

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年12月24日 (24.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/105848 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/47, A61P 3/06, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/07605
- (22) 国際出願日: 2003年6月16日 (16.06.2003)
- (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: 60/388,740 2002年6月17日 (17.06.2002) US
- (71) 出願人: 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-8625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 谷澤 良夫 (TANIZAWA, Yoshio); 〒416-0947 静岡県富士市宮下524-3-301 Shizuoka (JP). 下川 達張 (SHIMOKAWA, Tatsuharu); 〒417-0845 静岡県富士市大野新田332-1-332 Shizuoka (JP). 小川 廣忠 (OGAWA, Hirotada); 〒417-0014 静岡県富士市鈴川西町20-14 Shizuoka (JP). 渡邊 まゆみ (WATANABE, Mayumi); 〒417-0001 静岡県富

士市今泉 4-8-2 2 サンライフ C101 Shizuoka (JP). 大箸 千裕 (OHASHI, Chihiro); 〒416-0945 静岡県富士市宮島362-4 Shizuoka (JP). 川島 弘行 (KAWASHIMA, Hiroyuki); 〒417-0014 静岡県富士市鈴川西町1-17-9 Shizuoka (JP). 篠田 泰雄 (SHINODA, Yasuo); 〒420-0867 静岡県静岡市馬場町74 Shizuoka (JP). 稲木 敏男 (INAGI, Toshio); 〒411-0038 静岡県三島市西若町6-10-203 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

[続葉有]

(54) Title: CONTROLLED-RELEASE DRUG COMPOSITION

(54) 発明の名称: 放出制御医薬組成物

(57) Abstract: A controlled-release drug composition characterized by comprising a composition (A) that contains pitavastatin or its salt or ester and initiates release thereof at least in the stomach and an enteric composition (B) that contains pitavastatin or its salt or ester. The use of this controlled-release drug composition leads to prolonged appropriate maintenance, starting just after administration, of the blood level of pitavastatin, so that safe and highly effective reduction of the blood cholesterol level can be realized.

(57) 要約:

本発明は、(A) ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含み、少なくとも胃内でそれらの放出を開始する組成物、及び(B) ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含む腸溶性組成物を含有することを特徴とする放出制御医薬組成物に関する。本発明の放出制御医薬組成物を用いれば、ピタバスタチン類の血中濃度が投与直後から長時間適度に維持されるので、安全かつ有効性の高い高コレステロール血症治療が可能となる。



WO 03/105848 A1



AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, 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

放出制御医薬組成物

技術分野

本発明は、HMG-CoA還元酵素阻害剤ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含有する放出制御医薬組成物に関する。

背景技術

ピタバスタチン、その塩又はそのエステルは、優れたHMG-CoA還元酵素阻害活性を有し、高コレステロール血症治療薬として有用であることが知られている(USP5, 856, 336, EP0, 304, 063)。当該ピタバスタチン含有医薬等の高コレステロール血症治療薬は、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の経口投与用製剤として用いられる(USP6, 465, 477, W097/23200)。そして通常の経口投与用製剤は、服用後0.5～3時間で有効成分の血中濃度がピークになり、その後速やかに消失されるように設計されている。ところが、コレステロールの生体内での合成は深夜から朝にかけて行なわれることから、有効成分の血中濃度とコレステロールの生合成の時間帯とが合致しない可能性が高い。

また、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルは有効性が高く、かつ安全性の高いことが知られているが、副作用の発生を防止する観点から、過剰に高い血中濃度にはならないことが望ましい。

さらに、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルの優れた高コレステロール低下作用を長時間維持することも要求されている。

従って、本発明の目的は、ピタバスタチン、その塩又はそのエステルの血中濃度を適度に長時間安定に維持し得る放出制御医薬組成物を提供することにある。

発明の開示

そこで本発明者は、ピタバスタチン、その塩又はそのエステル¹の放出制御医薬組成物を開発すべく種々検討した。まず、前記課題を解決する方法として、0次の薬物放出性を有する徐放性製剤が提案された。しかし0次の薬物放出性を有する徐放性製剤のみでは、投与直後に血中濃度が上昇しにくく、同一用量の通常製剤と比較すると、最高血中濃度 C_{max} が大きく低下し、さらに高コレステロール低下作用の指標にあたる血中濃度曲線下面積(AUC)も大幅に減少したため、前記課題を解決するには至らなかった。

そこでピタバスタチン、その塩又はそのエステル¹の吸収動態を検討したところ、通常の薬物の主な吸収部位が小腸であるのとは大きく相違し、ピタバスタチン、その塩又はそのエステル¹の場合には、十二指腸で最もよく吸収され、さらに小腸だけでなく、大腸においても良く吸収されることが判明した。かかる知見に基づき、さらに検討した結果、ピタバスタチン、その塩又はそのエステル¹を含み、少なくとも胃内でそれらの放出を開始する組成物と、ピタバスタチン、その塩又はそのエステル¹を含む腸溶性組成物とを組み合わせた製剤であれば、投与直後から適度な有効血中濃度を得、さらに長時間にわたって適度な血中濃度が維持されることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、(A)ピタバスタチン、その塩又はそのエステル¹を含み、少なくとも胃内でそれらの放出を開始する組成物、及び(B)ピタバスタチン、その塩又はそのエステル¹を含む腸溶性組成物を含有することを特徴とする放出制御医薬組成物を提供するものである。

図面の簡単な説明

図1は、実施例5、比較例1及び比較例2の組成物の溶出試験結果を示す図である。

図2は、実施例5、比較例1及び比較例2の組成物を犬に経口投与した場合の

血漿中ピタバスタチン濃度の変化を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の放出制御医薬組成物は、(A) ピタバスタチン、その塩又はそのエステル（以下、ピタバスタチン類という）を含み、少なくとも胃内でピタバスタチン類の放出を開始する組成物と、(B) ピタバスタチン類を含む腸溶性組成物とを含有するものである。ここで組成物(A)は、少なくとも胃内でピタバスタチン類の放出を開始する組成物であり、胃内で組成物(A)中のピタバスタチン類のほとんどを放出する組成物であってもよいし、胃内で組成物(A)中のピタバスタチン類の一部のみを放出する組成物であってもよい。胃内で組成物(A)中のピタバスタチン類の30質量%以上を放出する組成物とするのが、投与直後のピタバスタチン類の有効血中濃度を確保するうえで好ましい。

また、腸溶性組成物(B)としては、pH3.0以上で溶解する成分でピタバスタチン類若しくはピタバスタチン類を含む組成物をコーティングするか、又はピタバスタチン類とpH3.0以上で溶解する成分を混合した組成物が好ましい。従って腸溶性組成物(B)に含有されるピタバスタチン類は、胃内では殆ど放出されず十二指腸付近を通過後に放出される。

本発明放出制御医薬組成物の有効成分であるピタバスタチン類はその特徴として、十二指腸で良く吸収される(表1参照)。よって胃内で組成物(A)から放出されたピタバスタチン類は殆ど十二指腸で吸収されると考えられる。これに対し腸溶性組成物(B)は十二指腸付近を通過後にピタバスタチン類を放出するため最初に小腸で吸収されることになる。小腸でのピタバスタチン類の吸収率は、十二指腸と比較し約3分の1であり(表1参照)、仮に小腸で急速にピタバスタチン類が放出されたとしても、急激な吸収は起きない。またピタバスタチン類がこれらの部位を通過するにはある程度の時間を要する。よって小腸～大腸にかけては、ピタバスタチン類はある程度の時間をかけて緩やかに吸収されることにな

る。以上から本発明の放出制御医薬組成物は、理想的なピタバスタチン類血中濃度を保持することができる。

また通常の薬物では、消化管内における吸収部位が小腸であることより、小腸を通過し大腸に到達した薬物は殆ど吸収されない。そのため徐放性製剤の場合、同一用量の通常製剤と比較して生物学的利用率が低下する等の問題が生じる。しかし、ピタバスタチン類は十二指腸に続き大腸からの吸収率も良い（表1参照）ことから、本発明の放出制御医薬組成物では、同一用量の通常製剤と比較しても殆ど変わらない生物学的利用率が得られる。

表1 ピタバスタチン類のラットにおける吸収部位
(in situ ループ試験)

部位	吸収率(%)	
	0.5h	1h
胃	8.6 ± 1.1	14.4 ± 1.6
十二指腸	65.9 ± 2.1	60.3 ± 10.2
小腸	23.1 ± 3.8	21.3 ± 3.0
大腸	34.4 ± 3.7	51.6 ± 6.7

本発明放出制御医薬組成物に用いられるピタバスタチンは、化学名 (+) - (3R, 5S, 6E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - キノリル] - 3, 5 - ジヒドロキシ - 6 - ヘプテン酸であり、前記のように優れたHMG-CoA還元酵素阻害剤であって、高コレステロール血症治療薬として有用であることが知られている。また、ピタバスタチンの塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩が挙げられるが、このうちカルシウム塩が特に好ましい。また、そのエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、i - プロピルエステル、n - プロピルエステル等のアルキルエステルが挙げられる。

組成物 (A) は、前記の如く、胃内で組成物 (A) 中のピタバスタチン類の30質量%以上を放出する組成物とするのが好ましいが、さらに胃内で組成物 (A) 中のピタバスタチン類の30質量%以上60質量%未満を放出する組成

物、60質量%以上85質量%未満を放出する組成物、85質量%以上を放出する組成物のように胃内でのピタバスタチン類放出量を制御するのが好ましい。ここで、胃内での放出率は、被検組成物(A)を、日局一般試験法 溶出試験法第2法(パドル法)を用いて、pH1.2の人工胃液900mL中に投入し、37±1℃、パドル回転数100rpmの条件で30分間攪拌した後のピタバスタチン類の溶出量を測定する、又は被検医薬組成物を、日局一般試験法 溶出試験法第2法(パドル法)を用いて、pH1.2の人工胃液900mL中に投入し、37±1℃、パドル回転数100rpmの条件で30分間攪拌した後のピタバスタチン類の溶出量を測定し、被検医薬組成物に含有される組成物(A)中のピタバスタチン類の含有量から計算することにより求めることができる。

組成物(A)からの胃内へのピタバスタチン類の放出率は、通常の基剤に徐放性成分を配合することにより調整することができる。ここで、組成物(A)に用いられる基剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、変性コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、木材セルロース、微結晶セルロース、炭酸カルシウム等の賦形剤(増量剤);ヒドロキシプロピルセルロース、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、ポリビニルアルコール(部分けん化物)等の結合剤;低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルボキシスターチナトリウム、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン等の崩壊剤;ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク等の滑沢剤、糖類、セルロース誘導体、ポリビニル誘導体、アルキレンオキシド重合体、油脂類、メタクリル酸メチル・メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、アラビアゴム、ローカストビーンガム、カラギーナン、キサントガム、アルファ化デンプン、ペクチン、グルコマンナン、グルテン、カゼイン、ゼラチン、ゼイン等のコーティング剤を配合できる。

ここで糖類としては、乳糖、果糖、ブドウ糖、ショ糖、麦芽糖、マルトース、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、マンニトール、トレハロース、フルクトース、シクロデキストリン、エリスリトール、還元パラチノース、ラクチトール等が挙げられる。

セルロース誘導体としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

ポリビニル誘導体としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール（部分けん化物）等が挙げられる。

アルキレンオキシド重合体としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等が挙げられる。

油脂類としては、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

さらに、組成物（A）には、ピタバスタチン類の経時安定性を向上させる目的で組成物（A）の水溶液又は水分散液のpHを6.8以上、特に6.8~7.8にし得る塩基性物質を配合するのが好ましく、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム及び炭酸水素ナトリウムのような制酸剤；L-アルギニン、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、クエン酸二ナトリウム、コハク酸ナトリウム、塩化アンモニウム及び安息香酸ナトリウムのようなpH調節剤などを挙げることができる。これらのうちメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、L-アルギニン、リン酸水素二カリウムの使用が特に好ましい。

ここでいうpHは、本発明医薬組成物または各組成物（組成物（A）又は腸溶性組成物（B））の単位投与量の5w/v%懸濁液のpH値である。

組成物（A）への徐放性成分の配合は、ピタバスタチン類又はピタバスタチン類を含む組成物を徐放性成分でコーティングするか、ピタバスタチン類と徐放性成分を混合することにより得られるものが好ましい。ここでコーティング用徐放性成分としては生分解性ポリマー、セルロース誘導体、（メタ）アクリル酸系（共）重合体、アルキレンオキシド重合体、油脂類、シリコーン類、キチン、キトサン、カゼイン、トラガントガム、グアガム、ジェランガム及びアラビアゴム等が挙げられる。

生分解性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリオルソエステル、ポリアミノ酸、ゼラチン等が挙げられる。

セルロース誘導体としては、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシプロピルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセチルフタレート、セルロースジアセチルフタレート、セルローストリアセチルフタレート、ポリオキシエチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、酢酸セルロース、及びこれらの塩等が挙げられる。

（メタ）アクリル酸系（共）重合体としては、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、アクリル酸重合体、アクリル酸メチル重合体、メタクリル酸ジメチルアミノエチルエーテル重合体等が挙げられる。

アルキレンオキシド重合体としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどが挙げられる。

油脂類としては、硬化油、モノグリセライド、トリグリセライド、ワックス、高級脂肪酸、シヨ糖脂肪酸エステル、高級脂肪酸グリセリンエステル等が挙げられる。

シリコーン類としては、ジメチルポリシロキサン、メチルポリシロキサン、シリコーン油やジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、シリコーン消泡剤、シリコーン樹脂エマルジョン等のジメチルポリシロキサンの混合物等が挙げられる。

また混合用徐放性成分としては、生分解性ポリマー、デンプン類、デキストラン類、セルロース誘導体、(メタ)アクリル酸系(共)重合体、アルキレンオキシド重合体、油脂類、カラギーナン、キチン、キトサン、カゼイン、トラガントガム、グアガム、ジェランガム、パラフィン、シリコーン類、アラビアゴム、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリリジン、ポリアルギニン、アルギン酸、ペクチン酸、キサンタンガム等が挙げられる。

生分解性ポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリオルソエステル、ポリアミノ酸、ゼラチン、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、アルブミン、カゼイン、グロブリン、グルテン等が挙げられる。

デンプン類としては、 α 化アミロデンプン、ゼラチン化デンプン、カルボキシメチルデンプン、カルボキシエチルデンプン、リン酸化デンプン、酸処理デンプン、酸化デンプン、ジアルデヒドデンプン、シンポイリングスターチ、デキストリン等が挙げられる。

デキストラン類としては、デキストラン、デキストラン硫酸、カルボキシメチルデキストラン等が挙げられる。

セルロース誘導体としては、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピル

セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシプロピルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、セルロースアセチルフタレート、セルロースジアセチルフタレート、セルローストリアセチルフタレート、ポリオキシエチルセルロースフタレート、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、酢酸セルロース、及びこれらの塩等が挙げられる。

(メタ) アクリル酸系 (共) 重合体としては、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸ブチル・メタクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体、アクリル酸重合体、アクリル酸メチル重合体、メタクリル酸ジメチルアミノエチルエーテル重合体等が挙げられる。

アルキレンオキシド重合体としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどが挙げられる。

油脂類としては、硬化油、硬化ヒマシ油、オリーブ油、モノグリセライド、トリグリセライド、ワックス、高級脂肪酸、シヨ糖脂肪酸エステル、高級アルコール、高級脂肪酸グリセリンエステル等が挙げられる。

シリコーン類としては、ジメチルポリシロキサン、メチルポリシロキサン、シリコーン油やジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、シリコーン消泡剤、シリコーン樹脂エマルジョン等のジメチルポリシロキサンの混合物等が挙げられる。

腸溶性組成物 (B) は、ピタバスタチン類又はピタバスタチン類を含む組成物を pH 3.0 以上、好ましくは pH 4.0 以上、さらに好ましくは pH 5.0 以上で溶解する成分でコーティングするか、又はピタバスタチン類と pH 3.0 以上、好ましくは pH 4.0 以上、さらに好ましくは pH 5.0 以上で溶解する成分を混合することにより得られるものが好ましい。ここで、pH 3.0 以上で溶解する成分として

は、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性（メタ）アクリル酸系（共）重合体、腸溶性マレイン酸系共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体などが挙げられる。なお、これらのpH3.0以上で溶解する成分は、pH1.2の人工胃液中では溶解しないことが必要である。

腸溶性セルロース誘導体としては、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートマレエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、セルロースアセテートトリメリエート、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート、メチルセルロースフタレート、エチルヒドロキシエ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フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースなどが挙げられる。

腸溶性（メタ）アクリル酸系（共）重合体としては、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・アクリル酸共重合体、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸メチル・メタクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体などが挙げられる。

腸溶性マレイン酸系共重合体としては、酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、エチレン・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸無水物共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸無水物共重合体などが挙げられる。

腸溶性ポリビニル誘導体としては、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセ

トアセテートフタレート等が挙げられる。

腸溶性組成物 (B) には、さらに前記組成物 (A) に配合し得る成分として列挙した、徐放性成分、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤及び塩基性物質を配合することができる。

本発明の放出制御医薬組成物は、組成物 (A) 及び腸溶性組成物 (B) を含有するものであるが、組成物 (A) 中のピタバスタチン類と腸溶性組成物 (B) 中のピタバスタチン類との質量比は、本発明放出制御医薬組成物を経口投与した際のピタバスタチン類のC_{max}を適度に制御し、AUCの減少を防止し、また長時間にわたり安定した血中濃度を得るように設計される。ここでいう適度なC_{max}とは、1～8mgのピタバスタチン類を含む、徐放性成分を含有しない組成物 (A) をヒトに経口投与したときに得られる最高血中濃度をいう。

当該組成物 (A) 中のピタバスタチン類と、腸溶性組成物 (B) 中のピタバスタチン類との質量比は、組成物 (A) 中のピタバスタチン類の胃内での放出率により相違する。当該放出率が85質量%以上の場合の前記質量比は、1:1～1:40、さらに1:1～1:20、特に1:1～1:7が好ましい。当該放出率が60質量%以上85質量%未満の場合の前記質量比は、15:1～1:30、さらに10:1～1:20、特に5:1～1:15が好ましい。当該放出率が30質量%以上60質量%未満の場合の前記質量比は、30:1～1:20、さらに20:1～1:15、特に15:1～1:10が好ましい。

本発明放出制御医薬組成物は、組成物 (A) と腸溶性組成物 (B) とを含有するものであり、より具体的には、組成物 (A) と腸溶性組成物 (B) とを混合した製剤、又は組成物 (A) と腸溶性組成物 (B) とを別々に製剤化して得られた製剤；又は腸溶性組成物 (B) の外側を組成物 (A) で覆った製剤等が挙げられる。

本発明放出制御医薬組成物の形態としては、経口投与用製剤、例えば錠剤、顆粒剤及びカプセル剤が好ましい。ここで、錠剤には、裸錠、チュアブル錠、フィ

ルムコーティング錠、糖衣錠、有核錠、多層錠が含まれる。顆粒剤には、散剤及び細粒剤が含まれる。カプセル剤には、硬カプセル剤、軟カプセル剤が含まれる。

本発明放出制御医薬組成物中のピタバスタチン類の配合量は、特に限定されないが0.01～60質量%が好ましい。

本発明の放出制御医薬組成物中への通常の基剤、徐放性成分及び腸溶性成分の配合量は、これらの添加剤の種類、薬物放出制御の設計等によって異なるが、それぞれ0.01～80質量%、さらに0.1～50質量%、特に1.0～30質量%が好ましい。

また、塩基性物質は前記のpHに調節する量、例えば0.01～20質量%、増量剤は0～90質量%、結合剤は0～20質量%、崩壊剤は0～30質量%、滑沢剤は0～20質量%、甘味剤は0～30質量%、矯味剤は0～30質量%、着色剤は0～5質量%配合することが好ましい。

本発明放出制御医薬組成物において、ピタバスタチン類の良好な血中濃度を得るための好ましい形態としては、次のものが挙げられる。

- (1) 腸溶性組成物 (B) の周りに組成物 (A) をコーティングした顆粒剤。
- (2) 上記 (1) の腸溶性組成物 (B) と組成物 (A) を、増量剤、結合剤、崩壊剤等の医薬品添加物と混合し成形した顆粒剤。
- (3) 2種以上の溶出パターンを有する顆粒であって、少なくとも組成物 (A)、腸溶性組成物 (B) を含む顆粒剤。
- (4) 上記 (1)、(2) 及び/又は (3) の顆粒剤をカプセルに充填したカプセル剤。
- (5) 上記 (4) で成形したカプセル剤と (A) 組成物をカプセルに充填したカプセル剤。
- (6) 上記 (1)、(2) 及び/又は (3) の顆粒剤に増量剤、結合剤及び崩壊剤から選ばれる1種以上の医薬品添加物を配合して成形した錠剤。

(7) 上記(3)の2種以上の溶出パターンを有する顆粒に増量剤、結合剤及び崩壊剤から選ばれる1種以上の医薬品添加物を配合して成形した多層錠。

(8) 腸溶性組成物(B)と、組成物(A)を別層として成形した多層錠。

(9) 腸溶性組成物(B)を核錠とし、組成物(A)を外層として成形した有核錠。

(10) (8)及び/又は(9)で成形した錠剤を核錠とし、組成物(A)を外層として成形した有核錠。

かくして得られる本発明の放出制御医薬組成物は、ピタバスタチン類の1日投与量として0.5～64mg、好ましくは1～32mg、特に好ましくは4～16mgとなるように設計するのが好ましい。

実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

(1) 実施例1

表 2

成分		配合量 (mg)	
腸溶性顆粒 A	顆粒 A	精製白糖球状顆粒	114.00
		ピタバスタチンカルシウム塩	12.00
		シヨ糖	30.75
		ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R)	18.00
		メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.40
		タルク	0.60
		クエン酸トリエチル	2.25
		小計	180.00
	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (登録商標: オイドラギット L)	41.58	
	タルク	8.28	
	クエン酸トリエチル	4.14	
	小計	234.00	
	ピタバスタチンカルシウム塩		4.00
	シヨ糖		10.25
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R)		6.00	
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		0.80	
タルク		0.20	
クエン酸トリエチル		0.75	
合計		256.00	

精製水 3000.0 g中にピタバスタチンカルシウム塩 240.0 g、シヨ糖 615.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R) 360.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 48.0 g、タルク 12.0 g及びクエン酸トリエチル 45.0 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。

精製白糖球状顆粒 2280.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36°Cに温めた。薬物含有コーティング溶液を精製白糖球状顆粒にコーティングし、薬物層を形成することにより、顆粒A 3600.0 gを製造した。

エタノール 6912.0 g中にメタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (登録商標: オイドラギット L) 831.6 g、クエン酸トリエチル 82.8 g及びタルク 165.6 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液

を調製した。

顆粒A 3600.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36°Cに温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒Aにコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒A 4680.0 gを製造した。

精製水1000.0 g中にピタバスタチンカルシウム塩 80.0 g、シヨ糖 205.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R） 120.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 16.0 g、タルク 4.0 g及びクエン酸トリエチル 15.0 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。

腸溶性顆粒A 4680.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36°Cに温めた。薬物含有コーティング溶液を腸溶性顆粒Aにコーティングし、薬物層を形成することにより得た顆粒 5120.0 gを256.0 mgずつ分割分包し、顆粒剤20000包を製造した。

(2) 実施例 2

表 3

成分		配合量(mg)
腸 溶 性 顆 粒	顆粒A	30.00
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）	12.40
	ヒドロキシプロピルセルロース	3.10
	タルク	0.95
	クエン酸トリエチル	1.55
	小計	48.00
	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	ショ糖	10.25
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	6.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	タルク	0.20
	クエン酸トリエチル	0.75
	ヒドロキシメチルプロピルセルロースフタレート	16.17
	タルク	3.22
	クエン酸トリエチル	1.61
	小計	91.00
	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	ショ糖	10.25
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	6.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
タルク	0.20	
クエン酸トリエチル	0.75	
合計	113.00	

実施例1と同様な製造方法により、顆粒A 300.0 gを製造した。

エタノール 1200.0 g中にアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS） 124.0 g、ヒドロキシプロピルセルロース 31.0 g、クエン酸トリエチル15.5 g及びタルク 9.5 gを加え、ディスペルサーを用いて溶解分散させ、コーティング溶液を調製した。

顆粒A 300.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36°Cに温めた。前述で調製したコーティング溶液を顆粒Aにコーティングし、顆粒 480.0 gを製

造した。

精製水 500.0 g中にピタバスタチンカルシウム塩 40.0 g、シヨ糖 102.5 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R） 60.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 8.0 g、タルク 2.0 g及びクエン酸トリエチル 7.5 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。

エタノール 1312.5 g中にヒドロキシメチルプロピルセルロースフタレート 161.7 g、クエン酸トリエチル 16.1 g及びタルク 32.2 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

顆粒 480.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36°Cに温めた。まず薬物含有コーティング溶液を顆粒にコーティングした後、腸溶性コーティング溶液を続けてコーティングし腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 910.0 gを製造した。

精製水 500.0 g中にピタバスタチンカルシウム塩 40.0 g、シヨ糖 102.5 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R） 60.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 8.0 g、タルク 2.0 g及びクエン酸トリエチル 7.5 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。

腸溶性顆粒 910.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36°Cに温めた。薬物含有コーティング溶液を腸溶性顆粒にコーティングし、薬物層を形成することにより得た顆粒 1130.0 gを113.0 mgずつ分割分包し、顆粒剤10000包を製造した。

(3) 実施例 3

表 4

成分		配合量 (mg)
顆粒	顆粒A	180.00
	エチルセルロース	10.00
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標：TC-5R)	32.50
	タルク	8.25
	クエン酸トリエチル	3.25
	小計	234.00
	腸溶性顆粒	顆粒A
メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体(登録商標：オイドラギット S)		13.86
タルク		2.76
クエン酸トリエチル		1.38
小計		78.00
合計		312.00

実施例1と同様な製造方法により、顆粒A 2400.0 gを製造した。

精製水 1500 g中にヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標：TC-5R) 325.0 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解させた水溶液と、エタノール 400 0.0 g中にエチルセルロース 100.0 g、クエン酸トリエチル 32.5 g及びタルク 8 2.5 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させたエタノール溶液とを混合し、コーティング溶液を調製した。

顆粒Aの一部 1800.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36℃に温めた。コーティング溶液を顆粒Aにコーティングし、顆粒 2340.0 gを製造した。

エタノール 1152.0 g中にメタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体(登録商標：オイドラギット S) 138.6 g、クエン酸トリエチル 13.8 g及びタルク 27.6 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

顆粒Aの一部 600.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36℃に温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒Aにコーティングし、腸溶性皮膜を形成す

ることにより、腸溶性顆粒 780.0 gを製造した。

顆粒 2340.0 g及び腸溶性顆粒 780.0 gを混合し、312.0 mgずつ分割分包し、顆粒剤10000包を製造した。

(4) 実施例 4

表 5

成分	配合量(mg)	
顆粒A	60.00	
顆粒	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）	65.52
	乳糖	43.68
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	小計	120.00
	腸溶性顆粒	90.00
腸溶性顆粒	顆粒A	90.00
	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	20.79
	タルク	4.14
	クエン酸トリエチル	2.07
小計	117.00	
合計	297.00	

実施例1と同様な製造方法により、顆粒A 2250.0 gを製造した。

ピタバスタチンカルシウム塩 60.0 g、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS） 982.8 g、乳糖 655.2 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 90.0 g及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 12.0 gを混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化し、顆粒 1800.0 gを製造した。

エタノール 5225.5 g中に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 311.85 g、クエン酸トリエチル 31.05 g及びタルク 62.1 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製し

た。

顆粒Aの一部 1350.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36°Cに温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒Aにコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 1755.0 gを製造した。

顆粒A 900.0 g、顆粒 1800.0 g及び腸溶性顆粒 1755.0 gを混合し 297.0 mgずつ分割分包し、顆粒剤15000包を製造した。

(5) 実施例 5

表 6

成分	配合量(mg)
顆粒A	60.00
腸溶性顆粒A	234.00
1号ゼラチンカプセル	—
合計	294.00

実施例1と同様な製造方法により、顆粒A 1200.0 gを製造した。

実施例1と同様な製造方法により、腸溶性顆粒A 4680.0 gを製造した。

顆粒A 1200.0 g及び腸溶性顆粒A 4680.0 gを混合し、1カプセルあたり294.0 mgずつ充填し、カプセル剤（1号ゼラチンカプセル）20000個を製造した。

(6) 実施例 6

表 7

成分	配合量(mg)	
顆粒A	90.00	
腸溶性顆粒	顆粒A	90.00
	メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（登録商標：オイドラギット L-30D55）	20.79
	タルク	4.14
	クエン酸トリエチル	2.07
	小計	117.00
結晶セルロース	214.62	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R）	14.70	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	58.80	
ステアリン酸マグネシウム	5.88	
合計	501.00	

実施例1と同様な製造方法により、顆粒A 1800.0 gを製造した。

精製水 2304.0 g中にメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（登録商標：オイドラギット L-30D55） 207.9 g、クエン酸トリエチル 20.7 g及びタルク 41.4 gを加え、ディスペーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

顆粒Aの一部 900.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36°Cに温めた。腸溶性コーティング溶液を顆粒Aにコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 1170.0 gを製造した。

顆粒A 900.0g、腸溶性顆粒 1170.0 g、結晶セルロース 2146.2g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R） 147.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 588.0 g及びステアリン酸マグネシウム58.8 gを混合し、1錠あたり501.0 mgとなるように打錠し、錠剤 10000錠を製造した。

(7) 実施例7

表 8

成分	配合量(mg)	
腸溶性顆粒A	195.00	
混合顆粒	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	乳糖	345.00
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	77.00
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標：TC-5R)	8.80
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	ステアリン酸マグネシウム	4.40
小計	440.00	
合計	635.00	

実施例1と同様な製造方法により、腸溶性顆粒A 1950.0 gを製造した。

ピタバスタチンカルシウム塩 40.0 g、乳糖 3450.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 770.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R） 88.0 g及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 8.0 gを混合し、均質な粉末混合物を調製し、精製水を適量加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒に

ステアリン酸マグネシウム 44.0 gを混合し、混合顆粒 4400.0 gを製造した。

腸溶性顆粒A 1950.0 g及び混合顆粒 4400.0 gを混合し、1錠あたり635.0 mgとなるように打錠し、錠剤 10000錠を製造した。

(8) 実施例 8

表 9

成分		配合量(mg)
A層	顆粒A	60.00
	結晶セルロース	43.80
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R)	3.00
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12.00
	ステアリン酸マグネシウム	1.20
	小計	120.00
B層	腸溶性顆粒A	78.00
	結晶セルロース	56.94
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R)	3.90
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	15.60
	ステアリン酸マグネシウム	1.56
	小計	156.00
合計		276.00

実施例1と同様な製造方法により、顆粒A 600.0 gを製造した。

実施例1と同様な製造方法により、腸溶性顆粒A 780.0 gを製造した。

顆粒A 600.0g、結晶セルロース 438.0g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R) 30.0g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 120.0 g及びステアリン酸マグネシウム12.0 gを混合したものと、腸溶性顆粒A 780.0 g、結晶セルロース 569.4 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(登録商標: TC-5R) 39.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 156.0 g及びステアリン酸マグネシウム 15.6 gを混合したものとを2層に、1錠あたり276.0 mg (A層が120.0 mg、B層が156.0 mg) となるように打錠し、2層錠剤10000錠を製造した。

(9) 実施例 9

表 10

成分		配合量 (mg)
A層	混合顆粒	440.00
B層	ピタバスタチンカルシウム塩	8.00
	カルボキシメチルエチルセルロース	101.04
	乳糖	67.36
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.60
	ステアリン酸マグネシウム	2.00
	小計	200.00
合計		640.00

実施例7と同様な製造方法により、混合顆粒 4400.0 gを製造した。

ピタバスタチンカルシウム塩 80.0 g、カルボキシメチルエチルセルロース 1010.4 g、乳糖 673.6 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 200.0 g及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 16.0 gを混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化し顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 20.0 gを混合し、腸溶性混合顆粒 2000.0 gを製造した。

混合顆粒 4400.0 gと腸溶性混合顆粒 2000.0 gを2層に、1錠あたり 640.0 mg (A層が440.0 mg、B層が200.0 mg) となるように打錠し、2層錠剤10000錠を製造した。

(10) 実施例 10

表 1 1

成分	配合量(mg)	
A層	ピタバスタチンカルシウム塩	8.00
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS）	56.88
	乳糖	160.32
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.60
	ステアリン酸マグネシウム	1.20
	小計	240.00
B層	ピタバスタチンカルシウム塩	4.00
	カルボキシメチルエチルセルロース	50.52
	乳糖	33.68
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.00
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.80
	ステアリン酸マグネシウム	1.00
	小計	100.00
合計	340.00	

ピタバスタチンカルシウム塩 80.0 g、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（登録商標：オイドラギット RS） 568.8 g、乳糖 1603.2 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 120.0 g及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 16.0 gを混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化し顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 12.0 gを混合し、混合顆粒 2400.0 gを製造した。

ピタバスタチンカルシウム塩 40.0 g、カルボキシメチルエチルセルロース 50.52 g、乳糖 336.8 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100.0 g及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 8.0 gを混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化し顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 10.0 gを混合し、腸溶性混合顆粒 1000.0 gを製造した。

混合顆粒 2400.0 gと腸溶性混合顆粒 1000.0 gを2層に、1錠あたり 340.0 mg

(A層が240.0 mg、B層が100.0 mg) となるように打錠し、2層錠剤10000錠を製造した。

(11) 実施例 11

表 1 2

成分		配合量 (mg)
核錠	ピタバスタチンカルシウム塩	6.00
	乳糖	32.40
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.50
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R)	0.75
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	0.90
	ステアリン酸マグネシウム	0.45
	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (登録商標: オイドラギット S)	15.40
	タルク	1.54
	クエン酸トリエチル	3.06
	小計	65.00
	外層	混合顆粒
合計		285.00

ピタバスタチンカルシウム塩 60.0 g、乳糖 324.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 45.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R) 7.5 g及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 9.0 gを混合し、均質な粉末混合物を調製し、精製水を適量加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 4.5 gを混合し、1錠あたり45.0 mgとなるように打錠し、素錠 450.0 g (10000錠) を製造した。

エタノール 2560.0 g中にメタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体 (登録商標: オイドラギット S) 154.0 g、クエン酸トリエチル 30.6 g及びタルク 15.4 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

素錠 450.0 gをコーティングパンに移し、40-45°Cに温めた。腸溶性コーティング溶液を素錠にコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性錠

650.0 g (10000錠)を製造した。

実施例7と同様な製造方法により、混合顆粒2200.0 gを製造した。

核錠を腸溶性錠 650.0 g、外層を混合顆粒 2200.0 gとして、1錠あたり285.0 mgとなるように有核打錠し、有核錠剤10000錠を製造した。

(12) 実施例12

表13

成分	配合量(mg)	
核錠	ピタバスタチンカルシウム塩	9.00
	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体(登録商標:オイドラギット S)	38.07
	乳糖	25.38
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.85
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1.80
	ステアリン酸マグネシウム	0.90
	小計	80.00
外層	混合顆粒	330.00
合計	410.00	

実施例7と同様な製造方法により、混合顆粒 3300.0 gを製造した。

ピタバスタチンカルシウム塩 90.0 g、メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体(登録商標:オイドラギット S) 380.7 g、乳糖 253.8 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 48.5 g及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 18.0 gを混合し、均質な粉末混合物を調製し、エタノールを適量加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 9.0 gを混合し、1錠あたり80.0 mgとなるように打錠し、腸溶性錠 800.0 g (10000錠)を製造した。

核錠を腸溶性錠 800.0 g、外層を混合顆粒 3300.0 gとして、1錠あたり410.0 mgとなるように有核打錠し、有核錠剤10000錠を製造した。

(13) 実施例13

表 1 4

成分		配合量 (mg)
核錠	精製白糖球状顆粒	40.00
	ピタバスタチンカルシウム塩	12.00
	シヨ糖	14.35
	腸溶性顆粒	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R)	8.40
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.40
	タルク	0.60
	クエン酸トリエチル	2.25
	セルロースアセテートフタレート	18.48
	タルク	3.68
	クエン酸トリエチル	1.84
	小計	104.00
	結晶セルロース	75.92
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R)	5.20
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20.80	
ステアリン酸マグネシウム	2.08	
小計	208.00	
外層	混合顆粒	440.00
合計		648.00

精製水 4000.0 g中にピタバスタチンカルシウム塩 120.0 g、シヨ糖 143.5 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: TC-5R) 84.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 24.0 g、タルク 6.0 g及びクエン酸トリエチル 2.25 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、薬物含有コーティング溶液を調製した。

精製白糖球状顆粒 400.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36℃に温めた。薬物含有コーティング溶液を精製白糖球状顆粒にコーティングし、薬物層を形成することにより、顆粒 800.0 gを製造した。

アセトン 2304.0 g中にセルロースアセテートフタレート 184.8 g、クエン酸トリエチル 18.4 g及びタルク 36.8 gを加え、ディスパーサーを用いて溶解分散させ、腸溶性コーティング溶液を調製した。

顆粒 800.0 gを転動流動造粒乾燥コーティング機に移し、約36℃に温めた。腸

溶性コーティング溶液を顆粒にコーティングし、腸溶性皮膜を形成することにより、腸溶性顆粒 1040.0 gを製造した。

腸溶性顆粒1040.0 g、結晶セルロース 759.2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（登録商標：TC-5R） 52.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 208.0 g及びステアリン酸マグネシウム20.8 gを混合し、1錠あたり208.0 mgとなるように打錠し、核錠2080.0 g（10000錠）を製造した。

実施例7と同様な製造方法により、混合顆粒 4400.0 gを製造した。

この核錠2080.0 gと外層としての混合顆粒 4400.0 gと合わせ、1錠あたり648.0 mgとなるように有核打錠し有核錠剤10000錠を製造した。

製造例1及び2

表15に記載の処方により、ピタバスタチン放出制御錠が得られる。核錠を調製した後、この核錠に薬物放出制御皮膜層を形成する。メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体（商品名：オイドラギットL、販売元：樋口商会）は、pH6～14で溶解する腸溶性ポリマーであり、エチルセルロース（商品名：エトセル、製造元：Dow Chemical社）はpH非依存性の徐放性ポリマーである。得られる錠剤はピタバスタチンの放出制御錠剤である。

表 1 5

	成 分	製造例 (mg/T)	
		1	2
核錠	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0	8.0
	乳糖	94.4	94.4
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	12.0	12.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.0	2.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.4	2.4
	ステアリン酸マグネシウム	1.2	1.2
	小計	120.0	120.0
薬物放出制御皮膜層	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	8.0	—
	エチルセルロース	—	8.0
	クエン酸トリエチル	1.2	1.2
	タルク	2.5	2.5
	酸化チタン	1.3	1.3
	小計	13.0	13.0
合計		133.0	133.0

実施例 1 4

製造例 1 の錠剤に表 1 6 のピタバスタチン含有組成物をさらにコーティングする。実施例 1 4 の錠剤は、最外層の速放性部分と内層の放出制御部分との組み合わせにより、投与直後からピタバスタチンの安定した放出性が長時間維持される。

表 1 6

	成 分	実施例14(mg/T)
内層	製造例 1 の錠剤	133.0
最外層	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	乳糖	304.0
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	36.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.4
	ステアリン酸マグネシウム	3.6
	小計	360.0
合計		493.0

実施例 1 5

表 1 7 に記載の処方により、ピタバスタチン放出制御顆粒が得られる。核顆粒を調製した後、薬物放出制御皮膜層を形成する。核顆粒と、核顆粒を薬物放出制御皮膜層で形成した顆粒とを、混合して放出制御顆粒とすることができる。

表 1 7

	成 分	実施例15(mg/day)
核顆粒	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	D-マンニトール	334.0
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	21.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	21.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	16.0
	小計	400.0
薬物放出制御皮膜層	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	54.0
	クエン酸トリエチル	12.0
	タルク	50.0
	酸化チタン	4.0
	小計	120.0

実施例 1 6

表 1 8 の処方により、実施例 1 5 と同様にして、実施例 1 5 の場合よりも放出性を遅らせた顆粒剤が得られる。

表 1 8

	成 分	実施例16 (mg/day)
核顆粒	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	D-マンニトール	334.0
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	21.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	21.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	16.0
	小計	400.0
薬物放出制御皮膜層	メタクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	54.0
	エチルセルロース	27.0
	クエン酸トリエチル	18.0
	タルク	75.0
	酸化チタン	6.0
	小計	180.0

表 1 7 の核顆粒；表 1 7 の薬物放出制御皮膜形成顆粒；表 1 8 の薬物放出制御皮膜形成顆粒を混合してカプセルに充填すれば、ピタバスタチン放出性の制御されたカプセル剤が得られる。

表 1 7 の核顆粒；表 1 7 の薬物放出制御皮膜形成顆粒；表 1 8 の薬物放出制御皮膜形成顆粒を混合して成形打錠すれば、ピタバスタチン放出性の制御された錠剤が得られる。

表 1 7 の核顆粒と、表 1 7 の薬物放出制御皮膜形成顆粒とをそれぞれ層状に成形して打錠すれば、ピタバスタチン放出性の制御された多層錠が得られる。

製造例 3

表 1 9 の処方により、ピタバスタチン放出制御錠が得られる。すなわち、表 1 9 の核錠を調製し、次いでその外層に表 1 9 の外層に相当する成分を用いて圧縮成形し、有核錠を得る。

表 19

成分		製造例3 (mg/T)
核錠	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	乳糖	46.4
	クロスポビドン	20.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.4
	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩	20.0
	化トリメチルアンモニウムエチル共重合体 ^{*1}	
	モノグリセライド	20.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.2
合計		120.0
外層	ピタバスタチンカルシウム塩	8.0
	乳糖	304.0
	低置換ヒドロキシプロピルセルロース	36.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.0
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.4
	ステアリン酸マグネシウム	3.6
小計		360.0

*1：オイドラギットRS、樋口商会販売

比較例 1

表 20

成分	配合量 (mg)
ピタバスタチンカルシウム塩	16.00
乳糖	86.40
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	12.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標：TC-5R)	2.00
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.40
ステアリン酸マグネシウム	1.20
合計	120.00

W097/23200の実施例5を基本に作製した。

ピタバスタチンカルシウム塩 400.0 g、乳糖 2160.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 300.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標：TC-5R) 50.0 g及びメタケイ酸アルミン酸マグネシウム 60.0 gを混合し、

均質な粉末混合物を調製し、精製水を594.0 g加え攪拌造粒法にて顆粒化した。
この顆粒にステアリン酸マグネシウム 30.0 gを混合し、1錠あたり120.0 mgとなるように打錠し、錠剤25000錠を製造した。

比較例 2

表 2 1

成分	配合量(mg)
ピタバスタチンカルシウム塩	16.00
乳糖	48.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: Methocel K100 LV)	80.00
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	6.40
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.00
ステアリン酸マグネシウム	1.60
合計	160.00

ピタバスタチンカルシウム塩 320.0 g、乳糖 960.0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (登録商標: Methocel K100LV) 1600.0 g、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 128.0 g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 160.0 gを混合し、均質な粉末混合物を調製し、精製水を 1108.8 g加え攪拌造粒法にて顆粒化した。この顆粒にステアリン酸マグネシウム 32.0 gを混合し、1錠あたり160.0 mgとなるように打錠し、錠剤20000錠を製造した。

試験例 1 溶出試験

実施例 5 (組成物 (A) と腸溶性組成物 (B) 配合製剤)、比較例1 (通常製剤) 及び比較例2 (徐放性製剤) の各製剤からのピタバスタチンの溶出性を次法に従って行った。

溶出試験 (日局一般試験法 溶出試験法第2法 (パドル法))

塩化ナトリウム2.0 gに塩化水素含量36 %の塩酸 7.0 mL及び水を加えて溶かし1000 mLとし、pH1.2の人工胃液を調製した。

0.2 mol/Lリン酸二水素カリウム試液250 mLに0.2 mol/L水酸化ナトリウム試液118 mL及び水を加えて 1000 mLとし、pH6.8の人工腸液を調製した。

実施例5、比較例1及び比較例2の各1製剤をpH1.2の人工胃液 900 mL中に投入し、温度 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 、パドル回転数100rpmの条件で試験開始から試験開始後3時間目まで行なった。その後速やかに溶出試験液をpH6.8の人工腸液 900 mLに変更し、温度 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 、パドル回転数100rpmの条件でさらに21時間溶出試験を行ない、溶出量を測定した。各時間に採取した試料溶液は細孔径 $0.45 \mu\text{m}$ のセルロースアセテート製メンブランフィルター（東洋濾紙製DISMIC-25cs）にて濾過し、ピタバスタチンの溶出率は逆相系カラム（野村化学株式会社製：Develosil ODS-HG-5）を用いた高性能液体クロマトグラフ法により測定した。その結果を図1に示す。

試験例2 吸収性試験

実施例5、比較例1及び比較例2の各製剤を、絶食条件下のHRA系ビーグル犬（体重約10kg）に、1製剤ずつ経口投与し、投与後24時間迄、経時的に採血し、遠心分離した後、高性能液体クロマトグラフ法により血中のピタバスタチンの濃度を測定した。その結果を表22と図2に示す。また薬物動態学的数値を表23に示す。この結果より、本発明の放出制御製剤は通常製剤と比べて C_{max} を2分の1に低下させ、且つ通常製剤と同等のAUCを得ることが出来た。反面、0次の薬物放出性を有する徐放性製剤の場合では通常製剤よりも C_{max} が大きく低下し、AUCも大幅に減少した。よって本放出制御製剤は安全かつ有効性の高い製剤である。

表22. 実施例5, 比較例1及び2をビーグル犬に経口投与した時の各時間におけるピタバスタチン血中濃度

時間 (h)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	24
実施例5 (ng/mL)	0	229.7	505.7	533.3	536.8	386.0	373.0	229.3	112.5	59.8	8.2
比較例1 (ng/mL)	0	1246.3	1179.7	690.8	475.2	323.7	226.5	155.8	49.3	29.0	8.3
比較例2 (ng/mL)	0	10.2	52.2	73.7	76.5	131.3	161.8	171.7	49.0	25.3	3.2

表 23. 実施例5, 比較例1及び比較例2をビーグル犬に経口投与した時のピタバスタチン薬物動態学的数値

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)
実施例5	1.8	748.0	3202
比較例1	0.7	1434.8	3279
比較例2	4.7	210.5	1166

産業上の利用可能性

本発明の放出制御医薬組成物を用いれば、ピタバスタチン類の血中濃度が投与直後から長時間適度に維持されるので、安全かつ有効性の高い高コレステロール血症治療が可能となる。

請求の範囲

1. (A) ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含み、少なくとも胃内でそれらの放出を開始する組成物、及び (B) ピタバスタチン、その塩又はそのエステルを含む腸溶性組成物を含有することを特徴とする放出制御医薬組成物。

2. 組成物 (A) が胃内で組成物 (A) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルの 30 質量%以上を放出する組成物である請求項 1 記載の放出制御医薬組成物。

3. 組成物 (A) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルと、腸溶性組成物 (B) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルとの質量比が 30 : 1 ~ 1 : 40 である請求項 1 記載の放出制御医薬組成物。

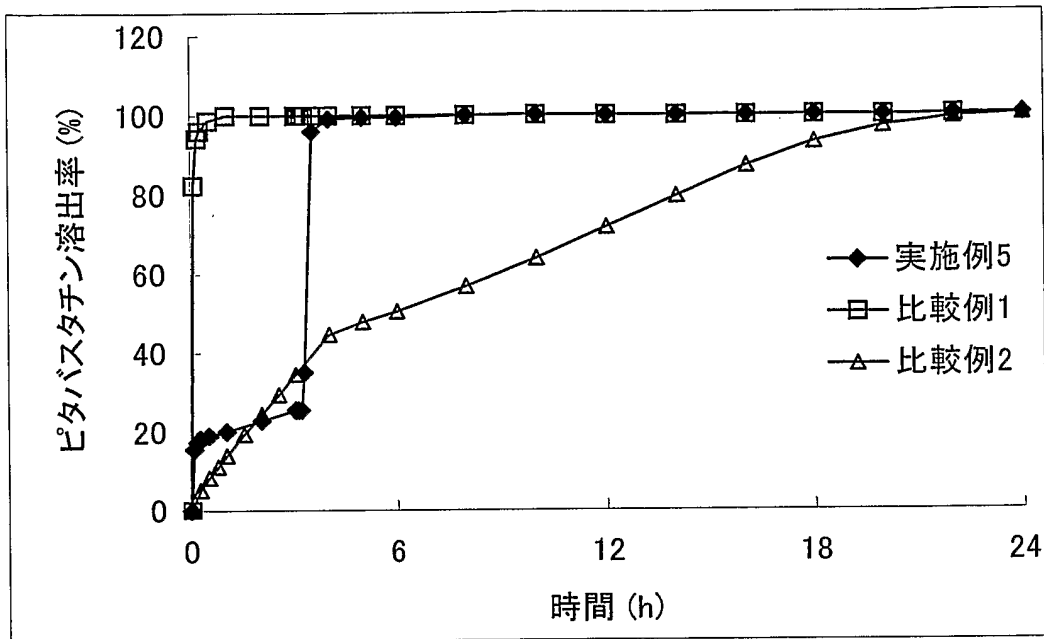
4. 組成物 (A) が、胃内で組成物 (A) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルの 85 質量%以上を放出する組成物であって、組成物 (A) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルと、腸溶性組成物 (B) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルとの質量比が 1 : 1 ~ 1 : 40 である請求項 1 記載の放出制御医薬組成物。

5. 組成物 (A) が、胃内で組成物 (A) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルの 60 質量%以上 85 質量%未満放出する組成物であって、組成物 (A) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルと、腸溶性組成物 (B) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルとの質量比が 15 : 1 ~ 1 : 30 である請求項 1 記載の放出制御医薬組成物。

6. 組成物 (A) が胃内で組成物 (B) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルの 30 質量%以上 60 質量%未満放出する組成物であって、組成物 (A) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルと、腸溶性組成物 (B) 中のピタバスタチン、その塩又はそのエステルとの質量比が 30 : 1 ~ 1 : 20 である請求項 1 記載の放出制御医薬組成物。

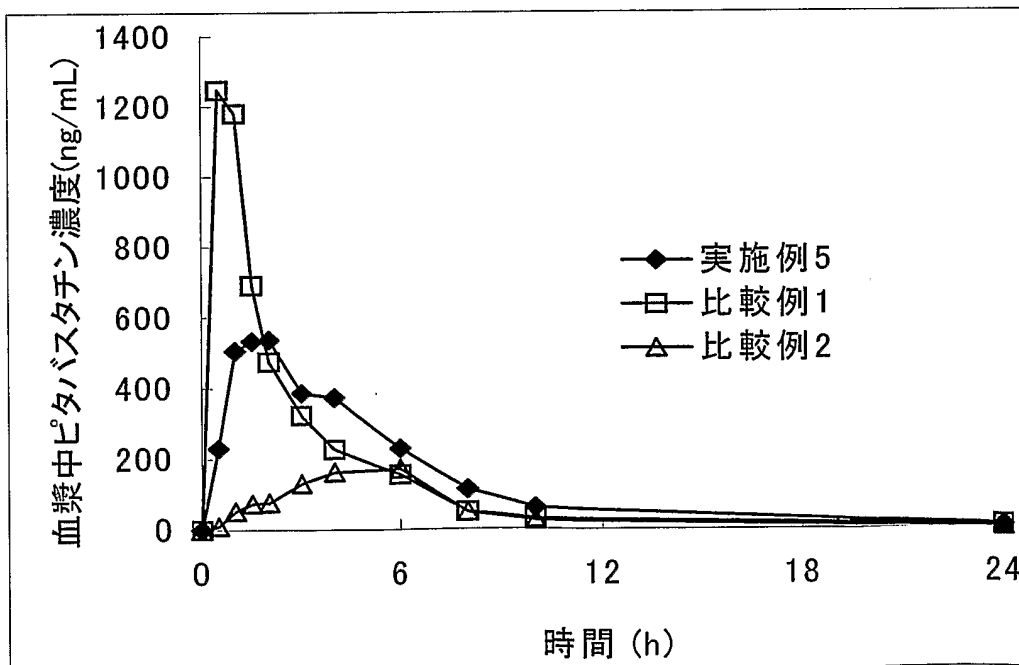
7. 腸溶性組成物 (B) が、pH 3 以上で溶解する成分でピタバスタチン、その塩若しくはそのエステル、又はこれらが含まれる組成物をコーティングするか、あるいはピタバスタチン、その塩又はそのエステルと pH 3 以上で溶解する成分を混合することにより得られるものである請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の放出制御医薬組成物。

図 1



(0→3時間：日局第一液、3→24時間：日局第二液)

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/47, A61P3/06, 43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/47, A61P3/06, 43/00

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)

CAPLUS, REGISTRY (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 97/23200 A1 (KOWA CO., LTD.), 03 July, 1997 (03.07.97), & CA 2213608 A & ZA 9610792 A & AU 9711715 A & EP 814782 A1 & CN 1189098 A & JP 11-503763 A & IL 121565 A & NO 9703814 A	1-7
Y	WO 99/30692 A1 (ANDRX PHARM. INC.), 24 June, 1999 (24.06.99), & US 5916595 A & CA 2315329 A & AU 9916275 A & EP 1035842 A1 & JP 2002-508311 A	1-7
Y	JP 6-256193 A (TOKYO TANABE CO.), 13 September, 1994 (13.09.94), (Family: none)	1-7

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

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

Date of the actual completion of the international search 12 August, 2003 (12.08.03)	Date of mailing of the international search report 26 August, 2003 (26.08.03)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------


INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07605

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 6-184001 A (SHINETSU CHEM. IND. CO.), 05 July, 1994 (05.07.94), (Family: none)	1-7
Y	EP 377518 A2 (FAULDING F.H., & CO., LTD.), 11 July, 1990 (11.07.90), & CA 2007181 A & AU 9047732 A & EP 609961 A1 & JP 3-2114 A & US 5202128 A & US 5330766 A & US 5378474 A	1-7
Y	EP 381219 A2 (WARNER-LAMBERT CO.), 08 August, 1990 (08.08.90), & US 4927639 A & IL 92994 A & CA 2009135 A & NO 9000484 A & AU 9048992 A & JP 2-240017 A & HU 52950 A & ZA 9000776 A & CN 1053744 A	1-7
Y	JP 62-99322 A (TSUJI, Shinjiro), 08 May, 1987 (08.05.87), (Family: none)	1-7
Y	JP 60-64923 A (BANYU PHARM. CO., LTD.), 13 April, 1985 (13.04.85), (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/47, A61P3/06, 43/00		
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. Cl ⁷ A61K31/47, A61P3/06, 43/00		
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		
国際調査で利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) CAPLUS, REGISTRY (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 97/23200 A1 (KOWA COMPANY LTD.) 1997.07.03 & CA 2213608 A & ZA 9610792 A & AU 9711715 A & EP 814782 A1 & CN 1189098 A & JP 11-503763 A & IL 121565 A & NO 9703814 A	1-7
Y	WO 99/30692 A1 (ANDRX PHARM. INC.) 1999.06.24 & US 5916595 A & CA 2315329 A & AU 9916275 A & EP 1035842 A1 & JP 2002-508311 A	1-7
Y	JP 6-256193 A (TOKYO TANABE CO.) 1994.09.13 (ファミリーなし)	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 12.08.03	国際調査報告の発送日 26.08.03	
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) 富永 保	4P 9159 
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
Y	JP 6-184001 A (SHINETSU CHEM. IND. CO.) 1994. 07. 05 (ファミリーなし)	1-7
Y	EP 377518 A2 (FAULDING F. H., & CO., LTD.) 1990. 07. 11 & CA 2007181 A & AU 9047732 A & EP 609961 A1 & JP 3-2114 A & US 5202128 A & US 5330766 A & US 5378474 A	1-7
Y	EP 381219 A2 (WARNER-LAMBERT CO.) 1990. 08. 08 & US 4927639 A & IL 92994 A & CA 2009135 A & NO 9000484 A & AU 9048992 A & JP 2-240017 A & HU 52950 A & ZA 9000776 A & CN 1053744 A	1-7
Y	JP 62-99322 A (TSUJI Shinjiro) 1987. 05. 08 (ファミリーなし)	1-7
Y	JP 60-64923 A (BANYU PHARM. CO., LTD.) 1985. 04. 13 (ファミリーなし)	1-7