

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2002年1月24日 (24.01.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/05786 A1

(51)国際特許分類⁷: A61K 9/16, 9/14,
9/08, 9/10, 9/20, 9/48, 47/32, 47/12

(21)国際出願番号: PCT/JP01/06135

(22)国際出願日: 2001年7月16日 (16.07.2001)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
60/218,980 2000年7月17日 (17.07.2000) US

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本
町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 渡辺俊典

(WATANABE, Shunsuke) [JP/JP]. 竹村栄生 (TAKEMURA, Shigeo) [JP/JP]. 筒井勇樹 (TSUTSUI, Yuuki) [JP/JP]. 近藤 啓 (KONDO, Hiromu) [JP/JP]. 中西
貴代 (NAKANISHI, Kiyo) [JP/JP]. 迫 和博 (SAKO, Kazuhiro) [JP/JP]. 澤田 豊博 (SAWADA, Toyohiro) [JP/JP]; 〒425-0072 静岡県焼津市大住180山之内製薬
株式会社内 Shizuoka (JP).

(74)代理人: 長井省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京都
板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許
部内 Tokyo (JP).

(81)指定国(国内): 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, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION IMPROVED IN PERORAL ABSORBABILITY

(54)発明の名称: 経口吸収改善医薬組成物

(57) Abstract: A pharmaceutical composition improved in peroral absorbability, which comprises a drug, aminoalkyl methacrylate copolymer E, and an acid substance and in which the three components stand adjacent to each other and at least the copolymer and the acid substance are uniformly dispersed; a method for improving peroral absorbability by using the composition; and a peroral absorption improver for enhancing the penetration of drug into the gastrointestinal mucosa and/or the mucous blanket present on the surface thereof, which contains aminoalkyl methacrylate copolymer E as the active ingredient.

(57)要約:

本発明は、薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE及び酸性物質を含有し、該三成分が近接し、かつ少なくとも該ポリマー及び該酸性物質が均一に配合されてなる経口吸収改善医薬組成物及びその医薬組成物を使用することにより経口吸収を改善させる方法を提供するものである。また、本発明は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを有効成分とする消化管粘膜及び/又はその表面に存在する粘液層における薬物透過性を向上させる経口吸収改善剤を提供するものである。また、本発明は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを有効成分とする、消化管粘膜及び/又はその粘膜上に分布する粘液層における薬物透過性を向上させることによる経口吸収改善剤を提供するものである。

WO 02/05786 A1



AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明細書

経口吸収改善医薬組成物

技術分野

本発明は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを有効成分とする消化管粘膜及び／又はその粘膜上に分布する粘液層における薬物透過性を向上させる経口吸収改善剤、及びアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを有効成分とする消化管粘膜及び／又はその粘膜上に分布する粘液層における薬物透過性を向上させる経口吸収改善剤としての使用に関する。また、本発明は、該消化管粘膜及び／又は粘液層における薬物透過性を向上させ、経口吸収性を改善するのに特に適したアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを含有する経口吸収改善医薬組成物に関するものである。

背景技術

経口投与された薬物は、速やかに食道を通過して胃に到達する。胃壁は粘膜、筋層、漿膜の三層より構成されているが、小腸と異なり吸収の有効面積は小さいので、一部薬物を除いて吸収部位としての役割は小さいとされている。一方、ヒトの小腸は十二指腸、空腸、回腸からなり、消化管中最も長く、吸収に有効な表面積が大きいので、多くの薬物にとって吸収に適した部位となっている。しかし、脂質二重層で構成された形質膜をもつ上皮細胞が消化管粘膜部位の表面を非常に密に覆っているので、水溶性の高い薬物や高分子薬物の場合には吸収が大きく制限される。また、消化管粘膜の他、常時消化管粘膜を覆っている粘液層も、薬物の消化管吸収を阻害するバリアとなっている。従って、経口投与された薬物は、前記消化管の粘膜表面を覆う粘液層及び粘膜の二つのバリアを通過して初めて生体内吸収されることになる。

前記粘液層は、主に糖蛋白質のムチン、コレステロール、リノール酸に代表される脂質、蛋白質、DNA、その他、カルシウムイオンなど各種金属イオン等の成分で構成されている。また粘膜にも、微量の金属イオン等が含まれている。従って、

消化管の粘液層及び／又は粘膜において、各種生体由来成分との相互作用のため、消化管吸収されにくい薬物が存在する。

例えば、ビスホスホネート化合物は、その分子構造中に(P-C-P)結合を有することから、一般のホスホネート化合物と同様に、カルシウムイオンなど2価金属イオンと強い親和性を有し、それら金属イオンと結合して不溶性の複合体を形成する。従って、ビスホスホネート化合物を食後に、あるいはカルシウム剤と一緒に服用した場合、消化管内で難溶性の複合体を生成するため、ビスホスホネート化合物は、消化管内の吸収性が著しく低下する。

また、薬物と胆汁酸との複合体など粘液層や粘膜における透過性に劣る複合体を形成するものでは、消化管吸収が阻害される場合があることも知られている。

さらに、消化管吸収が阻害される他の原因には、例えば薬物の吸収ルート、溶解性、脂溶性、分子量、あるいは消化分解酵素による分解なども考えられる。

薬物の吸収ルートには、粘膜細胞の細胞膜を通過するルートと、細胞間隙を通過するルートがある。薬物が吸収されるためには、いずれのルートにおいても、薬物が溶解していることが必要である。従って、難溶性薬物や生体内の成分と不溶性の複合体を形成する薬物は、吸収されにくい。細胞膜通過ルートの場合、薬物は脂質膜の細胞膜を通過しなければならないので、一般に脂溶性の低い薬物は吸収されにくい。

以上説明の通り、消化管の粘液層及び／又は粘膜において、薬物が吸収されにくい原因は多数考えられる。

従来から、薬物が消化管の粘液層を通過しにくい事例は数多く報告されている。例えば、J. Karlsson et al.は、粘液層がテストステロンの吸収のバリアとして78%をしめることを報告している(*Int. J. Pharm.*, 1993)。また、I. W. Kellaway et al.は、粘液層がテトラサイクリンのバイオアベイラビリティを50%下げるなどを報告している(*J. Pharm. Pharmacol.*, 27 (4), pp. 281-283, 1975)。さらにまた、A. W. Larhed et al.も、粘液層がテストステロンの拡散係数を50%低下させることを報告している(*J. Pharm. Sci.*, 86, pp. 660-665, 1997)。また、ビスホスホネート化合物は、消化管内のカルシウムイオンとキレートを形成し不溶性複合体を形成するので、消化管からの吸収が低下することが報告されている(*Br. J. Cancer*, 71, Suppl. 24,

67, 1995)。さらにまた、pafenolol は、胆汁酸との相互作用により小腸からの吸収が阻害されることが報告されている (*Pharmaceutical Research*, 10(6): pp. 879 - 83, 1993)。

従って、例えば、消化管粘膜上に存在する粘液層において透過性が悪いため消化管から吸収されにくい薬物、粘液層に存在する物質との相互作用により不溶性の複合体を形成して吸収されにくい薬物、あるいは消化管の粘膜において透過性が悪いため消化管から吸収されにくい薬物等、消化管粘液層及び／又は粘膜との相互作用により消化管から吸収されにくい薬物に対し、粘液層あるいは粘液層に存在する物質との相互作用を抑制させることにより薬物の生体内吸収を向上させること、及び／又は消化管粘膜に作用する場合、細胞及び／又は細胞間隙での薬物透過性を向上させることにより薬物の消化管吸収を向上させることは、薬物の十分な薬理効果を期待する上で、重要な技術的課題のひとつである。

一方、消化管粘液層における薬物の透過性を改善する技術として、以下の方法が知られている。

例えば K. Morimoto et al. は、ヒアルロニダーゼの添加によりスルファグアニジン、フェノールレッドまたはスコポラミンの吸収が増加すること (*J. Pharmacobiodyn.*, 9, No. 6, s-58, 1986)、A. Wikman et al. は、N-アセチルシスティンの添加により粘液層が減少しテストステロンの透過性が向上すること (*Pharm. Res.*, 10, No. 6, pp. 843-852, 1993)、H. Asada et al. は、インスリンをカプロン酸で修飾することにより十二指腸、大腸の粘液層の透過性を改善すること (*J. Pharm. Sci.*, 84, No. 6, pp. 682-687, 1995)、L. Hovgaard et al. は、ドデシルマルトサイドとインスリンが複合体を形成することにより、粘液層中の分散が向上すること (*J. Controlled Release*, 19, No. 1-3, pp. 99-108, 1992) を報告している。しかしながら、これらの方法は、粘液層を減少させるか、あるいは特定の薬物複合体とすることにより粘液層における薬物移行を改善する技術であり、薬物と粘液層や粘膜に含まれる成分との相互作用を回避することにより経口吸収を改善するものではない。

さらに、J. H. Lin et al. は、生体のカルシウムイオンと複合体を形成し吸収が低下する Alendronate (4-amino-1-hydroxy butylidene 1,1-bisphosphonate) の吸収

を EDTA、クエン酸などの錯体(chelators)が増加させることを報告しているが (*Pharm. Res.*, 8, No. 10, Suppl., S273, 1991)、該方法は特定の薬物について錯体とする技術にすぎない。また、N. G. M. Schipper et al.は、Caco-2 細胞を用いた検討において、カチオン性天然高分子であるキトサンが消化管粘膜の tight-junction-opener として薬物の吸収促進効果のあることを報告している。しかしながら、キトサンについては、*in vitro* における HT-29 細胞を用いた検討において、粘液層と相互作用し薬物の透過性を減少させることが報告されているとおり、薬物と消化管の粘液層及び粘膜に含まれる成分との相互作用を回避することにより経口吸収を改善するものではない (*Eur. J. Pharm. Sci.*, 8, No. 4, pp. 335-43, 1999)。

一方、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは、ローム社によって開発された、メタアクリル酸メチルとメタアクリル酸ブチル及びメタアクリル酸ジメチルアミノエチルの共重合体であり、オイドラギット™ E100 あるいはオイドラギット™ EPO (いずれも Röhm GmbH 社) の商品名で市販されている高分子物質である。

アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは、①胃液で速やかに溶解する、② pH5.0 以下の緩衝液中では溶解し、pH5.0 以上の緩衝液中ではフィルムが膨潤する等の性質を有し、錠剤・顆粒の苦味や色に対する隠蔽、防湿等の用途に汎用されている著名なフィルムコーティング基剤の一種である。従来、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは、薬物の苦味や色に対する隠蔽、防湿の用途の他、薬物の可溶化等の用途に用いられている。

また、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは、難溶性薬物の溶解性を高めるため固体分散体を形成させる基剤の一つとして使用されている。

しかしながら、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEが消化管粘膜及び／又は粘液層における薬物の透過性を向上することにより経口吸収性を改善する機能を有することに関しては、従来全く知られていない。

また、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは、胃溶性高分子基剤であるから、その機能を劣化させる酸性物質と混合して製剤化されることはなかった。

なお、薬物の経口吸収を改善するためアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを使用する技術として、以下の方法が知られている。

EP413299(対応日本特開平3-74396号公報)には、4'-(パラメトキシフェニルアセチル)タイロシン抗菌剤と、例えばアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEなどアクリル系高分子共重合体とからなる固体分散体に関する発明が開示されている。

また、US 5,456,923には、該薬物とアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEとを二軸型エクストルーダーを用いた、難溶性薬物の固体分散体の製造方法に関する発明が開示されている。

しかしながら、これらの技術は、前記した固体分散体とすることにより薬物の溶解性を高め、その結果経口吸収を改善しようとするものに過ぎず、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEが有する消化管の粘液層及び粘膜における薬物の消化管吸収を改善する機能を利用するものではない。

また、該公報には、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEと酸性物質とを均一に配合することにより、消化管の粘液層及び粘膜からの優れた吸収改善を達成しようとする技術については開示も示唆もされていない。

特開平4-327529号公報には、塩基性薬物の酸付加塩を含有する核を、弱アルカリ性化合物で被覆することにより、薬物の溶解性が良好な中性乃至アルカリ性領域のpH値とし、その結果苦味を改善し、しかも薬物の吸収性を改善しようとするものであって、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEはコーティング基剤と結合剤として使用する発明が開示されている。

しかしながら、該技術は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEが有する消化管の粘液層及び粘膜からの吸収性を改善する機能を利用するものではない。

また、該公報には、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEと酸性物質とを均一に配合することにより、消化管の粘液層及び粘膜からの優れた吸収改善を達成しようとする技術については開示も示唆もされていない。

発明の開示

このような技術水準下に、本発明者らは、第三世代のビスホスホネートとして知られているインカドロネートやミノドロン酸の経口製剤を開発する目的で鋭意検討を行った結果、これらのビスホスホネート化合物は、他の公知ビスホスホネート

化合物と同様、消化管吸収されにくいことを知った。この原因として、該化合物と食物摂取物に含まれる金属イオンとが不溶性の複合体を形成したこと、また消化管の粘液成分、特にカルシウムイオン等2価の金属イオンと不溶性複合体を形成するため、該化合物は消化管吸収されにくいことを知った。そこで、本発明者らは、ビスホスホネート化合物の粘液層における吸収性を改善する物質につき鋭意検討した結果、全く予想外にも従来経口製剤において、胃溶性高分子のフィルムコーティング基剤あるいは固体分散体の高分子基剤として用いられていたアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを、該ビスホスホネート化合物と消化管内において共存させると、不溶性複合体を形成させることなく粘液層を透過させること、及び粘膜をも透過させることを知見した。

本発明者らは該現象の原因につきさらに探求した結果、更に驚くべきことにアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEによる消化管粘液層及び／又は粘膜における薬物透過性を向上させることによる経口吸収改善剤としての機能は、ビスホスホネート化合物等カルシウムイオン等2価の金属イオンと不溶性複合体を形成したり、粘液層や粘膜中の成分と相互作用を示す難吸収性薬物に限らず、普通に吸収される薬物においても、同様に吸収改善することを知見した。

該現象の原因については未だ詳かではないが、溶液状態のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEが薬物透過に先駆けて粘液層及び／又は粘膜に送達されることによって、これらに含まれる成分の薬物との相互作用を妨げ、不溶性複合体の形成を抑制するか、該複合体の形成を遅延させるか、あるいはアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEが消化管粘膜に直接作用し、上皮細胞及び／又は細胞間隙での薬物透過性を向上させることに起因しているものと考えられる。

かかる観点から、本発明者らは、消化管の粘液層及び／又は粘膜における吸収改善を達成できる製剤組成物について更に鋭意検討した結果、これまで酸性物質と均一に配合して製剤化されることのなかったアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEと薬物と酸性物質を必須の配合成分とし、該配合成分を近接させ、しかも好ましくはこれらの三成分、少なくともアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEと酸性物質とを均一に配合することにより、消化管の粘液層及び／又は粘膜においてこれらの物質を溶液状態で送達することが可能であり、かつ種々の薬物の

経口吸收性を著しく改善することを知見した。

本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものである。

すなわち、本発明は、

1. 薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質を含有し、該三成分が近接し、かつ少なくとも前記ポリマー及び前記酸性物質が均一に配合されてなる経口吸收改善医薬組成物、
2. 薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質が均一に配合されてなる上記1記載の医薬組成物、
3. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの添加量が、薬物1重量部に対し0.01重量部以上である上記1または2記載の医薬組成物、
4. 酸性物質が、該物質1gを水50mlに溶解するとき、該溶液のpH値を6以下とするものである上記1~3のいずれか1項に記載の医薬組成物、
5. 酸性物質の添加量が、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの塩基性基の10%以上を中和する量である上記1~4のいずれか1項に記載の医薬組成物、
6. 医薬組成物中、疾病の治療または予防上有効な量の薬物1重量部に対し、0.05~500重量部のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び前記ポリマーの塩基性基の10%以上を中和する量の酸性物質を含んでなる上記1~5のいずれか1項に記載の医薬組成物、
7. 医薬組成物中、疾病の治療または予防上有効な量の薬物1重量部に対し、0.05~500重量部のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び前記ポリマー1重量部に対し、0.005~50重量部の酸性物質を含んでなる上記1~5のいずれか1項に記載の医薬組成物、
8. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE及び酸性物質が、造粒されてなる上記1~7のいずれか1項に記載の医薬組成物、
9. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE及び酸性物質が、製薬学的に許容されうる溶媒に溶解及び/又は溶解された後、該液を噴霧乾燥し得られた噴霧乾燥物であるか、または該液を凍結乾燥して得られた凍結乾燥物である上記1~7のいずれか1項に記載の医薬組成物、
10. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE及び酸性物質が、製薬学的に

許容されうる溶媒に溶解及び／又は懸濁した状態である上記 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、

11. 製剤としての形態が、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、及び液剤からなる群より選択される 1 種または 2 種以上である上記 1～10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、
12. 薬物が、難吸収性薬物である上記 1～11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、
13. 薬物が、ビスホスホネート化合物である上記 12 記載の医薬組成物、
を提供するものである。また、本発明は、
14. 薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質を近接させ、かつ少なくとも前記ポリマー及び酸性物質を均一に配合してなる医薬組成物を使用することにより、薬物の経口吸収を改善させる方法、
15. 薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質が均一に配合されてなる医薬組成物を使用する上記 14 記載の方法、
16. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE は、薬物 1 重量部に対し 0.01 重量部以上の量を使用する上記 14 または 15 記載の方法、
17. 酸性物質には、該物質 1g を水 50ml に溶解するとき、該溶液の pH 値を 6 以下とするものを使用する上記 14～16 のいずれか 1 項に 記載の方法、
18. 酸性物質は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE の塩基性基の 10%以上を中和する量を使用する上記 14～17 のいずれか 1 項に 記載の方法、
19. 疾病の治療または予防上有効な量の薬物 1 重量部に対し、0.05～500 重量部のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び前記ポリマーの塩基性基の 10%以上を中和する量の酸性物質を含んでなる医薬組成物を使用する上記 14～18 のいずれか 1 項に記載の方法、
20. 疾病の治療または予防上有効な量の薬物 1 重量部に対し、0.05～500 重量部のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び前記ポリマー 1 重量部に対し、0.005～50 重量部の酸性物質を含んでなる医薬組成物を使用する上記 14～18 のいずれか 1 項に記載の方法、
21. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質が、造粒されてなる組成物を使用する上記 14～20 のいずれか 1 項に記載の方法、

22. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質は、製薬学的に許容されうる溶媒に溶解及び／又は溶解した後、該液を噴霧乾燥して得た噴霧乾燥物として使用するか、または該液を凍結乾燥して得た凍結乾燥物として使用する上記 14～20 のいずれか 1 項に記載の方法、
23. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質は、製薬学的に許容されうる溶媒に溶解及び／または懸濁した状態として使用する上記 14～20 のいずれか 1 項に記載の方法、
24. 製剤の形態として、顆粒、錠剤、カプセル剤、及び液剤からなる群より選択される 1 種または 2 種以上のものを使用する上記 14～23 のいずれか 1 項に記載の方法、
25. 薬物には、難吸収性薬物を適用する上記 14～24 のいずれか 1 項に記載の方法、
26. 薬物には、ビスホスホネート化合物を適用する上記 25 記載の方法、
を提供するものである。また、本発明は、
27. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE を有効成分とする、消化管粘膜及び／又はその粘膜上に分布する粘液層における薬物透過性を向上させることによる経口吸収改善剤、
28. 薬物と消化管粘液層及び／又は消化管粘膜との相互作用に基づく不溶性複合体の形成抑制作用及び／又は形成遅延作用による上記 27 記載の経口吸収改善剤、
29. 酸性物質の共存下に使用する上記 27 または 28 記載の経口吸収促進剤、
を提供するものである。さらに、本発明は、
30. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE を、消化管粘膜及び／又はその粘膜上に分布する粘液層における薬物透過性の向上による経口吸収改善剤としての使用、
31. アミノアルキルメタクリレートコポリマーE を、薬物と消化管粘液層及び／又は消化管粘膜との相互作用に基づく不溶性複合体の形成抑制作用及び／又は形成遅延作用を有する経口吸収改善剤として使用する上記 30 記載の使用、
32. 酸性物質の共存下に使用する上記 31 記載の使用、

を提供するものである。

本明細書において『消化管』とは、十二指腸、空腸、及び回腸からなる小腸、並びに、結腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S字結腸、及び直腸からなる大腸を意味する。

本明細書において『近接』とは、薬物、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、及び酸性物質の各成分が、固体状態あるいは液体状態において、相互に近く存在している状態を意味する。また『近接』の概念には、各成分が互いに接触している状態も含まれる。更に、薬物の態様としては特に制限されず、そのままであっても、予め加工処理されたものであってもよい。薬物が酸性物質等との接触により安定性が低下する場合、例えば薬物を予め加工処理せしめた態様(例えば糖類、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性物質により被覆された態様等)で用いられるが、かかる場合には加工処理された薬物と前記他の成分と相互に近く存在し、あるいは接している状態も『近接』の概念に含まれる。そして、『相互に近く存在している状態』とは、消化管粘液層及び／又は粘膜における薬物透過性を改善し経口吸収を改善しうる本発明の目的を達成する程度に、各成分が存在している状態を意味する。

本明細書において『少なくとも』とは、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE及び酸性物質の二成分、あるいは、薬物、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、及び酸性物質からなる三成分を意味する。

本明細書において『均一に』とは、薬物、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、及び酸性物質の各成分が全体として平均的に分散して存在している状態、すなわち偏在していない状態を意味する。例えば、薬物、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、及び酸性物質をそれぞれ層積した三層錠などのように、各成分が偏在しているような状態は『均一に』ではない。また『均一に配合』とは、製剤分野において自体公知の方法により配合される状態、例えば、各成分が物理混合、噴霧乾燥法、凍結乾燥法、造粒法(湿式造粒法、乾式造粒法)により製造された固体組成物、あるいは各成分が例えば水など製薬学的に許容され得る溶媒に懸濁及び／又は溶解した液体組成物が挙げられる。図1は、実施態様の一部を示すが、これら実施態様を限定するものではない。

先ず、本発明の新規な用途発明について説明する。

本発明は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを有効成分とする、消化管粘膜及び／又はその粘膜上に分布する粘液層における薬物透過性を向上させることによる経口吸収改善剤に関するものである。

本発明の用途の特徴は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの、消化管の粘液層及び／又は粘膜における成分と薬物との相互作用に基づく、粘液層での薬物透過性の低下を抑制する作用、不溶性複合体の形成を抑制する作用及び／又は遅延させる作用等により、薬物の経口吸収を改善する点にある。

次に、本発明の経口吸収医薬組成物について説明する。

本発明の医薬組成物の特徴は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEと酸性物質とを均一に配合する点にあり、特に消化管の中性乃至弱アルカリ性の部位において該ポリマーを溶解させるため、該ポリマーに、該ポリマーの塩基性基の10%以上を中和する量の酸性物質を均一に配合する点にある。該両物質が均一に配合されてなる医薬組成物は、① 消化管の中性乃至弱アルカリ性の部位においても該ポリマーを溶解させることができることから、消化管内で不溶性複合体(例えば、消化管内、消化管粘液層、あるいは消化管粘膜に存在する各種生体由来成分との相互作用に基づく複合体(例えば、カルシウムイオン、マグネシウムイオン等の金属イオン、あるいは胆汁酸等の生体由来分泌成分との相互作用に基づく複合体等の不溶性複合体)を形成することにより、従来から経口吸収が低下すると考えられていた薬物について、経口吸収を改善することができる、② 一般に薬物の種類により至適吸収部位は異なるため、至適吸収部位を考慮した製剤設計が必要となるが、小腸上部の十二指腸、空腸及び回腸等、有効吸収面積の大きな小腸においては勿論のこと、水分の少ない消化管下部の結腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S字結腸、あるいは直腸などの大腸においてもアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは溶解することができるため、消化管全体を薬物の有効吸収部位とすることができる、③ アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEには、消化管の粘液層及び／又は粘膜における成分と薬物との相互作用に基づく粘液層での薬物透過性の低下を抑制することができる、④ 不溶性複合体の形成を抑制する作用及び／又は遅延させる作用により、薬物の経口吸収を改善することができる等、有利な効果を

奏するものである。

本発明に用いられる薬物としては、医薬活性成分として疾病の治療あるいは予防に供されるものであれば特に制限されない。かかる薬物としては、例えば、消化管粘膜上に存在する粘液層の透過性が悪いため消化管から吸収されにくい薬物、粘液層に存在する物質との相互作用により吸収されにくい薬物、あるいは消化管粘膜において透過性が悪いため消化管から吸収されにくい薬物など、消化管粘液層及び／又は粘膜と相互作用するため経口吸収されにくい薬物、あるいは胆汁酸と不溶性複合体を形成することにより難吸収性を示す薬物が挙げられる。また、本発明に用いられる薬物としては、前記難吸収性薬物の他、通常に吸収される全ての薬物が含まれる。例えば、自然界に存在する動植物由来の抽出物(例えば、エキス、チンキなど)、あるいは抽出物等から単離された化合物あるいは化学合成された化合物等が本発明に含まれる。薬物は、单一成分でもよく、また二種以上の混合物でもよい。また、薬物が化合物であるときには、化合物の塩、該化合物の医薬的に許容し得る各種溶媒和物(例えば、水など)、該化合物の塩の溶媒和物が本発明に含まれる。また、これらの結晶多形も含まれる。さらにまた、化合物の構造中に不斉炭素が存在し、それに基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するときには、これらの光学異性体、立体異性体及びこれら異性体の混合物のいずれもが本発明に含まれる。化合物の塩としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されるものではないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、りん酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩類、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等の有機カルボン酸塩等を挙げることができる。

本発明に用いられる薬物としては、例えば骨粗しょう症薬、骨代謝改善剤、催眠鎮静剤、睡眠導入剤、抗不安剤、抗てんかん剤、抗うつ薬、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、中枢神経系用薬、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、解熱鎮痛消炎剤、鎮けい剤、鎮暈剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血压降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、循環器官用薬、高脂血症用剤、呼吸促進剤、鎮咳剤、去痰剤、

鎮咳去たん剤、気管支拡張剤、止しゃ剤、整腸剤、消化性潰瘍用剤、健胃消化剤、制酸剤、下剤、利胆剤、消化器官用薬、副腎ホルモン剤、ホルモン剤、泌尿器官用剤、ビタミン剤、止血剤、肝臓疾患用剤、通風治療剤、糖尿病用剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、化学療法剤、総合感冒剤、滋養強壮保健薬等であって、例えばビスホスホネート化合物(インカドロネート(incadronate、[(Cycloheptyl amino)-methylene] bis-phosphonate)、YM175；特公平7-629号公報(対応米国特許US4,970,335)に記載された方法により製造される)、ミノドロン酸(Minodronic acid、[1-Hydroxy-2-imidazo-(1,2-a)pyridin-3-ylethylidene] bis-phosphonate)、YM529；特公平6-99457号公報に記載された方法により製造される)、アレンドロネート(Alendronate、US 4,922,007, 5,019,651, 5,510,517, 5,648,491公報に記載された方法により製造される4-amino-1-hydroxy butylidene 1,1-bisphosphonate)、イバンドロネート、エチドロネート(Etidronate、(1-hydroxyethylidene)-1,1-bis-phosphonate)、オルパドロネート、クロドロネート、ゾレドロネート、チルドロネート、ネリドロネート、パミドロネート、リセドロネート、[1-Hydroxy-3-(1-pyrrolidinyl)-propylidene] bis-phosphonateなど)、5-アミノサリチル酸、アシクロビル、アジナゾラム、アスコルビン酸、アスピリン、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、アセトブトル、アセトヘキサミド、アテノロール、アトルバスタチン、アポモルフィン、アミノピリン、アミノフィリン、アミノ安息香酸エチル、アムリノン、アモバルビタール、アルブテロール、アルプラゾラム、アロプリノール、アンピシリン、アンプロキソール、イソニアジド、イデベノン、イブプロフェン、イミプラミン、インデロキサジン、インドメタシン、エテンザミド、エトスクシミド、エトミドリン、エナラプリル、エフェドリン、エリスロマイシン、オキシテトラサイクリン、オキシフェンブタゾン、オサラジン、オメプラゾール、カルモフル、キニジン、キニン、グリセオフルビン、グリピジド、グルカゴン、グリベンクラミド、クロラムフェニコール、クロルジアゼポキシド、クロロサイアザイド、ケトコナゾール、コレステミド、コデイン、コバマミド、コルヒチン、ザフィルカスト、ジアゼパム、ジキトキシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、シクロホスファミド、ジゴキシン、シコチアミン、ジピリダモール、シメチジン、ジョサマイシン、シン

バスタチン、スクラルファート、スコポラミン、スピロノラクトン、スルピリド、スルファサラジン、スルファジメトキシン、スルファメチゾール、スルファグアニン、スルファメトキサゾール、スルフィソキサゾール、セフォテタン、セフロキシム、セレギリン、セレコキシブ、タソサルタン、チオテパ、テオフィリン、デキストロメトルファン、テトラサイクリン、テプレノン、テルフェナジン、テルブタリン、ドキソルビシン、トラマドールエトドラック、トリアムシノロン、トリアムテレン、トルブタミド、ナテグリニド、ナドロール、ナプロキセン、ニコチニ酸アミド、ニトログリセリン、ニトロフラントイン、ニフェジピン、ネモナブリド、ノスカピン、ハイドロコルチゾン、パフェノロール、バルデコキシブ、バルプロ酸ナトリウム、ハロペリドール、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコルチゾン、ピロカルピン、ファロペネムナトリウム、ファモチジン、フェナセチン、フェニトイイン、フェニルブタゾン、フェニルプロパノールアミン、フェノバルビタール、フェノプロフェンカルシウム、プソイドエフェドリン、ブデソニド、フマル酸フォルモテロール、プラウノトール、プラバスタチン、プラバスタチンナトリウム、プランルカスト、プリミドン、フルオロウラシル、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカインアミド、例えばベラプロストナトリウムなどのプロスタグラニン I 誘導体、フロセミド、プロベネシド、プロムワレリル尿素、ベタメタゾン、ペニシリン、ペルオキセチン、ペルフェナジン、ベンジルペニシリン、ペンタゾシン、ホバテン酸カルシウム、ポリチアジド、マレイン酸クロルフェニラミン、ミダゾラム、ミルナシップラン、メシル酸ドキサゾシン、メチルドーパ、メチルフェニデート、メトクロラミド、メトレキセート、メトプロロール、メピリゾール、モルヒネ、ラニチジン、ランソプラゾール、リシノプリル、リスペリドン、リセオフルビン、リドカイン、リン酸コデイン、リン酸ジメモルファン、リン酸ピリドキサール、レボノルグヌーレル、レセルビン、レボドバ、ロバスタチン、ロラゼパム、ワーファリン、塩酸アクラルビシン、塩酸アザセトロン、塩酸アミトリptylin、塩酸アモスラロール、塩酸アンピシリントリジル、塩酸インデノロール、塩酸エタンブトール、塩酸オンドンセトロン、塩酸グラニセトロン、塩酸クロルプロマジン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジブカイン、塩酸タムスロシン、塩酸チアブリド、塩酸テラゾシン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ヒドララジン、塩酸ビフェメラン、塩

酸プラゾシン、塩酸プロパフェノン、塩酸モペロン、塩酸ラニチジン、塩酸ラモセトロン、臭化ブチルスコポラミン、硝酸イソソルビド、硝酸キニジン、硝酸グアネチジン、硝酸チアミン、酢酸トコフェノール、抱水クロラール等が挙げられる。本明細書において『ビスホスホネート化合物』には、ビスホスホネートの他、ビスホスホン酸、ジホスホネート、ジホスホン酸、またはその製薬的に許容される塩、並びにその誘導体が含まれる。製薬的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、モノー、ジー、トリーまたはテトラーアルキル(炭素数1~30)で置換されてもよいアンモニウム塩からなる群より選択される1種または2種のものが挙げられる。具体的な塩としては、好ましくは、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩からなる群より選択される1種または2種以上のものが挙げられる。本発明に用いられる薬物としては、好ましくは、ビスホスホネート化合物である。なかでも、インカドロネート、ミノドロン酸、アレンドロネート、エチドロネートが好ましく、インカドロネート、ミノドロン酸が好適である。

本発明に用いられる薬物には、ペプチド、タンパク質及びこれらの誘導体をも挙げることができる。例えば、インスリン、カルシトニン、アンギオテンシン、バソプレシン、デスマプレシン、LH-RH(黄体形成ホルモン放出ホルモン)、ソマトスタチン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、シクロスボリン、ソマトメジン、セクレチン、h-ANP(ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド)、ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)、MSH(黑色素胞刺激ホルモン)、 β -エンドルフィン、ムラミルジペプチド、エンケファリン、ニューロテンシン、ボンベシン、VIP(血管作用性腸ペプチド)、CCK-8(コレシストキニン-8)、PTH(副甲状腺ホルモン)、CGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)、TRH(チロトロピン放出ホルモン)、エンドセリン、hGH(ヒト成長ホルモン)、またインターロイキン、インターフェロン、コロニード刺激因子、腫瘍壞死因子等のサイトカイン類、及びこれらの誘導体等が挙げられる。該ペプチド、タンパク質とは、天然由来のもののみならず、薬理学的に活性な誘導体及びこれらの類似体も含まれる。例えば、本発明で対象とするカルシトニンには、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ウナギカルシトニン、及びニワトリカルシトニンなどの天然に存在する生成物のみならず、それ

らの遺伝子組み替え体等の類似体も含まれる。また、インスリンではヒトインスリン、ブタインスリン、ウシインスリンのみならずこれらの遺伝子組み替え体等の類似体も含まれる。

ペプチド、タンパク質の場合、消化酵素の影響の少ない空腸、回腸、結腸、大腸などの消化管下部に該薬物が分解されずに送達せしめる製剤技術を用いれば、経口用医薬組成物を提供することができる。例えば、かかる製剤技術としては、徐放性製剤(例えば、国際公開パンフレット WO94/06414 号参照)、結腸放出製剤(例えば、国際公開パンフレット WO95/28963 号参照)、時限放出型あるいはパルス放出型製剤(例えば、PCT/JP01/03229(2001年4月16日出願)／U.S.S.N. 09/834,410(2001年4月12日出願)－後記説明参照、国際公開パンフレット 93/05771 号参照)等が挙げられる。

本発明の薬物には、前記の如く、難吸収性薬物の他、通常に吸収される全ての薬物が含まれる。通常に吸収される薬物には、消化管粘膜及び／又は粘液層との相互作用、胆汁酸との相互作用等により吸収されにくいにも拘わらず、経口ルートで多量投与することにより、臨床上の薬理効果を発現させているような薬物も含まれている。かかる薬物に対して本発明を適用した場合、より少ない投与量で臨床上期待される薬理効果を発現させることができるので、従前までの多量投与による副作用の発現を抑えることが期待できる。

本発明に用いられる薬物の配合量は、疾病の治療または予防上有効な量であれば特に限定されない。

本発明において、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEが医薬組成物中に配合されるときの状態は、薬物と近接し、かつ後記酸性物質と均一に配合される状態であれば特に制限されない。該状態としては、例えば、該ポリマー自体の粉末等の固体、あるいは該ポリマーを水に懸濁及び／または溶解した水溶液等の液体などが挙げられる。粉末化する方法としては自体公知の方法、例えば、粉碎法、噴霧乾燥法、凍結乾燥法、湿式造粒法、乾式造粒法などが挙げられる。該ポリマーの溶解補助剤として、後記酸性物質を添加することが好ましい。アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは遊離アミノ基を有してもよく、可溶性塩でもよい。可溶性塩の場合、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEを酸と共に溶解、また

は溶解及び懸濁した溶液を、噴霧乾燥または凍結乾燥することにより調製されることが好ましい実施態様である。アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEには、界面活性剤が含有されていてもよい。添加される界面活性剤は、通常製薬的に許容され、該ポリマーの撥水性を軽減させるものであれば特に制限されない。かかる界面活性剤としては、例えば、非イオン性界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレン系界面活性剤(例えばポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシル40、ラウロマクロゴール、ポリオキシエチレン水添硬化ヒマシ油(HCO-60)、ショ糖脂肪酸エステル等)、イオン性界面活性剤(アニオン性界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム等)、カチオン性界面活性剤(例えば、塩化ベンザルコニウム等)、両性界面活性剤(レシチン等))等が挙げられる。これらは、1種または2種以上適宜混合して用いることもできる。かかる界面活性剤の配合量としては、該ポリマーの撥水性を軽減する量であれば特に制限されないが、通常該ポリマー1重量部に対し約0.01～10重量部であり、好ましくは約0.01～5重量部であり、さらに好ましくは約0.05～1重量部である。アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE(所望により界面活性剤を含む)を溶解または懸濁させる溶媒としては、通常製薬的にあ許容され得る溶媒であれば特に制限されないが、例えば水、有機溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン等)、水と有機溶媒との混液等が挙げられる。また、本発明の医薬組成物には、医薬品添加物として使用される各種賦形剤、その他の添加剤を含むこともできる。賦形剤あるいは添加剤としては、例えば乳糖、デンプン等の增量剤を添加することもできる。

本発明に用いられるアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの配合量は、薬物の配合量との関係において適宜調整されれば特に制限されないが、通常薬物1重量部に対し0.01重量部以上であり、好ましくは0.05～500重量部であり、さらに好ましくは0.1～250重量部であり、さらにより好ましくは0.5～50重量部である。なお、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEには、さらに一層の吸収促進を目的とし界面活性剤を配合させることもできる。かかる界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレン系界面活性剤(例えばポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシル40、ラウロマクロゴール、ポリオキシエチレン水添硬化ヒマシ油(HCO-60)、ショ糖脂肪酸エステル等)、イオン性界面活性剤

剤(アニオン性界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム等)、カチオン性界面活性剤(例えば、塩化ベンザルコニウム等)、両性界面活性剤(レシチン等))等が挙げられる。これらは、1種または2種以上適宜混合して用いることもできる。

本発明に用いられる酸性物質としては、製薬的に許容され、かつ水分の存在下、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの塩基性基の一部乃至全部を中和することにより、該ポリマーを溶解し得るものであれば特に制限されない。該酸性物質として、好ましくは該物質1gを50mlの水に溶解または懸濁したときの該溶液のpH値を6以下とする無機酸及び／または有機酸である。本発明に用いられる酸性物質として、例えば、塩酸、リン酸、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム等の無機酸；クエン酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、フタル酸、酢酸、シュウ酸、マロン酸、アジピン酸、フィチン酸、コハク酸、グルタル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ラウリン酸、アラキン酸、エルカ酸、リノール酸、リノレン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸等の有機酸；アスペラギン酸、L-グルタミン酸、L-システイン、塩酸アルギニン、塩酸リジン、L-グルタミン酸塩酸塩等が挙げられる。これらは1種または2種以上組み合わせて配合することができる。

本発明に用いられる酸性物質の添加量としては、水分の存在下、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの塩基性基の一部乃至全部を中和することにより、該ポリマーを溶解し得る量であれば特に制限されない。該物質の添加量としては、通常該ポリマーの塩基性基の約10%以上を中和する量であり、好ましくは約15%以上を中和する量であり、さらに好ましくは約30%以上を中和する量であり、さらにより好ましくは約40%以上であり、最適には50%以上である。50%以上酸性物質が共存した場合、噴霧乾燥品は長期間保存したときにも凝集が認められず製造上取扱いやすいので好適である。該酸性物質の量としては、該物質の溶解性及び／又は酸性度を考慮して適宜調整されるが、通常アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 1重量部に対し0.005～50重量部であり、好ましくは0.01～30重量部であり、さらに好ましくは0.03～10重量部である。なお、本発明に用いられる酸性物質として、例えばEudragit E 500gに対して1mol/l塩酸312.5gを添加し

て噴霧乾燥した場合、以下の計算式(I)により算出することができる。

$$\frac{1 \times 312.5}{1000} \text{ (塩酸のモル数)} = \frac{X}{\text{KOH (56)}} \text{ (KOH のモル数)} \quad \text{式 (I)}$$

X=17.49g、但し 500g 中の量であるから、500 で除して

$$X / 1g \text{Eudragit E} = 35 \text{mg KOH}$$

実際に Eudragit E 1g 中のアルカリ値は 163-198mgKOH であるから、この時に添加した酸の量は全部のアルカリを中和する量の 15-20%を使用したことになる。

本発明に用いられるアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE と酸性物質との均一な配合としては、薬物と近接し、かつ均一に配合されてなる状態であって、水分の存在下酸性物質によりアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE が溶解し得る実施態様を探り得る状態であれば特に制限されない。該状態として、好ましくは薬物、該ポリマー、及び該酸性物質とが均一に配合されてなる状態である。かかる状態としては、自体公知の方法により配合された態様が挙げられる。例えば、前記アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE の配合で既に説明した方法により調製されるアミノアルキルメタクリレートコポリマーE を使用するか、あるいはアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質、あるいはアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質を薬物と共に製薬学的に許容され得る溶媒(例えば、水、アルコール(メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)あるいはそれらの混液など)に溶解及び／又は懸濁した液を自体公知の方法、例えば噴霧乾燥等により粉末とする実施態様、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE と酸性物質とを自体公知の方法により混合、あるいは造粒して混合物とする実施態様、あるいはアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE と酸性物質とを製薬学的に許容され得る溶媒に溶解及び／又は懸濁した液等の実施態様、前述の実施態様に更に薬物を配合した実施態様などが挙げられる。これら実施態様が具体的に採られ得る医薬組成物としては、経口的に投与し得る製剤としての剤形であれば特に制限されない。かかる製剤として、例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤、または液剤、懸濁剤、乳剤等を充填したカプセル剤等が挙げられる。該製剤の製造法は、自体公知の方法により行うことができる。具体的にか

かる製剤としては、好ましくは本発明に用いられるアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質を薬物の近傍に存在させるように、例えばアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE と酸性物質とを製薬学的に許容される溶媒に溶解及び／又は懸濁した溶解液／懸濁液、前記溶解液／懸濁液を例えばゼラチンカプセル等カプセルに充填するカプセル剤、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE と酸性物質とを自体公知の方法により混合し、該混合物を薬物と混合した混合物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE と酸性物質とを混合し、例えば水など製薬学的に許容される溶媒を添加し、あるいは所望により例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース等を結合剤として添加することにより造粒した造粒物、あるいは前記混合物や前記造粒物に、医薬品賦形剤を配合し打錠して得られた錠剤、前記造粒物を例えばゼラチンカプセルに充填したカプセル剤、前記造粒物を腸溶性物質(例えば、メタアクリル酸メチルとメタアクリル酸の1:1の共重合体(商品名：オイドラギット™ L, Röhm GmbH社)、メタアクリル酸メチルとメタアクリル酸の2:1の共重合体(商品名：オイドラギット™ S, Röhm GmbH社)、アクリル酸エチルとメタアクリル酸の1:1の共重合体(商品名：オイドラギット™ LD-55, Röhm GmbH社)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、シェラック、ゼイン等)で被膜してなる腸溶性製剤、あるいは前記造粒物を打錠し得られた錠剤を腸溶性物質(前記同様)で被覆してなる腸溶性製剤である。製剤化にあたっては、自体公知の方法により製造することができる。このとき、本発明の医薬組成物には、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤、分散剤、懸濁化剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤等の医薬品添加物を適宜加えることができる。

医薬組成物中、薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質の配合割合としては、疾病の治療または予防上有効な量の薬物1重量部に対し、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEが0.05～500重量部(好ましくは0.1～250重量部、さらに好ましくは0.5～50重量部)であり、及び酸性物質が前記ポリマーの塩基性基の10%以上(好ましくは15%以上、さらに好ましくは30%以上、さらにより40%以上、好適には50%以上)を中和する量である。配合割合は、各成

分の好ましい配合割合の群から適宜組み合わせることにより選択することができるが、中でも好ましい配合割合は、疾病の治療または予防上有効な量の薬物 1 重量部に対し、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E が 0.5～50 重量部であり、及び酸性物質が前記ポリマーの塩基性基の 50%以上を中和する量である。あるいは、前記三成分の配合割合は、医薬組成物中、疾病の治療または予防上有効な量の薬物 1 重量部に対し、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E が 0.05～500 重量部(好ましくは 0.1～250 重量部、さらに好ましくは 0.5～50 重量部)であり、及び酸性物質が前記ポリマー 1 重量部に対し、0.005～50 重量部(好ましくは 0.01～30 重量部であり、さらに好ましくは 0.03～10 重量部)である。配合割合は、各成分の好ましい配合割合の群から適宜組み合わせることにより選択することができるが、中でも好ましい配合割合は、疾病の治療または予防上有効な量の薬物 1 重量部に対し、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E が 0.5～50 重量部、及び酸性物質が前記ポリマー 1 重量部に対し、0.03～10 重量部である。

本発明の経口吸収改善医薬組成物は、前記記載の通り各種製剤に適用することができるが、さらに具体的な製剤として、例えば、徐放性製剤(例えば、国際公開パンフレット WO94/06414 号参照)、結腸放出製剤(例えば、国際公開パンフレット WO95/28963 号参照)、時限放出型あるいはパルス放出型製剤(例えば、PCT/JP01/03229(2001 年 4 月 16 日出願)、U.S.S.N. 09/834,410(2001 年 4 月 12 日出願)、国際公開パンフレット WO93/05771 号参照)、微粒子製剤(例えば、特表平 10-511957 号公報参照)、粘膜付着型製剤(例えば、特開平 5-132416 号公報参照)等が挙げられる。好ましくは、国際公開 WO94/06414 号に記載されたハイドロゲル形成徐放性製剤、国際公開 WO95/28963 号公報に記載された結腸放出製剤(例えば、本発明の経口吸収改善医薬組成物を造粒し得られた造粒物と腸内細菌により分解され有機酸を発生する糖類(例えば、ラクチュロースなど)との混合物を、有機酸により溶解する高分子物質で被覆後、必要に応じヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの非イオン性物質で被覆した後、さらに腸溶性物質で被覆してなる製剤、あるいは前記混合物を打錠し得られた錠剤を、有機酸により溶解する高分子物質で被覆後、必要に応じヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの非イオン性物質で被覆した後、さらに腸溶性物質で被覆してなる製剤)、または前記

PCT/JP01/03229(2001年4月16日出願)／U.S.S.N. 09/834,410 (2001年4月12日出願)に記載された時限放出型製剤である。

以下、PCT/JP01/03229(2001年4月16日出願)／U.S.S.N. 09/834,410 (2001年4月12日出願)に記載された時限放出型製剤詳細について説明する。

当該出願に係る発明は、薬物を含有する核錠とハイドロゲル形成性高分子物質及び親水性基剤とからなる外層部とで構成されるハイドロゲル形成性有核固形製剤において、①核錠に薬物と『易浸食性賦形剤』を配合し、②核錠の浸食率が約40～約90%であり、③外層部には前記薬物と同一の薬物を実質的に含まないことを特徴とする時限放出型有核錠に関するものである。

＜浸食率の測定＞

薬物を含有する有核錠剤を製し、37℃の水に3時間温潤後、錠剤のゲル化部分を剥離し、浸食されていない核錠部分を取り出す。核錠を40℃の乾燥器内で一晩乾燥し、重量を測定する。初期の核錠重量から乾燥重量を減じ、初期の核錠重量で除した値に100を乗じて浸食率(%)を算出する。

ここで核錠内に用いられる『易浸食性賦形剤』は、通常製薬学的に許容され、かつ用いられる薬物と、他の賦形剤との組合せにおいて、製剤として特定の浸食率を示すものであれば特に制限されない。かかる賦形剤として、例えば、核錠を速やかに浸食させ、含まれる薬物を分散あるいは溶解させ得るためにそれ自身速やかに溶解するもの、及び／またはそれ自身速やかに溶解し、薬物を溶解させやすいpH値に調節し得る等の機能を有するものが挙げられる。なお、該賦形剤は、薬物の物理化学的特性、特にその薬物が酸性、中性、塩基性薬物のうちどれに属するか、を考慮して選択されることが好ましい。例えば薬物が塩基性の場合、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸の有機酸が挙げられ、好ましくはリンゴ酸、クエン酸である。また薬物が中性あるいは酸性の場合、白糖、ポリエチレングリコール、ラクチュロース等が挙げられ、好ましくは白糖、ポリエチレングリコールである。このとき該賦形剤は、1種または2種以上を混合して用いることができる。さらに該賦形剤は、りんご酸、クエン酸、酒石酸、白糖、ポリエチレングリコール及びラクチュロースからなる1種または2種以上を混合して用いることが好ましい。該賦形剤の配合量としては、適宜選択される放出時間を考慮して調節されればよく、通常核錠の約10～約95重

量%であり、好ましくは約15～約80重量%である。また、核錠内に含まれる薬物を、水分の少ない結腸においても吸収させやすくするため、核錠内には薬物の利用率をさらに高めるための薬学的に許容されうる添加剤を1種または2種以上添加することも可能である。かかる添加剤としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ショ糖脂肪酸エステル類等の界面活性剤等である。また薬物自体の性質を以下に示す手段により改善する方法も有効である。具体的には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等の水溶性高分子あるいはカルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体等の腸溶性高分子との固体分散体を形成させる方法、可溶性の塩にする方法、あるいはサイクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法等が挙げられる。また、これら的方法は、1種または2種以上組合せて用いても良く、上記添加剤とこれらの方法を組合せても良い。さらにまた、必要であれば核錠にコーティングを施すことが可能である。本発明で用いられるコーティング基剤としては、製薬学的に許容され、本発明の目的を達成しうるものであれば特に制限されず、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース等の高分子基剤が挙げられる。適切な高分子基剤の1種、または2種以上を適宜組み合わせて用いることも可能である。

ここで、核錠の外層部に用いられるハイドロゲル形成性高分子物質としては、該有核錠剤が消化管上部に滞留中に水分を吸収してゲル化し、食物消化に伴う消化管の収縮運動に伴い浸食されながら一定時間後有核錠剤の崩壊をもたらすハイドロゲル形成性の高分子物質を意味する。特に、好適なハイドロゲル形成性高分子物質は、該有核錠剤が消化管上部に滞留中に水分を吸収し、ほぼ完全にゲル化した状態で、食物消化に伴う消化管の収縮運動に耐え、浸食されながらもある程度の形状を保ったまま消化管下部まで移行し、そこで崩壊あるいは剥離されうる程度の、ゲル化時の粘度等の性状を有するものが挙げられる。該高分子物質としては、例えば1%水溶液(25°C)の粘度が1000cps以上を有するものが好ましい。また高分子物質の性状はその分子量に依存する。従って、該有核錠剤に適用可能なハイドロゲルを

形成する高分子物質としてはより高分子量のものが好ましく、粘度平均分子量 200 万以上、さらに好ましくは粘度平均分子量 400 万以上のものが挙げられる。かかる高分子物質としては、例えば POLYOX® WSR-303(粘度平均分子量：700 万、粘度：7500—10000 cP (1%水溶液 25°C))、POLYOX® WSR Coagulant(粘度平均分子量：500 万、粘度：5500—7500 cP (1%水溶液 25°C))、POLYOX® WSR-301(粘度平均分子量 400 万：粘度：1650—5500 cP (1%水溶液 25°C))、POLYOX® WSR N-60K(粘度平均分子量：200 万、粘度：2000—4000 cP (2%水溶液 25°C) (いずれもユニオンカーバイド社製)、ALKOX® E-75(粘度平均分子量：200 万～250 万、粘度：40—70 cP (0.5%水溶液 25°C))、ALKOX® E-100(粘度平均分子量：250 万～300 万、粘度：90—110 cP (0.5%水溶液 25°C))、ALKOX® E-130(粘度平均分子量：300 万～350 万、粘度：130—140 cP (0.5%水溶液 25°C))、ALKOX® E-160(粘度平均分子量：360 万～400 万、粘度：150—160 cP (0.5%水溶液 25°C))、ALKOX® E-240(粘度平均分子量：400 万～500 万、粘度：200—240cP (0.5%水溶液 25°C)) (いずれも明成化学工業社製)、PEO-8(粘度平均分子量：170 万～220 万、粘度：20—70cP (0.5%水溶液 25°C))、PEO-15(粘度平均分子量：330 万～380 万、粘度：130—250cP (0.5%水溶液 25°C))、PEO-18(粘度平均分子量：430 万～480 万、粘度：250—480cP (0.5%水溶液 25°C)) (いずれも製鉄化学工業社製)等のポリエチレンオキサイドが挙げられるが、分子量 200 万以上のポリエチレンオキサイドが特に好適である。本発明の高分子物質は、ラグタイムを調節するために、分子量、グレード等の異なるものを 1 種または 2 種以上組合せて用いることもできる。また他のハイドロゲル形成性高分子物質と混合して用いることもできる。また、これらハイドロゲル形成性高分子物質は、本発明の時限放出型製剤の効果を損なわない範囲において、核錠にも含有させることが可能である。ハイドロゲル形成性高分子物質を核錠に含有させることにより、ラグタイム後の薬物放出性を徐放化させることが可能となる。ハイドロゲル形成性高分子物質としては、前記記載のものが挙げられ、好ましくはポリエチレンオキサイドが挙げられる。具体的な配合量としては核錠の約 10～約 50 重量%であることが好ましい。

ヒトにおいて、消化管下部における薬物の放出能を有するためには、投与後少なくとも 2 時間はゲル化した外層部を有しており、さらに消化管下部到達時に外層部

が崩壊あるいは剥離され、核錠部を放出することが必要である。このような性状を有する外層部を形成させるには、製剤の大きさ、高分子物質の種類、薬物及び親水性基剤、含有量等によっても異なるが、一錠あたり 600 mg 以下の製剤において、ハイドロゲルを形成する高分子物質を製剤全体に対する割合を、約 5～約 95 重量% とすることが好ましい実施態様であり、約 10～約 90 重量% がさらに好ましい。また、製剤 1 錠あたりのハイドロゲル形成性高分子物質の配合量としては、1 錠中に約 20mg 以上であることが好ましく、約 30mg 以上であることがさらに好ましい。

なお、ハイドロゲル形成性高分子物質としてポリエチレンオキサイドを用いる場合、製剤を光照射下に保存しても薬物の放出特性に変化を与えないように、本有核錠剤の外層部に安定化剤として黄色三二酸化鉄及び／または赤色三二酸化鉄を配合するか、あるいはこれらで有核錠剤を被覆することが好適である。本発明に用いられる黄色三二酸化鉄または赤色三二酸化鉄は、単独もしくは混合して用いることができる。

この際の黄色三二酸化鉄及び／または赤色三二酸化鉄の配合割合としては、有核錠剤を安定化させ、本発明の時限放出を損なわない程度であれば特に制限されない。その配合割合は、種類あるいは添加方法によっても異なるが、外層部への添加では、製剤全量に対し約 1～約 20 重量% が好ましく、約 3～約 15 重量% がさらに好ましい。例えば、赤色三二酸化鉄では製剤全量に対し約 5～約 20 重量% が好ましく、約 10～約 15 重量% がさらに好ましい。黄色三二酸化鉄では約 1～約 20 重量% が好ましく、約 3～約 10 重量% がさらに好ましい。フィルムコートにより被覆される場合、錠剤重量に対し約 0.3～約 2% が好ましく、約 0.5～約 1.5% がさらに好ましい。このとき、黄色三二酸化鉄あるいは赤色三二酸化鉄がフィルム中に存する濃度としては約 5～約 50% が好ましく、約 10～約 20% がさらに好ましい。黄色三二酸化鉄及び／または赤色三二酸化鉄を外層部に添加する場合には、該酸化鉄が外層部に均一に配合されていることが好ましい。また、配合は必ずしも物理混合を意味するものではなく、例えば外層部を構成する賦形剤と共に造粒する、あるいは造粒物をコーティングする等の種々の手段を取りうる。また有核錠剤に被覆する場合は、前記三二酸化鉄をヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性高分子溶液に溶解あるいは懸濁し、ハイコーティング（フロイント産業）等のフィルムコーティング装

置等を用いて薄膜で被覆することが可能である。これらの方法は、1種または2種以上組合せて用いることもできる。

上記有核錠剤の外層部に含有される『親水性基剤』は、水分の少ない消化管下部に水分と共に薬物を到達させ時限放出させる上で重要である。該親水性基剤としては、前記ハイドロゲル形成性高分子物質がゲル化するより前に溶解し得るものであり、具体的には該基剤 1g が溶解するために必要な水の量が 5mL 以下(20±5°C)のものであり、好ましくは同 4mL 以下(同温度)のものである。かかる親水性基剤として、例えばポリエチレングリコール(例えば、マクロゴール 400、マクロゴール 1500、マクロゴール 4000、マクロゴール 6000、マクロゴール 20000(いずれも日本油脂社製))、ポリビニルピロリドン(例えば、PVP® K30(BASF 社製)等の水溶性高分子、D-ソルビトール、キシリトール等の糖アルコール、白糖、マルトース、ラクチュロース、D-フルクトース、デキストラン(例えばデキストラン 40)、ブドウ糖等の糖類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(例えば、Cremophor® RH40(BASF 社製)、HCO-40、HCO-60(日光ケミカルズ社製)、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール(例えばプルロニック® F68(旭電化社製)等)またはポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル(例えば Tween 80(関東化学社製)等)等の界面活性剤、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム等の塩類、クエン酸、酒石酸等の有機酸、グリシン、β-アラニン、塩酸リジン等のアミノ酸類、メグルミン等のアミノ糖類等が挙げられる。好ましくは、ポリエチレングリコール、白糖、ラクチュロースであり、さらに好ましくは、ポリエチレングリコール(特にマクロゴール 6000)である。また、本発明の親水性基剤は、1種または2種以上組合せて用いることもできる。

上記有核錠剤に親水性基剤を添加する場合、その配合割合としては、好ましくは有核錠剤全体に対し約 5~約 80 重量%であり、さらに好ましくは有核錠剤全体に対し約 5~約 70 重量%である。

上記『親水性基剤』と『易浸食性賦形剤』が重複して選択されることもありえるが、既に記載した通り『親水性基剤』は、基剤 1g が溶解するために必要な水の量が 5mL 以下(20±5°C)のものであり、『易浸食性賦形剤』は、核錠を浸食率の測定法により測定したとき、約 40~約 90%を示すものである。よって各々の定義に

従い選択されるため、本発明における機能の相違に基づき両者は区別される。すなわち『易浸食性賦形剤』は、水に対して優れた溶解性を有することが条件の一つとなるが、用いられる時限放出が有効な薬物と、他の添加剤との関係において、有核錠剤に一定の浸食率を与える性質を有するものであることが更なる条件となるからである。

ここで、核錠に対する外層部の配合割合は、通常核錠 1 重量部に対し約 0.5～約 10 重量部が好ましく、約 1～約 5 重量部がさらに好ましい。また、外層部の親水性基剤とハイドロゲル形成性高分子物質との配合割合は、ハイドロゲル形成性高分子物質 1 重量部に対し、通常約 0.1～約 8 重量部が好ましく、約 0.3～約 5 重量部がさらに好ましい。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明医薬組成物の一実施態様を示す模式図である。図(1-1)は、薬物(図中 A)を含有する核に、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E(図中 B)及び酸性物質(図中 C)が均一に配合された層が被覆された剤形(例えば、顆粒剤、散剤、それらを充填したカプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤、並びに液剤、懸濁剤、乳剤等を充填したカプセル剤等を挙げることができる。)を示す模式図である。図(1-2a)及び図(1-2b)は本願発明の一実施態様である同一組成物を示す模式図である。ミクロ的には、図(1-2a)のように、薬物(図中 A)、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E(図中 B)、及び酸性物質(図中 C)の各成分が平均的に分散して存在していないようにみえる組成物でも、マクロ的には、図(1-2b)のように各成分が全体として平均的に分散して存在する本願発明の一実施態様の組成物であることを意味する。該状態の剤形として、例えば、散剤、顆粒剤、またそれら、あるいは造粒物や混合物を充填したカプセル剤、並びにそれらを圧縮成形した錠剤や、液剤、懸濁液、乳剤などを充填したカプセル剤等を挙げることができる。

図 2 は、比較例 4、比較例 5 及び実施例 5 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を示す図である。

図 3 は、比較例 6 及び実施例 6 で求めた血漿中未変化体濃度推移を示す図である。

図 4 は、比較例 7、比較例 8 及び実施例 11 で測定した不溶性微粒子数の経時変

化を示す図である。

図 5 は、比較例 9、比較例 10 及び実施例 12 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を示す図である。

図 6 は、比較例 11、比較例 12 及び実施例 13 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を示す図である。

図 7 は、比較例 13、比較例 14 及び実施例 14 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を示して説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

消化管粘液成分と相互作用することにより消化管から吸収されにくい薬物であるか否かは、例えば以下の方法で確認することができる。

[試験例 1] (比較例 1) (薬物と消化管粘液層成分との相互作用)

＜実験方法＞薬物濃度が 0.5 mg/ml となるように PBS 緩衝液にテトラサイクリン(以下 TC)を溶解した。また、Angeta et al. の方法(Angeta W. L. et al, Pharm. Res., 15, 66-71, 1998)に従い、ブタ胃ムチン 0.8% (w/v)、牛血清アルブミン 6.2% (w/v)、リノール酸 4.92% (w/v)、コレステロール 0.72% (w/v)、ホスファチジルコリン 0.36% (w/v)、Tween80 1.5% (w/v) 及びアジ化ナトリウム 0.04% (w/v) を含んだ PBS 緩衝液を調製し、この液を人工粘液として用いた。実験には 2 つの相からなる平衡透析セルを用い、2 相の間には分画分子量が 50,000 の透析膜(Spectra / Por®, SPECTRUM Lab., Inc.)を挿入した。2 相をそれぞれ、Donor 相(以下 D 相)及び Reservoir 相(以下 R 相)とした。TC 溶液を D 相に 2ml、人工粘液を R 相に 2ml 入れ、恒温相でインキュベートし(37°C、150strokes/分)、1 時間おきに 5 時間まで、D 相の TC 溶液をサンプリングし、薬物濃度を測定した。薬物測定は Braybrooks の方法(M. P. Braybrooks, J. Pharm. Pharmacol., 27, pp. 508-515, 1975)に準じ、UV 定量により行った。

＜評価方法＞ここで、D 相の初期薬物濃度を C_0 、平衡状態に達した時($t=\infty$)の薬物濃度を C_∞ とする。この時、 $t=\infty$ で R 相に存在する薬物のうち、人工粘液成分と

結合していない薬物の割合を a とすると、式(I)とおける。

$$a = C_{\infty} / C_0 - C_{\infty} \quad (I)$$

R 相へ移行した薬物が全て人工粘液成分に吸着した場合には $a = 0$ 、全く吸着しない場合には $a = 1$ となるので、a を人工粘液成分への薬物の吸着性を示すパラメータとして用いた。

C_{∞} : 薬物濃度 - 時間の関係式を導出し、 $t=\infty$ を代入することにより算出

C_0 : 実験開始時の薬物濃度(0.5mg/ml)

[参考例 1]

平衡透析セルの D 相に 0.5 mg / ml TC 溶液、R 相に 3% オイドラギット™ EPO (Röhm GmRH 社) を混合させた人工粘液を用いて、試験例 1 に記載された方法と同様の試験を行い、a を算出した。

[実施例 1]

オイドラギット™ E100 (Rohm GmRH 社) と Tween80 を 10:1 の割合で 1650g を 1mol/l 塩酸水溶液・エタノール混液(5:12) 12000g に溶解し、噴霧液とした。噴霧液を L-8 型噴霧乾燥機（大川原製作所製）を用いて噴霧速度 30g/min、吸気温度 85°C、排気温度 62–66°C の条件下、噴霧乾燥し、40°C にて 24 時間乾燥後、白色粉末を得た（以下 E-SD。特に断り書きがなければ以下の実施例、試験例、比較例などで使用）。平衡透析セルの D 相に 0.5 mg / ml TC 溶液、R 相に 3% E-SD を溶解させた人工粘液を用いて、試験例 1 に記載の方法と同様の試験を行い、a を算出した。

[対照例 1]

平衡透析セルの D 相に 0.5 mg / ml TC 溶液、R 相に PBS 緩衝液を用いて、試験例 1 記載の方法と同様の試験を行い、a を算出した。

＜評価＞対照例 1 で得られた a 値を 100 とし、これに対する比較例 1(試験例 1)、実施例 1 の a 値(%)を算出したものを表 1 に示す。

表 1

	対照例 1	比較例 1	参考例 1	実施例 1
a (% of Control)	100	48.8	74.3	71.9

＜結果及び考察＞

比較例 1(試験例 1)の a 値は対照例 1 の約 50% であったことから、TC は人工粘液成分に強く結合することが示された。これに対し、実施例 1 の結果から、人工粘液にアミノアルキルメタアクリレートコポリマー E 及び酸性物質を混合させることにより、a 値が対照例 1 の約 70% にまで改善した。従って、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E 及び例えば塩酸等の酸性物質を均一に配合された組成物は、粘液成分と共に存することにより、粘液に結合しない薬物の割合を増加させる効果を有することが示唆された。なお、参考例 1 の結果は、in vitro では a 値が対照例 1 の約 70% 以上改善したものであるが、in vivo においては、その効果を確認することはできなかった。

[試験例 2] (対照例 2)

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール、ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ韌帶部及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。TC 80mg を量り、PBS 緩衝液 100 ml に溶解し、TC 0.8 mg / ml 水溶液(以下 A 溶液)を得た。A 溶液 10 ml 及び PBS 緩衝液 10 ml を混ぜ、ボルテックスミキサーにて混合し、腸管ループ内に TC として 10 mg / kg 相当量の混合溶液を投与した。投与後、0.25、0.5、及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、血漿中未変化体濃度(μg/ml)を Nilsson-Ehle の方法(I. Nilsson-Hhle, Acta Path. microbiol. scand. Sect. B, Suppl. 259 : pp. 61-66 (1977))に準じ、高速液体クロマトグラフィーにより測定した。得られた血漿中濃度推移から最大血漿中濃度(Cmax) 及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。

[実施例 2]

E-SD 6g を量り、PBS 緩衝液 100 ml に溶解し、60 mg / ml 水溶液(以下 B 溶液)を得た。A 溶液 10 ml 及び B 溶液 10 ml を混ぜ、ボルテックスミキサーにて混合し、試験例 2 と同様の方法でラット腸管ループ内に投与し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移より、Cmax 及び AUC を算出した。

[実施例 3]

オイドラギット™ EPO (Röhm GmRH 社) を塩酸水溶液に溶解し、凍結乾燥した(凍結乾燥品を以下 E-FD)。E-FD 6g を量り、PBS 緩衝液 100 ml に溶解し、60 mg / ml 水溶液(以下 C 溶液)を得た。A 溶液 10 ml 及び C 溶液 10 ml を混ぜ、

ボルテックスミキサーにて混合し、試験例 2 と同様の方法でラット腸管ループ内に投与し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移より、Cmax 及び AUC を算出した。

[比較例 2] (腸溶性高分子基剤による吸収改善有無の確認)

オイドラギット™ L100 (Röhm GmRH 社) を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、凍結乾燥した(凍結乾燥品を以下 L-FD)。L-FD 6g を量り、PBS 緩衝液 100 ml に溶解し、60 mg / ml 水溶液(以下 D 溶液)を得た。A 溶液 10 ml 及び D 溶液 10 ml を混ぜ、ボルテックスミキサーにて混合し、試験例 2 と同様の方法にてラット腸管ループ内に投与し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移より、Cmax 及び AUC を算出した。試験例 2、比較例 2、実施例 2 及び実施例 3 で求めた Cmax 及び AUC を表 2 に示す。

表 2

	Cmax ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min} / \text{ml}$)
対照例 2	0.79 ± 0.31	22.05 ± 2.84
実施例 2	3.47 ± 0.01	158.80 ± 1.80
実施例 3	3.64 ± 0.32	174.53 ± 13.78
比較例 2	0.63 ± 0.07	16.79 ± 3.26

(平均値 ± S.D.)

<結果及び考察>

実施例 2 及び実施例 3 においては、試験例 2 と比べ顕著な Cmax 及び AUC の増大が認められた。実施例 2 では、Cmax が試験例 2 の約 4 倍、AUC が試験例 2 の約 7 倍を示した。実施例 3 では、Cmax は試験例 2 の約 4.5 倍、AUC が試験例 2 の約 8 倍を示した。これらの結果より、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E 及び酸性物質を使用することにより、TC の血漿中濃度が増大することが明らかとなった。一方、腸溶性高分子であるオイドラギット™ L100 を用いた比較例 2 では Cmax 及び AUC とも試験例 2 と差のないものであった。従って、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E 及び例えば塩酸等の酸性物質を均一に配合された組成物が、in vivo において TC の消化管からの吸収を促進する効果を示すことが明らかとなった。

[比較例 3]

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール、ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ韌帶部及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。TC 80 mg を量り、PBS 緩衝液 100 ml に溶解し、TC 0.8 mg / ml 水溶液(以下、A 溶液と略す)を得た。オイドラギット™ EPO (Röhm GmRH 社) 6g を量り、PBS 緩衝液 100ml に分散し、60 mg / ml 分散液(以下 E 溶液)を得た。A 溶液 10 ml 及び E 溶液 10 ml を混ぜ、ボルテックスミキサーにて混合し、試験例 2 と同様の方法にてラット腸管ループ内に投与し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移から最大血漿中濃度(Cmax) 及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。試験例 2、実施例 3 及び比較例 3 で求めた Cmax 及び AUC を表 3 に示す。

表 3

	Cmax ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min} / \text{ml}$)
対照例 2	0.79 ± 0.31	22.05 ± 2.84
実施例 3	3.47 ± 0.01	158.80 ± 1.80
比較例 3	0.64 ± 0.24	11.80 ± 4.88

(平均値 ± S.D., n=3)

<結果及び考察>

オイドラギット™ EPO は E-SD と同様 in vitro 平衡透析を用いた検討では TC の人工粘液との結合を阻害する(参考例 1)が、in vivo においては、TC の吸収促進効果は認められなかった。この理由として、in vitro では EPO が人工粘液内のリノール酸に溶解して相互作用を阻害したが、in vivo では投与した EPO を溶解するのに十分な量のリノール酸等の酸性油がなかつたので、TC の吸収を改善できなかつたことが考えられる。従って、オイドラギット™ E 及び酸性物質を均一に配合することにより、オイドラギット™ E を用いて薬物の吸収改善を行うことができると考えられた。また、薬物とオイドラギット™ E とを経口投与した場合、無酸症のヒトでは、小腸では勿論、胃内でもオイドラギット™ E が溶解されないことから、薬物の消化管吸収が改善されないことが懸念される。従って、オイドラギット™ E 及び酸性物質を均一に配合することにより、オイドラギット™ E を用いて

薬物の吸収改善を確実に享受することができると考える。

[試験例 3] (対照例 3)

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンプタール, ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ鞆帶部及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。TC 20mg とラクトース 500mg を量りとり、乳鉢及び乳棒で十分に混合し、得られた混合粉末 52mg を錠剤型に成形し、プラスティックチューブを用いてラット腸管ループ内に投与した。投与後、0.25、0.5、及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、試験例 2 と同様の方法にて血漿中未変化体濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。得られた血漿中濃度推移より、Cmax 及び AUC を算出した。

[実施例 4]

TC 20mg と E-SD 500mg を量りとり、乳鉢及び乳棒で十分に混合し、得られた混合粉末 52mg を錠剤型に成形し、試験例 3 と同様の方法でラット腸管ループ内に投与し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移より、Cmax 及び AUC を算出した。試験例 3 及び実施例 4 で求めた Cmax 及び AUC を表 4 に示す。

表 4

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$)
試験例 3	0.86 ± 0.06	5.37 ± 0.88
実施例 4	1.05 ± 0.38	30.41 ± 2.85 (平均値 \pm S.D.)

<結果及び考察>

実施例 4においては、試験例 3 と比べ薬物の血漿中濃度の増大が認められた。実施例 4 では、Cmax が試験例 3 の約 3 倍、AUC が試験例 3 の約 6 倍を示した。従って、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E は、溶液状態のみならず固形状態で投与した際にも、消化管内で溶解し薬物の吸収促進効果を示すことが明らかとなった。

以下の試験例 4、試験例 5 及び実施例 5 等に記載する化合物 B は、特公平 6-99457

号公報に記載された方法により製造された、[1-Hydroxy-2-imidazo-(1,2-a)pyridin-3-ylethylidene]bis-phosphonate)である。

[試験例 4] (比較例 4)

化合物 B 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に蒸留水をさらに 2 ml 添加し、対照液 A とした。対照液 A を調製後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数(10 μ m 以上)を不溶性微粒子計測器(製品名 HIAC/ROYCO®, PACIFIC SCIENTIFIC 製)を用いて測定した。

[試験例 5] (比較例 5)

化合物 B 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に塩化カルシウム 2 水和物 10 mg / ml 水溶液 2 ml を添加し、対照液 B とした。対照液 B を調製後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数(10 μ m 以上)を試験例 4 と同様の方法で測定した。

[実施例 5]

化合物 B 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml に、E-SD 0.05%水溶液、E-SD 0.1%水溶液、E-SD 1.0%水溶液及び E-SD 2.0%水溶液をそれぞれ 5 ml 加えた後、よく混和し、E-SD 0.025%, 0.05%, 0.5%及び 1.0%を含む化合物 B 水溶液を得た。これら各調製液に塩化カルシウム 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後 15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数(10 μ m 以上)を試験例 4 と同様の方法で測定した。

＜結果及び考察＞

図 2 は、比較例 4、比較例 5 及び実施例 5 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を示す。比較例 4 及び比較例 5 の結果から、化合物 B 水溶液に塩化カルシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子数の増大が認められた。これに対し、実施例 5 では、E-SD を溶解した、すなわちアミノアルキルメタクリレートコポリマー E 及び塩酸を含有した化合物 B 水溶液に塩化カルシウム水溶液を添加した場合、E-SD の濃度依存的に不溶性微粒子の形成が抑制された。効果は少なくとも 0.05%という低濃度領域から認められた。従って、酸性物質の共存下アミノアルキルメタクリレートコポリマー E には、薬物と金属イオンとの難溶性複合体形成を抑制する効果のあることが確認された。

[試験例 6] (比較例 6)

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール, ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ韌帶部及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。化合物 B 80 mg を量り、PBS 緩衝液 100 ml に溶解し、化合物 B 0.8 mg / ml 水溶液(以下 A 溶液)を得た。A 溶液 10 ml 及び PBS 緩衝液 10 ml を混ぜ、ボルテックスミキサーで混合し、腸管ループ内に化合物 B として 10 mg / kg 相当量の混合溶液を投与した。投与後、0.25、0.5、及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng/ml)を確井らの方法(*T. Usui et al., J. Chromatogr. B 652 (1994)*)に準じて高速液体クロマトグラフィーを用いた蛍光検出法により測定した。

[実施例 6]

E-SD 4 g を量り、PBS 緩衝液 100 ml に溶解し、40 mg / ml 水溶液(以下 B 溶液)を得た。A 溶液 10 ml 及び B 溶液 10 ml を混ぜ、ボルテックスミキサーにて混合し、比較例 6 と同様の方法で、化合物 B として 10 mg / kg 相当量の混合溶液をラット腸管ループ内に投与し、血漿中未変化体濃度を測定した。

<結果及び考察>

図 3 は、比較例 6 及び実施例 6 で求めた血漿中未変化体濃度推移を示す。これらの結果から、消化管粘膜及び／または粘液層に存在するカルシウムイオンと難溶性複合体を形成する化合物 B に対し、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E が経口吸収を改善することが示唆された。

[試験例7] (対照例4)

化合物 B 10mg 及び Lactose 190mg を混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 40 kg/cm² で 打錠することにより錠剤を調製した。この対照用錠剤を絶食条件下、ビーグル犬(15 - 24 月齢)に水 30ml と共に経口投与した。投与後 8h まで経時的に前肢腕静脈より約 3 ml の血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng/ml)を比較例 6 と同様の方法にて測定した。得られた血漿中濃度推移から最大血漿中濃度(Cmax) 及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。

[実施例 7]

化合物 B 10mg、E-SD125mg、及び Lactose 65mg を混合し、オイルプレスを

用いて、打錠圧 40 kg/cm²で打錠することにより錠剤を調製した。この錠剤を試験例 7 と同様の条件でビーグル犬に経口投与し、血液を採取し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移から Cmax 及び AUC を算出した。対照例 4 及び実施例 7 で求めた Cmax 及び AUC を表 5 に示す。

表 5

	Cmax (ng / ml)	AUC 0-8h (ng · h / ml)
対照例 4	7.7 ± 3.9	18.9 ± 7.1
実施例 7	56.6 ± 26.0	108.1 ± 64.0

(平均値 ± S.D., n=6)

<結果及び考察>

実施例 7においては、Cmax 及び AUC がそれぞれ対照例 4 の約 7.4 倍及び約 5.7 倍の値を示し、対照例 4 と比べて顕著な Cmax 及び AUC の増大が認められた。

本結果より、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E が化合物 B の消化管からの吸収を促進する効果を示すことが明らかとなった。

[実施例 8] (腸溶性錠剤)

実施例 7 で得られた錠剤に、10%HPMC(商品名 TC-5E、信越化学工業社製)水溶液をハイコーテー(製品名 HCT-30 HICOATER、FREUND 製)を用いて噴霧することにより、HPMC を 1.2%被覆した錠剤を得た(噴霧条件:回転数 12rpm、吸気温度 56-60°C、排気温度 44-46°C、噴霧速度 4-10g/min)。この錠剤に、水／エタノール(1 : 17) 混液に 10% の腸溶性基剤(Eudragit L : Triethyl citrate = 9 : 1)を溶解した液をハイコーテーにより噴霧することにより、腸溶性基剤を 2.7%被覆した腸溶性錠剤を調製した(噴霧条件:回転数 12rpm、吸気温度 52°C、排気温度 40°C、噴霧速度 4-8g/min)。この錠剤を試験例 7 と同様の条件でビーグル犬に経口投与し、血液を採取し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移から Cmax 及び AUC を算出した。

[実施例 9] (徐放性錠剤)

化合物 B 10mg、E-SD 125mg、ポリエチレンオキサイド(製品名 Polyox-WSR303、ユニオンカーバイド社製) 20mg、及びマクロゴール 6000 45mg を混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 40 kg/cm²で打錠することにより錠剤を調製した。こ

の錠剤を試験例 7 と同様の条件でビーグル犬に経口投与し、血液を採取し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移から Cmax 及び AUC を算出した。

[実施例 10] (時限放出性錠剤)

化合物 B 10mg、E-SD 125mg、及び Sucrose 65mg を混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧 40 kg/cm²で 打錠することにより錠剤を調製し、核錠を得た。ポリエチレンオキサイド(製品名 Polyox-WSR303) 50mg 及びマクロゴール 6000 250mg を混合してポリエチレンオキサイド／マクロゴール 6000 混合粉末を調製し、半量を打錠用臼内に添加し、次に核錠を臼の中心部に配置した。その後前記混合粉末の残りの半量を臼内に添加し、オイルプレスを用いて、打錠圧 40 kg/cm²で 打錠することにより外層を有する錠剤を調製した。この有核錠剤を試験例 7 と同様の条件でビーグル犬に経口投与し、血液を採取し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移から Cmax 及び AUC を算出した。対照例 4、実施例 8、実施例 9、及び実施例 10 で求めた Cmax 及び AUC を表 6 に示す。

表 6

	Cmax (ng / ml)	AUC 0-8h (ng · h / ml)
対照例 4	7.7 ± 3.9	18.9 ± 7.1
実施例 8	14.0 ± 13.0	39.7 ± 25.4
実施例 9	35.3 ± 25.3	102.2 ± 88.2
実施例 10	20.0 ± 9.6	63.9 ± 32.9

(平均値 ± S.D., n=3 - 6)

<結果及び考察>

実施例 8、実施例 9 及び実施例 10 は、対照例 4 と比べて顕著な Cmax 及び AUC の増大を示した。本結果より、腸溶性製剤、徐放性製剤、あるいは時限放出性製剤など、種々の剤形においても、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E 及び酸性物質が均一に配合された製剤では化合物 B の消化管からの吸収を促進する効果を示すことが明らかとなった。

以下に記載する化合物 C は、特公平 7-629 号公報に記載された方法により製造

された、インカドロネート (incadronate、[(Cycloheptylamino)-methylene] bis-phosphonate) である。

[試験例 8] (比較例 7)

化合物 C 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 2 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に蒸留水をさらに 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (10 μm 以上) を不溶性微粒子計測器 (製品名 HIAC / ROYCO®、PACIFIC SCIENTIFIC 製) を用いて測定した。

[比較例 8]

化合物 C 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 2 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に塩化カルシウム 2 水和物 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (10 μm 以上) を試験例 8 と同様の方法で測定した。

[実施例 11]

化合物 C 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに E-SD 30 mg / ml 水溶液 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 2 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に塩化カルシウム 2 水和物 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (10 μm 以上) を試験例 8 と同様の方法で測定した。上記比較例 7、比較例 8 及び実施例 11 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を図 4 に示す。

<結果及び考察>

比較例 7 及び比較例 8 の結果より、化合物 C 水溶液に塩化カルシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子数の増大が認められた。実施例 11 より、E-SD を溶解した化合物 C 水溶液に塩化カルシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子の形成が抑制された。これより、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E には、化合物 C と金属 (カルシウム) イオンとの難溶性複合体形成を抑制する効果のあることが確認された。

以下に記載する化合物 D (Etidronate) は (1-hydroxyethylidene)-1,1-bis-phosphonate) である。

[試験例 9] (比較例 9)

化合物 D 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 0.1 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に蒸留水をさらに 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (2 μ m 以上) を不溶性微粒子計測器(製品名 HIAC / ROYCO®、PACIFIC SCIENTIFIC 製)を用いて測定した。

[比較例 10]

化合物 D 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 0.1 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に塩化カルシウム 2 水和物 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (2 μ m 以上) を試験例 9 と同様の方法で測定した。

[実施例 12]

化合物 D 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに E-SD 30mg / ml 水溶液 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 0.1 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に塩化カルシウム 2 水和物 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (2 μ m 以上) を試験例 9 と同様の方法で測定した。上記比較例 9、比較例 10 及び実施例 12 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を図 5 に示す。

<結果及び考察>

比較例 9 及び比較例 10 の結果より、化合物 D 水溶液に塩化カルシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子数の増大が認められた。実施例 12 より、E-SD を溶解した化合物 D 水溶液に塩化カルシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子の形成が抑制された。これより、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E には、化合物 D と金属(カルシウム)イオンとの難溶性複合体形成を抑制する効果のあることが確認された。

以下に記載する化合物 E (Alendronate) は、4-amino-1-hydroxy butylidene 1,1-bisphosphonate である。

[試験例 10] (比較例 11)

化合物 E 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 3 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に蒸留水をさらに 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (2 μ m 以上) を不溶性微粒子計測器(製品名 HIAC / ROYCO®、PACIFIC SCIENTIFIC 製)を用いて測定した。

[比較例 12]

化合物 E 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 3 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に塩化カルシウム 2 水和物 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (2 μ m 以上) を試験例 10 と同様の方法で測定した。

[実施例 13]

化合物 E 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに E-SD 30 mg / ml 水溶液 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 3 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に塩化カルシウム 2 水和物 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数 (2 μ m 以上) を試験例 10 と同様にして測定した。上記比較例 11、比較例 12 及び実施例 13 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を図 6 に示す。

<結果及び考察>

比較例 11 及び比較例 12 の結果より、化合物 E 水溶液に塩化カルシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子数の増大が認められた。実施例 13 より、E-SD を溶解したした化合物 E 水溶液に塩化カルシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子の形成が抑制された。これより、アミノアルキルメタクリレートコポリマー E には、化合物 E と金属(カルシウム)イオンとの難溶性複合体形成を抑制する効果のあることが確認された。

[試験例 11] (比較例 13) <他の金属イオン マグネシウムを用いた実験>

化合物 B 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 0.1 ml を加えた後、よく混和し調製液を得た。この液に蒸留水をさらに 2 ml 添加し、添加後、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数(2 μ m 以上)を不溶性微粒子計測器(製品名 HIAC / ROYCO®、PACIFIC SCIENTIFIC 製)を用いて測定した。

[比較例 14]

化合物 B 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに蒸留水 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 0.1 ml を加えた後、よく混和し、調製液を得た。この調製液に塩化マグネシウム 6 水和物 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後 0、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数(2 μ m 以上)を試験例 11 と同様の方法で測定した。

[実施例 14]

化合物 B 0.5 mg / ml 水溶液 5 ml を調製し、これに E-SD 30mg / ml 水溶液 5 ml 及び炭酸水素ナトリウム 15.12 mg / ml 水溶液を 0.1 ml を加えた後、よく混和し、調製液を得た。この調製液に塩化マグネシウム 6 水和物 10 mg / ml 水溶液を 2 ml 添加し、添加後 0、15、30 及び 60 分経過時に、不溶性微粒子数(2 μ m 以上)を試験例 11 と同様の方法で測定した。上記比較例 13、比較例 14 及び実施例 14 で測定した不溶性微粒子数の経時変化を図 7 に示す。

<結果及び考察>

比較例 13 及び比較例 14 の結果より、化合物 B 水溶液に塩化マグネシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子数の増大が認められた。実施例 14 より、E-SD を溶解した化合物 B 水溶液に塩化マグネシウム水溶液を添加した場合、不溶性微粒子の形成が抑制された。これより、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E には、化合物 B と金属(マグネシウム)イオンとの難溶性複合体形成を抑制する効果のあることが確認された。

[実施例 15] <Eudragit E に付加される酸の量及び酸の種類>

エタノール 9000 g 及び 1 mol/l 塩酸 3000 g の混液にオイドラギット™ E100 1500 g、及び Tween80 150 g を溶解し、噴霧液とした。噴霧液を L-8 型噴霧乾燥

機(大川原製作所製)を用いて噴霧速度30g/min、吸気温度85°C、排気温度62-66°Cの条件下、噴霧乾燥し、40°Cにて24時間乾燥後、白色粉末を得た。本品1gを精製水15mlに添加したところ、完全に溶解した。また、本品は、保存時凝集が認められず安定であった。

[実施例16]

精製水50gにオイドラギット™Eの微粉末であるオイドラギット™EPO 2.9gを添加し、試験液とした。本試験液にクエン酸650mgを添加したところ、試験液中のオイドラギット™Eは完全に溶解した。本液にTween80 0.25gを溶解した溶液をFD-81型凍結乾燥機(東京理化機械製)を用いて凍結乾燥することにより、白色の凍結乾燥品を得た。本品1gを精製水15gに添加したところ、完全に溶解した。

[実施例17]

精製水50gにオイドラギット™EPO 2.9gを添加し、試験液とした。本試験液に酒石酸650mgを添加したところ、試験液中のオイドラギット™Eは完全に溶解した。本液にTween 80 0.29gを溶解した溶液を実施例16と同様に凍結乾燥することにより、白色の凍結乾燥品を得た。本品1gを精製水15gに添加したところ、完全に溶解した。

[実施例18]

精製水50gにオイドラギット™EPO 3.3gを添加し、試験液とした。本試験液にD,L-リンゴ酸650mgを添加したところ、試験液中のオイドラギット™Eは完全に溶解した。本液にTween 80 0.33gを溶解した溶液を実施例16と同様に凍結乾燥することにより、白色の凍結乾燥品を得た。本品1gを精製水15gに添加したところ、完全に溶解した。

<結果及び考察>

実施例15の結果、オイドラギット™E 1重量部に対し、0.075重量部の塩酸を添加することで、精製水に溶解しうる酸が付加されたアミノアルキルメタクリレートコポリマーEが調製可能であることが示された。従って、本組成物は胃内のみならず、水分の存在しうる消化管全域において溶解し、薬物の消化管吸収を改善せしめることが考えられる。また実施例16~18の結果より、クエン酸、酒石酸、リ

ンゴ酸など、酸の種類によらず、精製水に溶解可能なアミノアルキルメタクリレートコポリマーEを調製可能であることが示された。

[試験例 12] (対照例 5) <酸の種類: in vivo での効果の確認>

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール, ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ鞄帶及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。このループ内に、化合物 B 0.4 mg / ml PBS 溶液を 化合物 B として 10 mg / kg となるように投与した。投与後 0.25、0.5、及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng / ml)を対照例 4 と同様の方法で測定した。得られた血漿中濃度推移から血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。

[実施例 19]

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール, ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ鞄帶及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。このループ内に、化合物 B 0.4 mg / ml PBS 溶液に実施例 15 に示した噴霧乾燥品を 0.5 mg / ml となる様に溶解した投与液を 化合物 B として 10 mg / kg となるように投与した。投与後 0.25、0.5、及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng / ml)を対照例 4 と同様の方法で測定した。得られた血漿中濃度推移から血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。

[実施例 20]

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール, ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ鞄帶及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。このループ内に、化合物 B 0.4 mg / ml PBS 溶液に実施例 16 に示した凍結乾燥品を 0.5 mg / ml となる様に溶解した投与液を 化合物 B として 10 mg / kg となるように投与した。投与後 0.25、0.5、及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng / ml)を対照例 4 と同様の方法で測定した。得られた血漿中濃度推移から血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。

[実施例 21]

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール, ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ鞄帶及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。このループ内に、化合物 B 0.4 mg / ml PBS 溶液に実施

例 17 に示した凍結乾燥品を 0.5 mg / ml となる様に溶解した投与液を 化合物 B として 10 mg / kg となるように投与した。投与後 0.25、0.5、及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng / ml)を対照例 4 と同様の方法で測定した。得られた血漿中濃度推移から血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。

[実施例 22]

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール、ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ鞄帯及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。このループ内に、化合物 B 0.4 mg / ml PBS 溶液に実施例 18 に示した凍結乾燥品を 0.5 mg / ml となる様に溶解した投与液を 化合物 B として 10 mg / kg となるように投与した。投与後 0.25、0.5 及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng / ml)を対照例 4 と同様の方法で測定した。得られた血漿中濃度推移から血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。

[実施例 23]

ウィスター系雄性ラット(8 週齢)にペントバルビタール(商品名ネンブタール、ダイナボット社製)麻酔下、開腹し、トライツ鞄帯及び回盲接合部を糸で縛り、腸管ループを作成した。オイドラギット™ EPO 400mg 及び Tween80 40mg をリノール酸 4g に溶解して調製した溶液を 111mg 量りとり、化合物 B 0.4mg / ml PBS 溶液 20 mL に添加し、投与液を調製した。この投与液を 化合物 B として 10 mg / kg となるようにループ内に投与した。投与後 0.25、0.5 及び 1 時間に頸静脈より血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng/ml)を対照例 4 と同様の方法で測定した。得られた血漿中濃度推移から血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。対照例 5 及び実施例 19~23 で求めた AUC を表 7 に示す。

表 7

	AUC (ng · h / ml)
対照例 5	42.2 ± 11.3
実施例 19	393.6 ± 135.7
実施例 20	1367.8 ± 1054.5
実施例 21	339.1 ± 162.0
実施例 22	635.6 ± 381.2
実施例 23	504.0 ± 698.0

(平均値 ± S.D., n=3)

＜結果及び考察＞

実施例19～23のいずれも、対照例5と比べて高いAUCを示した。

オイドラギットEに均一に配合される酸性物質の種類として、塩酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、あるいはリノール酸等いずれの場合も、対照例5に比して高いAUCを示した。従って、アミノアルキルメタクリレートコポリマーEに均一に配合される酸性物質は種類を問わず、化合物Bの消化管からの吸収を促進する効果を示すことが明らかとなった。

[試験例13]（対照例6）

化合物B 10mg及びLactose 190mgを混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧40 kg/cm²で打錠することにより対照用錠剤を調製した。一昼夜絶食したビーグル犬(15 - 24月齢)に飼料(SCIENCE DIET®、日本ヒルズ) 50gを給餌し、30分後に対照用錠剤を水30mlと共に経口投与した。投与後14hまで経時的に前肢腕静脈より約3mlの血液を採取し、血漿中未変化体濃度(ng/ml)を比較例6と同様の方法にて測定した。得られた血漿中濃度推移から最大血漿中濃度(C_{max})及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)を算出した。

[実施例24]

化合物B 10mg、E-SD 125mg、及びSucrose 65mgを混合し、オイルプレスを用いて、打錠圧40 kg/cm²で打錠することにより錠剤を調製し、核錠を得た。ポリエチレンオキサイド(Polyox WSR303、ユニオンカーバイド社) 200mg及びマクロゴール6000 100mgを混合してポリエチレンオキサイド／マクロゴール6000混合粉末を調製し、半量を打錠用臼内に添加し、次に核錠を臼の中心部に配置した。その後、前記混合粉末の残りの半量を臼内に添加し、オイルプレスを用いて、打錠圧40 kg/cm²で打錠することにより外層を有する錠剤を調製した。この有核錠剤を試験例13と同様の条件でビーグル犬に経口投与し、投与後14hまで経時的に血液を採取し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた血漿中濃度推移からC_{max}及びAUCを算出した。試験例13および実施例24の結果を表8に示す。

表 8

	Cmax (ng / ml)	AUC (ng · h / ml)
試験例 13	1.0 ± 1.0	4.7 ± 3.9
実施例 24	12.3 ± 5.4	55.8 ± 26.4

(平均値 ± S.D., n=3 - 6)

<結果および考察>

化合物Bは食事の影響を受けやすい薬物であり、試験例13の結果が示すように、摂食条件下において低いCmaxおよびAUCを示した。これに対し、実施例24ではCmax、AUCは試験例13の約12倍に増大した。本結果より、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE及び例えば塩酸等の酸性物質を均一に配合した時限放出型製剤を使用することにより、食事の影響による薬物の吸収低下を抑制できることが示された。

産業上の利用の可能性

本発明で有効成分として使用されるアミノアルキルメタアクリレートコポリマーEは、消化管粘膜及び／又は粘液層における薬物透過性を向上させる作用を有するので、優れた経口吸収改善剤として有用である。本発明の医薬組成物は、消化管粘膜及び／又は粘液層における成分と薬物との相互作用に基づく、粘液層での薬物透過性の低下を抑制する作用により、薬物透過性を向上させ、従来から経口吸収が低下すると考えられていた薬物に対し、優れた経口吸収性を発揮せしめることができる。また、本発明の医薬組成物は、難吸収性薬物の他、通常の吸収性を示す薬物にも適用することができるので、汎用性が高い。

請求の範囲

1. 薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質を含有し、該三成分が近接し、かつ少なくとも前記ポリマー及び前記酸性物質が均一に配合されてなる経口吸収改善医薬組成物。
2. 薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質が均一に配合されてなる請求の範囲1記載の医薬組成物、
3. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの添加量が、薬物1重量部に対し0.01重量部以上である請求の範囲1または2記載の医薬組成物。
4. 酸性物質が、該物質1gを水50mlに溶解するとき、該溶液のpH値を6以下とするものである請求の範囲1~3のいずれか1項に記載の医薬組成物。
5. 酸性物質の添加量が、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーEの塩基性基の10%以上を中和する量である請求の範囲1~4のいずれか1項に記載の医薬組成物。
6. 医薬組成物中、疾病の治療または予防上有効な量の薬物1重量部に対し、0.05~500重量部のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び前記ポリマーの塩基性基の10%以上を中和する量の酸性物質を含んでなる請求の範囲1~5のいずれか1項に記載の医薬組成物。
7. 医薬組成物中、疾病の治療または予防上有効な量の薬物1重量部に対し、0.05~500重量部のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び前記ポリマー1重量部に対し、0.005~50重量部の酸性物質を含んでなる請求の範囲1~5のいずれか1項に記載の医薬組成物。
8. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE及び酸性物質が、造粒されてなる請求の範囲1~7のいずれか1項に記載の医薬組成物。
9. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE及び酸性物質が、製薬学的に許容されうる溶媒に溶解及び/又は溶解された後、該液を噴霧乾燥し得られた噴霧乾燥物であるか、または該液を凍結乾燥して得られた凍結乾燥物である請求の範囲1~7のいずれか1項に記載の医薬組成物。
10. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE及び酸性物質が、製薬学的に

許容されうる溶媒に溶解及び／又は懸濁した状態である請求の範囲 1～7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

11. 製剤としての形態が、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、及び液剤からなる群より選択される 1 種または 2 種以上である請求の範囲 1～10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

12. 薬物が、難吸収性薬物である請求の範囲 1～11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

13. 薬物が、ビスホスホネート化合物である請求の範囲 12 記載の医薬組成物。

14. 薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質を近接させ、かつ少なくとも前記ポリマー及び酸性物質を均一に配合してなる医薬組成物を使用することにより、薬物の経口吸収を改善させる方法。

15. 薬物、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び酸性物質が均一に配合されてなる医薬組成物を使用する請求の範囲 14 記載の方法。

16. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE は、薬物 1 重量部に対し 0.01 重量部以上の量を使用する請求の範囲 14 または 15 記載の方法。

17. 酸性物質には、該物質 1g を水 50ml に溶解するとき、該溶液の pH 値を 6 以下とするものを使用する請求の範囲 14～16 のいずれか 1 項に 記載の方法。

18. 酸性物質は、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE の塩基性基の 10%以上を中和する量を使用する請求の範囲 14～17 のいずれか 1 項に 記載の方法。

19. 疾病の治療または予防上有効な量の薬物 1 重量部に対し、0.05～500 重量部のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び前記ポリマーの塩基性基の 10%以上を中和する量の酸性物質を含んでなる医薬組成物を使用する請求の範囲 14～18 のいずれか 1 項に 記載の方法。

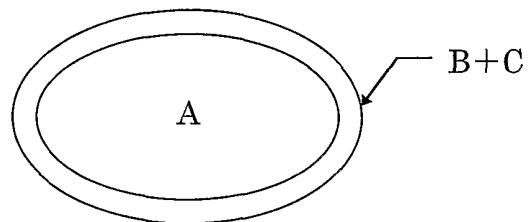
20. 疾病の治療または予防上有効な量の薬物 1 重量部に対し、0.05～500 重量部のアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、及び前記ポリマー 1 重量部に対し、0.005～50 重量部の酸性物質を含んでなる医薬組成物を使用する請求の範囲 14～18 のいずれか 1 項に 記載の方法。

21. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質が、造粒されてなる組成物を使用する請求の範囲 14～20 のいずれか 1 項に 記載の方法。

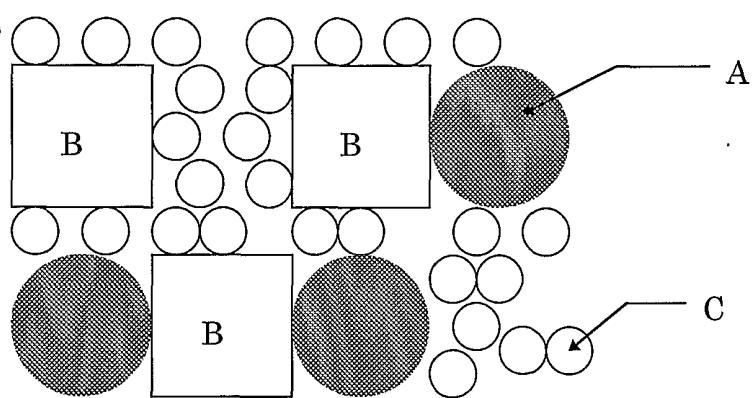
22. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質は、製薬学的に許容されうる溶媒に溶解及び／又は溶解した後、該液を噴霧乾燥して得た噴霧乾燥物として使用するか、または該液を凍結乾燥して得た凍結乾燥物として使用する請求の範囲 14～20 のいずれか 1 項に記載の方法。
23. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE 及び酸性物質は、製薬学的に許容されうる溶媒に溶解及び／または懸濁した状態として使用する請求の範囲 14～20 のいずれか 1 項に記載の方法。
24. 製剤の形態として、顆粒、錠剤、カプセル剤、及び液剤からなる群より選択される 1 種または 2 種以上のものを使用する請求の範囲 14～23 のいずれか 1 項に記載の方法。
25. 薬物には、難吸収性薬物を適用する請求の範囲 14～24 のいずれか 1 項に記載の方法。
26. 薬物には、ビスホスホネート化合物を適用する請求の範囲 25 記載の方法。
27. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE を有効成分とする、消化管粘膜及び／又はその粘膜上に分布する粘液層における薬物透過性を向上させることによる経口吸収改善剤。
28. 薬物と消化管粘液層及び／又は消化管粘膜との相互作用に基づく不溶性複合体の形成抑制作用及び／又は形成遅延作用による請求の範囲 27 記載の経口吸収改善剤。
29. 酸性物質の共存下に使用する請求の範囲 27 または 28 記載の経口吸収促進剤。
30. アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE を、消化管粘膜及び／又はその粘膜上に分布する粘液層における薬物透過性を向上させる経口吸収改善剤としての使用。
31. アミノアルキルメタクリレートコポリマーE を、薬物と消化管粘液層及び／又は消化管粘膜との相互作用に基づく不溶性複合体の形成抑制作用及び／又は形成遅延作用を有する経口吸収改善剤として使用する請求の範囲 30 記載の使用。
32. 酸性物質の共存下に使用する請求の範囲 31 記載の使用。

図 1

(1-1)



(1-2a)



(1-2b)

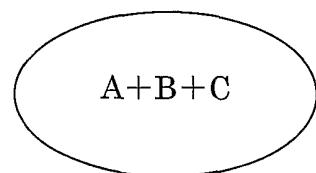


図 2

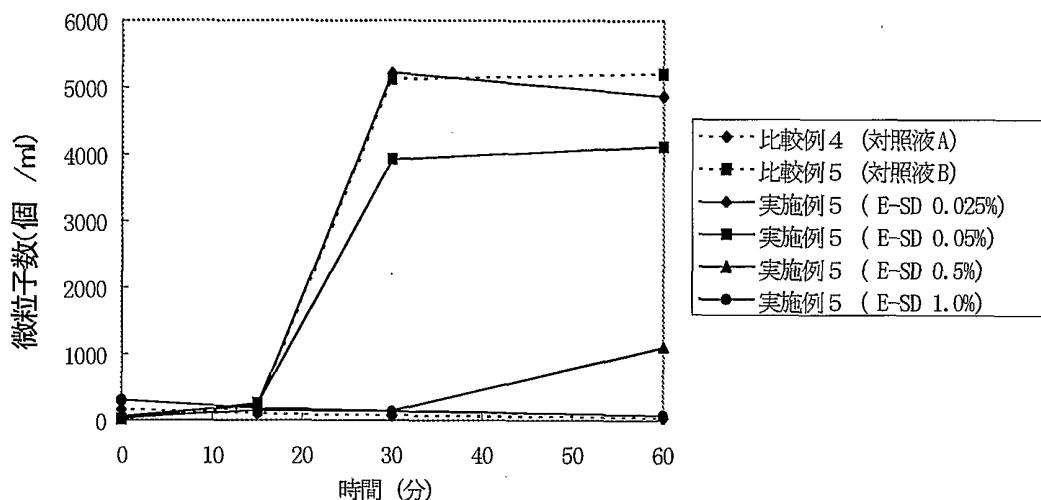


図 3

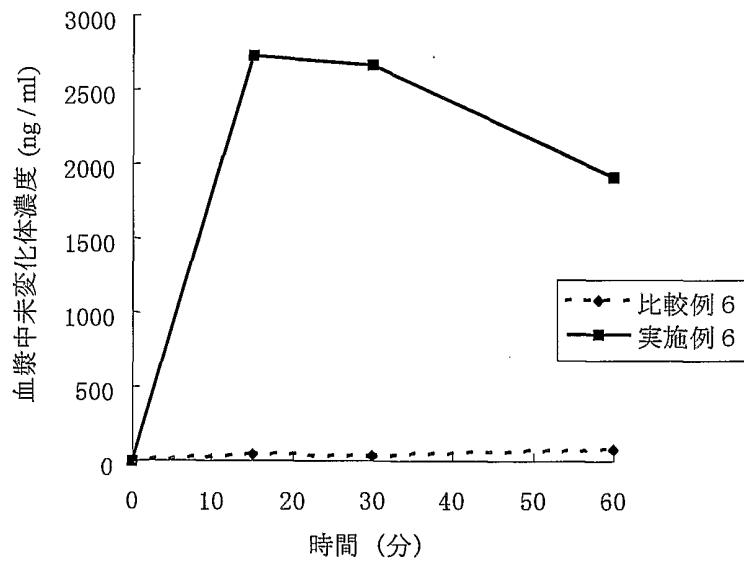


図 4

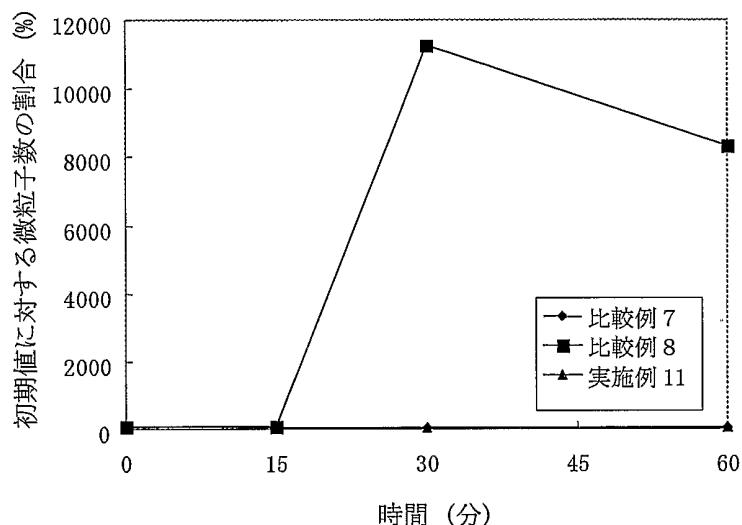


図 5

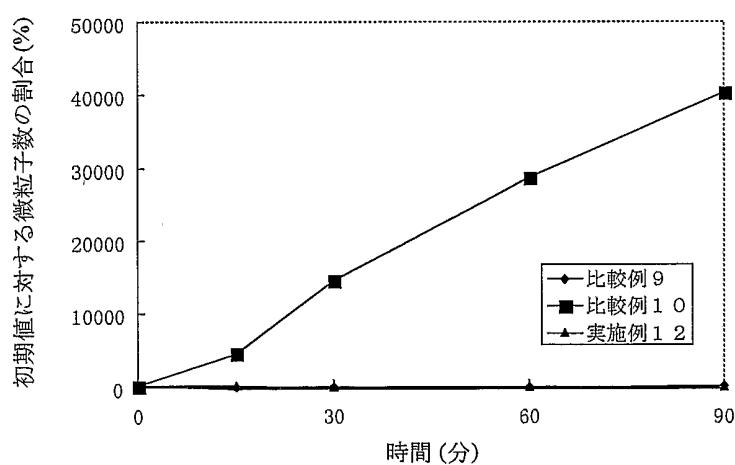


図 6

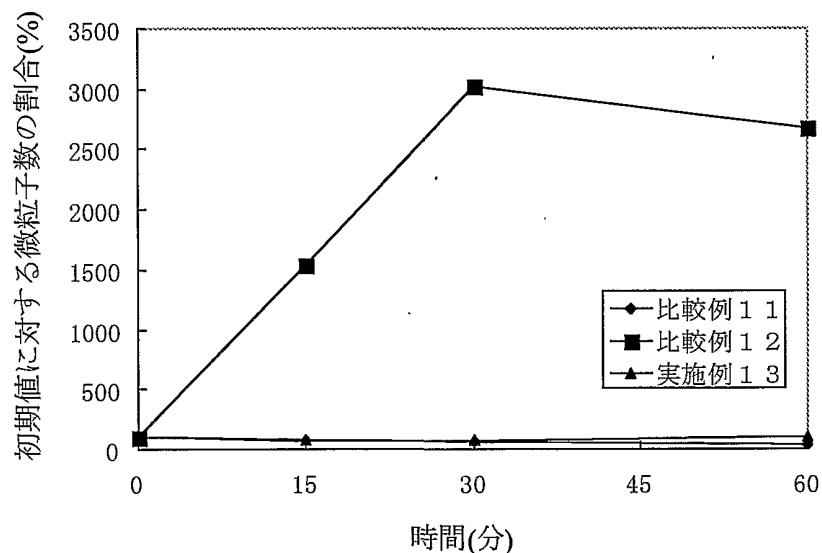
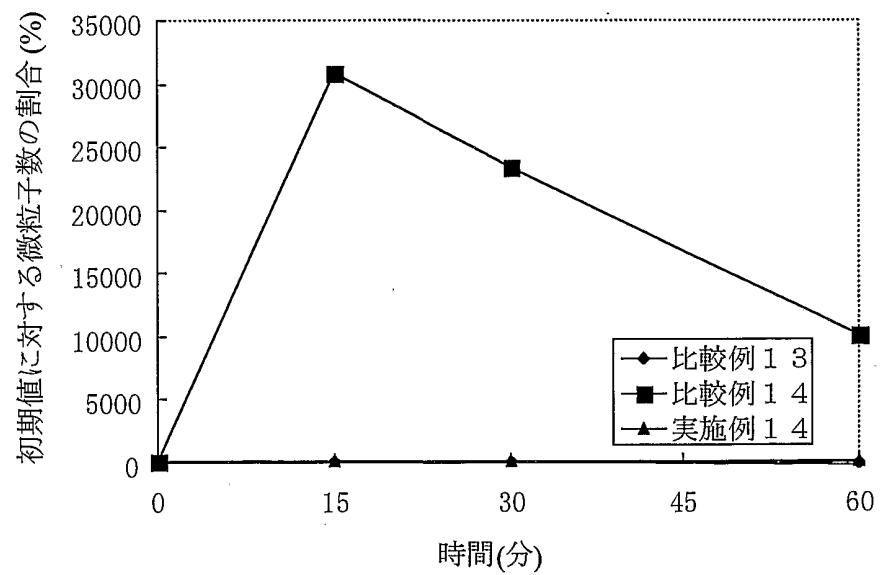


図 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ A61K9/16, A61K9/14, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/20, A61K9/48,
A61K47/32, A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ A61K9/16, A61K9/14, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/20, A61K9/48,
A61K47/32, A61K47/12

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-508673 A (Roche Diagnostics GmbH), 11 July, 2000 (11.07.00), Claims & US 6143326 A & WO 97/39755 A1 & EP 936913 A1 & DE 19615812 A & AU 9726382 A & NO 9804881 A & ZA 9703331 A & CN 1222079 A & BR 9708785 A & CZ 9803364 A & NZ 332314 A & HU 9903407 A & MX 9808698 A & KR 2000010557 A	1-13,27-32
A	H. M. El-Sabbagh, M. Meshali, A. Ghanem, H. Abdel-Aleem, "Effect of Some Additives on the Properties of Phenazopyridine Hydrochloride Granules and Their Corresponding Tablets", Pharmazie, (1984), Vol.39, No.6, pages 404 to 406	1-13,27-32
PX	WO 00/43041 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text & AU 200030747 A	1-13,27-32

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

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2001 (03.09.01)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2001 (18.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06135

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.: 14-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matters of claims 14-26 relate to a method for treatment of a human body by therapy which does not require a search by the International Searching Authority.
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.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/06135

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K9/16, A61K9/14, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/20,
A61K9/48, A61K47/32, A61K47/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K9/16, A61K9/14, A61K9/08, A61K9/10, A61K9/20,
A61K9/48, A61K47/32, A61K47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-508673 A (ロシュ ダイアグノスティクス ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 11. 7月. 2000 (11. 07. 00), 特許請求の範囲 & US 6143326 A & WO 97/39755 A1 & EP 936913 A1 & DE 19615812 A & AU 9726382 A & NO 9804881 A & ZA 9703331 A & CN 1222079 A & BR 9708785 A & CZ 9803364 A & NZ 332314 A & HU 9903407 A & MX 9808698 A & KR 2000010557 A	1-13, 27-32

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 03.09.01	国際調査報告の発送日 18.09.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内田 淳子 	4P 2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	H. M. EL-SABBAGH, M. MESHALLI, A. GHANEM, H. ABDEL-ALEEM, Effect of Some Additives on the Properties of Phenazopyridine Hydrochloride Granules and Their Corresponding Tablets, Pharmazie, 1984, Vol. 39, No. 6, p. 404-406	1-13, 27-32
P X	WO 00/43041 A1 (山之内製薬株式会社) 27. 7月. 2000 (27. 07. 0 0), 全文 & AU 200030747 A	1-13, 27-32

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 14-26 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求項14-26は、人体の治療による処置方法であるので、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。