

(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2007-526269**(P2007-526269A)**

(43) 公表日 平成19年9月13日(2007.9.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く		

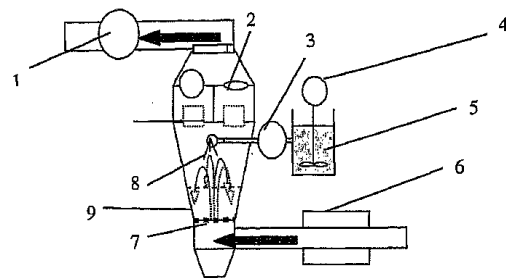
(21) 出願番号	特願2007-501196 (P2007-501196)	(71) 出願人	504225895
(86) (22) 出願日	平成17年3月1日(2005.3.1)		ペーリンガー インゲルハイム フェトメ
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月5日(2006.9.5)		ディカ ゲゼルシャフト ミット ベシュ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/002133		レンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02005/084647		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成17年9月15日(2005.9.15)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	102004011512.5	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成16年3月8日(2004.3.8)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ピモペンダンを含む医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、医薬的に活性な化合物としてピモペンダンを含む新規な固形製剤及び該固形製剤の製造方法に関する。本発明は、さらに、本発明の固形製剤を使用するうつ血性心不全の予防及び／又は治療用薬物の製造方法に関する。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酢酸、酒石酸又はその無水物の群から選択される多価酸に均質に分散したピモベンダン又はその医薬的に許容しうる塩と、小動物に適したフレーバーとを含む固形製剤。

【請求項 2】

医薬的に許容しうる担体及び / 又は賦形剤をさらに含む、請求項 1 記載の固形製剤。

【請求項 3】

前記担体及び / 又は賦形剤が、希釈剤、崩壊剤、担体、結合剤、流動調節剤、潤沢剤及び溶剤から成る群より選択されることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の固形製剤。

【請求項 4】

前記担体がデンプン及びラクトースであることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 5】

前記デンプン又は種々のデンプンが、天然のデンプン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン、デンプン粉末、デンプン顆粒、化学的に改変したデンプン及び膨潤性の物理的に改変したデンプンから成る群より選択されることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 6】

前記デンプンがトウモロコシデンプンであることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 7】

前記ラクトースが、200 μ m より大きいサイズの粗い粒子から成ることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 8】

0.5 ~ 20mg のピモベンダンを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 9】

1.25mg、2.5mg、5 mg 又は 10mg の群から選択される用量のピモベンダンを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 10】

前記固形製剤全体の重量が 250 ~ 3000mg の範囲内であることを特徴とする請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 11】

前記固形製剤又は錠剤が、1.25mg、2.5mg、5 mg 又は 10mg のピモベンダンから成り、かつさらにラクトース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロース-ナトリウム、50mg/g のクエン酸、人工ビーフフレーバー、ポリビドン、コロイド状無水シリカ及びステアリン酸マグネシウムから成ることを特徴とする請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 12】

前記固形製剤が錠剤又は顆粒剤であることを特徴とする請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の固形製剤。

【請求項 13】

以下の工程：

a) ピモベンダンと結合剤の水溶液を、1 種又は数種の担体及び / 又は賦形剤、フレーバー及び無水クエン酸を含む固形支持体上に噴霧する工程及び

b) a) の混合物を乾燥させる工程及び

c) b) の混合物を篩いにかけて脱凝集する工程及び

d) c) の混合物に流動調節剤を添加する工程及び

e) d) の混合物に潤沢剤を添加する工程及び

f) e) の混合物を顆粒の均一性のためブレンドして最終顆粒を得る工程及び / 又は

g) f) の最終顆粒を圧縮して錠剤にする工程

10

20

30

40

50

を含む流動層造粒法。

【請求項 14】

以下の工程：

- a) ピモベンダンとポビドンの水溶液を、ラクトース、デンプン、フレーバー及び無水クエン酸を含む固形支持体上に噴霧する工程及び
- b) a) の混合物を乾燥させる工程及び
- c) b) の混合物を篩いにかけて脱凝集する工程及び
- d) c) の混合物に流動調節剤を添加する工程及び
- e) d) の混合物に潤沢剤を添加する工程及び
- f) e) の混合物を顆粒の均一性のためブレンドして最終顆粒を得る工程及び / 又は
- g) f) の最終顆粒を圧縮して錠剤にする工程

10

を含む請求項 13 記載の流動層造粒法。

【請求項 15】

うっ血性心不全の予防及び / 又は治療用薬物の製造方法であって、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の固形製剤を使用することを特徴とする方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の固形製剤と、うっ血性心不全の予防又は治療に必要な哺乳動物のうっ血性心不全の予防及び / 又は治療のために前記製剤を使用できるという情報を含むパッケージリーフレット又は使用説明書とを含むキット。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔発明の背景〕

〔技術分野〕

本発明は、動物の健康の分野に関する。特に、本発明は、医薬的に活性な化合物としてピモベンダンを含む新規な経口医薬組成物に関する。

【0002】

〔背景情報〕

ピモベンダン (4,5-ジヒドロ-6-[2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-5-メチル-3(2H)-ピリダゾン) は、EP 008 391 B1 (引用により完全に本明細書に含まれるものとする) に開示されている。ピモベンダンは、強心薬、降圧薬及び抗血栓薬である。前記物質は、徴候うっ血性心不全における標準物質である。

30

ピモベンダンは水にほとんど溶けない。経口投与用の既知又は通常の剤形に該活性物質が組み込まれている場合、経口投与したとき、ピモベンダンの吸収は個体間及び個体内でかなり変動する傾向がある。この理由は、ピモベンダンが水性媒体での低い溶解度と非常に高い pH 依存性溶解度を特徴とするからである。これを克服するため、クエン酸と配合したピモベンダン (特に、ピモベンダン対クエン酸の重量比 1 : 10 ~ 1 : 20 で) を含有する硬ゼラチンカプセルが使用された (EP 008 391 B1 ; 引用により完全に本明細書に含まれるものとする)。しかし、多量のクエン酸及びクエン酸の酸味は多くの動物によって自発的に受け入れられないので、このようなカプセル剤は動物に強制して与えるか、又は投与前に食物と混合しなければならない。

40

本発明に内在する問題は、哺乳類対象、特に小動物によって自発的に受け入れられるピモベンダン固形製剤を提供することだった。

【0003】

〔発明の簡単な概要〕

本発明は、医薬的に活性な化合物として、小動物に受け入れられる多価酸及びフレーバーに均質に分散したピモベンダン又はその医薬的に許容しうる塩を含む新規な固形製剤に関する。好ましくは、該固形製剤は顆粒剤又は錠剤である。最も好ましくは錠剤であって、該錠剤が 1.25mg、2.5mg、5 mg 又は 10mg のピモベンダンを含み、好ましくは該錠剤が 1.25mg、2.5mg、5 mg 又は 10mg のピモベンダンから成り、かつさらにラクトース、トウモロコ

50

シデンブ、クロスカルメロース(croscarmellose)-ナトリウム、クエン酸(好ましくは1gの該固形製剤当たり50mgの量で)、人工ビーフフレーバー、ポリビドン、コロイド状無水シリカ及びステアリン酸マグネシウムから成ることを特徴とする錠剤である。

【0004】

さらに、本発明は、以下の工程を含むか又は以下の工程から成る、固形製剤製造のための流動層造粒法に関する：

a) ピモベンダンと上述したような結合剤の水溶液を、1種又は数種の担体及び/又は賦形剤、フレーバー及び無水クエン酸を含む固形担体層上に噴霧する工程及び

b) a) の混合物を乾燥させる工程及び

c) b) の混合物を篩いにかけて脱凝集する工程及び

d) c) の混合物に流動調節剤を添加する工程及び

e) d) の混合物に潤沢剤を添加する工程及び

f) e) の混合物を顆粒の均一性のためブレンドして最終顆粒を得る工程及び/又は

g) f) の最終顆粒を圧縮して固形製剤にする工程。

固形製剤が顆粒剤の場合、工程g)は省かれる。固形製剤が錠剤の場合、工程g)が行われる。

【0005】

さらに、本発明は、強心性、降圧性及び抗血栓性物質が治療利益を有する疾患の予防及び/又は治療方法であって、該治療が必要な哺乳動物に、治療的に有効な量の上述した本発明の固形製剤を投与することを含む方法に関する。

うっ血性心不全の予防及び/又は治療方法であって、該治療が必要な哺乳動物に、治療的に有効な量の上述した本発明の固形製剤を投与することを含む方法が好ましい。最も好ましくは、本方法は、上述したとおりの本発明の錠剤を投与することを含む。

さらに、本発明は、うっ血性心不全の予防及び/又は治療用薬物の製造方法であって、本発明の固形製剤を使用することを特徴とする方法に関する。好ましくは、本発明は、うっ血性心不全の予防及び/又は治療用薬物の製造方法であって、1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのピモベンダンを含み、好ましくは1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのピモベンダンから成り、かつさらにラクトース、トウモロコシデンブ、クロスカルメロース-ナトリウム、50mg/gのクエン酸、人工ビーフフレーバー、ポリビドン、コロイド状無水シリカ及びステアリン酸マグネシウムから成る錠剤を使用することを特徴とする方法に関する。

【0006】

〔発明の詳細な説明〕

本発明の実施態様を述べる前に、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数表現“1(a、an)”、及び“その(the)”は、該文脈が明白に特定しない限り、複数の言及を包含することに留意しなければならない。従って、例えば、“1錠剤”という言及は複数の該錠剤を包含し、“担体(carrier)”は、1種又は2種以上の担体及び当業者に既知のその等価物を指す、などである。特に定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術用語及び科学用語は、この発明が属する技術の当業者が一般的に解釈するのと同じ意味を有する。すべての与えられる範囲及び値は、特に指定せず、或いは当業者によって別に考えられない限り、1～5%まで変化しうる。従って、本明細書では用語“約”を省いた。本明細書で述べたのと同様又は等価ないずれの方法及び材料も本発明の実施又は試験で利用できるが、ここでは好ましい方法、装置及び材料について述べる。本明細書で言及するすべての刊行物は、該刊行物で報告されている、本発明と関連して使用しうる物質、賦形剤、担体、及び方法論を記述かつ開示する目的のため引用により完全に本明細書に含まれるものとする。該開示の日付が前であるため、先行発明によって本発明に権利を与えないことを承認するものと解釈すべきでない。

【0007】

本明細書及び請求項で特徴づけされる実施態様によって、上記技術的問題に対する解決が達成される。

当技術における困難を克服するため、ある方法を発明した。この新規な流動層造粒法の

10

20

30

40

50

発明のみが、本発明の自発的に受け入れられる固形製剤の調製を可能にした。本発明の方法により、自発的に受け入れられ、長期間安定で、大規模生産可能な、均質に分散した、高速放出性固形製剤を調製することができた。大きいサイズにかかわらず、ピモベンダンが均質に分散している。小動物に適したフレーバーを含む該固形製剤は、驚くべきことに、該製剤が多価酸を含むことを許容し、なおかつ70%を超える嗜好率を有し、多くの場合90%を超える嗜好率を有する。従って、本発明の固形製剤は、動物に強制して与えなければならないような治療用途で前進した主要ステップである。

【0008】

第1の重要な実施態様では、本発明はピモベンダン又はその医薬的に許容しうる塩（例えば、EP 008 391 B1又はEP 439 030 B1（両者は引用により完全に本明細書に含まれるものとする）を参照されたい）を含む固形製剤に関する。前記ピモベンダン又はその医薬的に許容しうる塩は、クエン酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸又は前記いずれかの多価酸の無水物の群から選択される多過酸と、小動物に受け入れられるフレーバーとに均質に分散している。本発明の該フレーバーは、好ましくは人工ビーフフレーバー、人工チキンフレーバー、ポーク肝臓エキス、人工ミートフレーバー、ハチミツフレーバー等から選択される。前記フレーバーは、多価酸の味を隠すのみならず、ピモベンダンの味をも隠す。

好ましくは、本発明の固形製剤は錠剤又は顆粒製剤である。本発明の顆粒製剤はさらに詳細に後述される。さらに好ましくは、本固形製剤は咀嚼できる。

【0009】

本発明は、好ましくはさらに1種又は数種の医薬的に許容しうる賦形剤を含む本発明の固形製剤にも関する。本発明の賦形剤は、好ましくは希釈剤、崩壊剤、担体、結合剤、流動調節剤、潤沢剤及び溶剤から成る群より選択される。当業者に知られ、また本発明の固形製剤に適することが分かっているいずれの他の賦形剤も本発明の固形製剤に含めうる。Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy (2000). 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, USも参照されたい。さらに好ましくは、前記賦形剤は、群ラクトース、デンプン、セルロース、微結晶性セルロース及びセルロース誘導体、例えばメチルセルロース等から選択される担体/崩壊剤である。当業者に知られ、また本発明の固形製剤に適することが分かっているいずれの他の担体も本発明の固形製剤に含めうる。Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy (2000). 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, USも参照されたい。

【0010】

本発明の1種又は数種の結合剤は、好ましくはポリビドン（ポビドンの同義語として使用される）、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシメチルセルロース、デンプン、ゼラチン等から成る群より選択される。当業者に知られ、また本発明の固形製剤に適することが分かっているいずれの他の結合剤も本発明の固形製剤に含めうる。Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy (同所)も参照されたい。

本発明の固形製剤は、シリカ、好ましくはコロイド状無水シリカ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、タルク等から成る群より選択される1種又は数種の流動調節剤をも含みうる。当業者に知られ、また本発明の固形製剤に適することが分かっているいずれの他の流動調節剤も本発明の固形製剤に含めうる。Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy (同所)も参照されたい。

本発明の固形製剤は、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウムデンプングリコレート、アルファ化デンプン、架橋ポリビニルピロリドン等から成る群より選択される1種又は数種の崩壊剤をも含みうる。当業者に知られ、また本発明の固形製剤に適することが分かっているいずれの他の崩壊剤も本発明の固形製剤に含めうる。Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy (同所)も参照されたい。

本発明の固形製剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ペヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、ステアリン酸、タルク等から成る群より選択され

10

20

30

40

50

る１種又は数種の潤沢剤をも含む。当業者に知られ、また本発明の固形製剤に適することが分かっているいずれの他の潤沢剤も本発明の固形製剤に含めうる。Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy (同所)も参照されたい。

【 0 0 1 1 】

本発明は、好ましくは担体がデンプン及びラクトースであることを特徴とする本発明の固形製剤にも関する。本発明は、好ましくは前記ラクトースが200 μ mより大きいサイズの粗い粒子から成ることを特徴とする本発明の固形製剤にも関する。当業者は、本発明の担体にも好適な他のタイプのラクトース、例えば200 μ m以下のサイズの微細ラクトース又は噴霧乾燥ラクトースを知っている。200 μ mより大きいサイズの粗い粒子から成るラクトースが好ましい。

10

本発明は、好ましくはデンプン又は種々のデンプンが天然のデンプン、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン、デンプン粉末、デンプン顆粒、化学的に改変したデンプン及び膨潤性の物理的に改変したデンプンから成る群より選択されることを特徴とする本発明の固形製剤にも関する。

本発明は、好ましくはデンプンがトウモロコシデンプンであることを特徴とする本発明の固形製剤にも関する。

本発明は、好ましくは0.5～20mgのピモベンダンを含む本発明の固形製剤にも関する。さらに好ましい固形製剤は1～10mgのピモベンダンを含む。なおさらに好ましい固形製剤は1.25～5mgのピモベンダンを含む。最も好ましい固形製剤は、1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのピモベンダンを含む。

20

本発明は、好ましくは無水クエン酸に対するピモベンダンの含量が1：10～1：40、好ましくは1：20であることを特徴とする本発明の固形製剤にも関する。

本発明は、好ましくは固形製剤全体の重量が250～3000mgの範囲、さらに好ましくは500mg～2000mgの重量範囲、最も好ましくは500mg～1000mg又は2000mgの重量であることを特徴とする本発明の固形製剤にも関する。

【 0 0 1 2 】

本発明は、好ましくは以下の工程を含み、或いは以下の工程から成る流動層造粒法で製造されることを特徴とする本発明の固形製剤にも関する：

a) ピモベンダンと上述したような結合剤の水溶液を、上記定義どおりの１種又は数種の担体及び／又は賦形剤、フレーバー及び無水クエン酸を含む固形担体層上に噴霧する工程及び

30

b) a) の混合物を乾燥させる工程及び

c) b) の混合物を篩いにかけて脱凝集する工程及び

d) c) の混合物に流動調節剤を添加する工程及び

e) d) の混合物に潤沢剤を添加する工程及び

f) e) の混合物を顆粒の均一性のためブレンドして最終顆粒を得る工程及び／又は

g) f) の最終顆粒を圧縮して固形製剤にする工程。

固形製剤が顆粒剤の場合、工程g)は省かれる。固形製剤が錠剤の場合、工程g)が行われる。

【 0 0 1 3 】

40

本発明は、好ましくは以下の工程を含み、或いは以下の工程から成る流動層造粒法で製造されることを特徴とする本発明の固形製剤にも関する：

a) ピモベンダンとポビドンの水溶液を、ラクトース、デンプン、フレーバー及び無水クエン酸を含む固形担体層上に噴霧する工程及び

b) a) の混合物を乾燥させる工程及び

c) b) の混合物を篩いにかけて脱凝集する工程及び

d) c) の混合物に流動調節剤を添加する工程及び

e) d) の混合物に潤沢剤を添加する工程及び

f) e) の混合物を顆粒の均一性のためブレンドして最終顆粒を得る工程及び／又は

g) f) の最終顆粒を圧縮して固形製剤にする工程。

50

固形製剤が顆粒剤の場合、工程 g) は省かれる。固形製剤が錠剤の場合、工程 g) が行われる。

【 0 0 1 4 】

本発明は、好ましくは上記方法で得られる顆粒製剤に関し、この顆粒製剤を顆粒形態で投与することもでき、或いは最終顆粒を圧縮して錠剤とした後、錠剤として投与することもできる。従って、本発明の固形製剤は、好ましくは顆粒剤（又は複数の該顆粒剤）又は錠剤である。食物と混合して、或いは直接動物に、例えばボウルに入れて顆粒剤の投与を行うことができる。顆粒形態で与えると、動物の体重に応じた個々の用量のピモベンダンを投与することができる。

本発明の錠剤は驚くべき利点を有する。その溶解プロファイルがピモベンダンの即時放出を確実にしている。驚くべきことに、上述したように最終顆粒を圧縮しているのに、その溶解特性の低減が観察されないことを実証できた。ピモベンダンの即時放出プロファイルを保証することによって、投与すべき薬物の量を可能な限り低く維持することができ、ひいては特に長期治療のための安全プロファイルを改善することができる。

さらに、錠剤の投薬精度が優れる。これは、この発明の製造方法によれば、ピモベンダン含量の優れた均一性が達成されるという事実のためである。さらに、錠剤を半分に割って2つにできるので、1錠の半量を投与することができる。現存するゼラチンカプセル剤に比し、動物と動物所有者の両方の投薬精度とコンプライアンスが保証される。本薬物は長期治療のために投与されるので、このことはさらに重要である。

【 0 0 1 5 】

また、錠剤の嗜好性が優れる。この発明の錠剤が与えられるイヌの90%より多くは、ボウルに与えられた本錠剤だけを自発的に受け入れる。現存するゼラチンカプセル剤に比し、動物と動物所有者の両方のコンプライアンスが有意に改善される。本薬物は長期治療のために投与されるので、このことはさらに重要である。

本発明は、好ましくは25 から60%の相対湿度で少なくとも18カ月間安定であることを特徴とする本発明の錠剤にも関する。実施例では、ピモベンダンの分解、錠剤の溶解、乾燥減量、硬度及び崩壊についての試験パラメーター分析を開示する。本発明の錠剤は、ピモベンダンの分解、溶解、乾燥減量、硬度及び崩壊について規格限界内である。

本発明の錠剤に適した包装材料は、限定するものではないが、アルミニウム/アルミニウムブリスター、PVC/PVDCブリスター、及びHDPE（高密度ポリエチレンボトル）から選択される。

本発明は、好ましくは形状が長方形(oblong)である。このような錠剤では、圧縮強度、崩壊、重量の均一性及び含量均一性のような特性がヨーロッパ薬局方 (ISBN/ISSN 92-871-5106-7 of 4th Edition 2004, Vol. 4.8, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>) 及び米国薬局方 (<http://www.usp.org>; 印刷: USP-NF, カタログ番号2270001) の要求を満たす。

【 0 0 1 6 】

本発明は好ましくは固形製剤、最も好ましくは錠剤に関し、該固形製剤又は錠剤は0.5 ~ 20mgのピモベンダン、好ましくは1.25mg、2.5mg、5 mg又は10mgのピモベンダンを含み、かつさらに、ラクトース（該固形製剤/錠剤の乾燥質量に対して35 ~ 50質量% (w/w)）、トウモロコシデンプン（25 ~ 50% w/w）、クロスカルメロース-ナトリウム（1 ~ 5 %）、クエン酸（2.5 ~ 10% w/w）、人工ピープフレーバー（5 ~ 30% w/w）、ポリビドン（1 ~ 5 % w/w）、コロイド状無水シリカ（0.1 ~ 1、好ましくは0.1 ~ 0.5% w/w）及びステアリン酸マグネシウム（0.25 ~ 1.5% w/w）を含み、好ましくは前記成分から成ることを特徴とする。ここで、ピモベンダンの質量%は好ましくは約0.25% (w/w)を含み、かつピモベンダンを含む該固形製剤の全成分の質量%の合計は100% (w/w)である。当業者は、このような固形製剤、好ましくは錠剤を調製することができる。従って、当業者には、ラクトースの量が32.625% (w/w)の場合、0.25% (w/w)のピモベンダン、最高32.625% (w/w)のトウモロコシデンプン、4 % (w/w)のクロスカルメロース-ナトリウム、5 % (w/w)のクエン酸

10

20

30

40

50

、20% (w/w)の人工ビーフフレーバー、4% (w/w)のポリビドン、コロイド状の0.5% (w/w)の無水シリカ、1% (w/w)のステアリン酸マグネシウムを添加できることが分かる。さらに、当業者には、人工ビーフフレーバーの量を例えば最小5% (w/w)に減らすと決めた場合、ラクトースの量を例えば47.265% (w/w)に増やせることが分かる。本発明は、約0.25% (w/w)のピモペンダンと、固形製剤、好ましくは錠剤の上記他のいずれかの成分とを個々の製剤成分の質量の合計が100%になるように含む固形製剤、好ましくは錠剤にも関する。

【0017】

本発明は、好ましくは総重量400mgの固形製剤、好ましくは錠剤毎に、1mgのピモペンダン、100~200mgのラクトース、100~200mgのトウモロコシデンプン、4~20mgのクロスカルメロース-ナトリウム、10~40mgの無水クエン酸、20~120mgの人工ビーフフレーバー、4~20mgのポリビドン、0.4~4mgのコロイド状無水シリカ、及び1~6mgのステアリン酸マグネシウムを含み、好ましくは前記成分から成る固形製剤、好ましくは錠剤にも関する。本発明のさらなる実施態様によれば、本固形製剤、好ましくは錠剤は総重量400mgの固形製剤/錠剤毎に、1mgのピモペンダン、120~180mgのラクトース、120~180mgのトウモロコシデンプン、8~18mgのクロスカルメロース-ナトリウム、15~30mgの無水クエン酸、40~100mgの人工ビーフフレーバー、8~18mgのポリビドン、0.5~2mgのコロイド状無水シリカ、及び2~5mgのステアリン酸マグネシウムを含み、好ましくは前記成分から成る。例えば、本発明は、総重量400mg毎に以下の成分を含む固形製剤に関する：1mgのピモペンダン、20mgの無水クエン酸、130.5mgのラクトース、130.5mgのトウモロコシデンプン、16mgのポリビドン、16mgのクロスカルメロース-ナトリウム、80mgの人工ビーフフレーバー、4mgのステアリン酸マグネシウム、及び2mgのコロイド状無水シリカ。当業者は、このような固形製剤/錠剤を調製することができる。当業者には、各1mgのピモペンダンに対する固形製剤/錠剤の総重量が400mgである上記範囲内の固形製剤/錠剤の各成分の量を変えられることも分かるだろう。例えば、約1mgのピモペンダンを含む総重量400mgの各固形製剤、好ましくは錠剤についてラクトースの量は、100、101、102、...108、109、110等；111、112、...118、119、120等；121、122、...128、129、130等；131、132、...138、139、140等；141、142、...148、149、150等；151、152、...158、159、160等；161、162、...168、169、170等；171、172、...178、179、180等；181、182、...188、189、190等；191、192、...198、199、200mgでよい。同様に、約1mgのピモペンダンを含む総重量400mgの各固形製剤、好ましくは錠剤についてトウモロコシデンプンの量は、100、101、102、...108、109、110等；111、112、...118、119、120等；121、122、...128、129、130等；131、132、...138、139、140等；141、142、...148、149、150等；151、152、...158、159、160等；161、162、...168、169、170等；171、172、...178、179、180等；181、182、...188、189、190等；191、192、...198、199、200mgでよい。さらに、約1mgのピモペンダンを含む総重量400mgの各固形製剤、好ましくは錠剤について無水クエン酸の量は、10、11、12、...18、19、20等；21、22、...28、29、30等；31、32、...38、39、40mgでよい。さらに、約1mgのピモペンダンを含む総重量400mgの各固形製剤、好ましくは錠剤について人工ビーフフレーバーの量は、20、21、22、...28、29、30等；31、32、...38、39、40等；41、42、...48、49、50等；51、52、...58、59、60等；61、62、...68、69、70等；71、72、...78、79、80等；81、82、83、...88、89、90等；91、92、...98、99、100等；101、102、...108、109、110等；111、112、...118、119、120mgでよい。さらに、約1mgのピモペンダンを含む総重量400mgの各固形製剤、好ましくは錠剤についてポリビドンの量は、4、5、6、...8、9、10等；11、12、...18、19、20mgでよい。さらに、約1mgのピモペンダンを含む総重量400mgの各固形製剤、好ましくは錠剤についてクロスカルメロース-ナトリウムの量は、4、5、6、...8、9、10等；11、12、...18、19、20mgでよい。さらに、約1mgのピモペンダンを含む総重量400mgの各固形製剤、好ましくは錠剤についてステアリン酸マグネシウムの量は、1.0、1.1、1.2、...1.8、1.9、2.0等；2.1、2.2、...2.8、2.9、3.0等；3.1、3.2、...3.8、3.9、4.0等；4.1、4.2、...4.8、4.9、5.0等；5.1、5.2、...5.8、5.9、6.0mgでよい。さらに、約1mgのピモペンダンを含む総重量400mgの各固形製剤、好ましくは錠剤

しくは錠剤についてコロイド状無水シリカの量は、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、...1.8、1.9、2.0等；2.1、2.2、...2.8、2.9、3.0等；3.1、3.2、...3.8、3.9、4.0mgでよい。当業者は、このような本発明のいずれの固形製剤も好ましくは錠剤として調製することができる。

【0018】

別の重要な実施態様では、本発明は、以下の工程を含む、好ましくは以下の工程から成る流動層造粒法に関する：

a) ピモベンダンと上述したような結合剤の水溶液を、上記定義どおりの1種又は数種の担体及び/又は賦形剤、フレーバー及び無水クエン酸を含む固形担体層上に噴霧する工程及び

10

b) a) の混合物を乾燥させる工程及び

c) b) の混合物を篩いにかけて脱凝集する工程及び

d) c) の混合物に流動調節剤を添加する工程及び

e) d) の混合物に潤沢剤を添加する工程及び

f) e) の混合物を顆粒の均一性のためブレンドして最終顆粒を得る工程及び/又は

g) f) の最終顆粒を圧縮して固形製剤にする工程。

固形製剤が顆粒剤の場合、工程g)は省かれる。固形製剤が錠剤の場合、工程g)が行われる。

【0019】

本発明は、好ましくは以下の工程を含み、好ましくは以下の工程から成る流動層造粒法に関する：

20

a) ピモベンダンとポリビドンの水溶液を、ラクトース、デンプン、フレーバー及び無水クエン酸を含む固形支持体上に噴霧する工程及び

b) a) の混合物を乾燥させる工程及び

c) b) の混合物を篩いにかけて脱凝集する工程及び

d) c) の混合物に流動調節剤を添加する工程及び

e) d) の混合物に潤沢剤を添加する工程及び

f) e) の混合物を顆粒の均一性のためブレンドして最終顆粒を得る工程及び/又は

g) f) の最終顆粒を錠剤にする工程。

固形製剤が顆粒剤の場合、工程g)は省かれる。固形製剤が錠剤の場合、工程g)が行われる。

30

【0020】

別の実施態様は、強心性、降圧性及び抗血栓性物質が治療利益を有する疾患の予防及び/又は治療方法であって、該治療が必要な哺乳動物に、治療的に有効な量の上述したとおりの本発明の固形製剤を投与することを含む方法である。うっ血性心不全の予防及び/又は治療方法であって、該治療が必要な哺乳動物に、治療的に有効な量の上述したとおりの本発明の固形製剤を投与することを含む方法が好ましい。最も好ましくは、この方法は、本発明の錠剤を投与することを含む方法であって、前記錠剤が、1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのピモベンダンを含み、好ましくは1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのピモベンダンから成り、かつさらに、ラクトース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロース-ナトリウム、クエン酸（好ましくは50mg/gの量で）、人工ビーフフレーバー、ポリビドン、コロイド状無水シリカ及びステアリン酸マグネシウムを含み、好ましくはラクトース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロース-ナトリウム、クエン酸（好ましくは50mg/gの量で）、人工ビーフフレーバー、ポリビドン、コロイド状無水シリカ及びステアリン酸マグネシウムから成ることを特徴とする。好ましくは、該治療は、本発明の固形製剤を経口投与することによる。

40

本発明の哺乳動物は、好ましくはイヌ、ネコ及びげっ歯類、例えばウサギから成る群より選択される哺乳動物である。

【0021】

さらに、本発明は、うっ血性心不全の予防及び/又は治療用薬物の製造方法であって、

50

本発明の固形製剤を使用することを特徴とする方法に関する。好ましくは、本発明は、うっ血性心不全の予防及び／又は治療用薬物の製造方法であって、1.25mg、2.5mg、5 mg又は10mgのピモベンダンから成り、かつさらにラクトース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロース-ナトリウム、50mg/gのクエン酸、人工ビーフレーバー、ポリビドン、コロイド状無水シリカ及びステアリン酸マグネシウムから成る錠剤を使用することを特徴とする方法に関する。

さらに、本発明は、本明細書で述べた本発明の固形製剤、好ましくは錠剤と、うっ血性心不全の予防及び／又は治療のため、該予防又は治療が必要な哺乳動物、好ましくはイヌ、ネコ又はげっ歯類に前記固形製剤、好ましくは錠剤を好ましくは経口で使用できるという情報を含むパッケージリーフレット又は使用説明書とを含むキットに関する。

10

【 0 0 2 2 】

〔 実施例 〕

以下の実施例は本発明をさらに説明するために役立つが、本出願で開示される本発明の範囲を限定するものと解釈すべきでない。

実施例 1：組成物

組成物 A

成分	mg/錠 1.25 mg 咀嚼錠	mg/錠 2.5 mg 咀嚼錠	mg/錠 5.0 mg 咀嚼錠	揮発性 成分	kg/ バッチ
(01) ピモベンダン	1.250	2.500	5.000		0.175
(02) 無水クエン酸 ＜ 200 μ m	25.000	50.000	100.000		3.500
(03) デンプン	163.125	326.250	652.500		22.8375
(04) ラクトース、粗粒	163.125	326.250	652.500		22.8375
(05) ポリビドン	20.000	40.000	80.000		2.800
(06) クロスカルメロース ナトリウム	20.000	40.000	80.000		2.800
(07) 人工粉末 ビーフレーバー	100.000	200.000	400.000		14.000
(08) シリカ、コロイド状 無水物	2.500	5.000	10.000		0.350
(09) ステアリン酸マグネ シウム	5.000	10.000	20.000		0.700
(10) 純水				+	
	500.000	1000.000	2000.000	—	70.000

20

30

40

【 0 0 2 3 】

組成物 B

成分	mg/錠 1.25mg 咀嚼錠	mg/錠 2.5mg 咀嚼錠	mg/錠 5.0mg 咀嚼錠	揮発性 成分	kg/ パッチ
ピモベンダン	1.250	2.500	5.000		0.175
無水クエン酸 ＜ 200 μ m	25.000	50.000	100.000		3.500
デンプン	163.125	326.250	652.500		22.8375
ラクトース、粗粒	238.125	476.250	952.500		22.8375
ポリビドン	20.000	40.000	80.000		2.800
クロスカルメロースナトリウム	20.000	40.000	80.000		2.800
ミートフレーバー	25.000	50.000	100.000		14.000
シリカ、コロイド状無水物	2.500	5.000	10.000		0.350
ステアリン酸マグネシウム	5.000	10.000	20.000		0.700
純水				+	
	500.000	1000.000	2000.000	-	70.000

10

20

【 0 0 2 4 】

実施例 2 : 原材料

(01) ピモベンダン

機能 : 活性成分

(02) 無水クエン酸 ＜ 200 μ m

機能 : 希釈剤、崩壊剤

(03) デンプン

機能 : 担体、崩壊剤

(04) ラクトース、粗粒

機能 : 担体、崩壊剤

(05) ポビドン

機能 : 結合剤

(06) クロスカルメロースナトリウム

機能 : 崩壊剤

(07) 人工粉末ビーフフレーバー

機能 : フレーバー

(08) シリカ、コロイド状無水物

機能 : 流動調節剤、崩壊剤

(09) ステアリン酸マグネシウム

機能 : 潤沢剤

(10) 純水

機能 : 溶剤

30

40

【 0 0 2 5 】

実施例 3 : 製品明細

外観 : 茶色がかった長方形の錠剤、分割線つき。

	錠剤	錠剤	錠剤
重量	500mg	1000mg	2000mg
長さ	約19.0mm	約24.0mm	約25.0mm
幅	約7.0mm	約7.5mm	約15.0mm
厚さ	約4.2mm	約5.6mm	約6.0mm

10

【 0 0 2 6 】

実施例 4 : 製造方法

1 バッチ = 140000錠 (1.25mg薬用量)

1 バッチ = 70000錠 (2.50mg薬用量)

1 バッチ = 35000錠 (5.00mg薬用量)

1 . 造粒

以下の成分を予備篩い分け後、適切な造粒機に移す：

(01) デンプン (例えば18メッシュ篩い)	22.8375 kg
(02) ラクトース (例えば18メッシュ篩い)	22.8375 kg
(03) 無水クエン酸 (例えば18メッシュ篩い)	3.500 kg
(04) クロスカルメロースナトリウム (例えば18メッシュ篩い)	2.800 kg
(05) 人工ピープフレーター (例えば45メッシュ篩い)	14.000 kg
(05) ポビドン (噴霧溶液)	2.800 kg
(06) UDCG 115 BS (噴霧液)	0.175 kg

20

造粒機内で予混合して造粒する

68.950 kg

ポビドンの噴霧溶液用及びピモペンダンの分散用溶剤として純水 (例えば16.8kg、範囲：12.0～18.0kg)を使用する。

30

2 . 篩い分け

予混合物 (1 .) を篩いにかける

68.950 kg
68.950 kg

3 . 最終混合

以下の成分を加える。

(07) シリカ、コロイド状無水物 (例えば25メッシュ篩い)	0.350 kg
(08) ステアリン酸マグネシウム (例えば25メッシュ篩い)	0.700 kg

回転ミキサーで、篩いにかけた予混合物 (2 .)

と上記二成分を混合する。

70.000 kg

40

4 . 圧縮

ロータリープレスを用いて最終混合物 (3 .)

を圧縮して500mg、1000mg、2000mgの錠剤にする。

70.000 kg

70.000 kg

5 . 包装

錠剤を適切な容器に移す。

例えば、適切な機械で錠剤をブリスター包装することによって錠剤を包装することができる。

【 0 0 2 7 】

実施例 5 : プロセス制御

50

1. 顆粒

1.1 外観：茶色がかった白い斑点のある顆粒

1.2 乾燥減量：乾燥減量を定量する

例えば、HR73；3g/105 /5分

目標：約3.0%

許容限界：5.0%未満

2. 錠剤

2.1 外観：茶色がかった白い斑点のある長方形の錠剤（分割線つき）

2.2 重量の均一性：

1) 1.25mg咀嚼錠の平均重量：475～525mg

2) 2.5mg咀嚼錠の平均重量：950～1050mg

3) 5mg咀嚼錠の平均重量：1900～2100mg

2.3 硬度：硬度を定量する

1) 1.25mg 目標：140 N

許容：60～250 N

2) 2.5mg 目標：160 N

許容：60～250N

3) 5.0mg 目標：190 N

許容：60～300 N

2.4 崩壊時間：USP/EPに準拠して崩壊時間を定量する

許容限界：37 の水で15分（ディスクあり）

10

20

【0028】

実施例6：嗜好性の研究

ピモベンダン含有錠剤の嗜好性を調べるための研究を行った。4日間、自発的な摂取のため、20又は10匹のイヌに二製品をそれぞれ与えた。例えば、活性成分量が5mg/500mgの以下の製剤を調べた。

【0029】

Ch. 010122（人工ビーフフレーバーを10%含む錠剤）		Ch. 010123（人工ビーフフレーバーを10%含む錠剤）	
ピモベンダン(UD-CG 11 5 BS)	5 mg	ピモベンダン(UD-CG 115 BS)	5 mg
ラクトース	85.5 mg	ラクトース	55.5 mg
トウモロコシデンプン	199.5 mg	トウモロコシデンプン	129.5 mg
クロスカルメロース-ナトリウム	20 mg	クロスカルメロース-ナトリウム	20 mg
クエン酸	100 mg	クエン酸	100 mg
人工ビーフフレーバー	50 mg	人工ビーフフレーバー	150 mg
ポリビドン	25 mg	ポリビドン	25 mg
Macrogol 6000	15 mg	Macrogol 6000	15 mg
	総量：500 mg		総量：500 mg

30

40

【0030】

造粒形式が同じ製剤と競合させたCh. 010123の場合、40回の可能な機会（すなわち、10日間10匹のイヌに与えた場合）のうち36回で自発的な摂取が観察された。これは90.0%の受け入れ率に匹敵する。

30%のフレーバーと等量の造粒形式の製剤と競合させたCh. 010222の場合、40回の可能な機会のうち31回で自発的な摂取が観察された。これは77.5%の受け入れ率に匹敵する。

【0031】

実施例7：溶解プロフィール

50

この発明の錠剤の代表的な溶解プロファイルの例は図 3 に開示したとおりである。

溶解プロファイル、ピモベンダン1.25MG錠剤（平均値の95%信頼区間を示す）

USP装置 2 (パドル)、回転速度75 rpm、緩衝液pH 4.0、HDPEボトル内で40 / 75%にて
1 カ月及び 6 カ月貯蔵した錠剤の溶解プロファイルの比較（バッチ番号PB020049）

この発明の錠剤の代表的な溶解プロファイルの例は図 4 に開示したとおりである。

溶解プロファイル、ピモベンダン1.25MG錠剤（平均値の95%信頼区間を示す）

USP装置 2 (パドル)、回転速度75 rpm、緩衝液pH 4.0、開いたガラスビン内で25 / 60
%にて12日貯蔵した錠剤の溶解プロファイルの比較（バッチ番号PB010080）

【 0 0 3 2 】

溶解プロファイル、ピモベンダン1.25MG錠剤（製造変量：種々の圧縮力）

10

バッチ番号	時間(分)	%溶解、平均(n = 6) 錠剤硬度			
		70 N	105 N	135 N	157 N
020102	10	82	82	81	84
	20	98	97	97	98
	30	101	99	100	100
	45	101	101	102	102

【 0 0 3 3 】

この発明の錠剤の代表的な溶解プロファイルの例は図 5 に開示したとおりである。

20

溶解プロファイル、ピモベンダン2.5MG錠剤（平均値の95%信頼区間を示す）

USP装置 2 (パドル)、回転速度75 rpm、緩衝液pH 4.0、ALU-ALUプリスター内で40 / 75
%にて3 カ月及び 6 カ月貯蔵した錠剤の溶解プロファイルの比較（バッチ番号PB010076）

この発明の錠剤の代表的な溶解プロファイルの例は図 6 に開示したとおりである。

溶解プロファイル、ピモベンダン5.0MG錠剤（平均値の95%信頼区間を示す）

USP装置 2 (パドル)、回転速度75 rpm、緩衝液pH 4.0、HDPEボトル内で40 / 75%にて
6 カ月貯蔵した錠剤の溶解プロファイルの比較（バッチ番号PB020059）

この発明の錠剤の代表的な溶解プロファイルの例は図 7 に開示したとおりである。

溶解プロファイル、ピモベンダン5.0MG錠剤（平均値の95%信頼区間を示す）

USP装置 2 (パドル)、回転速度75 rpm、緩衝液pH 4.0（製造変量：種々の圧縮力）

30

【 0 0 3 4 】

バッチ番号020205

バッチ番号	時間(分)	%溶解、平均(n = 6) 錠剤硬度			
		117 N	150 N	186 N	222 N
020205	10	56	56	56	56
	20	76	75	76	76
	30	79	79	80	80
	45	80	80	81	81

40

【 0 0 3 5 】

安定性研究で用いたピモベンダン咀嚼錠バッチの分析結果

錠剤 強度	バッチ番号	包装	t=30分で溶解した%、平均(n=6)			
			初期 値	6カ月 25°C/60 %	6カ月 30°C/70 %	6カ月 40°C/75 %
1.25 mg	PB020049	HDPEボトル	97	95	94	93
	PB020049	Alu-Aluブリスター		95	93	94
	PB020049	PVC/PVDCブリスター		94	93	93
	PB020050	HDPEボトル	94	92	93	91
	PB020050	Alu-Aluブリスター		92	92	91
	PB020050	PVC/PVDCブリスター		93	93	92
	PB020051	HDPEボトル	94	93	92	92
2.5 mg	PB020051	Alu-Aluブリスター		94	93	92
	PB020051	PVC/PVDCブリスター		93	93	91
	PB020052	HDPEボトル	98	n. d.	n. d.	93
	PB020052	Alu-Aluブリスター		n. d.	n. d.	94
	PB020052	PVC/PVDCブリスター		n. d.	n. d.	92
	PB020053	HDPEボトル	97	n. d.	n. d.	91
	PB020053	Alu-Aluブリスター		n. d.	n. d.	91
5.0 mg	PB020053	PVC/PVDCブリスター		n. d.	n. d.	91
	PB020054	HDPEボトル	97	n. d.	n. d.	91
	PB020054	Alu-Aluブリスター		n. d.	n. d.	92
	PB020054	PVC/PVDCブリスター		n. d.	n. d.	91
	PB020059	HDPEボトル	95	93	92	92
	PB020059	Alu-Aluブリスター		93	92	92
	PB020059	PVC/PVDCブリスター		92	92	91
	PB020060	HDPEボトル	92	91	90	89
	PB020060	Alu-Aluブリスター		91	91	90
	PB020060	PVC/PVDCブリスター		91	91	89
	PB020061	HDPEボトル	94	91	91	89
	PB020061	Alu-Aluブリスター		92	92	90
	PB020061	PVC/PVDCブリスター		91	91	89

n. d. = 測定せず

【 0 0 3 6 】

実施例 8 : 含量均一性

錠剤成形前の最終ブレンドと錠剤成形プロセスの両方からサンプルを取った。以下の結果はピモベンダン含量の均一性を実証する。

【 0 0 3 7 】

ブレンドの均一性

10

20

30

40

50

バッチ	分析[mg/g]	%目標
0007LP - A	2,37	94,8
0007LP - B	2,48	99,2
0007LP - C	2,43	97,2
0007LP - D	2,44	97,6
0007LP - E	2,47	98,8
0007LP - F	2,50	100,0
0007LP - G	2,49	99,6
0007LP - H	2,49	99,6
0007LP - I	2,50	100,0
0007LP - J	2,43	97,2
平均	2,46	98,4
0008LP - A	2,41	96,4
0008LP - B	2,48	99,2
0008LP - C	2,45	98,0
0008LP - D	2,45	98,0
0008LP - E	2,46	98,4
0008LP - F	2,43	97,2
0008LP - G	2,46	98,4
0008LP - H	2,44	97,6
0008LP - I	2,47	98,8
0008LP - J	2,50	100,0
平均	2,46	98,2

10

20

30

40

【 0 0 3 8 】

プロセスの均一性

バッチ	分析[mg/g]	%目標
PM020080 - 1	2,48	99,2
PM020080 - 2	2,52	100,8
PM020080 - 3	2,50	100,0
PM020080 - 4	2,52	100,8
PM020080 - 5	2,49	99,6
PM020080 - 6	2,52	100,8
平均	2,51	100,2
PM020081 - 1	2,45	98,0
PM020081 - 2	2,51	100,4
PM020081 - 3	2,48	99,2
PM020081 - 4	2,45	98,0
PM020081 - 5	2,47	98,8
PM020081 - 6	2,45	98,0
平均	2,47	98,7

【 0 0 3 9 】

実施例 9 : 分割錠の精度

この発明の錠剤は分割錠の含量均一性試験の一部だった。錠剤成形プロセスの最初、中間及び最後から10錠取り、半分に割った。ピモベンダン含量を定量した。

【 0 0 4 0 】

ピモベンダン5mg錠、バッチ番号0000251607				
	規格	開始	中間	最後
CU 最小 (mg)	$\geq 2,13$	2,44	2,43	2,41
CU 最大 (mg)	$\leq 2,87$	2,61	2,57	2,57
CU 平均 (mg)	2,25 ~ 2,62	2,52	2,51	2,50
RSD (%)	$\leq 6,0$	2,3	1,9	2,0

【 0 0 4 1 】

ピモベンダン1,25mg錠、バッチ番号0000251604				
	規格	開始	中間	最後
CU 最小 (mg)	$\geq 0,532$	0,577	0,590	0,582
CU 最大 (mg)	$\leq 0,718$	0,664	0,650	0,645
CU 平均 (mg)	0,563 ~ 0,656	0,621	0,621	0,616
RSD (%)	$\leq 6,0$	5,4	3,4	3,6

10

【 0 0 4 2 】

実施例10：24カ月後の安定性データ(溶解 / ピモベンダンの分析 / ピモベンダンの分解)

製品：ピモベンダン咀嚼錠 1.25mg				
		バッチ番号：PB020049		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリスター (m)
溶解	25℃/60℃	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 24カ月 96-99/97	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 24カ月 96-99/97	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 24カ月 92-96/94
	30℃/70℃	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 24カ月 96-97/97	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 24カ月 96-98/97	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 24カ月 95-99/97
	40℃/75℃	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 6カ月 92-94/93	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 6カ月 91-94/93	0カ月 95(最小)-102(最大)/97(平均); 6カ月 92-95/94
		バッチ番号：PB020049		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリスター (m)
ピモベンダンの分析	25℃/60℃	0カ月 1.251; 24カ月 1.233	0カ月 1.251; 24カ月 1.236	0カ月 1.251; 24カ月 1.237
	30℃/70℃	0カ月 1.251; 24カ月 1.229	0カ月 1.251; 24カ月 1.242	0カ月 1.251; 24カ月 1.236
	40℃/75℃	0カ月 1.251; 6カ月 1.221	0カ月 1.251; 6カ月 1.214	0カ月 1.251; 6カ月 1.231
		バッチ番号：PB020049		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリスター (m)
ピモベンダンの分解	25℃/60℃	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10
	30℃/7℃	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 24カ月 1)<0.10; 2)0.10; 3)<0.10; 4)0.10	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 24カ月 1)0.35; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.35	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/75℃	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 6カ月 1)0.10; 2)0.11; 3)<0.10; 4)0.21	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 6カ月 1)0.55; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.55	0カ月 1)<0.10 (K 2006a); 2)<0.10 (DU-CG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 6カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10

10

20

30

40

製品：ピモベンダン咀嚼錠 1.25mg				
		バッチ番号：PB020050		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリスター (m)
溶解	25℃/60℃	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 24カ月 96-104/99	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 24カ月 84-101/95	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 24カ月 92-96/94
	30℃/70℃	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 24カ月 94-102/97	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 24カ月 93-102/97	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 24カ月 97-105/99
	40℃/75℃	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 6カ月 91-92/91	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 6カ月 91-93/92	0カ月 91(最小)-96(最大)/94(平均); 6カ月 91-92/91
		バッチ番号：PB020050		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリスター (m)
ピモベンダンの分析	25℃/60℃	0カ月 1.231; 24カ月 1.224	0カ月 1.231; 24カ月 1.201	0カ月 1.231; 24カ月 1.228
	30℃/70℃	0カ月 1.231; 24カ月 1.213	0カ月 1.231; 24カ月 1.217	0カ月 1.231; 24カ月 1.230
	40℃/75℃	0カ月 1.231; 6カ月 1.205	0カ月 1.231; 6カ月 1.202	0カ月 1.231; 6カ月 1.215
		バッチ番号：PB020050		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリスター (m)
ピモベンダンの分解	25℃/60℃	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10
	30℃/70℃	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)0.37; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.37	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/75℃	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 6カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 6カ月 1)0.58; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.58	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 6カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10

10

20

30

40

製品：ピモベンダン咀嚼錠 1.25mg				
		バッチ番号：PB020051		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリスター (m)
溶解	25°C/ 60°C	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 24カ月 92-100/96	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 24カ月 94-101/97	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 24カ月 91-100/95
	30°C/ 70°C	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 24カ月 92-99/96	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 24カ月 95-98/97	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 24カ月 92-100/97
	40°C/ 75°C	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 6カ月 91-93/92	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 6カ月 90-92/91	0カ月 92(最小)-95(最大)/94(平均); 6カ月 91-94/92
		バッチ番号：PB020051		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリスター (m)
ピモベンダンの分析	25°C/ 60°C	0カ月 1.230; 24カ月 1.222	0カ月 1.230; 24カ月 1.225	0カ月 1.230; 24カ月 1.228
	30°C/ 70°C	0カ月 1.230; 24カ月 1.214	0カ月 1.230; 24カ月 1.221	0カ月 1.230; 24カ月 1.230
	40°C/ 75°C	0カ月 1.230; 6カ月 1.210	0カ月 1.230; 6カ月 1.202	0カ月 1.230; 6カ月 1.218
		バッチ番号PB020051		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリスター (m)
ピモベンダンの分解	25°C/ 60°C	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体);
	30°C/ 7°C	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 24カ月 1)<0.33; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.33	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体);
	40°C/ 75°C	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 6カ月 1)<0.10; 2)0.10; 3)<0.10; 4)0.10	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体); 6カ月 1)<0.54; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.54	0カ月 1)<0.10(K 2006a); 2)<0.10(DU-CG 134 BS); 3)<0.10(何も特定せず); 4)<0.10(全体);

10

20

30

40

製品：ピモベンダン咀嚼錠 2.5mg				
		バッチ番号：PB020052		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリス ター (m)
溶解	30℃/ 70℃	0カ月 97(最小)-99(最大) /98(平均); 12カ月 93-95 /94	0カ月 97(最小)-99(最大) /98(平均); 12 カ月 93-94/94	0カ月 97(最小)-99(最大) /98(平均); 12 カ月 94-97/96
	40℃/ 75℃	0カ月 97(最小)-99(最大) /98(平均); 6カ月 93-94/ 93	0カ月 97(最小)-99(最大) /98(平均); 6カ 月 91-93/92	0カ月 97(最小)-99(最大) /98(平均); 6カ 月 93-95/94
		バッチ番号：PB020052		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリス ター (m)
ピモベ ンダンの 分析	30℃/ 70℃	0カ月 2.49; 12カ月 2.49	0カ月 2.49; 12カ月 2.47	0カ月 2.49; 12カ月 2.50
	40℃/ 75℃	0カ月 2.49; 6カ月 2.41	0カ月 2.49; 6カ月 2 .41	0カ月 2.49; 6カ月 2 .45
		バッチ番号：PB020052		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリス ター (m)
ピモベ ンダンの 分解	30℃/ 7℃	0カ月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10(全体); 12カ月 1) <0.10; 2)<0.10; 3)<0. 10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K2006 a); 2)<0.10(UDCG 13 4 BS); 3)<0.10 (何 も特定せず); 4)<0.1 0(全体); 12カ月 1)< 0.10; 2)<0.10; 3)<0 .10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K2006 a); 2)<0.10(UDCG 13 4 BS); 3)<0.10 (何 も特定せず); 4)<0.1 0(全体); 12カ月 1)< 0.10; 2)<0.10; 3)<0 .10; 4)<0.10
	40℃/ 75℃	0カ月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10(全体); 6カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.1 0; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10(K2006 a); 2)<0.10(UDCG 13 4 BS); 3)<0.10 (何 も特定せず); 4)<0.1 0(全体); 6カ月 1)0. 43; 2)<0.10; 3)<0.1 0; 4)0.43	0カ月 1)<0.10(K2006 a); 2)<0.10(UDCG 13 4 BS); 3)<0.10 (何 も特定せず); 4)<0.1 0(全体); 6カ月 1)<0 .10; 2)<0.10; 3)<0. 10; 4)<0.10

10

20

30

40

【 0 0 4 6 】

製品：ピモベンダン咀嚼錠 2.5mg				
		バッチ番号：PB020053		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリスター (m)
溶解	30℃/70℃	0カ月 96(最小)-98(最大)/97(平均); 12カ月 92-94/93	0カ月 96(最小)-98(最大)/97(平均); 12カ月 90-93/92	0カ月 96(最小)-98(最大)/97(平均); 12カ月 91-95/93
	40℃/75℃	0カ月 96(最小)-98(最大)/97(平均); 6カ月 89-93/91	0カ月 96(最小)-98(最大)/97(平均); 6カ月 91-91/91	0カ月 96(最小)-98(最大)/97(平均); 6カ月 90-92/91
		バッチ番号：PB020053		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリスター (m)
ピモベンダンの分析	30℃/70℃	0カ月 2.44; 12カ月 2.44	0カ月 2.44; 12カ月 2.41	0カ月 2.44; 12カ月 2.46
	40℃/75℃	0カ月 2.44; 6カ月 2.41	0カ月 2.44; 6カ月 2.40	0カ月 2.44; 6カ月 2.40
		バッチ番号：PB020053		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリスター (m)
ピモベンダンの分解	30℃/7℃	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 12カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 12カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 12カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/75℃	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 6カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 6カ月 1)0.39; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.39	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10 (全体); 6カ月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10

10

20

30

40

製品：ピモベンダン咀嚼錠 2.5mg				
		バッチ番号：PB020054		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリス ター (m)
溶解	30℃/ 70℃	0カ月 96(最小)-98(最大))/97(平均); 12カ月 93- 95/94	0カ月 96(最小)-98(最大))/97(平均); 12カ月 90- 93/91	0カ月 96(最小)-98(最 大)/97(平均); 12 カ月 93-94/94
	40℃/ 75℃	0カ月 96(最小)-98(最大))/97(平均); 6カ月 90-9 2/91	0カ月 96(最小)-98(最大))/97(平均); 6カ月 90-9 2/91	0カ月 96(最小)-98(最 大)/97(平均); 6 カ月 91-93/92
		バッチ番号：PB020054		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリス ター (m)
ピモベ ンダ ンの 分析	30℃/ 70℃	0カ月 2.45; 12カ月 2.4 7	0カ月 2.45; 12カ月 2.4 5	0カ月 2.45; 12カ月 2.44
	40℃/ 75℃	0カ月 2.45; 6カ月 2.40	0カ月; 6カ月 2.39	0カ月 2.45; 6カ月 2.41
		バッチ番号PB020054		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリス ター (m)
ピモベ ンダ ンの 分解	30℃/ 7℃	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10(全体); 12カ 月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10(全体); 12カ 月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10 (K200 6a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何 も特定せず); 4)< 0.10(全体); 12カ 月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/ 75℃	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10(全体); 6カ 月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0カ月 1)<0.10 (K2006a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何も特定せず); 4)<0.10(全体); 6カ 月 1)0.36; 2)<0.10; 3) <0.10; 4)0.36	0カ月 1)<0.10 (K200 6a); 2)<0.10 (UDCG 134 BS); 3)<0.10 (何 も特定せず); 4)< 0.10(全体); 6カ 月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10

10

20

30

40

製品：ピモベンダン咀嚼錠 5mg				
		バッチ番号：PB020059		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリストター (m)
溶解	25℃ /60%	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 24カ月 83-90/88	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 24カ月 83-92/88	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 24カ月 85-89/87
	30℃ /70℃	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 24カ月 83-95/89	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 24カ月 82-97/88	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 24カ月 83-91/87
	40℃ /75℃	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 6カ月 91-92/91	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 6カ月 90-92/91	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 6カ月 81-93/92
		バッチ番号：PB020059		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリストター (m)
ピモベンダンの分析	25℃ /60%	0カ月 4.95; 24カ月 4.94	0カ月 4.95; 24カ月 4.92	0カ月 4.95; 24カ月 4.92
	30℃ /70℃	0カ月 4.95; 24カ月 4.90	0カ月 4.95; 24カ月 4.92	0カ月 4.95; 24カ月 4.96
	40℃ /75℃	0カ月 4.95; 6カ月 4.88	0カ月 4.95; 6カ月 4.91	0カ月 4.95; 6カ月 4.95
		バッチ番号：PB020059		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリストター (m)
ピモベンダンの分解	25℃ /60%	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10
	30℃ /7℃	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10
	40℃ /75℃	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 6カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 6カ月 1) 0.23; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) 0.23	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 6カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10

10

20

30

40

製品：ピモベンダン咀嚼錠 5mg				
		バッチ番号：PB020060		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリストター (m)
溶解	25℃ /60%	0カ月 91 (最小)-94 (最大)/92 (平均); 24カ月 85-90/87	0カ月 91 (最小)-94 (最大)/92 (平均); 24カ月 84-90/86	0カ月 91 (最小)-94 (最大)/92 (平均); 24カ月 82-88/86
	30℃ /70℃	0カ月 91 (最小)-94 (最大)/92 (平均); 24カ月 85-90/87	0カ月 91 (最小)-94 (最大)/92 (平均); 24カ月 82-90/87	0カ月 91 (最小)-94 (最大)/92 (平均); 24カ月 86-90/88
	40℃ /75℃	0カ月 94 (最小)-96 (最大)/95 (平均); 6カ月 88-89/89	0カ月 91 (最小)-94 (最大)/92 (平均); 6カ月 88-90/89	0カ月 91 (最小)-94 (最大)/92 (平均); 6カ月 89-92/90
		バッチ番号：PB020060		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリストター (m)
ピモベンダンの分析	25℃ /60%	0カ月 4.87; 24カ月 4.88	0カ月 4.87; 24カ月 4.86	0カ月 4.87; 24カ月 4.90
	30℃ /70℃	0カ月 4.87; 24カ月 4.83	0カ月 4.87; 24カ月 4.86	0カ月 4.84; 24カ月 4.89
	40℃ /75℃	0カ月 4.87; 6カ月 4.86	0カ月 4.87; 6カ月 4.87	0カ月 4.87; 6カ月 4.86
		バッチ番号：PB020060		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリストター (m)
ピモベンダンの分解	25℃ /60%	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;
	30℃ /7℃	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;
	40℃ /75℃	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 6カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10; 6カ月 1) 0.22; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) 0.22	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 6カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10

10

20

30

40

製品：ピモベンダン咀嚼錠 5 mg				
		バッチ番号：PB020061		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリストター (m)
溶解	25°C/ 60%	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 24カ月 83-90/87	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 24カ月 86-91/88	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 24カ月 65-92/84
	30°C/ 70°C	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 24カ月 84-88/87	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 24カ月 81-87/85	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 24カ月 88-91/90
	40°C/ 75°C	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 6カ月 88-90/89	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 6カ月 88-90/89	0カ月 92 (最小)-95 (最大)/94 (平均); 6カ月 88-91/90
		バッチ番号：PB020061		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVCD (m)	アルミニウムブリストター (m)
ピモベンダンの分析	25°C/ 60%	0カ月 4.87; 24カ月 4.83	0カ月 4.87; 24カ月 4.85	0カ月 4.87; 24カ月 4.88
	30°C/ 70°C	0カ月 4.87; 24カ月 4.82	0カ月 4.87; 24カ月 4.80	0カ月 4.87; 24カ月 4.90
	40°C/ 75°C	0カ月 4.87; 6カ月 4.83	0カ月 4.87; 6カ月 4.82	0カ月 4.87; 6カ月 4.88
		バッチ番号PB020061		
		HDPEボトル (m)	PVC/PVDC (m)	アルミニウムブリストター (m)
ピモベンダンの分解	25°C/ 60%	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10
	30°C/ 7°C	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10;	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 24カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10
	40°C/ 75°C	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 6カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 6カ月 1) 0.22; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) 0.22	0カ月 1) <0.10 (K 2006a); 2) <0.10 (UD-CG 134 BS); 3) <0.10 (何も特定せず); 4) <0.10 (全体); 6カ月 1) <0.10; 2) <0.10; 3) <0.10; 4) <0.10

10

20

30

40

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】基本的なトップ噴霧流動層法の説明図である。

【図2】製造法のフローチャートである。

【図3】平均値の95%信頼区間を示すピモベンダン1.25mg錠剤の溶解プロフィール；USP装置2（パドル）、回転速度75rpm、緩衝液pH 4.0、HDPEボトル内で40 /75%にて1カ月及び6カ月貯蔵した錠剤の溶解プロフィールの比較；バッチ番号PB020049を示す。

50

【図4】平均値の95%信頼区間を示すピモベンダン1.25mg錠剤の溶解プロフィール；USP装置2（パドル）、回転速度75rpm、緩衝液pH 4.0、開いたガラスビン内で25 /60%にて12日貯蔵した錠剤の溶解プロフィールの比較；バッチ番号PB010080を示す。

【図5】平均値の95%信頼区間を示すピモベンダン2.5mg錠剤の溶解プロフィール；USP装置2（パドル）、回転速度75rpm、緩衝液pH 4.0、Alu-Aluプリスター内で40 /75%にて3カ月及び6カ月貯蔵した錠剤の溶解プロフィールの比較；バッチ番号PB010076を示す。

【図6】平均値の95%信頼区間を示すピモベンダン5.0mg錠剤の溶解プロフィール；USP装置2（パドル）、回転速度75rpm、緩衝液pH 4.0、HDPEボトル内で40 /75%にて6カ月貯蔵した錠剤の溶解プロフィールの比較；バッチ番号PB020059を示す。

【図7】平均値の95%信頼区間を示すピモベンダン5.0mg錠剤の溶解プロフィール；USP装置2（パドル）、回転速度75rpm、緩衝液pH 4.0、製造変量：種々の圧縮力；バッチ番号PB02025を示す。

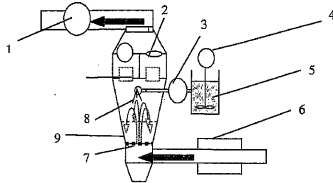
【符号の説明】

【0052】

- 1 排気ベンチレーター
- 2 フィルター
- 3 ポンプ
- 4 攪拌機
- 5 微粉化ピモベンダンと結合剤溶液（PVP、HPMC、デンプン、ゼラチン）の水性懸濁液
- 6 吸込空気の加熱装置
- 7 篩い
- 8 ノズル（水性懸濁液が粉末層上に噴霧される（クエン酸、ラクトース、デンプン、フレーバー））
- 9 粉末層

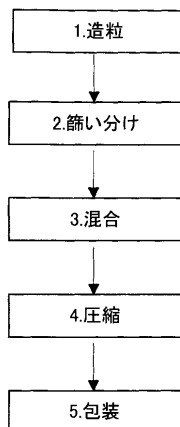
【図1】

Fig. 1



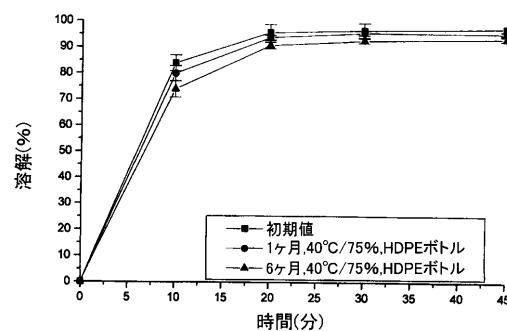
【図2】

Fig. 2



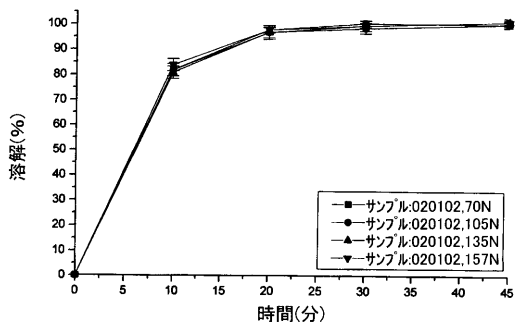
【図3】

Fig. 3



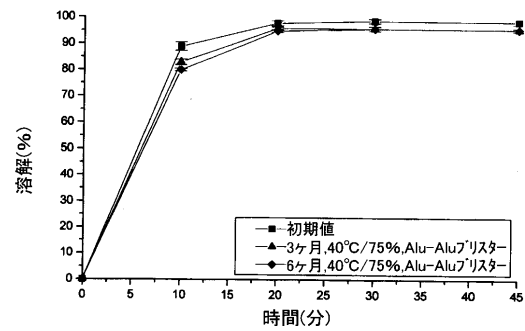
【 図 4 】

Fig. 4



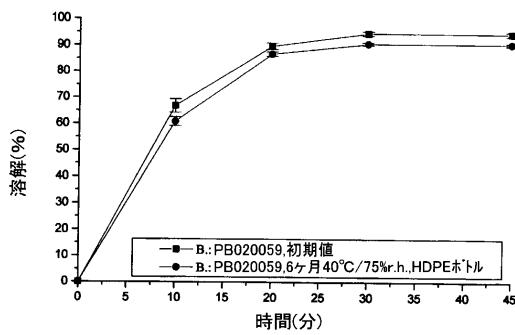
【 図 5 】

Fig. 5:



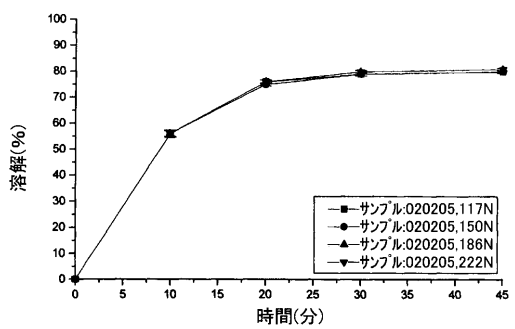
【 図 6 】

Fig. 6:



【 図 7 】

Fig. 7:



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/002133

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61K31/501

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 439 030 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 31 July 1991 (1991-07-31) cited in the application examples	1-16

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2005

Date of mailing of the international search report

31/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Friederich, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/002133**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/002133

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0439030	A	31-07-1991	DE 4001622 A1	25-07-1991
			AT 87481 T	15-04-1993
			AU 630536 B2	29-10-1992
			AU 6945491 A	25-07-1991
			CA 2034569 A1	21-07-1991
			DE 59100067 D1	06-05-1993
			DK 439030 T3	16-08-1993
			EP 0439030 A2	31-07-1991
			ES 2054379 T3	01-08-1994
			FI 910263 A ,B,	21-07-1991
			HK 175796 A	27-09-1996
			HU 56494 A2	30-09-1991
			IE 910165 A1	31-07-1991
			IL 96995 A	11-11-1994
			JP 2608183 B2	07-05-1997
			JP 4210919 A	03-08-1992
			KR 163056 B1	01-12-1998
			NO 910213 A ,B,	22-07-1991
			NZ 236834 A	26-10-1995
			PT 96506 A ,B	15-10-1991
			US 5364646 A	15-11-1994
			ZA 9100372 A	30-09-1992

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 フォルガー マルティン アー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アイゼナッヘル シュトラッセ 1 8

(72) 発明者 ハーゼル ベルンハルト

ドイツ連邦共和国 5 5 4 3 7 オッケンハイム マインツァー シュトラッセ 7 6

(72) 発明者 ヘンケ シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 7 5 4 8 キルヘン バーンホフシュトラッセ 1 6

(72) 発明者 シュマルツ イェンス

ドイツ連邦共和国 5 5 5 9 5 ヒューフェルスハイム イム オブシュトガルテン 4

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 BB01 CC11 DD26B DD41A DD43A DD67B EE16B EE32B

EE38B FF02 FF06

4C086 AA01 BC41 GA07 MA03 MA05 MA35 MA41 MA52 NA14 ZA36