

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年8月6日 (06.08.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/096560 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4164 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)

1 8 4 8 杏林製薬株式会社 研究センター内 Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/051652

(22) 国際出願日: 2009年1月30日 (30.01.2009)

(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:
特願2008-020184 2008年1月31日 (31.01.2008) JP

(74) 代理人: 熊倉 禎男, 外(KUMAKURA, Yoshio et al.);
〒1008355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新
東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台
2丁目5番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石崎 敏広
(ISHIZAKI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下
都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社 研
究センター内 Tochigi (JP). 青木 芳延 (AOKI, Yoshi-
nobu) [JP/JP]; 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: ORALLY RAPIDLY DISINTEGRATING TABLET COMPRISING IMIDAFENACIN

(54) 発明の名称: イミダフェナシン含有口腔内速崩壊性錠剤

(57) Abstract: Disclosed is an orally rapidly disintegrating tablet comprising imidafenacin, which has excellent optical stability. The tablet comprises (1) imidafenacin-containing granules or imidafenacin particles each coated with povidone or a gastric-soluble polymer and (2) a composition comprising an excipient and a disintegrant, and is shaped by compression.

(57) 要約: 光安定性に優れたイミダフェナシン含有口腔内速崩壊性錠剤を提供する。(1)ポビドン又は胃溶性高分子で被覆した、イミダフェナシンを含有する造粒物又はイミダフェナシン粒子と、(2) 賦形剤及び崩壊剤を含む組成物とを含み、しかも、組成物が、圧縮成型されている。



WO 2009/096560 A1

明 細 書

イミダフェナシン含有口腔内速崩壊性錠剤

技術分野

[0001] 本発明は、イミダフェナシンを有効成分として含有する口腔内速崩錠に関する。

背景技術

[0002] イミダフェナシンは、ムスカリン受容体M3及びM1拮抗作用を有する化合物であり(特許文献1)、過活動膀胱治療薬として提供される(非特許文献1)。イミダフェナシンを主成分とする製剤処方としては、イミダフェナシンを含有する経口固形製剤や、経皮吸収剤などが知られている(特許文献2、3)。

特許文献2は、イミダフェナシン製剤が光に不安定なため、酸化チタン及び三二酸化鉄を含むコーティング液で錠剤を被覆することで光安定化を図ることが記載されている。しかしながら、特許文献2は、光安定化のために、イミダフェナシンの造粒物を打錠する前に、コーティングを施すことについて開示していない。

[0003] また、特許文献3は、経皮吸収型の製剤であり、口腔内速崩錠の剤形とは異なる。

ところで、特許文献4及び5は、経口型の製剤を開示している。しかしながら、特許文献4及び5の製剤は、徐放性の剤形であり、特許文献4の剤形では、ゲル形成物質、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどを採用し、薬剤の放出を制御した製剤に関するものであり、また、特許文献5の製剤は、水不溶性高分子又は高級アルコールにより、放出を制御した製剤に関するものである。

[0004] 一方、患者のQOL(Quality of Life)の改善を目的に、製剤学的工夫を凝らした製剤開発が盛んであり、口腔内速崩壊性錠剤は最も多く開発されている製剤である。口腔内速崩壊性錠剤は、口腔内の少量の唾液でも瞬時に崩壊することから、服用が容易であり、通常の錠剤では嚥下が困難な高齢者や小児に最適な製剤である。また水なしで服用できるため服用の場所や時間が制限されない利点も有する。

[0005] しかし、口腔内速崩壊性錠剤は、崩壊性を保持したまま錠剤を酸化チタン・三二酸化鉄コーティングすることは難しく、光安定なイミダフェナシン含有口腔内速崩壊性錠剤についてはこれまで報告がない。

[0006] 非特許文献1: Bioorg. Med. Chem., 1999年、第7巻、1151-1161頁

特許文献1: 特開平7-215943号公報

特許文献2: WO01/34147 A1パンフレット

特許文献3: WO2006/082888 A1パンフレット

特許文献4: WO2005/011682 A1パンフレット

特許文献5: WO2006/0808481 A1パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、水分を摂取することなく服用可能で、光安定性に優れたイミダフェナシン含有口腔内速崩壊性錠剤を提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、特定のコーティング剤で被覆したイミダフェナシン造粒物又はイミダフェナシン粒子を使用することにより、光安定性に優れるとともに、外層に崩壊剤を配合することにより、崩壊性に優れた口腔内速崩壊性錠剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は、(1) ポビドン又は胃溶性高分子で被覆した、イミダフェナシンを含有する造粒物又はイミダフェナシン粒子と、
(2) 賦形剤及び崩壊剤を含む組成物と、
の混合物からなり、前記混合物が、圧縮成型されていることを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤。

この口腔内速崩錠は、イミダフェナシンを含有する造粒物又はイミダフェナシン粒子をポビドン又は胃溶性高分子で被覆した後、賦形剤及び崩壊剤を含む組成物と混合し、次いでその混合物を圧縮成型することにより得られるものである。

発明の効果

[0010] 本発明により、口腔内崩壊性及び光安定性に優れたイミダフェナシン含有口腔内速崩壊性錠剤の提供が可能となり、嚥下が困難な高齢及び小児患者への投与が容易となる。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 以下に本発明について詳細に説明するが、本件明細書において口腔内速崩壊性錠剤とは、口腔内で唾液の存在下、咀嚼無しに約90秒、好ましくは約60秒、更に好ましくは40秒より短い時間で崩壊する固形医薬製剤をいう。また、本発明の好ましい態様として、徐放性を示さない口腔内速崩壊性錠剤を挙げることができる。

[0012] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤に使用される有効成分であるイミダフェナシンは、膀胱に選択的な抗コリン作用を有する頻尿・尿失禁治療薬である4-(2-メチルー1-イミダゾリル)-2,2-ジフェニルブチルアミドである。

[0013] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、イミダフェナシン含有造粒物又はイミダフェナシン粒子をコーティング剤で被覆する。

イミダフェナシン含有造粒物は、乾式造粒法や、攪拌造粒法、押出造粒法、流動層造粒法、転動流動層造粒法、噴霧造粒法などの造粒方法により容易に製造することができる。これらの造粒法は、当業者に自明である。

造粒法としては、好ましくは、流動層造粒法や転動流動層造粒法が好適に挙げられる。造粒物の平均粒径は、後述する方法により測定した場合に、0.1～350 μm であることが好ましく、さらに好ましくは50～200 μm である。

造粒物又は粉末は、本発明の効果を損なわない限り、医薬品成分以外の成分を配合することができる。光安定性の点から造粒物中に配合する賦形剤は、澱粉が好ましく、さらに好ましくは部分アルファ化デンプンである。

また、イミダフェナシン含有造粒物は、医薬品成分の安定性、錠剤の製造容易性の点から造粒後乾燥することもできる。乾燥法は、医薬品製剤の製造に使用可能な方法であれば特に限定はない。

[0014] イミダフェナシン含有造粒物及びイミダフェナシン粒子は、光安定化のためコーティング剤で被覆する。本発明で使用されるコーティング剤は、ポビドン又は胃溶性高分子である。

ポビドンは、水溶性の高分子であり、薬剤が口腔内で崩壊すると、通常、喉から胃にかけて溶解する非徐放性の物質として使用される。このようなポビドンとしては、例えば、アイフタクトK-30(第一工業製薬)、コリドン(BASFジャパン)、プラスドン(アイ

エスピー・ジャパン)、ポビドン(五協産業)が挙げられる。

胃溶性高分子は、胃液で溶解する性質を有する高分子化合物であり、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE(商品名:オイドラギットE100(Rohm GmbH & Co. KG)、オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG))や、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(商品名:AEA「三共」(三共ライフテック))などが好適に挙げられる。

被覆造粒物中のコーティング剤(ポビドン又は胃溶性高分子)の含有量は、特に制限はないが、好ましくは被覆前造粒物1質量部に対して、例えば、約0.001~10質量部、さらに好ましくは、約0.01~1質量部、特に好ましくは、約0.05~0.5質量部であることが好適である。

また、コーティング剤を使用した被覆法は、医薬品製剤の製造に使用可能な方法であれば特に限定はない。

[0015] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤において、被覆イミダフェナシン含有造粒物又はイミダフェナシン粒子と組合せて、賦形剤及び崩壊剤を含有する組成物が使用される。

ここで使用される賦形剤は、医薬品製剤の製造に使用可能なものであれば特に限定はなく適宜使用することができる。このような賦形剤としては、例えば、医薬品添加物事典[日本医薬品添加剤協会、薬事日報社(2007年)]に記載されているものを好適に使用することができる。例えば、賦形剤としては、乳糖や、ブドウ糖などの糖類、D-ソルビトールや、マンニトールなどの糖アルコール類、結晶セルロースなどのセルロース類、部分アルファ化デンプン、トウモロコシデンプンなどの澱粉類などを好適に挙げることができる。賦形剤としては、好ましくは糖アルコールである。

[0016] 本発明で使用される崩壊剤としては、医薬品製剤の製造に使用可能なものであれば特に限定はなく、各種の崩壊剤が使用できる。このような崩壊剤としては、例えば、医薬品添加物事典[日本医薬品添加剤協会、薬事日報社(2007年)]に記載されているものを適宜使用できる。崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムや、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、メチルセルロースなどのセルロース類、クロスポビドンなどを使用することができ、速やかな崩壊性及び飲用のし易さ(口当たりのよさ)の点からクロスポビドンを使用すること

が好ましい。崩壊剤の配合量は、錠剤中1～10質量％が好ましく、さらに好ましくは2～6質量％である。

[0017] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、必要により医薬品製剤の製造に使用可能な添加物を配合することができる。具体的には、医薬品添加物事典[日本医薬品添加剤協会、薬事日報社(2007年)]に記載されているものを使用でき、例えば、滑沢剤としてステアリン酸及びその金属塩類、並びにタルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、ショ糖脂肪酸エステル等、甘味剤として糖類、糖アルコール類、アスパルテーム、サッカリン及びその塩類、グリチルリチン酸及びその塩類、ステビア、並びにアセスルファムカリウム等、矯味剤としてクエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸及びフマル酸等、着色剤として三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カラメル、リボフラビン及びアルミニウムレーキ等、香料としてメントール及びオレンジ油等が挙げられる。

[0018] 本発明の口腔内速崩壊性錠剤の調製において、被覆イミダフェナシン含有造粒物又はイミダフェナシン粒子は、賦形剤及び崩壊剤を含有する組成物と混合される。賦形剤及び崩壊剤を含有する組成物の量は、被覆イミダフェナシン含有造粒物又はイミダフェナシン粒子1質量部に対して、例えば、1～50質量部、好ましくは、3～25質量部が好適である。

被覆イミダフェナシン含有造粒物又はイミダフェナシン粒子と、賦形剤及び崩壊剤を含有する組成物との混合は、例えば、V字型混合機や、ダイヤモンドミキサー、ドラムミキサー等の装置において、行うことができる。

このように調製された混合物は、次いで、圧縮成形されて、本発明の口腔内速崩壊性錠剤が調製される。

圧縮成形は、例えば、ロータリー打錠機などの打錠機で好適に行うことができる。但し、本発明の口腔内速崩壊性錠剤の形状は、本発明の効果を損なうものでなければ特に限定はされない。例えば、中抜き、多角形及び凹型などの特殊な形状にすることができる。また、錠剤の舌の上での接触面積を増やし、口腔内水分を迅速に錠剤内部へ浸透させ、口腔内速崩壊性を高めるために、錠厚を薄く、錠径を大きくした扁平状の錠剤に成形することもできる。

圧縮成形における圧力は、例えば、300～2000kg、好ましくは、600～1000kgが

好適であり、室温、60%RHにて行うことができる。

[0019] 以下に、本発明について、実施例、比較例及び試験例を挙げて、さらに具体的に説明する。

[0020] イミダフェナシン含有造粒物及びコーティング顆粒の評価方法は、以下の通りである。

[粒度分布測定]篩式粒度分布測定器(ATM、ソニックシフター)にて、目開き75、106、150、180、212、355 μ mの篩を用いて測定した。

また、粒度分布測定より平均粒子径(50%径)を算出した。

口腔内速崩壊性錠剤の評価方法の評価方法は、以下の通りである。

[硬度試験]錠剤硬度計(岡田精工社製)を用いて測定した。試験は5錠で行い、その平均値を示す。

[崩壊試験]崩壊試験機(富山産業社製)を用いて測定した。試験は6錠で行い、その平均値を示す。試験液は水を用い、錠剤が完全に崩壊し溶解するまでの時間を測定した。

[0021] なお、以下の実施例及び比較例に用いた商品名で示される化合物は、下記の通りである。

1. 商品名スターチ1500G(日本カラコン):部分 α 化デンプン
2. 商品名セオラス PH-301及びPH-102(旭化成ケミカルズ):結晶セルロース
3. 商品名コリドン90F(BASF):ポビドン
4. 商品名オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG):メタアクリル酸メチルーメタアクリル酸ブチルーメタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体又はアミノアルキルメタアクリレートコポリマーE
5. 商品名HPC-SSL(日本曹達):ヒドロキシプロピルセルロース
6. 商品名ノイシリンUS2(富士化学工業):メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
7. 商品名ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)
8. 商品名ペアリトール(ROQUETTE JAPAN):D-マンニトール
9. 商品名コリドンCL-F(BASF):クロスポビドン
10. 商品名ポリプラスドンXL-10(ISP):クロスポビドン

11. 商品名カープレックス#67(DSLジャパン):含水二酸化ケイ素
12. 商品名エトセル7Premium(日進化成):エチルセルロース
13. 商品名TC-5RW(信越化学):ヒドロキシプロピルメチルセルロース
14. 商品名AEA(三共ライフテック):ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート
15. 商品名コリドン25(BASF):ポビドン

[0022] 実施例1

イミダフェナシン4.0g、コリドン90F(BASF)2gを、精製水118.2g、エタノール275.8gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)394gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。

[0023] 別に、胃溶性高分子、オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG)60g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)30gを精製水273g、エタノール637gの混液に溶解した。

イミダフェナシン含有造粒物300gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量20g/min、噴霧空気圧0.15MPa、給気温度80℃)、コーティング被覆顆粒を得た。

さらに、このコーティング被覆顆粒5.2gを、ペアリトール(ROQUETTE JAPAN)63.76g、コリドンCL-F(BASF)2.16g及びカープレックス#67(DSLジャパン)0.16gと混合した後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)0.72gを加え混合した後、単発打錠機を用いて打錠圧670kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度5.1kg(n=5)を示した。

[0024] 実施例2

イミダフェナシン25.0g、コリドン90F(BASF)12.5gを精製水738.75g、エタノール1723.75gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)4962.5gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0.3MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た(平均粒子径:128 μ m)。別に、オイドラギットEPO(Rohm Gm

bH & Co. KG) 750g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業) 375gを精製水3412. 5g、エタノール7962. 5gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物3750gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0. 3MPa、給気温度80℃)、コーティング顆粒を得た(平均粒子径: 117 μ m)。

さらに、このコーティング顆粒2600g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN) 14640g、コリドンCL-F(BASF) 540g及びカープレックス#67(DSLジャパン) 40gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業) 180gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧9kNにて1錠あたりイミダフェナシン0. 1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度5. 6kg(n=5)、崩壊時間12秒(n=6)を示した。

[0025] 実施例3

イミダフェナシン20. 0g、コリドン90F(BASF) 10. 0gを精製水591g、エタノール1379gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン) 4970gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0. 3MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た(平均粒子径: 124 μ m)。別に、オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG) 750g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業) 375gを精製水3412. 5g、エタノール7962. 5gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物3750gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0. 3MPa、給気温度80℃)、コーティング顆粒を得た(平均粒子径: 120 μ m)。

さらに、このコーティング顆粒3250g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN) 13990g、コリドンCL-F(BASF) 540g及びカープレックス#67(DSLジャパン) 40gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業) 180gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧9kNにて1錠あたりイミダフェナシン0. 1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度4. 9kg(n=5)、崩壊時間10秒(n=6)を示した。

[0026] 実施例4

イミダフェナシン16. 7g、コリドン90F(BASF) 8. 3gを精製水483. 5g、エタノール

1151. 5gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)4975gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0. 3MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た(平均粒子径:119 μ m)。別に、オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG)750g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)375gを精製水3412. 5g、エタノール7962. 5gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物3750gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0. 3MPa、給気温度80℃)、コーティング顆粒を得た(平均粒子径:115 μ m)。

さらに、このコーティング顆粒3900g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)13340g、コリドンCL-F(BASF)540g及びカープレックス#67(DSLジャパン)40gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)180gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧9kNにて1錠あたりイミダフェナシン0. 1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度5. 2kg(n=5)、崩壊時間16秒(n=6)を示した。

[0027] 実施例5

イミダフェナシン25. 0g、コリドン90F(BASF)12. 5gを精製水738. 75g、エタノール1723. 75gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)2500g及びセオラス PH-301(旭化成ケミカルズ)2462. 5gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0. 3MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た(平均粒子径:85 μ m)。別に、オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG)750g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)375gを精製水3412. 5g、エタノール7962. 5gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物3750gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0. 3MPa、給気温度80℃)、コーティング顆粒を得た(平均粒子径:118 μ m)。

さらに、このコーティング顆粒2600g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)14640g、コリドンCL-F(BASF)540g及びカープレックス#67(DSLジャパン)40gを混合後、ス

テアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)180gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧7.7kNにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度5.2kg(n=5)、崩壊時間12秒(n=6)を示した。

[0028] 実施例6

イミダフェナシン25.0g、オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG)125g及びステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)62.5gを精製水915g、エタノール1372.5gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)4787.5gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0.3MPa、給気温度70°C)、イミダフェナシン含有造粒物を得た(平均粒子径:115 μ m)。別に、オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG)940g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)470gを精製水5702.8g、エタノール8554.2gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物4700gを流動層造粒機(フロイント産業製、FL-5)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量100g/min、噴霧空気圧0.3MPa、給気温度80°C)、コーティング顆粒を得た(平均粒子径:123 μ m)。

さらに、このコーティング顆粒2600g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)14640g、コリドンCL-F(BASF)540g及びカープレックス#67(DSLジャパン)40gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)180gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧8.6kNにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度5.6kg(n=5)、崩壊時間12秒(n=6)を示した。

[0029] 比較例1

イミダフェナシン4.0g、コリドン90F(BASF)2gを精製水197g、エタノール197gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)394gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度50°C)、イミダフェナシン含有造粒物を得た(平均粒子径:134 μ m)。

さらに、このイミダフェナシン含有造粒物25g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)374.5g、ポリプラスドンXL-10(ISP)45g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1g

を混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)4.5gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧800kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度4.7kg(n=5)を示した。

[0030] 比較例2

イミダフェナシン4.0g、コリドン90F(BASF)4gを精製水196g、エタノール196gの混液に溶解した。ペアリール(ROQUETTE JAPAN)392gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度50℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。

さらに、このイミダフェナシン含有造粒物25g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)374.5g、ポリプラスドンXL-10(ISP)45g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)4.5gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧1000kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度7.2kg(n=5)を示した。

[0031] 比較例3

イミダフェナシン2.0gを精製水100g、エタノール100gの混液に溶解した。ノイシリンUS2(富士化学工業)200gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度50℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。

さらに、このイミダフェナシン含有造粒物25g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)374.5g、ポリプラスドンXL-10(ISP)45g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)4.5gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧700kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度7.2kg(n=5)を示した。

[0032] 比較例4

イミダフェナシン4.0g、ポリプラスドンXL-10(ISP)40gを精製水178g、エタノール178gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)356gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティング

し(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度50℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。

さらに、このイミダフェナシン含有造粒物25g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)374.5g、ポリプラスドンXL-10(ISP)45g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)4.5gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧850kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度4.8kg(n=5)を示した。

[0033] 比較例5

イミダフェナシン4.0g、HPC-SSL(日本曹達)40gを精製水178g、エタノール178gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)356gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度50℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。

さらに、このイミダフェナシン含有造粒物25g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)374.5g、ポリプラスドンXL-10(ISP)45g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)4.5gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧1000kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度6.7kg(n=5)を示した。

[0034] 比較例6

イミダフェナシン3.0g、コリドン90F(BASF)9gを精製水144g、エタノール144gの混液に溶解した。ポリプラスドンXL-10(ISP)288gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度50℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。

さらに、このイミダフェナシン含有造粒物25g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)374.5g、ポリプラスドンXL-10(ISP)45g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)4.5gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧1000kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを

含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度6.7kg(n=5)を示した。

[0035] 試験例1

実施例1～6及び比較例1～6の製剤について光安定性試験を実施した。D65ランプ4500ルクス×約12日間における分解物の生成量の結果を表1に示す。なお、分解物の定量は液体クロマトグラフ法(HPLC法)により評価した。

[0036] HPLC法

カラム:オクタデシルシリル化シリカゲル(平均粒径5 μ m, 内径4.6 mm×長さ250mm)
(ジーエルサイエンス株式会社 商品名Inertsil ODS-3)

A液:薄めたリン酸(1→200)にジエチルアミンを加え、pHを6.0に調整する。

B液:液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

C液:液体クロマトグラフィー用メタノール

送液:A液, B液及びC液の混合比を変えて濃度勾配制御する。

検出器:UV

測定波長:220 nm

[0037] [表1]

試料	光線照射前		光線照射後	
	個々(最大) %	合計 %	個々(最大) %	合計 %
実施例 1	0.07	0.1	0.10	0.4
実施例 2	0.15	0.3	0.15	0.5
実施例 3	0.09	0.2	0.23	0.7
実施例 4	0.12	0.2	0.26	0.9
実施例 5	0.12	0.3	0.27	1.2
実施例 6	N.D	N.D	0.18	0.6
比較例 1	0.04	0.0	1.67	3.1
比較例 2	N.D	N.D	3.19	6.0
比較例 3	0.05	0.1	18.76	36.5
比較例 4	0.12	0.2	2.97	6.0
比較例 5	N.D	N.D	3.69	7.7
比較例 6	0.06	0.1	3.11	5.9

[0038] 表1より、イミダフェナシン含有造粒物を被覆していない比較例1～6の製剤は、分解物の生成量が大きく、個々の最大の分解物の生成量は1%を越えていた。一方、オイドラギットEPOで被覆した造粒物を含有する実施例1～6の製剤は、個々の最大の分解物の生成量は1%を越えなかった。

[0039] 実施例7

イミダフェナシン4.0g、コリドン90F(BASF)2gを精製水157.6g、エタノール236.4gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)794gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量18g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。別に、オイドラギットEPO(Rohm GmbH & Co. KG)60g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)30gを精製水364g、エタノール546gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物300gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量20g/min、噴霧空気圧0.15MPa、給気温度70℃)、コーティング顆粒を得た。

さらに、このコーティング顆粒78.0g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)439.2g、コリドンCL-F(BASF)16.2g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1.2gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)5.4gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧800kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度5.2kg(n=5)を示した。

[0040] 実施例8

イミダフェナシン4.0g、コリドン90F(BASF)2gを精製水157.6g、エタノール236.4gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)794gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量18g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。別に、胃溶性高分子、AEA(三共ライフテック)60g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)30gを精製水91g、エタノール819gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物300gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量20g/min、噴霧空気圧0.2MPa、給気温度60℃)、コーティング顆粒を得た。

さらに、このコーティング顆粒78.0g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)439.2g、コリドンCL-F(BASF)16.2g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1.2gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)5.4gを加え混合後、ロータリ

一打錠機を用いて打錠圧800kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度4.8kg(n=5)を示した。

[0041] 実施例9

イミダフェナシン4.0g、コリドン90F(BASF)2gを精製水157.6g、エタノール236.4gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)794gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量18g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。別に、コリドン25(BASF)60g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)30gを精製水364g、エタノール546gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物300gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0.15MPa、給気温度70℃)、コーティング顆粒を得た。

さらに、このコーティング顆粒78.0g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)439.2g、コリドンCL-F(BASF)16.2g及びカープレックス#67(DSLジャパン)1.2gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)5.4gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧820kgにて1錠あたりイミダフェナシン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度4.9kg(n=5)を示した。

[0042] 比較例7

イミダフェナシン4.0g、コリドン90F(BASF)2gを精製水157.6g、エタノール236.4gの混液に溶解した。スターチ1500G(日本カラコン)794gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量18g/min、噴霧空気圧0.1MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。別に、エトセル7Premium(日進化成)60g、ステアリン酸マグネシウム(植物性)(太平化学産業)30gを精製水91g、エタノール819gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物300gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量20g/min、噴霧空気圧0.15MPa、給気温度60℃)、コーティング顆粒を得た。

さらに、このコーティング顆粒78.0g、ペアリール(ROQUETTE JAPAN)439.2g

、コリドンCL-F (BASF) 16. 2g及びカープレックス#67 (DSLジャパン) 1. 2gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性) (太平化学産業) 5. 4gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧830kgにて1錠あたりイミダフェナシン0. 1mgを含む180 mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度5. 5kg(n=5)を示した。

[0043] 比較例8

イミダフェナシン4. 0g、コリドン90F (BASF) 2gを精製水157. 6g、エタノール236 . 4gの混液に溶解した。スターチ1500G (日本カラコン) 794gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量18g/min、噴霧空気圧0. 1MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。別に、TC-5RW (信越化学) 60g、ステアリン酸マグネシウム(植物性) (太平化学産業) 30gを精製水364g、エタノール546gの混液に溶解した。イミダフェナシン含有造粒物300gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、サイドスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量15g/min、噴霧空気圧0. 15MPa、給気温度70℃)、コーティング顆粒を得た。

さらに、このコーティング顆粒78. 0g、ペアリール (ROQUETTE JAPAN) 439. 2g、コリドンCL-F (BASF) 16. 2g及びカープレックス#67 (DSLジャパン) 1. 2gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性) (太平化学産業) 5. 4gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧800kgにて1錠あたりイミダフェナシン0. 1mgを含む180 mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度4. 4kg(n=5)を示した。

[0044] 比較例9

イミダフェナシン4. 0g、コリドン90F (BASF) 2gを精製水157. 6g、エタノール236 . 4gの混液に溶解した。スターチ1500G (日本カラコン) 794gを転動流動層造粒機(ダルトン製、NQ-160)に仕込み、トップスプレー法にてこの溶液をコーティングし(噴霧液量18g/min、噴霧空気圧0. 1MPa、給気温度70℃)、イミダフェナシン含有造粒物を得た。さらに、このイミダフェナシン含有造粒物60. 0g、ペアリール (ROQUETTE JAPAN) 457. 2g、コリドンCL-F (BASF) 16. 2g及びカープレックス#67 (DSLジャパン) 1. 2gを混合後、ステアリン酸マグネシウム(植物性) (太平化学産業) 5. 4gを加え混合後、ロータリー打錠機を用いて打錠圧790kgにて1錠あたりイミダフェナシ

ン0.1mgを含む180mgの錠剤を製した。得られた錠剤は硬度4.9kg(n=5)を示した。
。

[0045] 試験例2

実施例7～11及び比較例7～9の製剤について光安定性試験を実施した。D65ランプ2000～4500ルクス×約18日間における分解物の生成量の結果を表2に示す。なお、分解物の定量は液体クロマトグラフ法(HPLC法)により評価した。

[0046] HPLC法

カラム:オクタデシルシリル化シリカゲル(平均粒径5 μ m、内径4.6 mm×長さ150mm)
(ジーエルサイエンス株式会社 商品名Inertsil ODS-3)

A液:1-オクタンスルホン酸ナトリウム1.08gを薄めたリン酸(1→1000)に溶かし1000mLとした液

B液:液体クロマトグラフィー用アセトニトリル

送液:A液及びB液の混合比を変えて濃度勾配制御する

検出器:UV

測定波長:220 nm

[0047] [表2]

資料	光線照射前		光線照射後	
	個々(最大)%	合計%	個々(最大)%	合計%
実施例7	0.08	0.1	0.19	0.5
実施例8	ND	—	0.3	0.7
実施例9	0.05	0.1	1.49	3
比較例7	0.35	0.5	8.69	21.1
比較例8	0.04	0.1	3.24	7.1
比較例9	0.03	0.1	7.65	13.7

[0048] 表2に示すように、比較例7～9の製剤は、分解物の生成量が大きく、個々の最大の分解物の生成量は3%を越えていた。一方、実施例7～9のコーティング剤を被覆した製剤は、個々の最大の分解物の生成量は2%を越えなかった。

産業上の利用可能性

[0049] 本発明により、光安定性に優れたイミダフェナシン含有口腔内速崩壊性錠剤の提

供が可能となり、経口服用時の負担が軽減され、患者のQOLを改善することができる。

請求の範囲

- [1] (1) ポビドン又は胃溶性高分子で被覆した、イミダフェナシンを含有する造粒物又はイミダフェナシン粒子と、
(2) 賦形剤及び崩壊剤を含む組成物と、
の混合物からなり、前記混合物が、圧縮成型されていることを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤。
- [2] 前記胃溶性高分子が、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーである請求項1に記載の口腔内速崩壊性錠剤。
- [3] 前記造粒物が、賦形剤及び結合剤を含有する請求項1又は2に記載の口腔内速崩壊性錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/051652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4164(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i

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)

A61K31/4164, A61K9/20, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61P13/10

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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.
Y	WO 01/34147 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 May, 2001 (17.05.01), Full text; particularly, example 6 & US 7351429 B1 & EP 1245232 A1	1-3
Y	WO 00/47233 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 17 August, 2000 (17.08.00), Full text & US 2003/0026835 A1 & EP 1153616 A1	1-3
Y	JP 2004-339071 A (Towa Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 December, 2004 (02.12.04), Full text; particularly, Claims 1, 4 (Family: none)	1-3

☒ 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

"E" earlier application or patent 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
02 April, 2009 (02.04.09)

Date of mailing of the international search report
14 April, 2009 (14.04.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/051652

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/080481 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August, 2006 (03.08.06), Full text; particularly, Par. No. [0049] & US 2008/0107727 A1 & EP 1847268 A1	1-3
A	WO 2005/105045 A1 (Astellas Pharma Inc.), 10 November, 2005 (10.11.05), Full text & EP 1787640 A1	1-3

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/4164(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i,
A61K47/38(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. A61K31/4164, A61K9/20, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61P13/10

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

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
Y	WO 01/34147 A1（杏林製薬株式会社）2001.05.17, 全文、特に、実施例6 & US 7351429 B1 & EP 1245232 A1	1-3
Y	WO 00/47233 A1（住友製薬株式会社）2000.08.17, 全文 & US 2003/0026835 A1 & EP 1153616 A1	1-3
Y	JP 2004-339071 A（東和薬品株式会社）2004.12.02, 全文、特に、【請求項1】、【請求項4】（ファミリーなし）	1-3

☒ 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

0 2 . 0 4 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

1 4 . 0 4 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号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）

松波 由美子

4 C

9 2 6 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

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	WO 2006/080481 A1 (杏林製薬株式会社) 2006.08.03, 全文、特に、段落番号【0049】 & US 2008/0107727 A1 & EP 1847268 A1	1-3
A	WO 2005/105045 A1 (アステラス製薬株式会社) 2005.11.10, 全文 & EP 1787640 A1	1-3