(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
2011 年 8 月 25 日(25.08.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/102505 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 47/34 (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61K 47/14* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/053643

(22) 国際出願日: 2011 年 2 月 21 日(21.02.2011)

(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 2010-035883 2010 年 2 月 22 日(22.02.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１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): 金丸 太郎 (KANAMARU, Taro). 田尻 慎一朗 (TAJIRI, Shinichiro).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI,Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目１６番１３号 第一三共株式会社内 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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, LR, 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 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, 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（条約第 21 条(3)）

WO 2011/102505 A1

(54) **Title**: SUSTAINED-RELEASE SOLID PREPARATION FOR ORAL USE

(54) 発明の名称 : 経口用徐放性固形製剤

(57) **Abstract**: Disclosed is an orally administered, sustained-release granular preparation which can reliably achieve the main pharmacological effects thereof through a once daily or twice daily oral administration thereof, by avoiding the excessive release of the medication and improving the leachability of the drug in the lower gastrointestinal tract. The sustained-release preparation is obtained by mixing (A) a pharmacologically active drug, (B) hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, (C) a plasticiser, and (D) polyethylene glycol, and squeezing out and granulating the resulting mixture.

(57) 要約: 薬物の過量放出を回避し、消化管下部における薬剤の溶出性を改善することにより、１日１回又は２回の経口投与で確実に主薬理効果を発揮する経口投与用の徐放性粒状製剤を提供する。 （Ａ）薬理上活性な薬物、 （Ｂ）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、 （Ｃ）可塑剤、及び、 （Ｄ）ポリエチレングリコール、 を混合した後、押し出し造粒して得られる徐放性製剤。

明　細　書

発明の名称 ： 経口用徐放性固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、１日１回又は２回の経口投与で確実に主薬理効果を発揮する、マトリックス粒状製剤に関する。

背景技術

[0002] 薬物の血中濃度を調節するための徐放製剤は、主薬理作用と副作用の分離、薬効の持続性向上による投与回数の削減などの服用コンプライアンス向上、さらに医療経済性などの点から有用性が高い。このことから、徐放製剤に関する技術がいくつかの報告されている。一方、主薬理作用を発現する化合物の化学的性質が多様であることから、それらの化合物の多様な化学的性質に適応するための徐放技術がいくつか報告されているが、未だ十分なものではない（例えば、特許文献１、２参照）。

[0003] 薬物それ自体の性質としては、大きく中性、酸性、塩基性に大別することができ、それらの中でも水に対する溶解性（溶解度）は化合物ごとに大きく異なり、水溶性の低い化合物では、溶出特性を改善するための製剤設計における問題点が多い。酸性薬物とは、遊離体（アルカリ又はアミンの付加塩など、薬物の酸性基との塩を形成していないフリー体）が酸性を示す酸性化合物を指し、酸性の薬物の問題点としては、酸性溶液、例えば胃などの消化管上部における溶解性が低い問題点があり、酸性化合物の塩（アルカリ又はアミン付加塩など）では、酸性溶液中では、溶解性の低い遊離酸になる点が問題点としてある。また、塩基性薬物とは、遊離体（酸付加塩など、薬物の塩基性基との塩を形成していないフリー体）が塩基性を示す塩基性化合物を指し、強酸性水溶液では良好な溶解性を示すが、中性の緩衝液などの中性水溶液では溶解性が低下することが知られている。すなわち、塩基性薬物を経口投与した場合、酸性である胃では良好な溶解性を示すものの、中性でかつ水分の少ない大腸などの消化管下部での溶解性が大きく低下し吸収率の低下が

懸念される。

[0004] 例えば、塩基性薬物の経口投与用の徐放製剤の設計においては、高い水溶性を示す消化管上部の酸性環境における食物との共存、消化管運動などによる機械的ストレスにより、製剤が崩壊するために生じる薬物の過量放出（ｄｏｓｅ　ｄｕｍｐｉｎｇ）が問題となる。さらに、薬物の過量放出を回避するため徐放基剤を増量するなどして製剤強度を高めても、中性領域で水溶性が低下する塩基性薬物を含む製剤の消化管下部での溶出性を改善し、吸収を維持させることが徐放性製剤の問題点として残る。現在までに、塩基性薬物の徐放剤で、消化管上部などの酸性環境での薬物の過量放出を回避し、かつ中性環境である消化管下部での持続溶出を同時に達成できる技術として満足できるものはない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表２００６／５０７２１６号

特許文献2：特表２００４／５１８６７６号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、消化管上部、特に胃の酸性環境と食物との共存下での消化管運動による機械的ストレスによる薬物の過量放出（ｄｏｓｅ　ｄｕｍｐｉｎｇ）を回避し、かつ中性領域である消化管下部における薬剤の溶出性を改善することにより、１日１回又は２回の経口投与で確実に主薬理効果を発揮する薬物を主薬効成分として含有する経口投与用の徐放性製剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、経口投与用の徐放製剤化の検討を重ねた結果、薬理上活性な薬物、ｐＨ依存性の高分子基剤、可塑剤、及び低融点油脂類を含有し、酸性環境下での薬物の過量放出（ｄｏｓｅ　ｄｕｍｐｉｎｇ）を回避し、かつ

中性における溶出性を改善した徐放性マトリックス粒状製剤を見出し、本発明を完成した。

[0008] すなわち、本発明は、以下の（１）～（４４）に関するものである。

（１）：

（Ａ）薬理上活性な薬物；

（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤；

（Ｃ）可塑剤；及び

（Ｄ）低融点油脂類；

上記（Ａ）～（Ｄ）を含有することを特徴とし、押し出し造粒して得られる徐放性マトリックス粒状製剤。

（２）：（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤が、腸溶性基剤である（１）に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（３）：腸溶性基剤が、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である（２）に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（４）：マトリックス粒状製剤中の（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤の粒状製剤中の含有率が、５～９０重量%の範囲である（１）～（３）のいずれか１に記載の徐放性固形製剤。

（５）：（Ｃ）可塑剤が、クエン酸トリ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）エステル又はグリセリンモノ有機酸エステルである（１）～（４）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（６）：（Ｃ）可塑剤が、クエン酸トリエチル又はグリセリンモノ酢酸エステルである（１）～（４）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（７）：マトリックス粒状製剤中の（Ｃ）可塑剤の粒状製剤中の含有率が、１～３０重量%の範囲である（１）～（６）のいずれか１に記載の徐放性固形製剤。

（８）：（Ｄ）低融点油脂類が、モノステアリン酸グリセリン又はポリエチレングリコールである（１）～（７）のいずれか１に記載の徐放性マトリッ

クス粒状製剤。

（９）：（Ｄ）低融点油脂類が、ポリエチレングリコールである（１）～（７）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（１０）：ポリエチレングリコールが、平均分子量４０００～１２０００の範囲のポリエチレングリコールである（８）又は（９）に記載のマトリックス粒状製剤。

（１１）：ポリエチレングリコールが、平均分子量７０００～９０００の範囲のポリエチレングリコールである（８）又は（９）に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（１２）：マトリックス粒状製剤中の（Ｄ）低融点油脂類の粒状製剤中の含有率が、０．１～２０重量%の範囲である（１）～（１１）のいずれか１に記載の徐放性固形製剤。

（１３）：さらに、結合剤及び有機酸から選ばれる１種又は２種以上を含有する（１）～（１２）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（１４）：結合剤が、親水性ゲル形成性高分子物質である（１３）に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（１５）：親水性ゲル形成性高分子物質が、ヒドロキシプロピルセルロースである（１４）に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（１６）：有機酸が、フマル酸又はアルギン酸である（１３）～（１５）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（１７）：有機酸が、フマル酸である（１３）～（１５）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（１８）：（Ａ）薬理上活性な薬物が、以下の溶解度を示すものである、（１）～（１７）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤：

（中性状態の溶解度）／（酸性状態の溶解度）が、０．００００１～０．６の範囲である。

（１９）：（Ａ）薬理上活性な薬物が、以下の溶解度を示すものである、（１）～（１７）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤：

（中性状態の溶解度）／（酸性状態の溶解度）が、０．００１～０．５の範囲である。

（２０）：（Ａ）薬理上活性な薬物が、以下の溶解度を示すものである、（１）～（１７）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤：

中性状態（７．５＞ｐＨ＞５の範囲）における最低溶解度が、３ｍｇ／ｍｌ以下である。

（２１）：（Ａ）薬理上活性な薬物が、以下の溶解度を示すものである、（１）～（１７）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤：

中性状態（７．５＞ｐＨ＞５の範囲）における最低溶解度が、０．５ｍｇ／ｍｌ以下である。

（２２）：（Ａ）薬理上活性な薬物が、塩基性薬物である（１）～（２１）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（２３）：（Ａ）薬理上活性な薬物が、下記の

（±）－１－（カルバゾール－４－イルオキシ）－３－［［２－（ｏ－メトキシフェノキシ）エチル］アミノ］－２－プロパノール；

Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド；及び

Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］エタンジアミド；

からなる群より選ばれる化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物である（１）～（１７）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（２４）：マトリックス粒状製剤中の（Ａ）薬理上活性な薬物の粒状製剤中の含有率が、０．１～５０重量%の範囲である（１）～（２３）のいずれか

１に記載の徐放性固形製剤。

（２５）：マトリックス粒状製剤が、マトリックス顆粒剤である（１）～（２４）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（２６）：０．０１規定塩酸水溶液（９００ｍＬ）中、３７±０．５℃において、パドル法毎分５０回転で溶出試験を行なうとき、薬理上活性な薬剤の平均溶出率が、溶出試験開始後４時間で６０％以下である（１）～（２５）のいずれか１に記載の徐放性マトリックス粒状製剤。

（２７）：（Ｅ）：薬理上活性な薬物、ｐＨ依存性の高分子基剤、及び油脂類を混合して［混合物］を調製する工程；

（Ｆ）：可塑剤、結合剤の水溶液及び蒸留水を添加、撹拌して［分散液］を調製する工程；

（Ｇ）：［混合末］及び［分散液］から［練合物］を製造する工程；及び

（Ｈ）：［練合物］を押出し造粒し、［顆粒］を製造する工程；

上記（Ｅ）～（Ｈ）の工程からなる、（１）～（２６）のいずれか１に記載の経口投与用の徐放性マトリックス粒状製剤の製造方法。

[0009] （２８）：（Ａ）薬理上活性な薬物、（Ｂ）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、（Ｃ）可塑剤、及び、（Ｄ）ポリエチレングリコール、を混合した後、押し出し造粒して得られる徐放性製剤。

（２９）：製剤中の（Ｂ）成分の含有率が５０～９０重量%である、（２８）に記載の製剤。

（３０）：製剤中の（Ｂ）成分の含有率が５５～８０重量%である、（２８）に記載の製剤。

（３１）：（Ｃ）成分がクエン酸トリエチルである、（２８）～（３０）いずれか１に記載の製剤。

（３２）：製剤中の（Ｃ）成分の含有率が５～３０重量%である、（２８）～（３１）のいずれか１に記載の製剤。

（３３）：（Ｄ）成分が平均分子量４０００～１２０００の範囲のポリエチレングリコールである、（２８）～（３２）のいずれか１に記載の製剤。

（３４）：（Ｄ）成分が平均分子量７０００～１０５００の範囲のポリエチレングリコールである、（２８）～（３２）のいずれか１に記載の製剤。

（３５）：（Ｄ）成分が、ポリエチレングリコール６０００である、（２８）～（３２）のいずれか１に記載の製剤。

（３６）：製剤中の（Ｄ）成分の含有率が１～１０重量%である、（２８）～（３５）のいずれか１に記載の製剤。

（３７）：製剤中の（Ｄ）成分の含有率が２～８重量%である、（２８）～（３５）のいずれか１に記載の製剤。

（３８）：さらに、結合剤及び／又は有機酸を含有する、（２８）～（３７）のいずれか１に記載の製剤。

（３９）：結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである、（３８）に記載の製剤。

（４０）：有機酸が、フマル酸又はアルギン酸である、（３８）又は（３９）に記載の製剤。

（４１）：有機酸がフマル酸である、（３８）又は（３９）に記載の製剤。

（４２）：（Ａ）成分が塩基性薬物である、（２８）～（４１）のいずれか１に記載の製剤。

（４３）：（Ａ）成分が、

（±）－１－（カルバゾール－４－イルオキシ）－３－［［２－（ｏ－メトキシフェノキシ）エチル］アミノ］－２－プロパノール、

Ｎ^{1}－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド、及び、

Ｎ^{1}－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］エタンジアミド、

からなる群より選ばれる化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物である、（２８）～（４１）のいずれか１に記載の製剤。

（４４）：製剤中の（Ａ）成分の含有率が、０．１～５０重量%である（２８）～（４３）のいずれか１に記載の製剤。

発明の効果

[0010] 本願発明によれば、化合物（１）に代表される薬理上活性な薬物を含有する、経口投与用の徐放性マトリックス粒状製剤が提供される。本発明の徐放性マトリックス粒状製剤は、酸性溶液中における過剰放出を防ぐ良好な強度を持ち、かつ中性溶液中で良好な溶出性を持つことから、十二指腸、小腸から下部消化管に至るまで、含有する薬理上活性な薬物の持続的な溶出を維持する効果が得られる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]実施例１の表１の検討処方で、押し出し造粒法で製造した４処方の、０．０１規定塩酸中における溶出挙動（パドル法、パドル回転数：５０ｒｐｍ、試験液量：９００ｍＬ）を示す図である。

[図2]実施例２の表３の検討処方で、押し出し造粒法で製造した４処方の、０．０１規定塩酸中における溶出挙動（パドル法、パドル回転数：５０ｒｐｍ、試験液量：９００ｍＬ）を示す図である。

[図3]実施例３のモノステアリン酸グリセリンを添加した顆粒（処方９）を、４０℃、５０℃又は６０℃（ガラスビン密栓）で１日保存した後の溶出挙動を（パドル法：パドル回転数：５０ｒｐｍ、試験液：ｐＨ＝６．８リン酸塩緩衝液（ＵＳＰ）を４倍希釈した液、試験液量：９００ｍＬ）を示す図である。

[図4]実施例３のポリエチレングリコールを添加した処方（処方１０）を、４０℃、５０℃及び６０℃（ガラスビン密栓）で１週間保存した後の溶出挙動（パドル法：パドル回転数：５０ｒｐｍ、試験液：ｐＨ＝６．８リン酸塩緩衝液（ＵＳＰ）を４倍希釈した液、試験液量：９００ｍＬ）を示す図である。

[図5]実施例５の表６に記載した処方１１について、中性溶液中での溶出試験（パドル法：パドル回転数：５０ｒｐｍ、試験液：ｐＨ＝６．８リン酸塩緩衝液（ＵＳＰ）を４倍希釈した液、試験液量：９００ｍＬ）の薬物溶出率の経時的推移を示す図である。

[図6]実施例６の表７に記載した処方１２について、中性溶液中での溶出試験（パドル法：パドル回転数：５０ｒｐｍ、試験液：ｐＨ６．８リン酸塩緩衝液（ＵＳＰ）を４倍希釈した液、試験液量：９００ｍＬ）の薬物溶出率の経時的推移を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下に本発明を詳細に説明する。

[0013] 本明細書における「酸性溶液」としては、胃などの消化管上部での溶出性を評価するために用いる酸性の溶出試験液を意味し、例えば、日本薬局方記載の溶出試験第１液、米国薬局方に記載のＵＳＰ　０．１規定塩酸、０．０１規定塩酸、Ｓｉｍｕｌａｔｅｄ　Ｇａｓｔｒｉｃ　Ｆｌｕｉｄ　ｗｉｔｈｏｕｔ　Ｅｎｚｙｍｅ等を挙げることができが、酸性溶出試験液としては、これらに限られるものではない。

[0014] 本明細書における「中性溶液」としては、小腸、大腸などにおける薬剤の溶出性を評価するために用いる中性の溶出試験液としては、例えば、日本薬局方記載の溶出試験第２液やリン酸塩緩衝液ｐＨ６．８、米国薬局方記載のＵＳＰ　Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒ（ｐＨ６．８）、Ｓｉｍｕｌａｔｅｄ　Ｉｎｔｅｒｓｔｉｎａｌ　Ｆｌｕｉｄ　ｗｉｔｈｏｕｔ　Ｅｎｚｙｍｅ、欧州薬局方記載のＰｈｏｓｐｈａｔｅ　Ｂｕｆｆｅｒ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｐＨ６．８等を挙げることができるが、中性溶液の溶出試験液としては、これらに限られるものではない。

[0015] 上記の溶出試験液は、各国の薬局方等に記載された方法で調製される。これらの溶出試験液のｐＨは、溶出試験液が緩衝液の場合、各溶出試験液に規定されたｐＨの±０．０５以内となることが好ましい。

[0016] 本願発明の徐放性マトリックス粒状製剤の、消化管上部における溶出性評

価のための酸性溶出液を用いたパドル法としては、例えば０．０１規定塩酸（９００ｍＬ）中、３７±０．５℃において、パドル法毎分５０回転及び２００回転で２時間溶出試験を行う方法を挙げることができる。上記のように、製剤中の薬理上活性な薬物が塩基性薬物の場合には、高い水溶性を示す消化管上部の酸性環境における食物との共存、消化管運動などによる機械的ストレスにより、製剤が崩壊するために生じる薬物の過量放出（ｄｏｓｅ ｄｕｍｐｉｎｇ）の問題がある。したがって、溶出試験液中における薬理上活性な薬物の平均溶出率は、パドル法毎分２００回転及び／又はパドル法毎分５０回転においても、製剤強度を保ち、一定の範囲に溶出率を抑えるのが好ましい。また、２時間溶出試験方法を行ったときの、溶出試験液中における薬理上活性な薬物の平均溶出率の差（パドル法毎分２００回転－パドル法毎分５０回転）が１５％以下が好ましく；１０％以下がより好ましく；５％以下が特に好ましい。さらに、２時間後の溶出試験液中における薬理上活性な薬物の平均溶出率の比（パドル法毎分２００回転／パドル法毎分５０回転）が、２．０以下が好ましく；１．５以下がより好ましく；１．３以下が特に好ましい。

[0017] 溶出試験法としては、ヒト消化管内環境に近い条件での溶出試験法であるＵＳＰ Ａｐｐａｒａｔｕｓ３（Ｂｉｏ－Ｄｉｓ法）を用いてもよい。

溶液中の薬物濃度は、後述の実施例に示す条件（試験液、振とう速度及び測定時間）を用いて測定することができる。溶出試験では、ＵＶ法などを用いて、溶出試験液中における薬理上活性な薬物の平均溶出率、溶出時間を算出することができる。

[0018] なお、上記「平均溶出率」とは、１種の固形製剤について、少なくとも２個、好ましくは６個、さらに好ましくは１２個の溶出率を測定し、それらの平均値を求めればよい。

[0019] 本明細書における「薬理上活性な薬物」としては、製剤の処方中で主薬理効果を発揮する薬物であって、比較的水溶性の低い薬物が好ましい。薬理上活性な薬物で、中性化合物としては、分子中に酸性状態又は塩基性の状態に

おいてもイオン化して解離する基を持たない化合物を意味し、また、酸性化合物としては、カルボキシ基、フェノール性水酸基、リン酸基、スルホン酸、テトラゾリル基などに代表される酸性基を有する薬物を意味する。さらに、塩基性薬物としては、分子内にアミノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基などに代表される塩基性窒素原子を有する薬物を意味する。本願発明においては、特に塩基性薬物が好適である。塩基性薬物は、小腸、大腸での中性状態（７．５＞ｐＨ＞５）での溶解度が、胃などの酸性状態（ｐＨ≦２）での溶解度と比較して低下する物理化学的性質を有する。

上記のように、塩基性薬物とは、上記の酸性状態における溶解度に比べて中性状態における溶解度が低下する薬物を指し、中性状態における溶解度の低下の割合としては、下記の範囲を挙げることができる。

（中性状態の溶解度）／（酸性状態の溶解度）が、０．００００１～０．６の範囲のものが好ましく；

（中性状態の溶解度）／（酸性状態の溶解度）が、０．００１～０．５の範囲のものがより好ましく；

（中性状態の溶解度）／（酸性状態の溶解度）が、０．０１～０．１の範囲のものがさらに好ましいが、これら範囲になんら限定されるものではない。

[0020] 本明細書における「塩基性薬物」の酸性領域（日本薬局方溶出試験第１液：ｐＨ＝１．２，２０±５℃）での溶解度としては、１～５００ｍｇ／ｍｌの範囲であり；かつ中性領域（日本薬局方溶出試験第２液：ｐＨ＝６．８，２０±５℃）での溶解度が、０．０１～３０００μｇ／ｍｌの範囲が好ましく；

酸性領域（日本薬局方溶出試験第１液：ｐＨ＝１．２，２０±５℃）での溶解度が、１～５００ｍｇ／ｍｌの範囲であり；かつ中性領域（日本薬局方溶出試験第２液：ｐＨ＝６．８，２０±５℃）での溶解度が、１０～５００μｇ／ｍｌの範囲であるものがより好ましい。また、溶解度の絶対値としては、中性状態（７．５＞ｐＨ＞５の範囲）における最低溶解度が３ｍｇ／ｍｌ以下に低下する薬物が好ましく；１ｍｇ／ｍｌ以下に低下する薬物がより

好ましく；０．５ｍｇ／ｍｌ以下に低下する薬物がさらに好ましい。

[0021] 「薬理上活性な薬物」の具体的な例としては、抗凝固剤を挙げることができる。

[0022] 抗凝固剤としては、活性化血液凝固第Ｘ因子（ＦＸａ）阻害剤が好ましく、ＦＸａ阻害剤の具体例としては、下記の（ａ）～（ｌ）を挙げることができる。

（ａ）Ｄａｒｅｘａｂａｎ Ｍａｌｅａｔｅ（ｔａｎｅｘａｂａｎ），（Ｎ－［２－ヒドロキシ－６－メトキシベンズアミド］フェニル］－４－（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）ベンズアミド）［薬食審査発１１１１第１号（平成２２年１１月１１日）；Ｐｒｅ－ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ｃｏｐｙ，Ｐｒｏｐｏｓｅｄ ＩＮＮ： Ｌｉｓｔ １０１；Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｐｉｐｅｌｉｎｅ．Ｙａｍａｎｏｕｃｈｉ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ Ｌｔｄ．Ｃｏｍｐａｎｙ Ｗｏｒｌｄ Ｗｉｄｅ Ｗｅｂ ｓｉｔｅ，１１ Ｆｅｂ ２００４，参照］；

（ｂ）ｒｉｖａｒｏｘａｂａｎ，（５－クロロ－Ｎ－（｛（５Ｓ）－２－オキソ－３－［４－（３－オキソ－４－モルホリニル）フェニル］－１，３－オキサゾリジン－５－イル｝メチル）－２－チオフェンカルボキサミド）［ＷＦＯ Ｄｒｕｇ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ，Ｖｏｌ．１８，Ｎｏ．３，２００４，ｐａｇｅ ２６０；Ｓｕｓａｎｎｅ Ｒ，ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００５，４８，５９００－５９０８；Ｄ．Ｋｕｂｉｔｚａ ｅｔ ａｌ，Ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｄｏｓｅ ｅｓｃａｌａｔｉｏｎ ｓｔｕｄｙ ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｎｇ ｔｈｅ ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎａｍｉｃｓ，ｓａｆｅｔｙ，ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ ｏｆ Ｂａｙ５９－７９３９，ａｎ ｏｒａｌ，ｄｉｒｅｃｔ Ｆａｃｔｏｒ Ｘａ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ，ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ ｍａｌｅ ｓｕｂｊｅｃｔｓ．Ｂｌｏｏｄ，２００３，１０２；Ａｂｓｔｒａｃｔ ３００４．参照］；

（ｃ）ａｐｉｘａｂａｎ，（１－（４－メトキシフェニル）－７－オキソ－６－［４－（２－オキソピペリジン－１－イル）フェニル］－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボキサミド）［ＷＦＯ Ｄｒｕｇ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ，Ｖｏｌ．２０，Ｎｏ．１，２００６，ｐａｇｅ ３８；Ｐｉｎｔｏ ＤＪＰ，Ｏｒｗａｔ ＭＪ，Ｌａｍ ＰＹＳ，ｅｔ ａｌ，Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ １－（４－Ｍｅｔｈｏｘｙｐｈｅｎｙｌ）－７－ｏｘｏ－６－（４－（２－ｏｘｏｐｉｐｅｒｉｄｉｎ－１－ｙｌ）ｐｈｅｎｙｌ）－４，５，６，７－ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏ－１Ｈ－ｐｙｒａｚｏｌｏ［３，４－ｃ］ｐｙｒｉｄｉｎｅ－３－ｃａｒｂｏｘａｍｉｄｅ（Ａｐｉｘａｂａｎ，ＢＭＳ－５６２２４７），ａ ｈｉｇｈｌｙ ｐｏｔｅｎｔ，ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ，ｅｆｆｉｃａｃｉｏｕｓ，ａｎｄ ｏｒａｌｌｙ ｂｉｏａｖａｉｌａｂｌｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ ｂｌｏｏｄ ｃｏａｇｕｌａｔｉｏｎ ｆａｃｔｏｒ Ｘａ，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，５０（２２），５３３９－５６，２００７，参照］；

（ｄ）Ｂｅｔｒｉｘａｂａｎ，（Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－２－［４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバムイミドイル）ベンズアミド］－５－メトキシベンズアミド）［ＷＦＯ Ｄｒｕｇ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ，Ｖｏｌ．２２，Ｎｏ．３，２００８，ｐａｇｅ ２２６－２２７；Ｚｈａｎｇ Ｐ，Ｈｕａｎｇ Ｗ，Ｚｈｕ ＢＹ，ｅｔ ａｌ．，Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ｏｆ ｂｅｔｒｉｘａｂａｎ（ＰＲＴ０５４０２１），Ｎ－（５－ｃｈｌｏｒｏｐｙｒｉｄｉｎ－２－ｙｌ）－２－（４－（Ｎ，Ｎ－ｄｉｍｅｔｈｙｌｃａｒｂａｍｉｍｉｄｏｙｌ）ｂｅｎｚａｍｉｄｏ）－５－ｍｅｔｈｏｘｙｂｅｎｚａｍｉｄｅ，ａ ｈｉｇｈｌｙ ｐｏｔｅｎｔ，ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ，ａｎｄ ｏｒａｌｌｙ ｅｆｆｉｃａｃｉｏｕｓ ｆａｃｔｏｒ Ｘａ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ，Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１９（８），２１７９－８５，２００９，参照］；

（ｅ）ＡＸ－１８２６，［Ｓ．Ｔａｋｅｈａｎａ ｅｔ ａｌ．Ｊａｐａ

nese Journal of Pharmacology 2000, 82 (Suppl. 1), 213P; T. Kayahara et al. Japanese Journal of Pharmacology 2000, 82 (Suppl. 1), 213P];

(f) HMR−2906, [XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis, Washington D. C., USA, 14−21 Aug 1999; Generating greater value from our products and pipeline. Aventis SA Company Presentation, 05 Feb 2004];

(g) Otamixaban, ((2R, 3R)−2−(3−カルバムイミドイルベンジル)−3−[[4−(1−オキシドピリジン−4−イル)ベンゾイル]アミモ]ブタン酸メチル) [WFO Drug Information, Vol. 16, No. 3, 2002, page 257, 参照];

(h) BIBT−986, (プロドラッグ:BIBT−1011) [American Chemical Society−226th National Meeting, New York City, NY, USA, 2003];

(i) DPC−602, [J. R. Pruitt et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 5298−5313];

(j) LY517717, (N−[(1R)−2−[4−(1−メチル−4−ピペリジニル)−1−ピペラジニル]−2−オキソ−1−フェニルエチル]−1H−インドール−6−カルボキサミド) [S. Young, Medicinal Chemistry−12th RSC−SCI Symposium, 7−10 September 2003, Cambridge, UK; M. Wiley et al. 228th ACS Natio

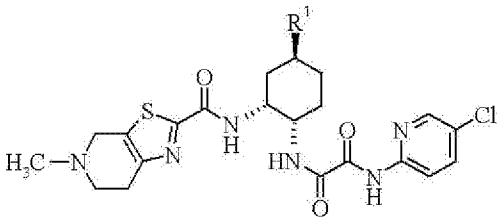
ｎａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ａｕｇｕｓｔ ２２－２６，２００４，ＭＥＤＩ－２５２＆２５４，参照］；

（ｋ）Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］エタンジアミド、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物［国際公開２００４／０５８７１５号パンフレット，参照］；及び

（ｌ）Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物［国際公開０３／０００６５７号パンフレット；国際公開０３／０００６８０号パンフレット；国際公開０３／０１６３０２号パンフレット，参照］。

[0023] 上記の活性化血液凝固第Ｘ因子（ＦＸａ）阻害剤としては、下記の式（１）

[0024] [化1]



(1)

[0025] （式中、Ｒ[1]は、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル基又は［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル基を示す。）

で表される化合物［以下、化合物（１）と略する場合がある］が、より好ましい。化合物（１）はフリー体（遊離塩基）、又はその薬理学上許容される塩、それらの水和物であってもよい。

式（１）で表される化合物の塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩

、ヨウ化水素酸塩、燐酸塩、硝酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、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、酢酸塩、プロパン酸塩、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、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩等が挙げられる。

[0026] 式（１）で表される化合物の塩としては、マレイン酸、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩が好ましく、マレイン酸及びｐ－トルエンスルホン酸塩が特に好ましい。

式（１）で表される化合物として好ましいものとして、以下の

Ｎ^{1}－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］エタンジアミド　モノマレイン酸塩；

Ｎ^{1}－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド；

Ｎ^{1}－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　塩酸塩；

Ｎ^{1}－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　モノｐ－トルエンスルホン酸塩；及び

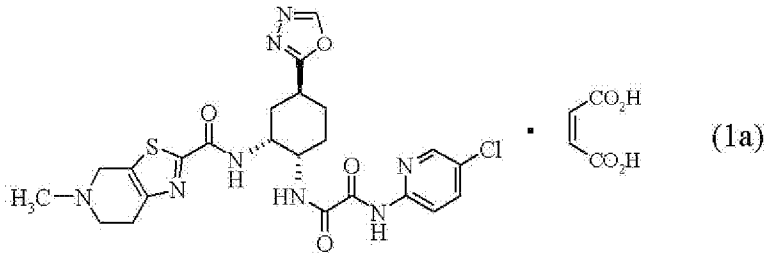
Ｎ^{1}－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－

４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　モノｐ－トルエンスルホン酸塩・１水和物；

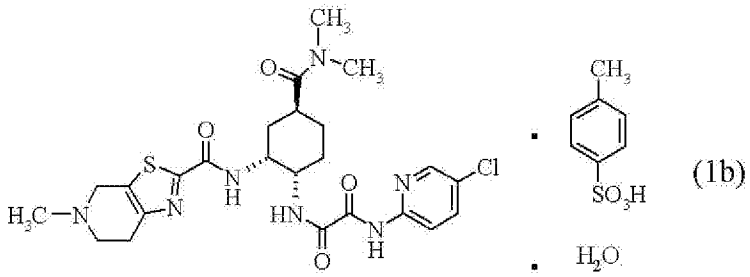
を挙げることができる。

[0027] 上記の好ましい化合物の中で、下記の式（１ａ）［以下、化合物（１ａ）と略する場合がある］及び式（１ｂ）［以下、化合物（１ｂ）と略する場合がある］

[0028] [化2]



(1a)



(1b)

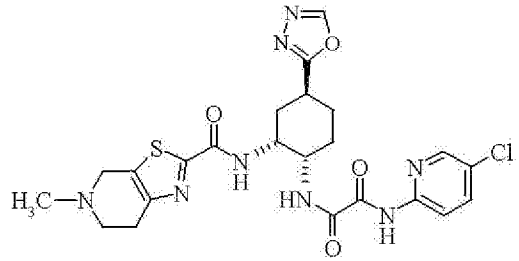
[0029] で表される、Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］エタンジアミド　モノマレイン酸塩（１ａ）；及び

Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド　モノｐ－トルエンスルホン酸塩・１水和物（１ｂ）が特に好ましい。

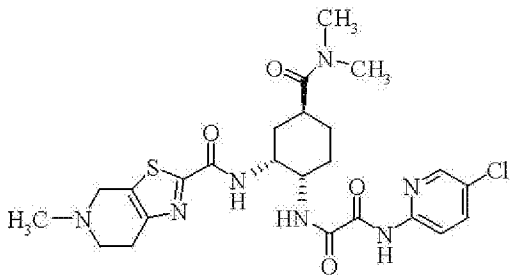
これらの化合物（１）は、文献に記載の方法又はそれに準じる方法によって製造することができる（ＷＯ２００３－０００６５７号パンフレット；ＷＯ２００３－０００６８０号パンフレット；ＷＯ２００３－０１６３０２号パンフレット；ＷＯ２００４－０５８７１５号パンフレット）。

[0030] 化合物（１）の遊離塩基（フリー体）とは、化合物（１）と、例えば上記の塩（酸付加塩）、及び／又は水和物を形成している酸付加塩の「酸」及び水和物の「水」を除いた化合物を意味し、例えば化合物（１ａ）及び化合物（１ｂ）の遊離塩基（フリー体）とは、下記の式（１ａ－１）及び式（１ｂ－１）

[0031] [化3]



(1a-1)

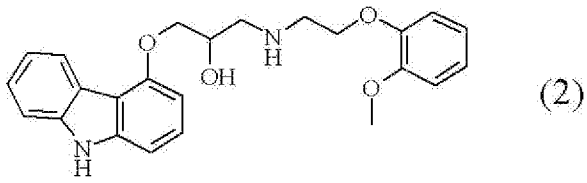


(1b-1)

[0032] で表されるＮ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］エタンジアミド（１ａ－１）、及びＮ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド（１ｂ－１）を意味する。

[0033] また、本願発明の（Ａ）薬理上活性な薬物の好ましい例として、下記の式（２）［以下、化合物（２）と略する場合がある］

[0034] ［化4］



(2)

[0035] で表される（±）－１－（カルバゾール－４－イルオキシ）－３－［［２－（ｏ－メトキシフェノキシ）エチル］アミノ］－２－プロパノール（３）（ＣＡＳ番号：７２９５６－０９－３）、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物を挙げることができる。

[0036] 本願発明における「（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤」としては、製剤分野で用いられるｐＨ依存的な溶解特性を示す高分子基剤を挙げることができる。「ｐＨ依存性の高分子基剤」は、さらに、腸溶性基剤と胃溶解性基剤に分けることができ、腸溶性基剤が好ましい。腸溶性基剤としては、胃内等のｐＨ環境下で溶解しにくく、主な吸収部位である小腸、大腸など中性のｐＨ環境下で徐々に溶解するものが好ましい。

[0037] ｐＨ依存性の高分子基剤の具体例としては、以下の（１）～（３）を挙げることができる。

（１）メタアクリル酸系コポリマー：ここで、メタアクリル酸系コポリマーとは、メタクリル酸、メタクリル酸エステル、アクリル酸及びアクリル酸エステルからなる群より選ばれる２種以上のモノマーのコポリマーを意味し、上記モノマーの組み合わせ、使用モノマーの数等によって限定されない。

（２）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：

（３）カルボキシメチルエチルセルロース。

本願発明の「（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤」としては、上記の（１）メタアクリル酸系コポリマー；及び（２）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が好ましく；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がより好ましい。

（１）メタアクリル酸系コポリマーとしては、メタクリル酸－メチルメタクリル酸コポリマー、（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）コポリマー、（メタクリル酸－アクリル酸エチル）コポリマー、（メタクリル酸－メタクリル酸メチル）コポリマーが好ましく；メタクリル酸－メチルメタクリル酸コポリマーがより好ましい。メタクリル酸－メチルメタクリル酸コポリマーの好ましい具体例としては、オイドラギット（ＥＵＤＲＡＧＩＴ）を挙げることができ、市販品として、オイドラギットＬ１００－５５、オイドラギットＬ１００を挙げることができる。

（２）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（ＨＰＭＣＡＳ）は、例えばＡＱＯＡＴ（商品名）として，信越化学株式会社から購入することができる。ＨＰＭＣＡＳのグレードは、ＬＦ、ＭＦ、ＨＦ、ＬＧ、ＭＧ及びＨＧが入手可能であるが、ＭＦ及びＨＦグレードが好ましい。

また、本願発明のｐＨ依存性の高分子基剤の粒径の好ましいものとしては、D_{50}＝１００以下のものが好ましく；D_{50}＝５０以下のものがより好ましく；D_{50}＝１０以下のものがさらに好ましい。また、本願発明のｐＨ依存性の高分子基剤として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の粒径の好ましいものとしては、D_{50}＝４０以下のものが好ましく；D_{50}＝２０以下のものがより好ましく；D_{50}＝１０以下のものがさらに好ましく；D_{50}＝５以下のものが特に好ましい。

本願発明のマトリックス粒状製剤中における（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤の含有率としては、５～９０%の範囲が好ましく；５０～８０%の範囲がより好ましい。

[0038] 本願発明においては、上記の（Ａ）薬理上活性な薬物及び（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤のほかに、さらに（Ｃ）可塑剤が含まれることが特徴である。

[0039] 本願発明における（Ｃ）可塑剤としては、医薬品の添加剤として用いられ

ているものが使用可能であるが、クエン酸トリ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）エステル又はグリセリンモノ有機酸エステルが好ましく；クエン酸トリエチル及びグリセリンモノ酢酸エステルがより好ましく；クエン酸トリエチルが特に好ましい。本願発明の粒状製剤中における（Ｃ）可塑剤の含有率としては、１～３０%の範囲が好ましく；３～１５%の範囲がより好ましい。

[0040] 本願発明のマトリックス徐放粒状製剤においては、上記の（Ａ）薬理上活性な薬物、（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤、及び（Ｃ）可塑剤の他に、さらに（Ｄ）低融点油脂類が含まれることが特徴である。

本願発明における（Ｄ）低融点油脂類としては、モノステアリン酸グリセリン及びポリエチレングリコールなどを挙げることができ；
モノステアリン酸グリセリン及びポリエチレングリコールが好ましく；
ポリエチレングリコールがより好ましい。

[0041] ポリエチレングリコールとしては、平均分子量４０００～１２０００の範囲のポリエチレングリコールが好ましく；平均分子量７０００～１０５００のものがより好ましい。また、より具体的にはポリエチレングリコールとしては、ポリエチレングリコール６０００（ＣＡＳ番号：２５３２２－６８－３）が好ましい。ポリエチレングリコール６０００の一般名はマクロゴール６０００（$HOCH_2(CH_2OCH_2)_nCH_2OH$：ｎ＝１６５～２１０）であり、商業的にはマクロゴール６０００（旭電化工業旭電化工業、等）、ＰＥＧ６０００（第一工業製薬株式会社）として入手することができる。本願発明の粒状製剤中における（Ｄ）低融点油脂類の含有率としては、０．１～２０%の範囲が好ましく；１～６%の範囲がより好ましい。

[0042] 本願発明のマトリックス徐放粒状製剤は、さらに結合剤及び有機酸から選ばれる１種又は２種以上を含んでもよい。

[0043] 本願発明における結合剤としては、セルロース誘導体が好ましい。セルロース誘導体としては、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ：ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、エチルセルロース、メチルセルロース等を挙げることができ；ヒプロメロース及びヒドロ

キシプロピルセルロースが好ましく；ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。

ヒドロキシプロピルセルロースを用いる場合、用いる粒度に特に制限はなく、例えば、市販の微粉品（１００メッシュの篩の通過率が９９％：平均粒度＝１５０ミクロン）が使用できる。ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）の粘度としては、Ｌ，ＳＬ、ＳＳＬ等のグレードのものが使用可能であり、Ｌ（６．０～１０ｍＰａ・ｓ）グレードのものが好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースを結合液として用いる場合、通常、水又はアルコールなどの有機溶媒に溶解し、溶液として使用すればよい。本願発明の粒状製剤中における結合剤の含有率としては、０～１０％の範囲が好ましく；０～２％の範囲がより好ましい。

[0044] 本明細書における有機酸としては、フマル酸、コハク酸、アルギン酸、アジピン酸、クエン酸、Ｌ－アスパラギン酸、マロン酸、マレイン酸、ＤＬ－リンゴ酸、酒石酸が好ましく；フマル酸及びアルギン酸がより好ましく；フマル酸が特に好ましい。本願発明の粒状製剤中における有機酸の含有率としては、０～４０％の範囲が好ましく；０～２０％の範囲がより好ましい。

[0045] 上記のマトリックス徐放粒状製剤には、上記（Ａ）薬理上活性な薬物、（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤、（Ｃ）可塑剤、及び（Ｄ低融点油脂類及を含み、さらに本発明の効果に影響を与えない範囲内で、滑沢剤、着色剤、光沢化剤等を配合してもよい。

[0046] 滑沢剤としては、カカオ脂、カルナウバロウ、含水二酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン脂肪酸エステル、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、サラシミツロウ、酸化マグネシウム、酒石酸ナトリウムカリウム、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリルアルコール、ステアリン酸ポリオキシル４０、セタノール、ダイズ硬化油、ゼラチン、タルク、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ミツロウ

、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ラウリル酸ナトリウム、硫酸マグネシウム等が挙げられる。

[0047] 着色剤としては、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン、オレンジエッセンス、褐色酸化鉄、β－カロチン、黒酸化鉄、食用青色１号、食用青色２号、食用赤色２号、食用赤色３号、食用赤色１０２号、食用黄色４号、食用黄色５号等を挙げることができる。

[0048] 光沢化剤としては、カルナウバロウ、硬化油、酢酸ビニル樹脂、サラシミツロウ、酸化チタン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル４０、ステアリン酸マグネシウム、精製セラック、精製パラフィン・カルナウバロウ混合ワックス、セタノール、タルク、中金箔、白色セラック、パラフィン、ポビドン、マクロゴール１５００、マクロゴール４０００、マクロゴール６０００、ミツロウ、モノステアリン酸グリセリン、ロジン等が挙げられる。

[0049] 本願発明のマトリックス徐放粒状製剤としては、経口投与可能な粒状製剤であればその粒度は特に制限されないが、マトリックス顆粒剤であるのがより好ましい。また、これらのマトリックス徐放粒状製剤は、カプセルに充填したカプセル剤として用いるのが好ましい。

[0050] 本願発明のマトリックス徐放粒状製剤の製造方法としては、粒状製剤の周知の製造方法を採用することができる。例えば、本願発明の医薬組成物は、（Ａ）薬理上活性な薬物、（Ｂ）ｐＨ依存性の高分子基剤、（Ｃ）可塑剤、（Ｄ）低融点油脂類、さらに必要に応じて、結合剤及び有機酸から選ばれる１種又は２種以上、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、着色剤及び光沢化剤等を配合し、一般的に用いられている粒状製剤の製造法により製造することができる。

[0051] 本願発明は上記の徐放性粒状医薬組成物の製造法にも関するものであり、以下に詳細に説明する。

本願発明の経口投与用の徐放性粒状医薬組成物は以下の

（Ｅ）：薬理上活性な薬物、ｐＨ依存性の高分子基剤、及び油脂類を混合

して［混合物］を調製する工程；

（Ｆ）：可塑剤、結合剤の水溶液及び蒸留水を添加、撹拌して［分散液］を調製する工程；

（Ｇ）：［混合末］及び［分散液］から［練合物］を製造する工程；及び

（Ｈ）：［練合物］を押出し造粒し、［顆粒］を製造する工程；

上記（Ｅ）～（Ｈ）の工程によって製造することができる。

ここで、上記工程（Ｇ）において、ｐＨ依存性の高分子基剤としては、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が好ましく；可塑剤としては、クエン酸トリエチルが好ましく；可塑剤を、ｐＨ依存性の高分子基剤に対して５～３０重量%の範囲で使用することが好ましい。

上記の工程（Ｈ）は、［練合物］を押出し造粒し、［顆粒］を製造する工程である。ここで、［練合物］を押し出し造粒後、整粒機など用い、整粒の操作を行ってもよく、整粒から［顆粒］を製造するには、通常の乾燥機を用いてアニーリング（加熱処理）を行えばよい。ここで、乾燥機としては、流動層造粒乾燥機、棚乾燥機等を挙げることができる。また、アニーリング（加熱処理）の温度、処理時間は使用する薬物等によって適宜設定を変更すればよい。具体的なアニーリング（加熱処理）の温度、処理時間としては、アニーリング（加熱処理）の装置内部の温度が４０～９０℃の範囲で実施するのが好ましく；アニーリング（加熱処理）の処理時間としては、１５分～２時間の範囲が好ましいが、なんらこの範囲に限定されるものではない。

また、得られた［顆粒］は、篩を用いて適宜粒度を揃えればよい。

[0052] 本願発明における（Ａ）薬理上活性な薬物の本発明医薬組成物中の含有比としては、薬理上活性な薬物のフリー体換算で、通常０．１～５０重量%が好ましく、１０～２５重量%がより好ましい。特に、本発明医薬組成物の剤形は、顆粒をカプセルに充填したカプセル剤が好ましいが、その場合、１カプセルあたりに含有される薬理上活性な薬物の含有量は、用いる薬物がたとえば化合物（１）である場合、フリー体換算で、通常０．５～５００ｍｇであり；１～１００ｍｇが好ましく；５～７５ｍｇがより好ましく；１５～６

０ｍｇが特により好ましい。

[0053] 本願発明の別の態様について以下に説明する。

[0054] 本願発明の徐放性製剤は、（Ａ）薬理上活性な薬物、（Ｂ）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、（Ｃ）可塑剤、及び（Ｄ）ポリエチレングリコール、を混合した後、押し出し造粒して得られる徐放性製剤である。

[0055] 本発明の製剤は、（Ａ）成分、（Ｂ）成分、（Ｃ）成分及び（Ｄ）成分を混合した後、押し出し造粒して得られることに特徴があり、例えば、（Ａ）成分、（Ｃ）成分及び（Ｄ）成分を混合した後、押し出し造粒して得られた製剤に（Ｂ）成分を含有するコーティングを施した製剤は本発明には包含されない。ただし、例えば、（Ａ）成分、（Ｂ）成分、（Ｃ）成分及び（Ｄ）成分を混合した後、押し出し造粒して得られた製剤に、（Ｂ）成分含有するコーティングを施した製剤は本発明に包含される。

[0056] 本願発明の製剤に使用される（Ａ）成分である「薬理上活性な薬物」としては、上述の化合物を挙げることができ、また体内で薬理上活性な薬物に変換されるプロドラッグであってもよい。本願発明の製剤における（Ａ）成分の含有率は、０．１～６０重量%が好ましく、１～５０重量%がより好ましく、５～３５重量%がさらにより好ましい。

[0057] 本願発明の製剤に使用される（Ｂ）成分である「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（ＨＰＭＣＡＳ）」としては、上述の物質を挙げることができる。ＨＰＭＣＡＳのグレードは、ＬＦ、ＭＦ又はＨＦが好ましく、ＭＦ又はＨＦがより好ましい。

[0058] また、本願発明の製剤に使用される（Ｂ）成分であるＨＰＭＣＡＳの平均粒子径（D_{50}）は、好ましくは５０μｍ以下であり、より好ましくは２０μｍ以下であり、さらにより好ましくは１０μｍ以下であり、特に好ましくは５μｍ以下である。

[0059] なお、本明細書において「D_{50}」とは、レーザー回折式の測定装置であるＨＥＬＯＳ（株式会社日本レーザー）を使用して測定した場合に、積算分布

曲線の中央値に相当する粒子径、すなわちメジアン径をいう。また、本明細書において「D_{90}」とは、上記ＨＥＬＯＳを使用して測定した場合に、積算分布曲線の９０%に相当する粒子径をいう。例えば、D_{90}が２０μｍであるとは、測定した粉体のうち９０%が２０μｍ以下の粒子径であり、残りの１０%が２０μｍより大きい粒子径を有していることをいう。

[0060] 本願発明の製剤における（Ｂ）成分の含有率は、４０～９０重量%が好ましく、５０～８０重量%がより好ましく、６０～７５重量%がさらにより好ましい。

[0061] 本願発明の製剤に使用される（Ｃ）成分である「可塑剤」としては、上述の物質を挙げることができ、好ましくはクエン酸トリエチルである。本願発明の製剤における（Ｃ）成分の含有率は、５～３０重量%が好ましい。

[0062] 本願発明の製剤に使用される（Ｄ）成分である「ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）」としては、上述の物質を挙げることができ、平均分子量４０００～１２０００のＰＥＧが好ましく、平均分子量７０００～１０５００のＰＥＧがより好ましい。かかる分子量のＰＥＧは、例えば、ポリエチレングリコール６０００（ＣＡＳ番号：２５３２２－６８－３）を挙げることができる。本願発明の製剤における（Ｄ）成分の含有率は、１～１０重量%が好ましく、２～８重量%がより好ましく、３～６重量%がさらにより好ましい。

[0063] 本願発明の製剤は、（Ａ）成分～（Ｄ）成分に加えて、さらに結合剤及び／又は有機酸を含有してもよい。結合剤としては、上述の物質を挙げることができ、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましく、ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。有機酸としては、上述の物質を挙げることができ、フマル酸又はアルギン酸が好ましく、フマル酸がより好ましい。本願発明の製剤が結合剤及び／又は有機酸を含有する場合、製剤における結合剤の含有率は、０．１～１０重量%が好ましく、０．５～２重量%がより好ましく、製剤における有機酸の含有率は０．１～４０重量%が好ましく、１～２０重量%がより好ましい。

[0064] 本願発明の製剤には、本発明の効果に影響を与えない範囲内で、さらに上

述の、滑沢剤、着色剤、及び光沢化剤等の添加剤を配合してもよい。

[0065] 本願発明の製剤は、（Ａ）～（Ｄ）を混合した後に、押し出し造粒することで製造される。より詳細には、（Ａ）成分、（Ｂ）成分、（Ｃ）成分及び（Ｄ）成分を混合し、結合剤を含有する溶液あるいは蒸留水を混合物に添加した後、練合し、押出し造粒して製造することができる。得られた製剤を必要に応じて圧縮成型してもよいし、コーティングを施しても良い。混合、練合、押し出し造粒、圧縮成型、コーティングなどは、当該分野で周知の方法を用いて行えばよい。本願発明の製剤にその他の添加剤を配合する場合、混合工程、練合工程、打錠工程又はコーティング工程のいずれの工程で配合しても良い。

[0066] このように得られた製剤は、各成分がマトリックス状になっていることが好ましい。

[0067] かくして得られた本願発明の製剤は、上述の発明の効果に記載したように、酸性溶液中における過剰放出を防ぐ良好な錠剤強度を持ち、かつ中性溶液中で良好な溶出性を持つことから、十二指腸、小腸から下部消化管に至るまで、含有する薬理上活性な薬物の持続的な溶出を維持する効果が得られる。

実施例

[0068] 次に実施例を挙げて本願発明を詳細に説明するが、本願発明は何らこれら実施例に限定されるものではない。

[0069] 実施例において使用する略号は以下の通りである。

・ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ１：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ＨＦグレード（$Ｄ_{50}$＝５μｍ、$Ｄ_{90}$＝１１μｍ、スクシノイル基の含有率が７．３～８．０％）（信越化学株式会社製）

・ＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ２：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ＨＦグレード（$Ｄ_{50}$＝５μｍ、$Ｄ_{90}$＝１１μｍ、スクシノイル基の含有率が４．０～７．２％）（信越化学株式会社製）

・ＨＰＭＣＡＳ－ＭＦ：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ＭＦグレード（$Ｄ_{50}$＝５μｍ、$Ｄ_{90}$＝１１μｍ）（信越化学株式

会社製）

・ＰＥＧ６０００：ポリエチレングリコール６０００

・ＨＰＣ－Ｌ：ヒドロキシプロピルセルロースＬグレード（日本曹達株式会社製）

[0070] D_{50}及びD_{90}は、レーザー回折式粒子径分布測定装置ＨＥＬＯＳ＆ＲＯＤＯＳ（株式会社日本レーザー）を用いて、分散圧３ｂａｒ、測定レンジＲ４で測定した。

[0071] 製剤の回収率は、次の式：

（押し出し造粒で得られた造粒物のうち特定の粒度分布を有する顆粒の重量）／（練合物の重量）×１００

で算出し、８０％以上の場合は○、８０％未満の場合は×と評価した。

[0072] 酸性溶液又は中性溶液中での溶出性試験は次のように行った。

（酸性溶液中での溶出試験）

０．０１規定塩酸（９００ｍＬ）中、３７±０．５℃において、パドル法毎分５０回転で溶出試験を行い、経時的に溶出液中の薬物平均溶出率を算出した。

[0073] （中性溶液中での溶出試験）

ｐＨ６．８のリン酸緩衝液（９００ｍＬ）中、３７±０．５℃において、パドル法毎分５０回転で溶出試験を行い経時的に溶出液中の薬物平均溶出率を算出した。

[0074] （実施例１）

表１に示す処方１～４につき、化合物（１ａ）粉砕品及びＨＰＭＣＡＳ－ＨＦ１をビニル袋内で５分間混合後、得られた混合物に、クエン酸トリエチルを分散させた５％ＨＰＣ－Ｌ水溶液４０ｍＬ及び精製水９０ｍＬを添加して、ハイスピードミキサーにて５分間練合した。得られた練合物を押出し造粒機（ドームグラン、スクリーン径：１．０ｍｍφ）にて押し出し造粒し、棚乾燥機にてアニーリング（８０°Ｃ，２ｈｒ）した。アニーリング後の造粒物を１４号及び１８号の篩で篩過し、１８号篩上１４号篩下の顆粒を回収

して製剤を調製した。製剤の回収率を表２に、酸性溶液での溶出試験の結果を図１に示した。

[0075] [表1]

	処方量 (mg)			
	処方1	処方2	処方3	処方4
化合物(1a) (化合物(1a-1))	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)
HPMCAS-HF1	142.3	142.3	142.3	142.3
クエン酸トリエチル	21.3	21.3	21.3	21.3
HPC-L	6.0	2.0	2.0	2.0
部分アルファー化デンプン(PC-10)	—	10.0	—	—
モノステアリン酸グリセリン	—	—	10.0	—
PEG6000	—	—	—	10.0
Total	206.0	212.0	212.0	212.0

[0076] [表2]

処方	処方1	処方2	処方3	処方4
製剤の回収率	×	○	○	○

[0077] ＜試験結果＞

回収率が良かった処方は、部分アルファ化デンプン、モノステアリン酸グリセリン又はＰＥＧ６０００を添加した処方２～４であった。しかし、図１に示す通り、部分アルファ化デンプンを添加した処方２は、処方１、処方３及び処方４と比較して酸性液中での薬物溶出速度が速かった。

[0078] （実施例２）

表３に示す処方５～８につき、実施例１と同様に造粒物を調製し、得られた造粒物を１４号及び３０号の篩で篩過し、３０号篩上１４号篩下の顆粒を回収して製剤を調製した。製剤の回収率を表４に、

酸性溶液での溶出試験の結果を図２に示した。

[0079]

[表3]

	処方量 (mg)			
	処方5	処方6	処方7	処方8
化合物(1b) (化合物(1b-1))	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)	80.8 (60.0)
HPMCAS-HF1	199.3	199.3	199.3	199.3
クエン酸トリエチル	19.9	19.9	19.9	19.9
HPC-L	3.0	2.0	2.0	2.0
部分アルファ化デンプン (PC-10)	−	10.0	−	−
モノステアリン酸グリセリン	−	−	10.0	−
PEG6000	−	−	−	10.0
Total	303.0	312.0	312.0	312.0

[0080] [表4]

処方	処方5	処方6	処方7	処方8
製剤の回収率	×	○	○	○

[0081] ＜試験結果＞

回収率が良かった処方は、部分アルファ化デンプン、モノステアリン酸グリセリン又はＰＥＧ６０００を添加した処方６～８であった。しかし、図２に示す通り、部分アルファ化デンプンを添加した処方６では、処方５、処方７及び８と比較して酸性液中での薬物溶出速度が速かった。

[0082] （実施例３）

表５に示す処方９及び１０につき、実施例１と同様に造粒物を調製し、得られた造粒物を１４号及び１８号の篩で篩過し、１８号篩上１４号篩下の顆粒を回収して製剤を調製した。得られた製剤をガラス瓶に入れて密閉し、４０℃、５０℃又は６０℃で１日間又は１週間保存した。調製直後の製剤と保存後の製剤について中性溶液での溶出試験を行い、その結果を図３及び４に示した。

[0083]

[表5]

	処方量 (mg)	
	処方9	処方10
化合物 (1a) (化合物(1a-1))	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)
HPMCAS-MF	74.6	74.6
HPMCAS-HF1	74.6	74.6
クエン酸トリエチル	22.4	22.4
HPC-L	2.0	2.0
モノステアリン酸グリセリン	10.0	−
PEG6000	−	10.0
Total	220.0	220.0

[0084] ＜試験結果＞

図３に示す通り、モノステアリン酸グリセリンを添加した処方９は、４０℃又は５０℃で１日保存することにより薬物溶出が遅延した。また、６０℃で１日間保存することにより溶出挙動が速くなった。一方、図４に示す通り、ＰＥＧ６０００を添加した処方１０は、４０℃、５０℃又は６０℃で１週間保存後も溶出挙動の変化はほとんど認められなかった。

[0085] （実施例４）

表３に示した処方７及び処方８について、得られた製剤をガラス瓶に入れて密閉し、５０℃で３日間保存した。調製直後の製剤と保存後の製剤について中性溶液での溶出試験を行った。その結果、モノステアリン酸グリセリンを添加した処方７は、５０℃で３日間保存することにより薬物溶出が遅延し、ＰＥＧ６０００を添加した処方８は、５０℃で３日間保存後も、溶出挙動の変化はほとんど認められなかった。

[0086] （実施例５）

表６に示す処方１１につき、実施例１と同様に造粒物を調製し、得られた造粒物を１４号及び３０号の篩で篩下し、３０号篩上１４号篩下の顆粒を回収して製剤を調製した。得られた製剤について、中性溶液中での溶出試験を行い、その結果を図５に示した。

[0087]

[表6]

	処方量 (mg)
	処方11
化合物 (1a) (化合物 (1a-1))	36.4 (30.0)
HPMCAS-MF	14.9
HPMCAS-HF1	134.3
クエン酸トリエチル	22.4
HPC-L	2.0
PEG6000	10.0
Total	220.0

[0088] ＜試験結果＞

図５に示すように中性溶液において持続的な薬物溶出挙動が得られた。

[0089] （実施例６）

表７に示す処方１２につき、実施例１と同様に造粒物を調製し（ただし押出し造粒のスクリーン径は１．２ｍｍφ）、得られた造粒物を１２号及び１８号の篩で篩下し、１８号篩上１２号下の顆粒を回収して製剤を調製した。得られた製剤について、中性溶液中での溶出試験を行い、その結果を図６に示した。

[0090] [表7]

	処方量 (mg)
	処方12
化合物 (1a) (化合物 (1a-1))	36.4 (30.0)
HPMCAS-MF	74.6
HPMCAS-HF1	74.6
クエン酸トリエチル	14.9
フマル酸	20.0
HPC-L	2.0
PEG6000	10.0
Total	232.5

[0091] ＜試験結果＞

図６に示すように中性溶液において持続的な薬物溶出挙動が得られた。

[0092] （実施例７）

表８に示す処方１３及び１４につき、実施例１と同様に造粒物を調製し、得られた造粒物を１４号及び３０号の篩で篩過し、３０号篩上１４号篩下の

顆粒を回収して製剤を調製した。得られた製剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに充填した。

[0093] [表8]

	処方量 (mg)	
	処方13	処方14
化合物 (1a) (化合物(1a-1))	36.4 (30.0)	36.4 (30.0)
HPMCAS-MF	14.9	−
HPMCAS-HF1	59.7	−
HPMCAS-HF2	74.6	149.2
クエン酸トリエチル	22.4	22.4
HPC-L	2.0	2.0
PEG6000	10.0	10.0
Total	220.0	220.0

[0094] ＜試験結果＞

これらのカプセルをヒトに投与した結果、同一薬物量の化合物（１ａ）を水に溶解させた製剤と比較し、Ｃｍａｘ低減及び２４時間後の血中濃度の増大を示し、徐放製剤として良好なプロファイルを示すことが確認された。

産業上の利用可能性

[0095] 本願発明は、化合物（１）などの薬理上活性な薬物を含有する、経口投与用徐放性マトリックス粒状製剤の製造に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] （Ａ）薬理上活性な薬物、
（Ｂ）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、
（Ｃ）可塑剤、及び、
（Ｄ）ポリエチレングリコール、
を混合した後、押し出し造粒して得られる徐放性製剤。

[請求項2] 製剤中の（Ｂ）成分の含有率が４０～９０重量%である、請求項１に記載の製剤。

[請求項3] 製剤中の（Ｂ）成分の含有率が５０～８０重量%である、請求項１に記載の製剤。

[請求項4] （Ｃ）成分がクエン酸トリエチルである、請求項１～３いずれか１項に記載の製剤。

[請求項5] 製剤中の（Ｃ）成分の含有率が５～３０重量%である、請求項１～４のいずれか１項に記載の製剤。

[請求項6] （Ｄ）成分が平均分子量４０００～１２０００の範囲のポリエチレングリコールである、請求項１～５のいずれか１項に記載の製剤。

[請求項7] （Ｄ）成分が平均分子量７０００～１０５００の範囲のポリエチレングリコールである、請求項１～５のいずれか１項に記載の製剤。

[請求項8] （Ｄ）成分がポリエチレングリコール６０００である、請求項１～５いずれか１項に記載の製剤。

[請求項9] 製剤中の（Ｄ）成分の含有率が１～１０重量%である、請求項１～８のいずれか１項に記載の製剤。

[請求項10] 製剤中の（Ｄ）成分の含有率が２～８重量%である、請求項１～８のいずれか１項に記載の製剤。

[請求項11] さらに、結合剤及び／又は有機酸を含有する、請求項１～１０のいずれか１項に記載の製剤。

[請求項12] 結合剤がヒドロキシプロピルセルロースである、請求項１１に記載

の製剤。

[請求項13] 有機酸が、フマル酸又はアルギン酸である、請求項１１又は１２に記載の製剤。

[請求項14] 有機酸がフマル酸である、請求項１１又は１２に記載の製剤。

[請求項15] （Ａ）成分が塩基性薬物である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の製剤。

[請求項16] （Ａ）成分が、

（±）－１－（カルバゾール－４－イルオキシ）－３－［［２－（ｏ－メトキシフェノキシ）エチル］アミノ］－２－プロパノール；

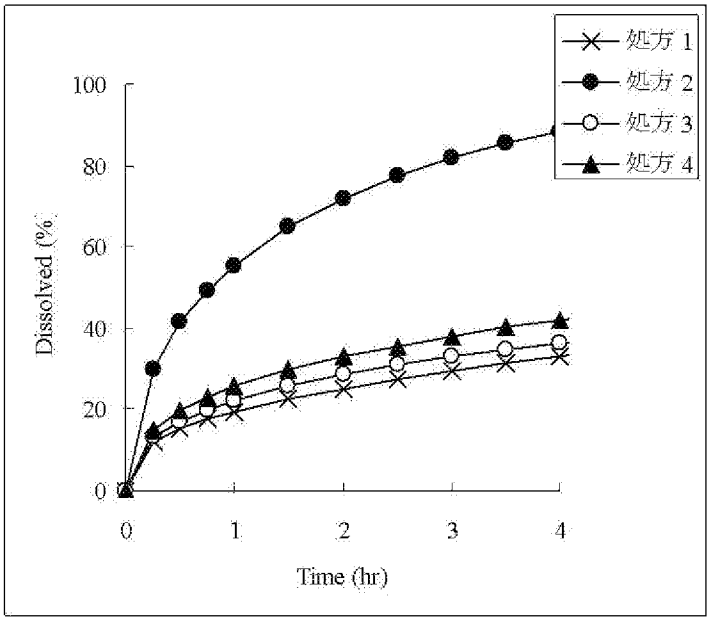
Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－［（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝シクロヘキシル）エタンジアミド、及び、

Ｎ[1]－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ[2]－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－｛［（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝－４－（［１，３，４］オキサジアゾール－２－イル）シクロヘキシル］エタンジアミド、

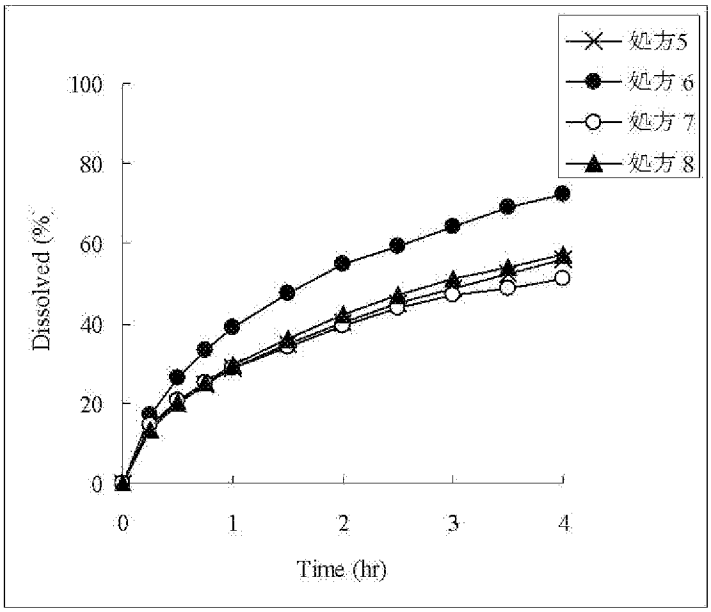
からなる群より選ばれる化合物、その薬理上許容される塩、又はそれらの水和物である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の製剤。

[請求項17] 製剤中の（Ａ）成分の含有率が０．１～５０重量%である、請求項１～１６のいずれか１項に記載の製剤。

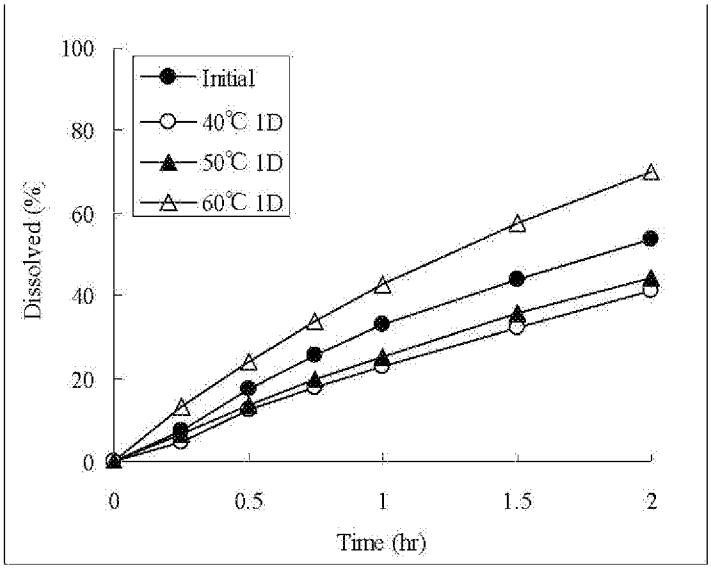
[図1]


処方 1
処方 2
処方 3
処方 4
Dissolved (%)
Time (hr)
0
20
40
60
80
100
0
1
2
3
4

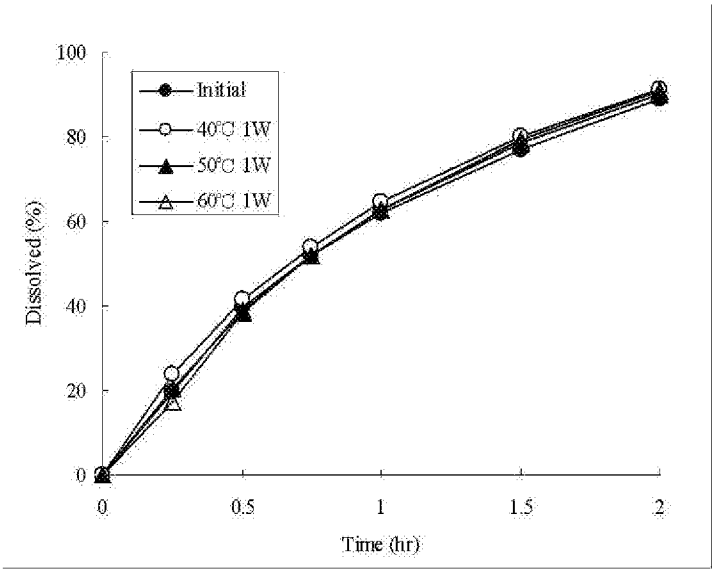
[図2]


処方5
処方 6
処方 7
処方 8
Dissolved (%)
Time (hr)
0
20
40
60
80
100
0
1
2
3
4

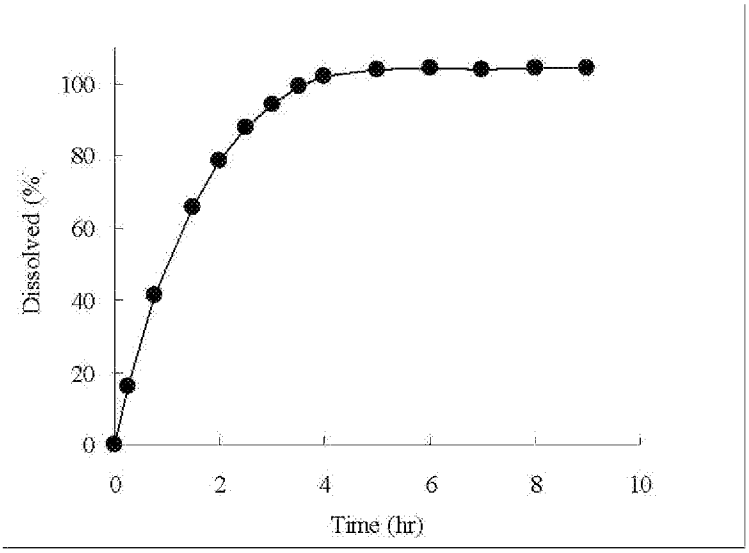
[図3]


Initial
40℃ 1D
50℃ 1D
60℃ 1D
Dissolved (%)
Time (hr)
0
20
40
60
80
100
0
0.5
1
1.5
2

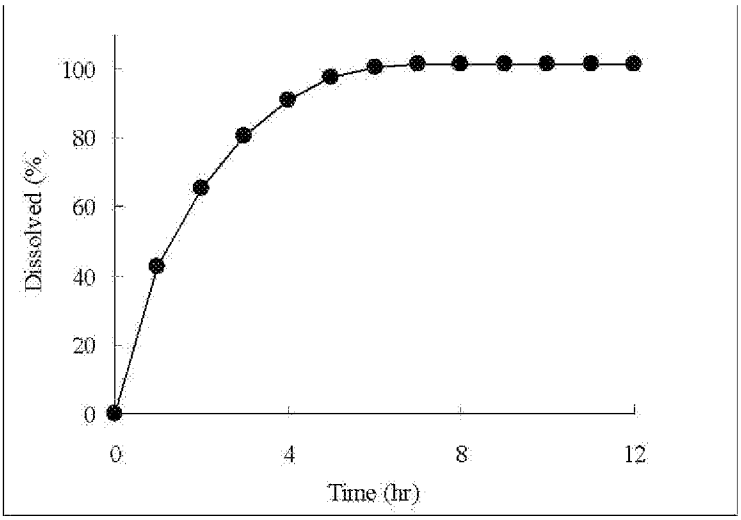
[図4]


Initial
40°C 1W
50°C 1W
60°C 1W
Dissolved (%)
Time (hr)
0
20
40
60
80
100
0
0.5
1
1.5
2

[図5]


Dissolved (%
Time (hr)
0
20
40
60
80
100
0
2
4
6
8
10

[図6]


Dissolved (%
Time (hr)
0
20
40
60
80
100
0
4
8
12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/053643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K47/34(2006.01)i, *A61K9/16*(2006.01)i, *A61K31/403*(2006.01)i, *A61K31/4745*(2006.01)i, *A61K47/12*(2006.01)i, *A61K47/14*(2006.01)i, *A61K47/38*(2006.01)i, *A61P7/02*(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)
A61K47/34, A61K9/16, A61K31/403, A61K31/4745, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/38, A61P7/02

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2006/070781 A1 (Eisai Co., Ltd.), 06 July 2006 (06.07.2006), claims; paragraphs [0046], [0054]; examples 12, 13 & US 2006/0280789 A1 & US 2007/0129402 A1 & EP 1832298 A1	1-5,9-15,17 4,6-8,16
X Y	JP 2007-537183 A (Bayer Healthcare AG.), 20 December 2007 (20.12.2007), claims; paragraphs [0036], [0038], [0040], [0043], [0055], [0066]; example 9 & US 2008/0187588 A1 & WO 2005/110420 A1	1-3,5,9-15,17 4,6-8,16

☒ 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	Date of mailing of the international search report
30 March, 2011 (30.03.11)	12 April, 2011 (12.04.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/053643

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2007-537175 A (Bayer Healthcare AG.), 20 December 2007 (20.12.2007), claims; paragraphs [0036], [0038], [0040], [0043], [0055], [0066]; examples 9, 29, 30 & US 2008/0268046 A1 & WO 2005/110419 A1	1-3,11-15,17 4,6-8,16
Y	JP 63-107933 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 May 1988 (12.05.1988), example 2 & US 5547943 A & DE 3714159 A & FR 2598084 A	6-8
Y	JP 2004-26750 A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 29 January 2004 (29.01.2004), example 3 (Family: none)	6-8
Y	WO 2005/000312 A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 January 2005 (06.01.2005), page 18, lines 11 to 23 & US 2007/0098843 A1 & EP 1640006 A1	6-8
Y	JP 2001-522794 A (Boehringer Mannheim Pharmaceuticals Corp. - Smithkline Beckman Corp. Ltd. Partnership No.1), 20 November 2001 (20.11.2001), claims & US 2002/0182256 A1 & US 2004/0220250 A1 & EP 1030651 A & WO 1999/024017 A1	16
Y	JP 2001-513752 A (Roche Diagnostics GmbH), 04 September 2001 (04.09.2001), claims & US 6224909 B1 & US 2001/0004458 A1 & EP 925060 A & WO 1998/010754 A1	16
Y	WO 2003/000657 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January 2003 (03.01.2003), example 310 & US 2005/0119486 A1 & EP 1405852 A1	16
Y	WO 2003/000680 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January 2003 (03.01.2003), example 310 & US 2005/0245565 A1 & EP 1415992 A1	16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/053643

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2003/016302 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 February 2003 (27.02.2003), example 310 & US 2005/0020645 A1	16
Y	WO 2004/058715 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 July 2004 (15.07.2004), example 385 & JP 2007-70369 A & JP 2008-138011 A & JP 4109288 B & US 2006/0252837 A1 & US 2010/0099660 A & US 7576135 B2 & EP 1577301 A1	16
A	JP 2001-524131 A (Sage Pharmaceuticals, Inc.), 27 November 2001 (27.11.2001), page 15, lines 7 to 8 & US 2001/0006649 A1 & US 2003/0203018 A1 & US 2004/0197394 A1 & WO 1998/050019 A1	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/053643

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

The inventions in claims 1 - 4, 11 - 15, 17 have no special technical feature, since the inventions are described in the following documents 1 - 3 and cannot be considered to have novelty.

Document 1: WO 2006/070781
Document 2: JP 2007-537183
Document 3: JP 2007-537175

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０５３６４３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K47/34(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K31/403(2006.01)i, A61K31/4745(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P7/02(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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K47/34, A61K9/16, A61K31/403, A61K31/4745, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/38, A61P7/02

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１１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）

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	関連する請求項の番号
X	WO 2006/070781 A1（エーザイ株式会社）2006.07.06, 請求の範囲、［００４６］、［００５４］、実施例１２，１３ & US 2006/0280789 A1	1-5,9-15,17
Y	& US 2007/0129402 A1 & EP 1832298 A1	4,6-8,16
X	JP 2007-537183 A（バイエル・ヘルスケア・アクチェンゲゼルシャフト）2007.12.20, 特許請求の範囲、【００３６】、【００３８】、【００４０】、【００４３】、【００５５】、【００６６】、実施例９ & US	1-3,5,9-15,17
Y	2008/0187588 A1 & WO 2005/110420 A1	4,6-8,16

☑　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 ３０．０３．２０１１	国際調査報告の発送日 １２．０４．２０１１
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）　４Ｃ　４１４８ 三輪　繁 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

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	関連する請求項の番号
X	JP 2007-537175 A（バイエル・ヘルスケア・アクチェンゲゼルシャフト）2007.12.20, 特許請求の範囲、【００３６】、【００３８】、【００４０】、【００４３】、【００５５】、【００６６】、実施例９，２９，３０ & US 2008/0268046 A1 & WO 2005/110419 A1	1-3,11-15,17
Y		4,6-8,16
Y	JP 63-107933 A（中外製薬株式会社）1988.05.12, 実施例２ & US 5547943 A & DE 3714159 A & FR 2598084 A	6-8
Y	JP 2004-26750 A（日本新薬株式会社）2004.01.29, 実施例３（ファミリーなし）	6-8
Y	WO 2005/000312 A1（大塚製薬株式会社）2005.01.06, 第１８頁第１１－２３行 & US 2007/0098843 A1 & EP 1640006 A1	6-8
Y	JP 2001-522794 A（ベーリンガー・マンハイム・ファーマシューティカルズ・コーポレイション－スミスクライン・ベックマン・コーポレイション・リミテッド・パートナーシップ・ナンバー１）2001.11.20, 特許請求の範囲 & US 2002/0182256 A1 & US 2004/0220250 A1 & EP 1030651 A & WO 1999/024017 A1	16
Y	JP 2001-513752 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）2001.09.04, 特許請求の範囲 & US 6224909 B1 & US 2001/0004458 A1 & EP 925060 A & WO 1998/010754 A1	16
Y	WO 2003/000657 A1（第一製薬株式会社）2003.01.03, 実施例３１０ & US 2005/0119486 A1 & EP 1405852 A1	16
Y	WO 2003/000680 A1（第一製薬株式会社）2003.01.03, 実施例３１０ & US 2005/0245565 A1 & EP 1415992 A1	16
Y	WO 2003/016302 A1（第一製薬株式会社）2003.02.27, 実施例３１０ & US 2005/0020645 A1	16
Y	WO 2004/058715 A1（第一製薬株式会社）2004.07.15, 実施例３８５ & JP 2007-70369 A & JP 2008-138011 A & JP 4109288 B & US 2006/0252837 A1 & US 2010/0099660 A & US 7576135 B2 & EP 1577301 A1	16
A	JP 2001-524131 A（セイジ、ファーマスーティカルズ、インク）2001.11.27, 第１５頁第７－８行 & US 2001/0006649 A1 & US	1-17

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	関連する請求項の番号
	2003/0203018 A1 & US 2004/0197394 A1 & WO 1998/050019 A1	

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０５３６４３

第Ⅱ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．☐ 請求項 _____ 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、

２．☐ 請求項 _____ 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．☐ 請求項 _____ 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Ⅲ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。

請求項１－４，１１－１５，１７に係る発明は、以下の文献１－３に記載されており、新規性が認められないから、特別な技術的特徴を有しない。

文献１　国際公開第2006/070781号
文献２　特表2007-537183号公報
文献３　特表2007-537175号公報

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項について作成した。

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項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ったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項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ったので、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項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。