

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4634713号
(P4634713)

(45) 発行日 平成23年2月16日(2011.2.16)

(24) 登録日 平成22年11月26日(2010.11.26)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/727 (2006.01) A 6 1 K 31/727
A 6 1 K 9/20 (2006.01) A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/22 (2006.01) A 6 1 K 9/22
A 6 1 K 9/48 (2006.01) A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 31/737 (2006.01) A 6 1 K 31/737

請求項の数 10 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-550770 (P2003-550770)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月3日(2002.12.3)
 (65) 公表番号 特表2005-511718 (P2005-511718A)
 (43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/013651
 (87) 国際公開番号 W02003/049721
 (87) 国際公開日 平成15年6月19日(2003.6.19)
 審査請求日 平成17年9月20日(2005.9.20)
 (31) 優先権主張番号 M12001A002599
 (32) 優先日 平成13年12月11日(2001.12.11)
 (33) 優先権主張国 イタリア(IT)

前置審査

(73) 特許権者 505400004
 コスモ・テクノロジーズ・リミテッド
 アイルランド 1 ダブリン アミアン
 ストリート 42-43 ザ コナリー
 ビルディング
 (74) 代理人 100077481
 弁理士 谷 義一
 (74) 復代理人 100133721
 弁理士 主代 静義
 (74) 代理人 100088915
 弁理士 阿部 和夫
 (72) 発明者 アジヤニ, マウロ
 イタリア・アイー20020ライナテ・ピ
 アコロポ1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘパリン又はその誘導体の経口の投与のための製薬学的組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 活性成分が少なくとも部分的に分散されている、両親媒性化合物及び90℃未満の融点を有する親油性化合物から成る親油性／両親媒性マトリックス；

b) 親油性／両親媒性マトリックスが分散されている外部親水性マトリックス；

c) 場合により、固体製薬学的形態に適した他の賦形剤

を含んでなるヘパリン、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、パルナパリンナトリウム、1,000~10,000Daの範囲の分子量を有するヘパリン、ヘパランサルフェート、またはデルマトンサルフェートの制御された放出のための経口用製薬学的組成物であって、該組成物は、

1) 溶媒の不在下で活性成分を親油性化合物及び両親媒性化合物と混合し；

2) 段階1)からの顆粒を親水性賦形剤と混合し、続いて加圧(compression)及び圧縮(compact ion)する

ことを含む方法によって調製され、

前記親水性賦形剤および前記外部親水性マトリックスが、アクリルもしくはメタクリル酸ポリマーもしくはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、多糖類、デキストリン、ペクチン、デンプン、アルギン酸、天然もしくは合成ゴムより選ばれる化合物から成ることを特徴とする組成物。

【請求項2】

両親媒性化合物がレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、セラミド、グリコールアルキルエーテル、ポリオキシエチレン化ひまし油、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート、ホスホアセチルコリンである請求項 1 で特許請求されている組成物。

【請求項 3】

親油性マトリックスが不飽和及び／又は水素化脂肪酸、その塩、エステル又はアミド、脂肪酸モノー、ジーもしくはトリグリセリド、それらのポリオキシエチル化誘導体、ワックス、コレステロール、長鎖脂肪族アルコールより選ばれる化合物から成る請求項 1 又は 2 で特許請求されている組成物。

【請求項 4】

胃－抵抗性コーティングを有する固体形態である請求項 1 ～ 3のいずれか 1 つで特許請求されている組成物。

【請求項 5】

胃－抵抗性コーティングがメタクリル酸ポリマー又はセルロース誘導体から成る請求項 4で特許請求されている組成物。

【請求項 6】

活性成分が親油性／両親媒性マトリックス中に完全に含有され、投与のための製薬学的形態が錠剤、カプセル又はミニーマトリックスの形態にある請求項 1 ～ 5のいずれか 1 つで特許請求されている組成物。

【請求項 7】

活性成分が親水性マトリックス中及び親油性／両親媒性マトリックス中の両方に分散され、錠剤、カプセル又はミニーマトリックスの形態にある請求項 1 ～ 6のいずれか 1 つで特許請求されている組成物。

【請求項 8】

親水性マトリックスを形成する化合物が生物－接着性を有する請求項 1 ～ 7のいずれか 1 つで特許請求されている組成物。

【請求項 9】

活性成分がパルナパリンナトリウムである請求項 1 に従う組成物。

【請求項 10】

a) 溶媒の不在下でヘパリンを親油性化合物及び両親媒性化合物と混合し；b) 段階 a) からの顆粒を親水性賦形剤と混合し、続いて加圧（compression）及び圧縮（compaction）し；c) 場合により、段階 b) からの経口用固体形態を胃－保護フィルムコーティングすることを含み、

前記親水性賦形剤が、アクリルもしくはメタクリル酸ポリマーもしくはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、多糖類、デキストリン、ペクチン、デンプン、アルギン酸、天然もしくは合成ゴムより選ばれる化合物から成る

ことを特徴とする請求項 1 ～ 9 の組成物の調製法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、炎症性腸疾患の処置のためのヘパリンもしくはその誘導体の経口的投与に適した製薬学的組成物に関する。

【0002】

さらに特定の発明は、腸内で選択的に活性成分を放出することができる、ヘパリン（非分別もしくは低分子量ヘパリン）を含有する制御された放出の経口用製薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

慢性炎症性腸疾患（IBD）、例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病は、まだ満足に解決

10

20

30

40

50

されていない治療的問題を含んでいる。今までで利用できる薬剤、例えばアミノサリチレート及びそのプロドラッグ、ステロイド、免疫抑制剤の使用は多くの場合、含まれる重大な副作用ならびに時々は不十分な有効性により制限される。

【0004】

従って、現在利用できるものより安全でより有効な薬剤が特に必要である。

【0005】

近年、IBD非経口的処置におけるヘパリンの使用が示唆されてきた：事実、IBD病因論はまだ明らかにされていないが、その病原論はそれよりいくらか明らかであり、これがこの疾患におけるヘパリンの使用を説明することができる。

【0006】

特に、潰瘍性大腸炎においてしばしば観察される血栓形成傾向状態は、脈管内領域凝固 (intravascular district coagulation) に好都合であり、それは粘膜一下微小血栓症の存在及び腸間膜脈管上における脈管炎的 (vasculitic) 現象により確証される；さらに、インターロイキン (IL-1)、TNF及び多数の他の前炎症性サイトカインにより媒介される免疫系及びTh1/Th2バランスの両方の改変と関連し得る重大な炎症状態が常に存在する。

【0007】

これらの考察のすべては、潰瘍性大腸炎の病原論に、免疫に基づく炎症状態に伴うか又はそれに続く脈管損傷が存在することを示唆している。

【0008】

臨床的研究は、非経口的に、通常は皮下注射を介して投与されるヘパリンの、IBDの処置における治療的活性を確証した（非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7）。

【0009】

これらの臨床的研究において、ヘパリンは常に静脈内または皮下に、すなわち通常は経口的に吸収されないヘパリン及び他のグリコサミノグリカン誘導体の場合に選ばれる通常の投与経路を介して投与された。注射の投与経路の代わりとなる投与経路、例えば抗血栓治療において用いるための自己投薬 (self-medication) にはるかに適している経口的投与に関する研究が行なわれたことがある。しかしながら、ヘパリン及びその低分子量誘導体は経口的に投与されると、有効な濃度に達するのに不十分な量で且つ通常は腸の最初の管 (first tract of intestine) 内のみで吸収される。

【0010】

他方、IBDの慢性的性質を考慮すると、治療は通常長期間なので、経口的投与がずっと好ましい。

【0011】

胃腸管におけるヘパリン吸収を増加させるために研究された調剤は特許文献1及び特許文献2に記載されている。

【非特許文献1】Aliment. Pharmacol. Ther., 1997年, 11: 1037-1040

【非特許文献2】Inflammatory Bowel Diseases, 1997年, 3(2): 87-94

【非特許文献3】Gastroenterology, 1996年, 110: A872

【非特許文献4】Gastroenterology, 1996年, 110: A900

【非特許文献5】Gastroenterology, 1996年, 110: A908

【非特許文献6】Gut, 1995年, 137(S2): F194

【非特許文献7】Am. J. Gastroenterol., 1995年, 90: 220-223

【特許文献1】国際公開第01/34114号パンフレット

【特許文献2】国際公開第00/48589号パンフレット

10

20

30

40

50

【発明の開示】

【発明の効果】

【0012】

本発明に従うと今回、ヘパリン又はその低分子量誘導体を含有する制御された放出の調剤が見出され、それは経口的経路を介して投与することができ、且つそれらが炎症を起こした腸粘膜に対応する腸管中でヘパリンを徐々に放出し、従って迅速で有効な治療的応答を与える点で、IBDの処置に特に適している。

【0013】

本発明の調剤は、薬剤の通過の最初の管中での消化液による分子の分解及び解重合を妨げるかもしくは遅くし、薬剤の治療的作用が及ぼされるべき腸管にそれを達せしめるとい

10

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の制御された放出の組成物は：

a) 活性成分が少なくとも部分的に球状にされている (englobated)、両親媒性化合物及び90℃未満の融点を有する親油性化合物から成るマトリックス；

b) 両親媒性／親油性マトリックスが分散されている外部親水性マトリックス (outer hydrophilic matrix)；

c) 場合により他の賦形剤

を含んでなるマルチーマトリックス構造から成る。

20

【0015】

本明細書で「ヘパリン」は、種々の起源の非分別ヘパリン及び典型的には1,000～10,000Daの範囲の低分子量ヘパリンの両方、例えばエノキサパリン、フラキシパリン、ダルテパリン、パルネパリン、それらの塩及び／又は誘導体などならびに他のグリコサミノグリカン、例えばヘパランサルフェート、デルマタンサルフェート及びヒアルロネートを意味する。好ましくは、本発明の組成物は場合により塩化されていることができるヘパリン (ヘパリンナトリウムもしくはカルシウム) 又は低分子量ヘパリンを含有する。

【0016】

ヘパリン又は低分子量ヘパリンあるいは他のグリコサミノグリカンを含有する本発明の組成物は、以下の段階を含む方法を用いて調製され得る：

30

a) 最初にヘパリンを混練又は混合により、下記で明確にされる両親媒性化合物中に埋め込むかあるいはヘパリンにそれをコーティングする。混合は溶媒を用いずに又は少量の水-アルコール性溶媒を用いて行なわれ得る。

【0017】

b) a) からのマトリックスを低融点親油性賦形剤もしくは賦形剤の混合物中に加熱しながら加え、かくして活性成分が分散された賦形剤を軟化及び／又は融解させる。室温への冷却から得られる不活性マトリックスの寸法を下げ、活性成分粒子を含有する不活性マトリックス顆粒を得ることができる。

【0018】

40

c) 次いで不活性＋両親媒性マトリックスの顆粒を、水の存在下で膨潤し、かくしてそれらの体積を増し、溶媒の進行を遅くする水和した高度に粘性の層を形成する1種もしくはそれより多い親水性賦形剤と混合する。粉末とマトリックス顆粒の混合物を次いで加圧 (compression) 又は圧縮 (compact ion) し、錠剤が生物学的液体と接触する時に、溶媒分子と配位して新しい構造内への水性の液の浸透に対する障壁として作用する膨潤した高度に粘性の層が形成されるようにする。該障壁は、それ自身が親水性マトリックス内にある不活性マトリックス内に存在する薬剤の溶解に由来する出発「バースト効果 (burst effect)」に対抗する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

50

本発明に従って用いるための両親媒性化合物は、IもしくはII型の極性脂質（レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン）、セラミド、グリコールアルキルエーテル、例えばジエチレングリコールモノメチルエーテル（Transcutol[®]）、ポリオキシエチル化ひまし油、ポリソルベート、ホスホアセチルコリン、ラウリル硫酸ナトリウム、脂肪酸スクロエステル、ポリエチレングリコールを含む。

【0020】

親油性マトリックスは、融点が40℃～90℃の範囲である不飽和及び／又は水素化脂肪酸及びその塩、エステル又はアミド；脂肪酸モノー、ジーもしくはトリグリセリド又はそれらのポリオキシエチル化誘導体、ワックス、コレステロール誘導体、長鎖アルコールより選ばれる化合物あるいはそれらの混合物から成る。

10

【0021】

必要なら、アルギン酸を用いて調製される親水性マトリックス中に分散される脂肪酸カルシウム塩を親油性マトリックス内に球状にし、親水性マトリックス中に分散されている親油性マトリックス顆粒に接触するまでの溶媒の浸透の故に、親水性マトリックス粘度を顕著に向上させることができる。

【0022】

本発明の1つの態様に従うと、ヘパリンの経口的投与のための製薬学的組成物は、最初に両親媒性化合物、例えばレシチン、II型の他の極性脂質、界面活性剤又はジエチレングリコールモノエチレン中におけるヘパリンの分散を介して、典型的には5～95%w/wの範囲のヘパリンの高い含有率を有する不活性両親媒性マトリックスを調製し；得られる混合物を次いで通常は熱時に、不活性マトリックスの形成に適した親油性化合物、例えば単独の、又は親油性化合物の混合物の融点もしくは軟化点が40℃～90℃の範囲となるように選ばれる種々の比率においてワックス、セラミド、コレステロール誘導体もしくは他の非極性脂質と組み合わせられた飽和もしくは不飽和脂肪酸、例えばパルミチン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸もしくはオレイン酸、セチルアルコール、グリセリルベヘネート、グリセリルパルミトステアレート又はもっと短い鎖を有する他の脂肪酸とのそれらの混合物あるいは挙げられた脂肪酸の塩もしくは誘導体と混合又は混練することにより、得られる。

20

【0023】

得られる親油性／両親媒性マトリックスを次いで押出し及び／又は顆粒化法により、あるいは出発混合物のマクロ均一マトリックス分散構造（macro-homogeneous matrix dispersion structure）を保持する他の既知の方法により、顆粒にする（reduced into granules）。

30

【0024】

続いて加えるための親水性マトリックスはヒドロゲル、すなわち無水から水和状態に通過する時に、ヒドロゲルのポリマー鎖中に存在する極性基による多数の水分子の配位に続いて体積及び重量が顕著に増加することの特徴とするいわゆる分子緩和を経る物質から成る。

【0025】

本発明に従って用いるためのヒドロゲルの例は、アクリルもしくはメタクリル酸ポリマーもしくはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、多糖類、デキストリン、ペクチン、デンプン及び誘導体、天然もしくは合成ゴム、アルギン酸から選ばれる化合物である。

40

【0026】

生物接着性（bio-adhesive property）を有する親水性化合物をさらに有利に用いることができる。

【0027】

活性成分を含有する親油性／両親媒性マトリックスの顆粒は上記で上げた親水性化合物と、典型的には100：0.5～100：20（親油性マトリックス：親水性マトリックス）の範囲の重量比で混合される。ヘパリンの一部を場合により親水性化合物と混合し、

50

活性成分が親油性マトリックス中及び親水性マトリックス中の両方に分散されている組成物を得ることができ、該組成物は好ましくは錠剤、カプセル及び／又はミニーマトリックスの形態にある。

【0028】

親油性／両親媒性マトリックス、ヒドロゲル形成化合物及び場合による親油性マトリックス中に埋め込まれていない活性成分ならびにいずれかの機能性賦形剤より成る混合物の圧縮は、その体積全体を通じて巨視的に均一な構造、すなわち親水性マトリックス中の親油性及び両親媒性顆粒の分散体を含むマトリックスを与える。

【0029】

本発明に従って得られ得る錠剤、カプセル、マトリックス顆粒又はミニーマトリックスのような経口用固体形態を、場合により胃－抵抗性（*gastro-resistant*）フィルム、例えばメタクリル酸ポリマー（*Eudragit*[®]）又はセルロース誘導体、例えばアセトフタル酸セルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを用いる通常のコーティング法に供することができる。

【0030】

本発明の組成物は、小腸の最後の部分及び結腸中へのヘパリンもしくはヘパリン誘導体の制御された放出を保証し、そこで腸粘膜及び粘膜下組織へのヘパリンの抗血栓、抗炎症、免疫調節及び内皮－調節活性が潰瘍性大腸炎、クローン病、S状結腸炎、直腸炎及び非特異的（*aspecific*）腸炎症性疾患の活性期及び再発の両方の有効な処置を与える。

【0031】

意図されている治療的使用のために、ヘパリンの適した投薬量は1回の投与当たり5～1000mgで1日1～3回の範囲であることができ、毎日の投薬量は好ましくは5～1000mgの範囲である。

【実施例】

【0032】

以下の実施例は本発明をさらに詳細に示す。

実施例1～7

結腸における制御された放出のためのヘパリン錠剤

【0033】

【表 1】

各錠剤に関する定性・定量的組成

成分	Um	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
活性成分								
非分別ヘパリン	mg	50	150	250	500	700	85	1000
親油性成分								
セチルアルコール	mg	15				20		
ステアリン酸	mg		65					140
グリセリルベヘネート	mg			100				
水素化ひまし油	mg				54			
グリセリルパルミトステアレート	mg						12	
白蠟	mg							10
カルナバワックス	mg					20	1	
両親媒性成分								
ダイズレシチン	mg	10						
ホスホアセチルコリン			10					
ラウリル硫酸ナトリウム				25				10
ポリソルベート					10		1	10
ポリオキシエチル化ひまし油						15	1	
親水性ポリマー								
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	mg	50				10		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	mg		150				20	
ヒドロキシプロピルセルロース	mg			200				200
ヒドロキシエチルセルロース	mg				168			
ヒドロキシメチルセルロース	mg					200		
滑り剤								
タルク	mg	10	12	10	15	15	1.5	20
無水コロイッドシリカ	mg	20	28	10	5	5	0.5	10
滑沢剤								
ステアリン酸マグネシウム	mg	10	10	10			1	15
水素化ひまし油	mg				30	30	2	
希釈剤								
マンニトール	mg	550						
マクロ結晶性セルロース	mg		225		200			
ラクトース水和物	mg			345				
二塩基性リン酸カルシウム	mg		200		218			
炭酸カルシウム	mg					150		
コーティング								
アクリルポリマー	mg	32	32	32	32	32	3.2	32
タルク	mg	15	15	15	15	15	1.5	15
クエン酸トリエチル	mg	3.2	3.2	3.2			0.3	3.2
フタル酸ジブチル	mg				3.2	3.2		
二酸化チタン	mg	6	6	6	6	6	0.6	6
酸化鉄	mg	3	3	3	3	3	0.3	3
ポリエチレングリコール600	mg	1	1	1	1	1	0.1	1

【0034】

実施例 8～14

結腸における制御された放出のためのヘパリン錠剤

【0035】

【表 2】

実施例8～14

各錠剤に関する定性-定量的組成

成分	Um	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14
活性成分								
LMWヘパリン (MW範囲2000-10000)	mg	100	15	250	500	700	8.5	1000
親油性成分								
セチルアルコール	mg	50				20		
ステアリン酸	mg		6.5					140
グリセリルベヘネート	mg			100				
水素化ひまし油	mg				54			
グリセリルパルミトステアレート	mg						1.2	
白蠟	mg							10
カルナバワックス	mg					20	0.1	
両親媒性成分								
ダイズレシチン	mg	10						
ホスホアセチルコリン			1					
ラウリル硫酸ナトリウム				25				10
ポリソルベート					10		0.1	10
ポリオキシエチル化ひまし油						15	0.1	
親水性ポリマー								
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	mg	50				10		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	mg		15				2	
ヒドロキシプロピルセルロース	mg			200				200
ヒドロキシエチルセルロース	mg				168			
ヒドロキシメチルセルロース	mg					200		
滑り剤								
タルク	mg	10	1.2	10	15	15	0.15	20
無水コロイドシリカ	mg	20	2.8	10	5	5	0.05	10
滑沢剤								
ステアリン酸マグネシウム	mg	10	1	10			0.05	15
水素化ひまし油	mg				30	30	0.2	
希釈剤								
マンニトール	mg	550						
微結晶性セルロース	mg		22.5		200			
ラクトース水和物	mg			345				
二塩基性リン酸カルシウム	mg		20		218			
炭酸カルシウム	mg					150		
コーティング								
アクリルポリマー	mg	32	3.2	32	32	32	0.32	32
タルク	mg	15	1.5	15	15	15	0.15	15
クエン酸トリエチル	mg	3.2	0.3	3.2			0.05	3.2
フタル酸ジブチル	mg				3.2	3.2		
二酸化チタン	mg	6	0.6	6	6	6	0.06	6
酸化鉄	mg	3	0.3	3	3	3	0.03	3
ポリエチレングリコール600	mg	1	0.1	1	1	1	0.02	1

【0036】

実施例15

2Kgのバルナパリンナトリウムを100gのステアリン酸、150gのラウリル硫酸ナトリウム及び40gのステアリン酸マグネシウムと混合してから加圧により圧縮する。得られるスラグを、圧縮された顆粒を2mmの最大寸法に破壊するのに適したメッシュス

クリーンが取り付けられた顆粒化機に押し通し；次いで500gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、1000gの微結晶性セルロース、1000gのラクトース、130gのコロイドシリカ及び80gのステアリン酸マグネシウムを加える。十分に混合した後、両凸型押しを用いて粉末を錠剤化し、約500mgの単位重量とする。次いで得られる芯をコーティング皿中に置き、A及びB型のメタクリルコポリマー、二酸化チタン、タルク、クエン酸トリエチル、酸化鉄及びポリエチレングリコールを含有する胃－保護フィルムをコーティングする。得られる錠剤は特徴的な遅い溶解側面を示し、約8時間内に活性成分を直線的且つ累進的（progressively）に放出した。

実施例16

1. 2Kgのパルナパリンナトリウムを50gのステアリン酸、100gのコリン酸ナトリウムと混合し、アクリルポリマーを含有する溶液を用いて混練する。3mmのスクリーンを介する顆粒化及び続く乾燥の後、200gの高粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、50gのカルボキシビニルポリマー、500gのラクトース、500gの微結晶性セルロース、80gのコロイドシリカ及び70gのステアリン酸マグネシウムを加える。十分な混合の後、回転錠剤化機を用いて粉末を約250mgの単位重量に錠剤化する。得られる芯は、A及びB型のアクリルコポリマー、二酸化チタン、タルク、クエン酸トリエチル、酸化鉄及びポリエチレングリコールを用いる胃－抵抗性フィルム－コーティングの後、擬腸液中で累進的溶解曲線を示し、最初の2時間内に活性成分の約30%が放出され、最初の8時間内に少なくとも80%が放出された。

実施例17

600gのパルナパリンナトリウムを20gのステアリン酸、10gのワックス、25gのダイズレシチンと混合し、中粘度のセルロース誘導体を含有する溶液を用いて混練する。2mmのスクリーンを介する顆粒化及び続く乾燥の後、200gのナトリウムカルボキシメチルセルロース、400gのラクトース、550gの微結晶性セルロース、50gのコロイドシリカ及び30gのステアリン酸マグネシウムを加える。十分な混合の後、回転錠剤化機を用いて粉末を約200mgの単位重量に錠剤化する。得られる芯は、A及びB型のアクリルコポリマー、二酸化チタン、タルク、クエン酸トリエチル、酸化鉄及びポリエチレングリコールを用いる胃－抵抗性フィルム－コーティングの後、擬腸液中で累進的溶解曲線を示し、最初の2時間内に活性成分の40%未満が放出され、最初の8時間内に少なくとも80%が放出された。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/08	(2006.01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

- (72)発明者 モロ, ルイジ
 イタリア・アイー２００２０ライナテ・ピアコロombo 1
 (72)発明者 ビラ, ロベルト
 イタリア・アイー２００２０ライナテ・ピアコロombo 1

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特開昭６０－０５４３１３（ＪＰ，Ａ）
 特開平０７－００２６４８（ＪＰ，Ａ）
 国際公開第００／０７６４８１（ＷＯ，Ａ１）
 特開平０６－０２４９６１（ＪＰ，Ａ）
 特開平０２－２２３５３３（ＪＰ，Ａ）
 E. Scott Swenson and William J. Curatolo, Advanced Drug Delivery Reviews, 1992年,
 Vol.8, p59

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A61K 31/00
 A61K 9/00
 A61K 47/00
 CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)