.59	22.03	22.01	21.55
6.00	27.45	27.62	27.43	30.21	29.65	30.17
9.00	38.24	38.60	38.34	41.68	41.46	41.81
12.00	49.78	49.58	50.00	52.07	52.36	52.33
16.00	64.53	64.48	65.47	66.17	66.41	66.26
20.00	77.17	76.98	78.68	78.01	78.34	78.72
24.00	85.79	86.17	88.18	87.09	87.69	88.19
30.00	92.40	93.57	95.40	95.26	94.81	95.41
36.00	94.37	96.00	97.19	97.96	97.17	97.58

10

20

【0121】

【表 2 6】

分析結果			
投与量、m g	1 2	1 2	1 2
バッチナンバー	C 5 1 2	C 5 3 4	C 5 3 5
錠剤	P 0 0 K 4 2 E	P 0 0 K 4 3 E	P 0 0 K 4 4 E
錠剤重量、m g	4 7 0. 3 9	4 7 3. 6 2	4 7 4. 7 8
錠剤重量R S D、%	0. 9 3	1. 2 8	1. 0 2
時間、h			
0. 0 0	0. 0 0	0. 0 0	0. 0 0
1. 0 0	9. 4 5	1 0. 1 0	9. 7 3
2. 0 0	1 4. 8 7	1 5. 5 3	1 5. 2 3
4. 0 0	2 4. 3 7	2 4. 8 7	2 4. 5 5
6. 0 0	3 3. 3 8	3 3. 7 4	3 3. 3 3
9. 0 0	4 5. 5 6	4 6. 2 2	4 5. 8 1
1 2. 0 0	5 6. 8 1	5 7. 4 0	5 6. 7 1
1 6. 0 0	6 9. 5 4	7 0. 9 0	6 9. 5 2
2 0. 0 0	8 0. 9 5	8 1. 6 4	7 9. 9 5
2 4. 0 0	8 9. 0 7	8 9. 7 6	8 8. 1 2
3 0. 0 0	9 5. 7 6	9 6. 6 3	9 4. 6 0
3 6. 0 0	9 7. 8 0	9 9. 3 8	9 7. 2 6

10

20

【0 1 2 2】

国際特許出願 P C T / G B 0 1 / 0 1 7 2 6 の内容は本明細書に組み入れる。

【図面の簡単な説明】

【0 1 2 3】

(原文に記載なし)

【図 1】

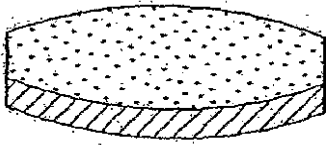


FIG. 1

【図 2】

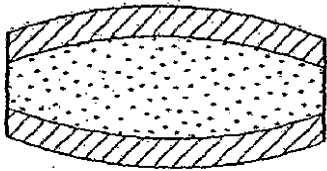


FIG. 2

【図 3】

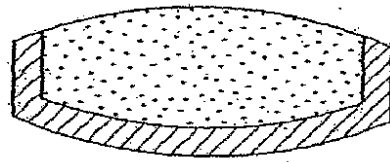


FIG. 3

【図 4】

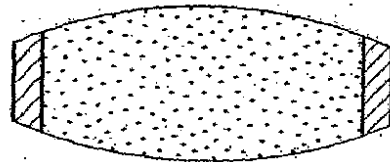


FIG. 4

【図 5】

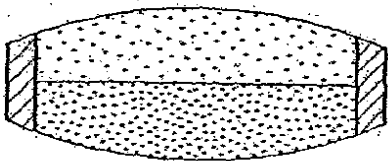


FIG. 5

【図 7】

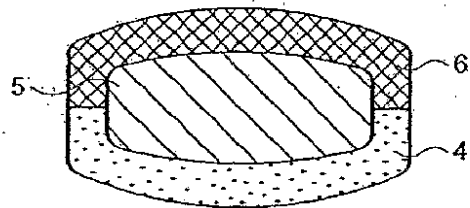


FIG. 7

【図 6】

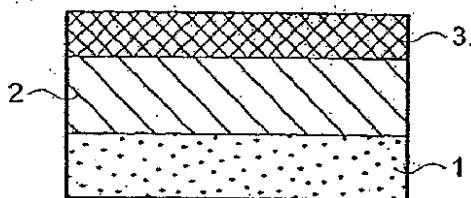


FIG. 6

【図 8】

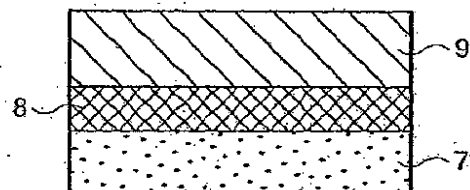


FIG. 8

【図 10】



FIGURE 10: 溶解特性比較 レプリケーションバッチ 投与量 0.75 mg

FIGURE 11: 溶解特性比較 レプリケーションバッチ 投与量 6 mg

FIGURE 12: 溶解特性比較 レプリケーションバッチ 投与量 12 mg

FIGURE 13: 溶解特性比較 レプリケーションバッチ 全投与量

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/11568
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/24 A61K31/4045 A61P43/00		
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) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, PASCAL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IT MI20000852 A (JAGOTEC AG) 15 October 2001 (2001-10-15) the whole document	1-29
A	US 6 277 875 B1 (HOLMAN ANDREW J) 21 August 2001 (2001-08-21) the whole document	1-29
P, X	WO 01 78688 A (JAGOTEC AG ; VERGNAULT GUY (FR); GRENIER PASCAL (FR); BASSIL NICHOL) 25 October 2001 (2001-10-25) the whole document	1-29
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 February 2003		Date of mailing of the international search report 10/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hornich, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/11568

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the characteristics of the formulation and the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
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:
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/EP 02/11568

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
IT MI20000852 A		NONE	
US 6277875 B1	21-08-2001	AU 7191001 A WO 0205797 A2 US 6300365 B1	30-01-2002 24-01-2002 09-10-2001
WO 0178688 A	25-10-2001	IT MI20000852 A1 IT MI20001963 A1 AU 4857601 A BR 0110038 A EP 1272167 A1 WO 0178688 A1 NO 20024919 A	15-10-2001 07-03-2002 30-10-2001 31-12-2002 08-01-2003 25-10-2001 06-12-2002

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 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/40	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	

(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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 ジリアン・フランシス・アトキンソン
イギリス、シーエム 1 9 ・ 5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C076 AA40 AA94 BB01 CC04 DD21 DD37 DD41 DD46 DD67 EE06M
EE07M EE11M EE15M EE16M EE32M EE36M EE38M EE39M EE41M EE48M
EE53E EE54E EE55E FF04 FF06 FF31 GG12 GG14
4C086 AA01 BC13 MA03 MA05 MA35 MA52 NA12 ZA94 ZB11