

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年7月6日 (06.07.2006)

PCT

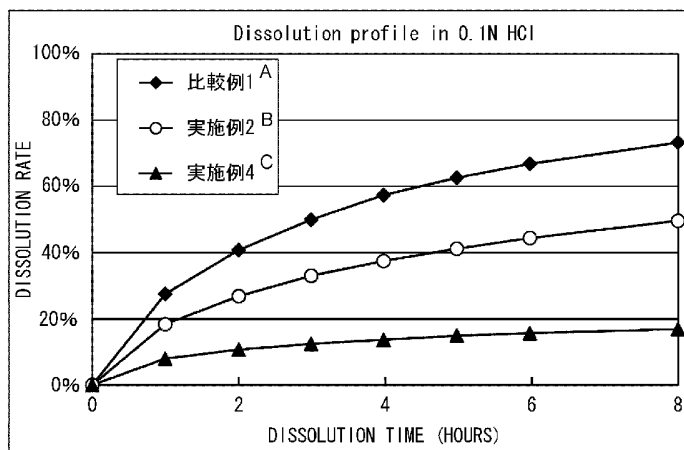
(10) 国際公開番号
WO 2006/070781 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/32 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) *A61K 47/26* (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/023853
- (22) 国際出願日: 2005年12月27日 (27.12.2005)
- (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2004-376770 2004年12月27日 (27.12.2004) JP
 特願2005-110404 2005年4月6日 (06.04.2005) JP
 特願2005-132338 2005年4月28日 (28.04.2005) JP
 60/675482 2005年4月28日 (28.04.2005) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4-6-10 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 植木 洋祐 (UEKI, Yosuke) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 藤岡 賢 (FUJIOKA, Satoshi) [JP/JP]; 〒5016195 岐阜県各務原市川島竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP).
- (74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TMI 総合法律事務所 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(54) Title: MATRIX-TYPE CONTROLLED RELEASE PREPARATION COMPRISING BASIC SUBSTANCE OR SALT THEREOF, AND PROCESS FOR PRODUCTION OF THE SAME

(54) 発明の名称: 塩基性薬物又はその塩を含有するマトリックス型徐放性製剤およびその製造方法



A.. COMPARATIVE EXAMPLE 1
 B.. EXAMPLE 2
 C.. EXAMPLE 4

(57) Abstract: Disclosed are a matrix-type controlled release preparation characterized in that, in the dissolution test, it is possible to ensure the pH-dependent low dissolution of a basic substance or a salt thereof contained in the preparation in the initial stage of the dissolution, and that the ratio between the dissolution rate of the basic substance or salt thereof in an acidic test solution and that in a neutral test solution (dissolution rate in acidic test solution/dissolution rate in neutral test solution) is decreased over time in the late stage of the dissolution compared with that in the initial stage of the dissolution; and a process for producing the preparation. The preparation comprises a basic substance or a salt thereof of which solubilities in a 0.1N aqueous hydrochloric acid solution and a neutral aqueous solution of pH 6.0 are higher than that in a basic aqueous solution of pH 8.0 in combination with at least one enteric polymer.

(57) 要約: 溶出試験において、溶出初期における塩基性薬物又はその塩のpH依存性の小さい溶出の確保が可能であり、且つ、溶出試験の経時的進行に伴い、酸性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率

[続葉有]

WO 2006/070781 A1



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, 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, HU, IE,

IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

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。

と中性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率の比（酸性試験液中での溶出率／中性試験液中での溶出率）が、溶出初期に比較して溶出後期に経時的に低減するマトリックス型徐放性製剤並びにその製造方法を提供する。本発明によれば、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩及び、少なくとも1種類の腸溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤である。

明 細 書

塩基性薬物又はその塩を含有するマトリックス型徐放性製剤およびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、塩基性薬物又はその塩を含有するマトリックス型徐放性製剤に関するものであり、溶出試験における、薬物の初期バースト(溶出直後の急激な薬物放出)が抑制されているだけでなく、溶出初期においてpH依存性の小さい溶出の確保が可能な製剤に関する。また、本発明は、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中で溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、溶出試験の経時的進行に伴い、溶出初期に比較して溶出後期に経時的に低減することを特徴とするマトリックス型徐放性製剤に関する。

背景技術

[0002] 生理活性を有する薬物の徐放性製剤は、通常速放型製剤に比べて、薬物血中濃度を有効治療濃度以上に長時間維持することが可能である。従って、薬物を徐放化することにより薬物の投与回数を減らしても同等以上の治療効果を得ることが可能であり、投薬コンプライアンスの向上が期待される。また、薬物を徐放化することにより投与直後の急激な血中濃度の上昇を回避することも可能となるため、薬物由来の副作用及び毒性の低減等も期待されるものである。

[0003] 一般に、生理活性を有する薬物の徐放性製剤の調製方法として、(1)生理活性薬物を含有する核粒子或いは核錠剤の表面に徐放性コーティングを施すことにより放出制御を行う徐放性コーティング皮膜型と、(2)薬物と徐放性基剤が製剤中に一様に分布しているマトリックス型と、の2つに大別される。

[0004] 徐放性コーティング皮膜型製剤は、コーティング皮膜の均一性が放出挙動に影響を与えるため、コーティング条件の厳格な管理が必須であり、しばしば、コーティング時間が長くなり生産性が低くなりがちである。また、顆粒に対して徐放性コーティングを施す場合は、一般に結晶セルロースや白糖からなる核粒子上に薬物を層積した後、徐放性コーティングを実施することになる。従って、多層の徐放性コーティングを施

す場合や薬物の高含量製剤を調製する場合は、製剤の大きさが大きくなりがちであり、経口服用性の低下をきたすことになる。

[0005] 一方、マトリックス型徐放性製剤は、薬物と徐放性基剤が製剤中に均一に存在する構造であり、徐放性コーティング皮膜型に比べて、厳格な生産管理を必要とせず、及び通常の速放型製剤と同様の製造操作で生産が可能である。したがって、高い生産性が期待される。また、薬物の高含量製剤を調製する場合であっても、製剤の調製が容易であり、その大きさも大型化を避けられるという利点がある。従って、マトリックス型の徐放性製剤は、高い生産性及び製剤の小型化の観点から徐放性コーティング皮膜型の製剤に比べ、有用性が高い製剤と言える。

[0006] しかしながら、生理活性を有する薬物が塩基性薬物又はその塩である場合、水不溶性基剤を用いて一般的なマトリックス型徐放性製剤を調製した場合には、次のような問題点が発生する。

[0007] 第1の問題点は、塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤において、通常、溶出試験における塩基性薬物又はその塩の経時的な溶出率は、酸性試験液中に比べて、塩基性試験液中で顕著に低くなることである。これは、塩基性薬物又はその塩の水系溶媒に対する溶解度が、酸性領域に比べ中性・アルカリ性領域のpHで低いことに起因する。一般に、徐放性製剤は速放型錠剤より高含量の薬物を含有しているため、徐放性製剤の胃内滞留時間が延長した場合、塩基性薬物又はその塩の血中濃度の予期しない上昇とそれに伴う副作用発現のリスクが大きくなるという可能性がある。この副作用の発現リスクは、強い副作用を有する塩基性薬物又はその塩及び薬物血中濃度の安全域が狭い塩基性薬物又はその塩では特に問題となる。

[0008] 第2の問題点は、溶出試験において溶出初期と比較して溶出後期では、マトリックス型徐放性製剤からの塩基性薬物又はその塩の放出速度が低下することである。前述の第1の問題点、すなわち、胃内滞留時間延長による急激な血中濃度の上昇を回避することを目的として、酸性試験液中における当該徐放性製剤からの塩基性薬物又はその塩の溶出速度を抑制した際に、徐放性製剤の胃内排出時間が短い場合、製剤中に大半の薬物が残存したまま排泄され生物学的利用率が低下し十分な薬理効果が得られないという別の問題が発生する危険性がある。

- [0009] これは、水不溶性マトリックスは溶出試験液中で溶解しないため、薬物が溶出するために通過しなければならないマトリックス中の拡散距離が経時的に長くなる為である。このことは、溶出初期の塩基性薬物又はその塩の放出速度を抑制しすぎると、マトリックス型徐放性製剤中に大半の薬物が残存したまま体外へ排出されてしまう可能性が高まる上、マトリックス型徐放性製剤が胃から小腸に移行することにより、製剤の周囲のpHが中性又は弱アルカリ性になり薬物放出速度が低下するため、より多くの薬物が製剤内に残存したまま体外に排泄されてしまうリスクが高くなる可能性がある。このような状態は、薬物の生物学的利用率の低下及び薬理効果の不確実性をもたらすため好ましくない。
- [0010] 塩基性薬物又はその塩を含有するマトリックス型徐放性製剤に関する先行技術としては以下のようなものが挙げられる。米国特許第4,792,452号では、塩基性薬物又はその塩及びアルギン酸又はその塩及びpH非依存性の水溶性ゲル化剤及び結合剤を含有するマトリックス製剤が開示されている。また、米国特許第4,968,508号では、セファクロルとpH5.0～7.4で溶解するアクリル酸ポリマーと親水性ポリマーを含有するマトリックス製剤が開示されている。さらに、特開平6-199657では、日本薬局方第1液及び日本薬局方第2液に比べて、pH4.0 酢酸緩衝液中での溶解度が高い薬物のpH依存的な溶出を、水溶性高分子及び「カルボキシビニルポリマー又はメチルビニルエーテル無水マレイン酸コポリマー」及び腸溶性基剤を含有するマトリックス錠剤を調製することにより改善できることが開示されている。くわえて、米国特許第6,287,599号では、pH依存性の溶解度を有する塩基性薬物又はその塩、pH非依存性の徐放性基剤、及び、腸溶性基剤や有機酸等のpH依存性の添加剤(pH5.5以上のpHにおいて、錠剤からの薬物の溶出速度を増加させる性質を有するもの)を含有してなるマトリックス製剤が開示されている。
- [0011] しかし、これらの従来技術は、薬物のpH非依存性溶出のみを目的としたマトリックス型徐放性製剤であり、必ずしも、前述した副作用発現のリスク(前述の第1の問題点)及び徐放化による生物学的利用率の低下のリスク(前述の第2の問題点)を排除する、もしくは抑制することまでについては十分に検討されているとは言えない。つまり、生体内の環境に応じた塩基性薬物又はその塩の溶出挙動を制御して、薬物の初期

バースト(溶出直後の急激な薬物放出)が抑制されているだけでなく、溶出試験における溶出初期において、pH依存性の小さい溶出の確保が可能であり、かつ酸性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率と中性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、溶出初期に比べ溶出後期で経時的に減少する製剤については開示されていない。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0012] 塩基性薬物の徐放性製剤に関して、生体内のpH環境を考慮し、塩基性薬物の組成物からの急激な溶出に伴う血中濃度の予期しない上昇を防止し、かつ、徐放化に伴う物学的利用率の低下のリスクが少ない製剤が切望されていた。すなわち、塩基性薬物又はその塩について、溶出試験において、薬物の初期バースト(溶出直後の急激な薬物放出)が抑制されているだけでなく、溶出初期におけるpH依存性の小さい溶出性を確保し、且つ、溶出試験の経時的に進行に伴い、溶出後期での中性試験液中における溶出速度が大きいマトリックス型徐放性製剤である。従って、酸性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率と中性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、溶出初期に比べ溶出後期で経時的に減少するマトリックス型徐放性製剤である。特に、中性付近から弱アルカリ性のpHにおいて、pHの増大と共に溶解度が大きく低下する塩基性薬物又はその塩について、このような溶出制御を可能としたマトリックス型徐放性製剤が要望されている。

課題を解決するための手段

- [0013] 以上のような状況に鑑み、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、以下に示す構成により所期の目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。
- [0014] すなわち、本発明の一の態様では、(I)本発明は、(1)0.1N 塩酸水溶液及びpH 6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤を提供する。この態様において、前記中性水溶液が50mMリン酸緩衝液であり、前記塩基性水溶液が50

mMリン酸緩衝液であることが好ましい。

- [0015] (II) 本発明は、日本薬局方の溶出試験法のパドル法による溶出試験において、pH 6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率に対する0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率の比が、前記pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が90%になる溶出時間まで、溶出時間とともに低下する、前記(I)に記載のマトリックス型徐放性製剤である。
- [0016] (III) 本発明の好ましい態様は、日本薬局方の溶出試験法のパドル法による溶出試験において、0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が、溶出時間1時間で60%未満である、前記(I)または(II)に記載のマトリックス型徐放性製剤である。より好ましくは、0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が、溶出時間1時間で50%未満であり、最も好ましくは40%未満である。
- [0017] (IV) 本発明のより好ましい態様は、日本薬局方の溶出試験法のパドル法による溶出試験において、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率に対する0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率の比が、溶出時間3時間で0.3~1.5である、前記(I)~前記(III)に記載のマトリックス型徐放性製剤である。より好ましくは、その溶出率の比が0.3~1.4であり、さらに好ましくは0.3~1.3、最も好ましくは0.3~1.2である。
- [0018] (V) 本発明のさらに好ましい態様は、日本薬局方の溶出試験のパドル法による溶出試験において、0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が、溶出時間1時間で60%未満であり、かつ、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率に対する0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率の比が、溶出時間3時間で0.3~1.5である、前記(I)~前記(IV)に記載のマトリックス型徐放性製剤である。さらに好ましくは、0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が、溶出時間1時間で50%未満であり、かつその溶出率の比が0.3~1.4であり、最も好ましくは、0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が、40%未満であり、かつその溶出率の比が0.3~1.2である。

[0019] また、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有してもよい。例えば、本発明は、(1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤である。

[0020] 本発明のより好ましい態様は、(1)前記塩基性薬物又はその塩のpH6.8の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度の2倍以上であり、かつ、pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤である。あるいは、さらに、(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有してなる、マトリックス型徐放性製剤である。特に好ましい態様では、(1)pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度がpH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤である。あるいは、さらに、(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有してなる、マトリックス型徐放性製剤である。

[0021] また、本発明の特に好ましい態様は、(1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下である塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤である。あるいは、さらに、(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有してなる、マトリックス型徐放性製剤である。

[0022] さらに、本発明の特に好ましい態様は、(1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下であり、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上で

あり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤である。あるいは、さらに、(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有してなる、マトリックス型徐放性製剤である。

- [0023] さらに、本発明の特に好ましい態様は、(1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下であり、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤である。あるいは、さらに、(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有してなるマトリックス型徐放性製剤である。

発明の効果

- [0024] 本発明によると、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩を含有するマトリックス型徐放性製剤において、その溶出初期における塩基性薬物又はその塩の溶出のpH依存性を小さくし、且つ、酸性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率と中性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、溶出試験の進行に伴い、経時的に低減する(溶出試験の溶出初期に比べ溶出後期で減少する)マトリックス型徐放性製剤が調製可能である。これらの溶出挙動は、薬物の徐放化に伴う溶出初期での副作用の発現のリスクを減少させ、さらに、生物学的利用率の低下のリスクを抑えることができる。また、本願発明に係る組成物は、ヒトにおける大腸移行時間の上限値と推定される8時間以内に、中性試験液中において90%以上の薬物放出をすることもできるため、徐放化による生物学的利用率の低下のリスクが少なく、非常に有用性が高い製剤であると考えられる。その効果例を以下に示す。

発明を実施するための最良の形態

[0025] 以下に実施例および比較例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

[0026] 本発明に係る塩基性薬物又はその塩は、特に限定されるものではなく、例えば、本発明に係る塩基性薬物の塩は、有機酸塩、無機酸塩の何れの形で使用してもよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、リン酸塩、炭酸塩、メシル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、トシル酸塩等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。本発明に係る塩基性薬物又はその塩として、例えば、塩酸ドネペジル、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン酒石酸塩、塩酸メマンチン、タクリン等の抗痴呆薬、塩酸フルラゼパム、アルプラゾラム、クエン酸タンドスピロン、塩酸リルマザホン等の抗不安薬、塩酸ジフェニルピラリン、マレイン酸クロルフェニラミン、シメチジン、塩酸イソチペンジル等の抗ヒスタミン剤、塩酸フェニレフリン、塩酸プロカインアミド、硫酸キニジン、硝酸イソソルビド、ニコランジル等の循環器用剤、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルパジピン、塩酸アテノロール等の高血圧用剤、塩酸ペロスピロン等の精神安定剤、レボフロキサシン等の抗菌剤、セファレキシン、塩酸セフカペンピボキシル、アンピシリン等の抗生物質、その他、スルファメトキサゾール、テトラサイクリン、メトリニダゾール、インダパミド、ジアゼパム、塩酸パパベリン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸チクロピジン、クエン酸カルベタペンタン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸セチリジン等の薬物、エリスロマイシン、ジリスロマイシン (dirithromycin)、ジョサマイシン、ミデカマイシン、キタサマイシン、ロキシスロマイシン、ロキタマイシン、オレアンドマイシン、ミオカマイシン、フルリスロマイシン (flurithromycin)、ロサラマイシン (rosaramycin)、アジスロマイシン (azithromycin)、クラリスロマイシン等のマクロライド類が挙げられる。本発明に係るマトリックス型徐放性製剤において、これらの塩基性薬物又はその塩は、単独でも、2種類以上を配合して使用してもよい。

[0027] これら塩基性薬物又はその塩の中で、好ましくは、抗痴呆薬であり、さらに好ましくは、塩酸ドネペジル及び/または塩酸メマンチンである。本発明のマトリックス徐放性製剤においては、薬物の安全域が狭いという特徴、或いは、最高血中薬物濃度に依存して副作用を発現する塩基性薬物又はその塩にも適している。また、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤において、抗痴呆薬は、特に限定されるものではないが、

放出制御の観点からは、酸性水溶液に比べてアルカリ性水溶液における溶解度が小さく、水溶液のpHに対する溶解度が中性付近で変化する塩基性薬物又はその塩において有効である。例えば、pKaが7.0~12であり、好ましくは7.5~11、更に好ましくは8.0~10.5であり、最も好ましくは8.5~10.5の塩基性薬物又はその塩である。例えば、塩酸ドネペジルはpKa=8.90、塩酸メマンチンはpKa=10.27の塩基性薬物である。

[0028] 本発明に係る塩基性薬物又はその塩は、その酸性水溶液、中性水溶液または塩基性水溶液に対する溶解性は、特に限定されないが、酸性水溶液及び中性水溶液における溶解度が、塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物である。ここで、これらの水溶液の調製のために、リン酸緩衝液(例えば、50mMリン酸ナトリウム水溶液と塩酸により調製される緩衝液)、G.L.Millerの緩衝液、Atkins-Pantinの緩衝液またはGoodの緩衝液等の緩衝液、0.1N塩酸水溶液、0.1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液等を用いることができる。なお、ここでの溶解度は、水溶液の液温が25℃のときの値を示す。

ここで、酸性水溶液における溶解度とは、塩基性薬物又はその塩を緩衝液等で溶解したときに酸性を示す水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶解度を示す。同様に、中性(塩基性)水溶液における溶解度とは、塩基性薬物又はその塩を緩衝液等で溶解したときに中性(塩基性)を示す水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶解度を示す。

例示すれば、本発明に係る塩基性薬物又はその塩はpH3.0の酸性水溶液における溶解度及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩である。ここで、pH3.0の酸性水溶液における溶解度とは、塩基性薬物又はその塩を緩衝液等で溶解したときにpH3.0を示す酸性水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶解度を意味する。pH6.0の中性水溶液における溶解度とは、塩基性薬物又はその塩を緩衝液等で溶解したときにpH6.0を示す水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶解度を意味する。同様に、pH8.0の塩基性水溶液の溶解度とは、塩基性薬物を緩衝液等で溶解したときにpH8.0を示す水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶解度を意味する。

[0029] 別の例示では、本発明に係る塩基性薬物又はその塩は、0.1N塩酸水溶液における溶解度及びpH 6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩である。ここで、0.1N塩酸水溶液における溶解度とは、塩基性薬物又はその塩を0.1N塩酸水溶液で溶解したときの塩基性薬物の溶解度を意味する。この場合、例えば、0.1N塩酸水溶液に溶解させた塩酸ドネペジルおよび塩酸メマンチンのpHは、約1～2の範囲である。

好ましくは、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高く、並びにpH6.8の中性水溶液における溶解度が前記pH8.0の塩基性水溶液における溶解度の2倍以上であって、かつ、前記pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩である。ここで、pH6.8の中性水溶液における溶解度とは、塩基性薬物を緩衝液等で溶解したときにpH6.8を示す水溶液における塩基性薬物の溶解度を意味する。

[0030] より具体的に例示すれば、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が1mg/mL以上、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度が0.2mg/mL以下、及びpH6.8の中性水溶液における溶解度が前記pH8.0の塩基性水溶液における溶解度の2倍以上であって、且つ前記pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩であれば、特に限定されない。即ち、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度は、1mg/mL以上であれば特に限定されないが、通常1～1000mg/mLであり、好ましくは5～200mg/mLであり、より好ましくは5～100mg/mLであり、特に好ましくは10～80mg/mLである。また、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度は、0.2mg/mL以下であれば特に限定されないが、通常0.0001～0.2mg/mLであり、好ましくは0.0005～0.1mg/mLであり、より好ましくは0.001～0.05mg/mL、特に好ましくは0.002～0.03mg/mLである。更に、pH6.8の中性水溶液における溶解度は、前記pH8.0の塩基性水溶液における溶解度の2倍以上であって、且つ前記pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/2以下であれば特に限定されないが、好ましくは、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度の3倍以上であって、かつ、pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/3以下であり、より好ましくは、pH8.0の塩基性水溶液における溶解

度の5倍以上であって、かつ、pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/5以下であり、特に好ましくは、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度の10倍以上であって且つpH6.0の中性水溶液における溶解度の1/10以下である。

[0031] さらに、別の例示では、本発明に係る塩基性薬物又はその塩は、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩である。ここで、pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度とは、塩基性薬物又はその塩を50mMリン酸緩衝液で溶解したときにpH6.0を示す50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶解度を意味する。同様に、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度とは、塩基性薬物又はその塩を50mMリン酸緩衝液で溶解したときにpH8.0を示す50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶解度を意味する。

[0032] 好ましくは、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が、前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度よりも高く、並びにpH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であって、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩である。より具体的に例示すれば、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下、及びpH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であって、且つ前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩であれば、特に限定されない。即ち、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度は、1mg/mL以上であれば特に限定されないが、通常1~1000mg/mLであり、好ましくは5~200mg/mLであり、より好ましくは5~100mg/mLであり、特に好ましくは10~80mg/mLである。また、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度は、0.2mg/mL以下であれば特に限定されないが、通常0.0001~0.2mg/mLであり、好ましくは0.0005~0.1mg/mLであり、より好ましくは0.001~0.05mg/mL、特に好ましくは0.002~0.03mg/mLである。更に、pH6.8の50mMリン酸緩

衝液における溶解度は、前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であって、且つ前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下であれば特に限定されないが、好ましくは、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の3倍以上であって、かつ、pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/3以下であり、より好ましくは、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の5倍以上であって、かつ、pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/5以下であり、特に好ましくは、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の10倍以上であって且つpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/10以下である。

[0033] 例えば、塩酸ドネペジルは、pH3.0の酸性水溶液における溶解度及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が11mg~16mg/mL、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度が0.1mg/mL以下である。また、塩酸ドネペジルは、pH6.8の中性水溶液における溶解度がpH8.0の塩基性水溶液における溶解度の2倍以上であって、かつ、前記pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/2以下であるという特性を持つ、3級アミノ基1個を有する弱塩基性薬物又はその塩であり、アルツハイマー型痴呆薬として汎用されている薬物である。

[0034] あるいは、塩酸ドネペジルは、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が11mg~16mg/mL、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.1mg/mL以下であり、かつ、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であって、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下であるという特性を持つ、3級アミノ基1個を有する弱塩基性薬物又はその塩であり、アルツハイマー型痴呆薬として汎用されている薬物である。

[0035] 本発明に係る塩基性薬物又はその塩の用量は、それらの薬物の種類や各疾患の患者の様態によるため、特に限定されるものではないが、例えば、アルツハイマー型痴呆薬としてのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であれば、0.01~50mg/dayである。具体的な例としては、ドネペジル又はその薬理的に許容される塩は、0.01~50mg/dayであり、好ましくは、0.1~40mg/dayであり、さらに好ましくは、1~30mg/dayであり、特に好ましくは、5~25mg/dayである。リバスチグミン又はその薬理

学的に許容される塩は、0.01~50mg/dayであり、好ましくは、0.1~30mg/dayであり、さらに好ましくは、1~20mg/dayであり、特に好ましくは、1~15mg/dayである。ガラントミン又はその薬理的に許容される塩は、0.01~50mg/dayであり、好ましくは、0.1~40mg/dayであり、さらに好ましくは、1~30mg/dayであり、特に好ましくは、2~25mg/dayである。

[0036] N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗剤としてのメマンチン又はその薬理的に許容される塩は、0.5~100mg/dayであり、好ましくは、1~100mg/dayであり、さらに好ましくは、1~40mg/dayである。特に好ましくは、5~25mg/dayである。

[0037] 本発明に係る腸溶性高分子は、特に限定されないが、0.1N 塩酸水溶液には溶解しないが、pH5.0~8.0の範囲のいずれかの緩衝水溶液に溶解する性質を持つことが望ましい。腸溶性高分子として少なくとも1種類を使用するものであり、2種類以上の腸溶性高分子を配合して使用してもよい。腸溶性高分子は、例えば、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL100、オイドラギットS100等:Rohm GmbH & Co.KG, Darmstadt, Germany)、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットL100-55、オイドラギットL30D-55等:Rohm GmbH & Co.KG, Darmstadt, Germany)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-55、HP-50等:信越化学工業株式会社)、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(AQOAT等:信越化学工業株式会社)、カルボキシメチルエチルセルロース(CME C:フロイント産業社製)、酢酸フタル酸セルロース等であり、好ましくはメタクリル酸・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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及び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り、特に好ましくは、pH が5.0以上6.8未満の緩衝水溶液で溶解することができる腸溶性高分子であり、例えば、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー、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。とりわけ、メタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーは、pH 5.5以上の緩衝水溶液で溶解することが可能な粉末であるオイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co.KG, Darmstadt, Germany)が好ましく、また、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

トは、平均粒子径が約 $5\mu\text{m}$ の微粉タイプのAQOAT LF(pH 5.5以上で溶解可能、信越化学工業株式会社)、AQOAT MF(pH 6.0以上で溶解可能、信越化学工業株式会社)が好ましい。なお、本発明で使用する腸溶性高分子の平均粒子径は、特に限定されないが、通常、小さいものほど好適であり、好ましくは $0.05\sim 100\mu\text{m}$ であり、より好ましくは $0.05\sim 70\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $0.05\sim 50\mu\text{m}$ である。

[0038] 本発明に係る水不溶性高分子は、pH1.0～pH8.0の何れの緩衝水溶液にも溶解しない徐放性基剤を意味するものであり、特に限定されない。本発明に係るマトリックス型徐放性製剤において、少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有することが望ましく、2種類以上の水不溶性高分子を配合して使用してもよい。

[0039] 水不溶性高分子は、例えば、セルロースエーテル類(エチルセルロース、エチルメチルセルロース、エチルプロピルセルロース、イソプロピルセルロース、ブチルセルロース等のセルロースアルキルエーテル類、ベンジルセルロースなどのセルロースアラキルエーテル類、シアノエチルセルロースなどのセルロースシアノアルキルエーテル類等)、セルロースエステル類(セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースブチレート、セルロースアセテートプロピオネート等のセルロース有機酸エステル類)、メタクリル酸・アクリル酸コポリマー(商品名:オイドラギットRS、オイドラギットRL、オイドラギットNE、Rohm GmbH & Co.KG, Darmstadt, Germany)等であり、好ましくは、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(オイドラギットRL、オイドラギットRS)及びアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットNE)であり、より好ましくは、エチルセルロース(ETHOCEL, The Dow Chemical Company, U.S.など)である。本発明で使用する水不溶性高分子の平均粒子径は、特に限定されないが、通常、小さいものほど好適であり、好ましくは $0.1\sim 100\mu\text{m}$ であり、より好ましくは $1\sim 50\mu\text{m}$ であり、特に好ましくは $3\sim 15\mu\text{m}$ であり、特に好ましくは $5\sim 15\mu\text{m}$ である。

[0040] マトリックス型徐放性製剤中の腸溶性高分子の配合量は、特に限定されないが、通常、マトリックス型徐放性製剤の100重量%に対して、5～90重量%であり、好ましくは8～70重量%であり、より好ましくは10～60重量%であり、特に好ましくは15～50重量%である。また、マトリックス型徐放性製剤中の水不溶性高分子と腸溶性高分子

の合計配合量は、特に限定されないが、通常、マトリックス型徐放性製剤の100重量%に対して、25～95重量%であり、好ましくは35～95重量%であり、より好ましくは35～90重量%であり、特に好ましくは35～75重量%である。

[0041] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、好ましくは、水不溶性高分子がエチルセルロースであり、かつ腸溶性高分子がメタクリル酸・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、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から選ばれる少なくとも1種類であり、最も好ましく、水不溶性高分子がエチルセルロースであり、かつ腸溶性高分子がメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー及び/また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である。

[0042] マトリックス型徐放性製剤中の水不溶性高分子の配合量は、特に限定されないが、通常、マトリックス型徐放性製剤の100重量%に対して、1～90重量%であり、好ましくは3～70重量%であり、より好ましくは5～50重量%であり、特に好ましくは5～35重量%である。

[0043] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、溶出試験において、溶出初期における上記の塩基性薬物又はその塩のpH依存性の小さい溶出の確保をすることができると共に、酸性の溶出試験液(以下、「酸性試験液」という。)中での上記塩基性薬物又はその塩の溶出率と中性の溶出試験液(以下、「中性試験液」という。)中での上記塩基性薬物又はその塩の溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、溶出初期に比較して溶出後期に経時的に低減する極めて優れた特性を有するものである。本発明に係るマトリックス型徐放性製剤においては、上述の酸性水溶液及び中性水溶液における溶解度が、塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩に、腸溶性高分子を配合することにより、酸性pH及び中性pHを示す溶出試験液における当該塩基性薬物又はその塩の溶出を抑制する。また、水不溶性高分子と腸溶性高分子を配合した場合には、水不溶性高分子に配合する腸溶性高分子の配合量が多くなるほど、酸性及び中性pHを示す溶出試験液における当該塩基性薬物又はその塩の溶出速度の低下を起こさせることにより、溶出初期におけるpH依存性の小さい溶出の確保をすることができると共に、酸性試験

液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率と中性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、溶出試験の進行に伴い、経時的に低減する(溶出試験の溶出初期に比べ溶出後期で減少する)マトリックス型徐放性製剤を容易に調製することができるという極めて優れた特性を有する。

[0044] ここで、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の特性は、溶出試験において中性の溶出試験液としてpH6.8の50mMリン酸緩衝液を、酸性の溶出試験液として0.1N塩酸水溶液を用いることにより、具体的に示すことができる。すなわち、具体的に示せば、本発明のマトリックス型徐放性製剤からの塩基性薬物又はその塩の溶出は、日本薬局方の溶出試験法のパドル法による溶出試験において、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率に対する0.1N塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率の比が、前記pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が90%になる溶出時間まで、溶出時間とともに低下するものである。さらに、日本薬局方の溶出試験法のパドル法による溶出試験において、0.1N塩酸水溶液における1時間での塩基性薬物又はその塩の溶出率が、60%未満であり、好ましくは50%未満であり、最も好ましくは40%未満であることを特徴とする前項記載のマトリックス型徐放性製剤である。さらに、溶出初期においては、日本薬局方溶出試験のパドル法による溶出試験において、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率に対する0.1N塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率の比が、溶出時間3時間で0.3~1.5であり、好ましくは、その溶出率の比が0.3~1.4、更に好ましくは0.3~1.3、最も好ましくは0.3~1.2である。なお、日本薬局方の溶出試験法のパドル法は、日本薬局方14局に記載された方法により実施することができ、例えば、パドル回転数50rpmで試験できる。

[0045] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、さらに水溶性の糖類及び/又は水溶性の糖アルコールを含有することが好ましい。水溶性の糖類及び/又は水溶性の糖アルコールは、特に限定されない。水溶性の糖類としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、デキストリン、プルラン等が挙げられ、水溶性の糖アルコールとしては、例えば、

マンニトール、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール等が挙げられるが、好ましくは、乳糖、マンニトールである。マトリックス型徐放性製剤中の水溶性の糖類又は水溶性の糖アルコールの配合量は、特に限定されないが、通常、マトリックス型徐放性製剤の100重量%に対して、3~70重量%であり、好ましくは5~60重量%であり、より好ましくは10~60重量%であり、特に好ましくは12~60重量%である。

[0046] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、さらに薬理的に許容される種々の担体、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等や、また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、可塑剤などの製剤添加物を配合してもよい。必要に応じて、調製したマトリックス型徐放性製剤に対し、フィルムコーティング等を施してもよい。賦形剤としては、例えば、デンプン、 α 化デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc. USA)、ステアリン酸カルシウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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などが挙げられる。崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。着色剤の好適な例としては、水不溶性レーキ色素、天然色素(例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ)、黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、黒色酸化鉄などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。可塑剤としては、グリセリン脂肪酸エステル(商品名:マイバセット)、クエン酸トリエチル(商品名:シトロフレックス2)、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。フィルムコーティング基剤としては、例えば、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等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

- [0047] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤における担体の量は、特に限定されるものではないが、例えば、滑沢剤は、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、0重量%～5重量%であり、好ましくは0.01重量%～4重量%であり、より好ましくは0.1重量%～3重量%であり、さらに好ましくは0.3重量%～1重量%である。また、結合剤は、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、0重量%～10重量%であり、好ましくは0.1重量%～8重量%であり、より好ましくは0.5重量%～6重量%であり、さらに好ましくは1重量%～3重量%である。
- [0048] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、例えば、(a)塩基性薬物又はその塩、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、(b)腸溶性高分子5～90重量%及び(c)水溶性の糖アルコールを3～70重量%を含有するマトリックス型製剤である。好ましくは、(a)塩基性薬物又はその塩、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、(b)腸溶性高分子8～70重量%及び(c)水溶性の糖アルコールを5～60重量%を含有するマトリックス型製剤であり、さらに、(a)塩基性薬物又はその塩、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、(b)腸溶性高分子10～60重量%、及び(c)水溶性の糖アルコールを10～60重量%を含有するマトリックス型製剤である。特に好ましくは、(a)塩基性薬物又はその塩、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、(b)腸溶性高分子15～50重量%及び(c)水溶性の糖アルコールを12～60重量%を含有するマトリックス型製剤である。
- [0049] あるいは、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、例えば、(a)塩基性薬物又はその塩、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、(b)腸溶性高分子5～90重量%、(c)水溶性の糖アルコールを3～70重量%及び(d)水不溶性高分子を1～90重量%を含有するマトリックス型製剤である。好ましくは、(a)塩基性薬物又はその塩、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、(b)腸溶性高分子8～70重量%、(c)水溶性の糖アルコールを5～60重量%及び(d)水不溶性高分子を3～70重量%を含有するマトリックス型製剤である。さらに好ましくは、(a)塩基性薬物又はその塩、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、(b)腸溶性高分子10～60重量%、(c)水溶性の糖アルコールを10～60重量%及び(d)水不溶性高分子を5～50重量%を含有するマトリックス型製剤である。特に好ましくは、(a)塩基性薬物又はその塩、マトリックス

ス型徐放性製剤100重量%に対して、(b)腸溶性高分子15～50重量%、(c)水溶性の糖アルコールを12～60重量%及び(d)水不溶性高分子を5～35重量%を含有するマトリックス型製剤である。

[0050] また、本発明の別の態様では、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、及び少なくとも1種類の腸溶性高分子を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含むマトリックス型徐放性製剤の製造方法を提供する。また、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の製造方法は、(1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度が0.2mg/mL以下であり、pH6.8の中性水溶液における溶解度が前記pH8.0の塩基性水溶液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性基剤を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含む。本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の上記製造方法の好ましい態様として、前記混合工程において、水不溶性高分子を混合する。

[0051] また、本発明の別の態様では、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度がよりも高い塩基性薬物又はその塩、及び少なくとも1種類の腸溶性高分子を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含むマトリックス型徐放性製剤の製造方法を提供する。また、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の製造方法は、(1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下であり、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性基剤を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含む。本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の上記製造方

法の好ましい態様として、前記混合工程において、水不溶性高分子を混合する。

[0052] さらに、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の製造方法は、(A)0.1N塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度よりも高く、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、(B)少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び(C)少なくとも1種類の水不溶性高分子を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含む。さらにまた、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の製造方法は、(1)0.1N塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下であり、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程とを含む。

[0053] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の製造方法の好ましい態様として、圧縮成型工程前に、さらに、混合工程の混合物を造粒する工程を含むことができ、あるいは、混合工程において、塩基性薬物又はその塩、腸溶性高分子及び水不溶性高分子を混合することができる。もちろん、その他の薬理的に許容される添加物をそれらとともに混合することができる。本発明のさらに好ましい態様として、造粒工程は湿式造粒法であり、より好ましくは水溶性結合剤を用いた湿式造粒法である。

[0054] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の製造方法では、必要に応じて、水溶性の糖類及び/又は水溶性の糖アルコールを共に混合し、さらに必要に応じて、その他の薬理的に許容される添加物を配合してもよい。混合および圧縮成型は、製剤技術分野における通常の慣用方法にしたがって行われるものであり、特に限定されない。マトリックス型徐放性製剤は、上述の混合後に、打錠機を用いて直打法で圧縮成型しても製造可能であるが、混合後であって圧縮成型前に、さらに混合物を造粒す

る工程を含む製造方法とすることもでき、例えば、湿式造粒法、乾式造粒法、流動層造粒、押し出し造粒、噴霧乾燥造粒等の造粒工程を任意に選択できる。

[0055] マトリックス型徐放性製剤は、経口製剤であれば特に限定されないが、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤又はカプセル剤等を製造することができる。カプセル内には、錠剤、顆粒剤、細粒剤であるマトリックス型徐放性製剤の1個又は複数個を充填してもよい。例えば、硬カプセルに複数個の径を小さくしたマトリックス型徐放性製剤のミニ錠剤を充填してもよく、あるいは、前記顆粒剤又は細粒剤であるマトリックス型徐放性製剤を充填してもよく、あるいは、錠剤のマトリックス型徐放性製剤と顆粒剤又は細粒剤のマトリックス型徐放性製剤をカプセル内に充填してもよい。必要に応じマトリックス型徐放性製剤に対し、フィルムコーティング等を施してもよい。尚、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤に対する本水溶性フィルムコーティング有無は、マトリックス型徐放性製剤からの当該塩基性薬物又はその塩の溶出プロファイルに殆ど影響を及ぼさない。

[0056] また、本発明は、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度がpH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、及び少なくとも1種類の腸溶性高分子を混合し、圧縮成型することにより、溶出試験の初期において、胃からの排出時間に相当する溶出時間2～3時間での前記塩基性薬物又はその塩の溶出のpH依存性を小さくする方法を提供する。さらに、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の製造方法は、少なくとも1種類の水不溶性高分子を添加する工程を含んでもよい。即ち、本発明は0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び少なくとも1種類の水不溶性高分子を混合し、圧縮成型することにより、溶出試験の初期において、胃からの排出時間に相当する溶出時間2～3時間での前記塩基性薬物又はその塩のpH依存性の小さくする方法である。

[0057] あるいは、本発明は、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度がpH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、及び少なくとも1種類の腸溶性高分子を混合し、圧縮成型することによ

り、溶出試験の初期において、胃からの排出時間に相当する溶出時間2～3時間での前記塩基性薬物又はその塩の溶出のpH依存性を小さくする方法を提供する。さらに、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤の製造方法は、少なくとも1種類の水不溶性高分子を添加する工程を含んでもよい。即ち、本発明は、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び少なくとも1種類の水不溶性高分子を混合し、圧縮成型することにより、溶出試験の初期において、胃からの排出時間に相当する溶出時間2～3時間での前記塩基性薬物又はその塩のpH依存性の小さくする方法である。

[0058] 本発明において、前記塩基性薬物又はその塩の溶出のpH依存性を小さくする方法は、(1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下、及びpH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であって、且つ前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を混合し、圧縮成型することを含む。

[0059] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、例えば、以下の方法により、製造することができる。塩酸ドネペジル(エーザイ(株)製)130g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)624g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)780g及び乳糖988gを攪拌造粒機中で混合する。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース52gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒する。整粒後、顆粒99g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル10mgを含有する直径8mmの錠剤を得ることが可能である。また、コーティング装置を用いて、当該錠剤にヒドロキシプロピルメチルセルロース等を主成分とする水溶性フィルムを被覆してもよい。

[0060] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤は、例えば、以下の方法により、製造するこ

ともできる。塩酸メマンチン(Lachema s.r.o. Czech Republic)20g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)48g、オイドラギットL100-55(Rohm G mbH & Co. KG)60g及び乳糖66gを攪拌造粒機中で混合する。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース4gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒する。整粒後、顆粒99g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸メマンチン20mgを含有する直径8mmの錠剤を得ることが可能である。また、コーティング装置を用いて、当該錠剤にヒドロキシプロピルメチルセルロース等を主成分とする水溶性フィルムを被覆してもよい。

[0061] (実験例1)

マトリックス型徐放性製剤において、溶出挙動に対する水不溶性高分子の存在下における腸溶性高分子の効果についての評価を以下に示す。

塩酸ドネペジルを用い、下記に示す比較例1、実施例2及び実施例4に従い、マトリックス型徐放性製剤を調製し、その溶出試験を行った。尚、水不溶性高分子として、エチルセルロースを、腸溶性高分子としてオイドラギットL100-55を用いてマトリックス型徐放性製剤を調製した。比較例1、実施例2、実施例4におけるエチルセルロース：オイドラギットL100-55の配合比率は、各々、25重量%：0重量%、25重量%：25重量%、25重量%：50重量%とした。また、溶出試験は、第14局 日本薬局方の溶出試験法に従い、パドル回転数50rpmにて、以下に示す酸性試験液として試験液A、中性試験液として試験液Bを用いて実施した。

試験液A：0.1N 塩酸水溶液

試験液B：pH6.8の50mMリン酸緩衝液(50mMリン酸ナトリウム水溶液を塩酸でpH6.75～pH6.84に調整した緩衝液)

尚、溶出率は経時的に採取したサンプル液中の塩酸ドネペジルの濃度を吸光光度法又はHPLC分析法により算出した。吸光光度法は、測定波長315nm、参照波長650nmの測定条件で行った。一方、HPLC分析は、測定カラム：Inertsil ODS-2(GLサイエンス社製)、移動相：水/アセトニトリル/70%過塩素酸水溶液=650/350/1混液、検出

波長:271nmの測定条件で行った。溶出試験の比較結果を図1及び図2に、また、比較例1、実施例2、実施例4の各々の結果を表1、表2に示した。

[0062] [表1]

比較例1				実施例1			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B	時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	27%	19%	1.41	1h	22%	15%	1.52
2h	41%	27%	1.50	2h	32%	29%	1.13
3h	50%	33%	1.52	3h	39%	40%	0.97
4h	57%	37%	1.54	4h	44%	50%	0.87
5h	63%	41%	1.54	5h	47%	58%	0.81
6h	67%	44%	1.54	6h	50%	65%	0.76
8h	73%	48%	1.53	8h	55%	78%	0.71

[0063] [表2]

実施例2			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	18%	14%	1.28
2h	27%	21%	1.29
3h	33%	26%	1.27
4h	37%	30%	1.26
5h	41%	33%	1.25
6h	44%	36%	1.24
8h	50%	41%	1.23

実施例3			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	19%	13%	1.42
2h	25%	19%	1.36
3h	30%	23%	1.33
4h	34%	26%	1.31
5h	37%	29%	1.29
6h	40%	31%	1.28
8h	45%	36%	1.24

実施例4			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	8%	10%	0.75
2h	11%	15%	0.69
3h	12%	19%	0.64
4h	14%	23%	0.61
5h	15%	25%	0.59
6h	16%	28%	0.57
8h	17%	31%	0.54

実施例5			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	14%	13%	1.07
2h	20%	20%	0.96
3h	23%	25%	0.92
4h	26%	29%	0.88
5h	28%	34%	0.84
6h	30%	41%	0.74
8h	33%	56%	0.59

実施例6			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	17%	15%	1.15
2h	24%	29%	0.83
3h	29%	41%	0.70
4h	33%	51%	0.63
5h	35%	60%	0.59
6h	38%	67%	0.57
8h	42%	77%	0.55

[0064] 比較例1、実施例2及び実施例4は、処方中のエチルセルロース量を一定にして、オイドラギットL100-55の量を変化させたものである(エチルセルロース:オイドラギットL100-55の配合比率は、各々、25重量%:0重量%、25重量%:25重量%、25重量%:50重量%)。図1及び図2に示すように、同一条件下での同一試験液を用いた溶出試験において、腸溶性高分子(オイドラギットL100-55)の含有量(含有比率)を大きくするほど、本発明に係るマトリックス型徐放性製剤からの塩酸ドネペジルの溶出は遅くなる現象が認められた。

[0065] 本発明に係るマトリックス型徐放性製剤において、腸溶性高分子と水不溶性高分子の配合処方においては、水不溶性高分子に配合する腸溶性高分子の配合量を増加させるほど、溶出速度を遅くさせることができ、長時間型の徐放性製剤を調製することが可能である。

[0066] (実験例2)

マトリックス型徐放性製剤における、溶出初期のpH依存性の小さい溶出の確保を可能とし、同時に、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中での溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)を溶出試験の経時的進行に伴い低減させる効果について以下に示す。

[0067] まず、腸溶性高分子としてオイドラギットL100-55を、水不溶性高分子として、エチルセルロースを用いたマトリックス型徐放性製剤における実験例を示す。

塩酸ドネペジルを用い、下記に示す比較例1、実施例1～11、14～17に従い、マトリックス型徐放性製剤を調製し、その溶出試験を行った。塩酸ドネペジル、腸溶性高分子及び水不溶性高分子の量を変化させた製剤(実施例1～6)、賦形剤の種類を変化させた製剤(実施例5、7)、結合剤を用いて湿式造粒した製剤(実施例8、11、14～17、20)、エチルセルロースの種類を変化させた製剤(実施例5、9、10)、スケールアップして調製した製剤(実施例11、14～17)であり、前述した溶出試験法に従い、評価を行った。尚、比較例1として、腸溶性高分子を含有せず、塩酸ドネペジル及び水不溶性高分子を主成分とする製剤を用いた。比較例1及び実施例1、実施例2～6、実施例7～11、実施例14～17及び20の各々の結果を表1、表2、表3、及び表4に示した。また、実施例14～17の溶出試験の比較結果を図3及び図4に示した。

[0068] [表3]

実施例7			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	15%	16%	0.98
2h	22%	24%	0.92
3h	26%	30%	0.86
4h	29%	36%	0.81
5h	31%	45%	0.68
6h	33%	57%	0.59
8h	36%	69%	0.53

実施例8			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	17%	13%	1.35
2h	25%	26%	0.98
3h	32%	39%	0.83
4h	37%	51%	0.73
5h	42%	62%	0.68
6h	45%	71%	0.63
8h	51%	87%	0.59

実施例9			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	16%	15%	1.06
2h	22%	28%	0.80
3h	26%	39%	0.68
4h	30%	49%	0.61
5h	33%	57%	0.57
6h	35%	64%	0.55
8h	39%	76%	0.51

実施例10			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	16%	14%	1.11
2h	22%	27%	0.82
3h	26%	37%	0.70
4h	30%	46%	0.64
5h	33%	53%	0.61
6h	35%	60%	0.58
8h	39%	71%	0.55

実施例11			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	25%	16%	1.56
2h	37%	33%	1.12
3h	46%	52%	0.88
4h	53%	69%	0.77
5h	59%	83%	0.71
6h	64%	92%	0.69
8h	70%	99%	0.71

[0069] [表4]

実施例14			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	36%	32%	1.13
2h	56%	65%	0.87
3h	69%	87%	0.79
4h	76%	99%	0.77
5h	81%	101%	0.80
6h	84%	101%	0.83

実施例15			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	21%	13%	1.60
2h	31%	27%	1.16
3h	40%	47%	0.85
4h	46%	63%	0.73
5h	52%	76%	0.68
6h	57%	86%	0.66
8h	63%	95%	0.66
10h	68%	97%	0.71

実施例16			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	17%	11%	1.49
2h	25%	21%	1.17
3h	31%	34%	0.90
4h	36%	50%	0.72
5h	41%	63%	0.64
6h	45%	75%	0.60
8h	51%	90%	0.56
10h	56%	97%	0.58
12h	60%	97%	0.61
14h	63%	97%	0.65

実施例17			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	14%	10%	1.37
2h	21%	16%	1.27
3h	26%	22%	1.18
4h	30%	28%	1.08
5h	34%	36%	0.94
6h	37%	47%	0.79
8h	43%	68%	0.63
10h	—	82%	—
12h	—	92%	—
14h	—	98%	—

実施例20			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	32.0	16.7	1.92
2h	43.0	27.0	1.59
3h	52.0	46.0	1.13
4h	58.0	65.3	0.89
5h	65.0	80.3	0.81
6h	72.0	92.3	0.78
8h	79.0	103.0	0.77
10h	84.0	104.0	0.81
12h	87.0	103.3	0.84
14h	90.0	103.7	0.87

[0070] 腸溶性高分子を含有しない比較例1のマトリックス型徐放性製剤においては、酸性試験液中での溶出率と中性試験液中で溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中

性試験液中での溶出率)は、溶出時間1時間から溶出初期2~3時間では、若干増加し、それ以後、溶出後期まで、1.5付近でほとんど経時変化を示さなかった。一方、腸溶性高分子としてオイドラギットL100-55を配合した全ての実施例の製剤(実施例1~11、実施例14~17)においては、溶出時間1時間から溶出時間2~3時間で、その溶出率の比は低下し、さらに、溶出試験の進行とともに、溶出試験終了まで、もしくは中性試験液中での溶出率が90%以上を示す溶出時間まで漸次低下した。このとき、溶出時間3時間で、その溶出率の比は、0.6~1.3であった。即ち、本発明の製剤は、腸溶性高分子を配合することにより胃内滞留時期に相当する溶出初期においては、酸性試験液中での溶出率を抑制させながら溶出のpH依存性を小さくし、かつ、小腸滞留時期と想定される溶出後期では、酸性試験液中での溶出率に対する中性試験液中での溶出率を高めること実現できる製剤であることが確認された。この溶出初期と溶出後期での両者の効果は、塩酸ドネペジル、腸溶性高分子及び水不溶性高分子の量を変化させた製剤(実施例1~6)、賦形剤の種類を変化させた製剤(実施例5, 7)、結合剤を用いて湿式造粒した製剤(実施例8, 11, 14~17, 20)、エチルセルロースの種類を変化させた製剤(実施例5, 9, 10)、製造スケールを変化させて調製した製剤(実施例11, 14~17, 20)のいずれにおいても認められた。特に、実施例11, 14~16においてはヒトにおける大腸移行時間の上限値と推定される8時間以内(Int. J. Pharm., Vol.53, 1989, 107-117)にpH6.8の50mMリン酸緩衝液中において90%以上の薬物放出をしているため、これらは徐放化による生物学的利用率の低下のリスクが少なく、非常に有用性が高い製剤であると考えられる。

[0071] (実験例3)

腸溶性高分子と水不溶性高分子の種類について検討を行った。まず最初に、腸溶性高分子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を、水不溶性高分子として、エチルセルロースを用いたマトリックス型徐放性製剤の実験例について以下に示す。塩酸ドネペジルを用い、下記に示す比較例2、実施例12、13に従い、マトリックス型徐放性製剤を調製し、その溶出試験を行った。腸溶性高分子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(AQOAT LF又はAQOAT MF 信越化学工業株式会社)を、水不溶性高分子として、エチルセルロースを用

いたマトリックス型徐放性製剤である。尚、腸溶性高分子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は、マトリックス型徐放性製剤の全重量中、50%含有する製剤である。

[0072] 比較例2として、腸溶性高分子を含有せず、且つ、実施例12、13と同量の塩酸ドネペジル及び水不溶性高分子を含有する製剤を用いた。溶出試験の比較結果を図5及び図6に、また、比較例2、実施例12、13の各々の結果を表5に示した。

[0073] [表5]

実施例12				実施例13			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B	時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	12%	22%	0.55	1h	14%	27%	0.52
2h	17%	44%	0.38	2h	19%	50%	0.38
3h	20%	61%	0.32	3h	23%	67%	0.34
4h	22%	75%	0.30	4h	26%	78%	0.34
5h	25%	85%	0.29	5h	29%	86%	0.33
6h	27%	91%	0.29	6h	31%	91%	0.34
8h	30%	94%	0.32	8h	35%	93%	0.38

比較例2			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	71%	53%	1.34
2h	92%	70%	1.32
3h	96%	76%	1.26
4h	97%	80%	1.20
5h	97%	83%	1.16
6h	97%	86%	1.13
8h	97%	88%	1.09

[0074] 図5及び図6に示すように、腸溶性高分子(AQOAT LF又はAQOAT MF 信越化学工業株式会社)をマトリックス型徐放性製剤処方中に50%添加することにより、酸性溶液での塩酸ドネペジルの溶出は著しく遅くなる現象が認められた。本発明に係るマトリックス型徐放性製剤において、腸溶性高分子と水不溶性高分子の配合処方においては、水不溶性高分子に配合する腸溶性高分子の配合量を増加させるほど、溶出速度を遅くさせることができ、長時間型の徐放性製剤を調製することが可能である。

[0075] また、腸溶性高分子を含有しない比較例2のマトリックス型徐放性製剤においては、酸性試験液中では、溶出時間2時間ですでに溶出率90%に達し、また酸性試験液中での溶出率と中性試験液中で溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)は、溶出初期(1~3時間)において1.3とほぼ一定の値を示したのに対し、腸溶性高分子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(AQOAT LF又はAQOAT MF 信越化学工業株式会社)を製剤中に50.0%配合した実施例製剤(実施例12、13)においては、比較例2と比較してより小さい値(0.38~0.55)を示した。つまり、これらの腸溶性高分子の配合は、溶出初期においては、酸性試験液及び中性試験液での薬物の溶出率を抑制し、特に酸性試験液での薬物の溶出率を著しく抑制することにより、両溶液での溶出率を近づけてpH依存性を小さくさせる効果を示した。さらに、溶出後期では酸性試験液での溶出を抑制しながら中性試験液での溶出を高める効果を示した。これらの挙動は、薬物の徐放化に伴う溶出初期での副作用の発現のリスクを減少させ、さらに、生物学的利用率の低下のリスクを抑えることができる製剤となることを示唆している。従って、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(AQOAT LF又はAQOAT MF 信越化学工業株式会社)の添加量を0~50%の間の適切な値に設定することによって、例えば、一例をあげれば、溶出初期では酸性試験液中での溶出率と中性試験液中で溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が1に近い溶出挙動を確保し、かつ、溶出後期では、中性試験液での溶出率が90%以上になるまで、この溶出率の比を経時的に低下させることができる製剤を設計できることが確認された。

[0076] 次に、製剤の溶出挙動に対するエチルセルロースとオイドラギットL100の組み合わせた効果についての検討結果を表6に示す。エチルセルロースを25%、オイドラギットL100は50%を配合する実施例21は、エチルセルロースを25%配合する比較例1と異なり、溶出時間とともに、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中で溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、経時的に低下させることが確認された。

[0077] [表6]

実施例21			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	12%	8%	1.50
2h	19%	13%	1.46
3h	25%	19%	1.32
4h	29%	23%	1.26
5h	32%	26%	1.23
6h	35%	29%	1.21
8h	39%	34%	1.15
10h	43%	38%	1.13
12h	46%	41%	1.12
14h	49%	44%	1.11

比較例1			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	27%	19%	1.41
2h	41%	27%	1.50
3h	50%	33%	1.52
4h	57%	37%	1.54
5h	63%	41%	1.54
6h	67%	44%	1.54
8h	73%	48%	1.53

[0078] さらに、水不溶性高分子としてオイドラギットRSPOを用いた場合についても検討を行った。表7に結果を示す。腸溶性高分子を含まず、オイドラギットRSPOを含む比較例3では、いわゆるバースト状態となり、薬物が徐放化される効果は見られなかった。しかしながら、オイドラギットL100-55(実施例22)及びAQOAT LF(実施例23)を配合することにより、試験液A及び試験液Bの両者において溶出時間は長くなり、徐放効果を有することが確認できた。また、どちらの実施例においても、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中での溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)は、溶出時間3時間で、0.34及び0.7であり、さらに3時間以降も経時的に低下することが確認された。特に、実施例23は、ヒトにおける大腸移行時間の上限値と推定される8時間以内に、pH6.8の50mMリン酸緩衝液中において90%以上の薬物放出をしており、非常に有用性が高い製剤であると考えられる。

[0079] [表7]

実施例22			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	11%	12%	0.92
2h	17%	22%	0.77
3h	21%	30%	0.70
4h	25%	38%	0.66
5h	28%	46%	0.61
6h	30%	52%	0.58
8h	34%	64%	0.53
10h	37%	74%	0.50
12h	40%	82%	0.49
14h	42%	88%	0.48

実施例23			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	10%	21%	0.48
2h	16%	41%	0.39
3h	19%	56%	0.34
4h	21%	71%	0.30
5h	23%	82%	0.28
6h	26%	91%	0.29
8h	29%	105%	0.28
10h	32%	108%	0.30
12h	35%	109%	0.32
14h	38%	109%	0.35

比較例3			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	68%	88%	0.77
2h	94%	98%	0.96
3h	97%	101%	0.96
4h	97%	101%	0.96
5h	97%	102%	0.95
6h	98%	102%	0.96
8h	97%	102%	0.95
10h	98%	102%	0.96
12h	98%	102%	0.96
14h	98%	103%	0.95

[0080] (実験例4)

実施例27～実施例31で得られた錠剤を用いて、溶出試験を行った。結果を表8及び図7～図9に示す。本発明に係るマトリックス型徐放性製剤において、溶出初期のpH依存性の小さい溶出の確保を可能とし、同時に、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中で溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)を溶出試験の経時的進行に伴い低減させる特性を有することは明らかである。これらの錠剤は、ヒトにおける大腸移行時間の上限値と推定される8時間以内に、pH6.8の50mMリン酸緩衝液中において90%以上の薬物放出をしており、非常に有用性が高い製剤であると考えられる。

[0081] [表8]

実施例27			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	29%	22%	1.30
2h	42%	35%	1.20
3h	53%	52%	1.01
4h	61%	71%	0.86
5h	68%	87%	0.78
6h	73%	97%	0.75
8h	81%	103%	0.78
10h	86%	104%	0.83
12h	89%	104%	0.86
14h	92%	104%	0.88

実施例28			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	29%	15%	1.87
2h	41%	31%	1.32
3h	50%	47%	1.06
4h	56%	61%	0.93
5h	61%	72%	0.85
6h	66%	84%	0.78
8h	74%	96%	0.77
10h	79%	97%	0.81
12h	82%	97%	0.84
14h	84%	98%	0.86

実施例29			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	31%	20%	1.51
2h	44%	34%	1.29
3h	53%	47%	1.14
4h	60%	59%	1.02
5h	66%	70%	0.94
6h	72%	81%	0.89
8h	80%	96%	0.83
10h	85%	97%	0.87
12h	89%	97%	0.91
14h	91%	97%	0.94

実施例30			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	29%	20%	1.45
2h	43%	33%	1.30
3h	54%	47%	1.14
4h	62%	61%	1.01
5h	70%	77%	0.90
6h	76%	92%	0.82
8h	85%	99%	0.85
10h	90%	99%	0.90
12h	94%	100%	0.94
14h	96%	100%	0.96

実施例31			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	29%	21%	1.39
2h	43%	36%	1.20
3h	52%	51%	1.03
4h	61%	66%	0.93
5h	69%	80%	0.86
6h	75%	91%	0.82
8h	83%	100%	0.83
10h	88%	100%	0.88
12h	91%	100%	0.91
14h	94%	100%	0.94

[0082] (実験例5)

塩酸メマンチンを含有する医薬組成物の溶出挙動を評価するために、後述する実

施例または比較例で得られた製剤を用いて、その溶出試験を行った。溶出試験は、第14局 日本薬局方の溶出試験法に従い、パドル回転数50rpmにて、以下に示す酸性試験液として試験液A、中性試験液として試験液Bを用いて実施した。

試験液A:0.1N 塩酸水溶液

試験液B:pH6.8の50mMリン酸緩衝液(50mMリン酸ナトリウム水溶液を塩酸でpH6.75~pH6.84に調整した緩衝液)

尚、溶出率は、経時的に採取したサンプル液中の塩酸メマンチンの濃度を、塩酸メマンチンをFluorescamineで蛍光ラベル化した後、HPLC分析法により算出して求めた。ラベル化条件及びHPLC条件の概略は以下の通りである。経時的に採取したサンプル液体1mLとpH9.0 ホウ酸緩衝液(USP)9 mLを混合した後、Fluorescamine 1.2mg/mLアセトン溶液 5mLを加え十分攪拌する。上記溶液に更に水10mL加え混合した検体をHPLCにて分析する。HPLC分析は、測定カラム:CAPCELL PAK UG120 C18(資生堂)又は同等品、カラム温度:40°C、移動相:pH9.0 ホウ酸緩衝液(USP)/アセトニトリル=60/40混液、検出条件:蛍光検出器(励起波長/検出波長=391nm/474nm)を用いて実施した。

[0083] 水不溶性高分子であるエチルセルロースを配合した塩酸メマンチンを含む製剤に関して、腸溶性高分子の効果について検討するために、実施例40~実施例42及び比較例4で得られた錠剤について、溶出試験を行った。

[0084] その結果、比較例4(腸溶性高分子を含有せずに、エチルセルロースを含む系)では、溶出時間1時間で塩酸メマンチンの溶出率が30%~40%前後に抑えられたが、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中で溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)は、溶出時間による変化を示さず一定であった。一方、腸溶性高分子を配合した実施例40~42は、初期の溶出時間における塩酸メマンチンの溶出率を比較例4の溶出率よりもさらに低く、抑制できることが確認された。また、溶出時間とともに、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中で溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、経時的に低下させることが確認された。

[0085] [表9]

実施例40			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	10%	12%	0.91
2h	14%	18%	0.81
3h	18%	22%	0.80
4h	19%	27%	0.70
6h	22%	34%	0.64
8h	23%	41%	0.57
12h	28%	49%	0.57

実施例41			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	26%	20%	1.33
2h	39%	30%	1.32
3h	49%	39%	1.25
4h	57%	46%	1.23
6h	67%	56%	1.20
8h	77%	63%	1.22
12h	87%	70%	1.24

実施例42			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	10%	21%	0.49
2h	14%	32%	0.44
3h	18%	39%	0.46
4h	20%	44%	0.46
6h	25%	59%	0.42
8h	29%	64%	0.46
12h	35%	68%	0.51

比較例4			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	40%	37%	1.09
2h	57%	51%	1.12
3h	66%	60%	1.10
4h	74%	69%	1.08
6h	86%	80%	1.07
8h	91%	84%	1.08
12h	97%	94%	1.03

[0086] 次に、水不溶性高分子としてオイドラギッドRSPOを配合した塩酸メマンチンを含む製剤に関して、腸溶性高分子について検討するために、実施例43及び比較例5で得られた錠剤について、溶出試験を行った。

[0087] その結果、比較例5(腸溶性高分子物質を含有せずに、オイドラギッドRSPOを含む)では、溶出時間2時間で塩酸メマンチンの溶出率は酸性試験液中及び中性試験液中で90%以上を示し、また、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中での溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)は、溶出時間による変化を示さず一定であった。一方、腸溶性高分子を配合した実施例43は、初期の溶出時間における塩酸メマンチンの溶出率を比較例5の溶出率よりも十分に低く、抑制することが確認された。また、溶出時間とともに、塩基性薬物又はその塩の酸性試験液中での溶出率と中性試験液中での溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、経時的に低下させることが確認された。

[0088] [表10]

実施例43				比較例5			
時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B	時間	試験液A	試験液B	試験液A/ 試験液B
1h	31%	26%	1.16	1h	67%	87%	0.77
2h	46%	44%	1.04	2h	95%	90%	1.06
3h	57%	59%	0.96	3h	96%	94%	1.02
4h	64%	68%	0.94	4h	96%	95%	1.01
6h	74%	86%	0.86	6h	97%	94%	1.03
8h	83%	90%	0.92	8h	95%	93%	1.02
12h	91%	97%	0.94	12h	94%	93%	1.01

[0089] 実施例1

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1500mg、乳糖1170mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表1に示した。

[0090] 実施例2

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)750mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)750mg、乳糖1170mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表2に示した。

[0091] 実施例3

塩酸ドネペジル(エーザイ)75mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)750mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)750mg、乳糖1395mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル5mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表2に示した。

[0092] 実施例4

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)750mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1500mg、乳糖420mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表2に示した。

[0093] 実施例5

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)375mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1500mg、乳糖795mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表2に示した。

[0094] 実施例6

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)183mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1500mg、乳糖987mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表2に示した。

[0095] 実施例7

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)375mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1500mg、D-マンニトール795mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル 20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表3に示した。

[0096] 実施例8

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)375mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1500mg、乳糖705mg、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)90mgに適量の精製水を加えた後混合後、恒温槽を用いて加熱乾燥した。乾燥後の顆粒に対し、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを加え混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表3に示した。

[0097] 実施例9

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10STD(エチルセルロース、Dow Chemical Company)375mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1500mg、乳糖795mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表3に示した。

[0098] 実施例10

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル100FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)375mg、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1500mg、乳糖795mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表3に示した。

[0099] 実施例11

塩酸ドネペジル(エーザイ)70g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)336g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)364g、乳糖588gを混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)28gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒を実施した。上記造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加熱乾燥後、整粒操作を実施した。整粒後顆粒99g当り、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加し混合した。上記滑沢

後顆粒を、ロータリー式打錠機を用いて製錠し、200mg中に塩酸ドネペジル 10mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表3に示した。

[0100] 実施例12

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)375mg、AQOAT LF(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、信越化学工業株式会社)1500mg、乳糖795mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表5に示した。

[0101] 実施例13

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)375mg、AQOAT 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、信越化学工業株式会社)1500mg、乳糖795mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表5に示した。

[0102] 実施例14

塩酸ドネペジル(エーザイ)130g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)312g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)624g及び乳糖1456gを攪拌造粒機中で混合した。この混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)52gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99gに対してステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加して混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル10mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライエロー(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表4に示した。

[0103] 実施例15

塩酸ドネペジル(エーザイ(株))130g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)624g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)780g及び乳糖988gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)52gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99gに対してステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル10mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライエロー(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表4に示した。

[0104] 実施例16

塩酸ドネペジル(エーザイ)130g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)780g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)858g及び乳糖754gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)52gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル10mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライエロー(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表4に示した。

[0105] 実施例17

塩酸ドネペジル(エーザイ)130g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)832g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)962g及び乳糖598gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)52gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、上記造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加し混合し、ロータリー式

打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル10mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライエロー（日本カラコン）を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング（皮膜量：8mg/錠）を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表4に示した。

[0106] 実施例18

塩酸メマンチン(Lachema s.r.o. Czech Republic)12g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)28.8g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)36g及び乳糖39.6gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)2.4gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸メマンチン20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。

[0107] 実施例19

塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)6g、塩酸メマンチン(Lachema s.r.o.)12g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)28.8g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)36g及び乳糖45.6gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)2.4gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、造粒物109g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)1gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、220mg中に、塩酸ドネペジル10mg及び塩酸メマンチン20mgを含有する直径8mmの圧縮成型物を得た。この得られた圧縮成型物に対し、オパドライエロー（日本カラコン）を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング（皮膜量：8mg/錠）を施し、フィルム錠を得た。

[0108] 上記実施例に係るマトリックス型徐放性製剤の顕著な優れた効果を示す為に、以下に比較例1および2を挙げる。

[0109] 比較例1

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)750mg、乳糖1920mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表1に示した。

[0110] 比較例2

塩酸ドネペジル(エーザイ)300mg、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)375mg、乳糖2295mg、ステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)30mgを乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表5に示した。

[0111] 実施例20

塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)7g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)37.8g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)22.4g及び乳糖68.18gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)4.2gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、造粒物99.7g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)0.3gを添加し混合し、単発打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に、塩酸ドネペジル10mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。溶出試験の結果を表4に示した。

[0112] 実施例21-23及び比較例3

表11の配合量に従って、各成分を乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤(錠剤重量200mg)を得た。また、溶出試験の結果を表6及び表7に示した。

[0113] [表11]

成分名	銘柄	実施例21	実施例22	実施例23	比較例3
Donepezil-HCL	Eisai	300	300	300	300
Ethocel 10 FP	Dow Chemical	750	—	—	—
Eudragit RS P0	Röhm	—	750	750	750
Eudragit L100-55	Röhm	—	1500	—	—
Eudragit L100	Röhm	1500	—	—	—
AQOAT LF	信越化学工業	—	—	1500	—
乳糖 (FlowLac 100)	Meggle	420	435	435	1935
ステアリン酸マグネシウム	Malinckrodt	30	15	15	15
Total (mg)		3000	3000	3000	3000

[0114] 実施例24

塩酸ドネペジル(エーザイ株式会社)3.5g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)37.8g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)22.4g及び乳糖(Pharmatose200M、DMV社)73.5gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)2.8gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、棚式乾燥機を用いて加温乾燥

後、パワーミルを用いて整粒した。整粒後、造粒物5000mg当りステアリン酸カルシウム(Merck KGaA, Darmstadt, Germany)50mgを添加し混合し、オートグラフ5000A(島津製作所)を用いて、打錠圧1200kgfで製錠することにより、202mg中に、塩酸ドネペジル5mgを含有する直径8mmの圧縮成型物を得た。

[0115] 実施例25

塩酸ドネペジル(エーザイ)700g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)2700g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)2100g及び乳糖4250gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)220gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、流動層乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99.7g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)0.3gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル14mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライパープル(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。

[0116] 実施例26

塩酸ドネペジル(エーザイ)700g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)2700g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1900g及び乳糖4450gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)220gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、流動層乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99.7g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)0.3gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル14mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライパープル(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。

[0117] 実施例27

塩酸ドネペジル(エーザイ)700g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical

l Company) 2700g、オイドラギットL100-55 (Rohm GmbH & Co. KG) 1900g及び乳糖4420gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)250gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、流動層乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99.7g当りステアリン酸マグネシウム (Mallinckrodt Baker, Inc.) 0.3gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル14mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライパープル(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表8及び図7に示した。

[0118] 実施例28

塩酸ドネペジル(エーザイ)1050g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)3780g、オイドラギットL100-55 (Rohm GmbH & Co. KG) 2240g及び乳糖6538gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)350gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、流動層乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99.7g当りステアリン酸マグネシウム (Mallinckrodt Baker, Inc.) 0.3gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル15mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライパープル(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表8及び図8に示した。

[0119] 実施例29

塩酸ドネペジル(エーザイ)1400g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)3500g、オイドラギットL100-55 (Rohm GmbH & Co. KG) 2520g及び乳糖6118gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)420gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、流動層乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99.

7g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)0.3gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル20mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライレッド(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表8及び図8に示した。

[0120] 実施例30

塩酸ドネペジル(エーザイ)1150g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)2500g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)1800g及び乳糖4220gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)300gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、流動層乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99.7g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)0.3gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル23mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライレッド(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表8及び図9に示した。

[0121] 実施例31

塩酸ドネペジル(エーザイ)1150g、エトセル10FP(エチルセルロース、Dow Chemical Company)2200g、オイドラギットL100-55(Rohm GmbH & Co. KG)2100g及び乳糖4220gを攪拌造粒機中で混合した。上記混合物に対し、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、日本曹達)300gを適量の精製水に溶解させた水溶液を加え湿式造粒し、造粒顆粒を、流動層乾燥機を用いて加温乾燥後、整粒した。整粒後、顆粒99.7g当りステアリン酸マグネシウム(Mallinckrodt Baker, Inc.)0.3gを添加し混合し、ロータリー式打錠機を用いて製錠することにより、200mg中に塩酸ドネペジル23mgを含有する直径8mmの錠剤を得た。得られた錠剤に対し、オパドライレッド(日本カラコン)を用いてヒドロキシプロピルメチルセルロースを主成分とする水溶性フィルムコーティ

ング(皮膜量:8mg/錠)を施し、フィルム錠を得た。溶出試験の結果を表8及び図9に示した。

[0122] 実施例32-38

上記に記載した製造方法に従って、表12に示したフィルム錠を得ることもできる。表12は、フィルム錠1錠あたりの配合量(mg)を示している。

[0123] [表12]

成分名	銘柄	実施例32	実施例33	実施例34	実施例35	実施例36	実施例37	実施例38
Donepezil·HCL	Eisai	12	12	14	18	18	30	30
Ethocel 10 FP	Dow Chemical	54	54	48	54	44	50	44
Eudragit L100-55	Röhm	32	38	44	38	42	36	42
乳糖 (Pharmatose 200M)	DMV International	97.4	91.4	88.4	84.4	90.4	77.4	77.4
HPC-L	Nippon Soda	4	4	5	5	5	6	6
ステアリン酸マグネシウム	Mallinckrodt	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
tablet total (mg)		200	200	200	200	200	200	200
Opadry purple (mg/tablet)	Colorcon Japan	8	8	8	8	8	8	8
Film-coated total (mg)		208	208	208	208	208	208	208

[0124] 実施例39-44及び比較例4-5

表13の配合量に従って、各成分を乳鉢中で混合した。上記混合物を200mg採取し

、オートグラフAG5000A(島津製作所)を用いて製錠し、それぞれ塩酸メマンチン20mgを含有する直径8mmの錠剤(錠剤重量200mg)を得た。

[0125] [表13]

成分名	銘柄	実施例39	実施例40	実施例41	実施例42	実施例43	実施例44	比較例4	比較例5
Memantine-HCl	Lachema s.r.o	300	300	300	300	300	300	300	300
Ethocele 10 FP	Dow Chemical	—	750	750	750	—	—	750	—
Eudragit RS P0	Röhm	—	—	—	—	750	750	—	750
Eudragit L100-55	Röhm	1500	1500	—	—	1500	—	—	—
Eudragit L100	Röhm	—	—	1500	—	—	—	—	—
AQOAT LF	信越化学工業	—	—	—	1500	—	1500	—	—
乳糖 (FlowLac 100)	Meggle	1170	420	420	420	435	435	1920	1935
ステアリン酸マグネシウム	Mallinckrodt	30	30	30	30	15	15	30	15
Total (mg)		3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000

産業上の利用可能性

[0126] 本発明によると、0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩を含有するマトリックス型徐放性製剤において、その溶出初期における塩基性薬物又はその塩の溶出のpH依存性を小さくし、且つ、酸性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率と中性試験液中での塩基性薬物又はその塩の溶出率の比(酸性試験液中での溶出率/中性試験液中での溶出率)が、溶出試験の進行に伴い、経時的に低減する(溶出試験の溶出初期に比べ溶出後期で減少する)マトリックス型徐放性製剤が調製可能である。

図面の簡単な説明

[0127] [図1]本発明による実施例2及び実施例4のマトリックス型徐放性製剤の0.1N 塩酸水溶液における塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である(対照実験:比較例1)。

[図2]本発明による実施例2及び実施例4のマトリックス型徐放性製剤のpH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である(対照実験:比較例1)。

[図3]本発明による実施例14～17のマトリックス型徐放性製剤の0.1N 塩酸水溶液における塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である。

[図4]本発明による実施例14～17のマトリックス型徐放性製剤のpH6.8の550mMリン酸緩衝液における塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である。

[図5]本発明による実施例12及び実施例13のマトリックス型徐放性製剤の0.1N 塩酸水溶液における塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である(対照実験:比較例2)。

[図6]本発明による実施例12及び実施例13のマトリックス型徐放性製剤のpH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である(対照実験:比較例2)。

[図7]本発明による実施例27のマトリックス型徐放性製剤の試験液A及び試験液Bにおける塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である。

[図8]本発明による実施例28及び実施例29のマトリックス型徐放性製剤の試験液A

及び試験液Bにおける塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である。

[図9]本発明による実施例30及び実施例31のマトリックス型徐放性製剤の試験液A
及び試験液Bにおける塩酸ドネペジルの溶出試験の結果を示す図である。

請求の範囲

- [1] (1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子を含有してなる、前記塩基性薬物又はその塩のマトリックス型徐放性製剤。
- [2] 前記中性水溶液が、50mMリン酸緩衝液であり、前記塩基性水溶液が、50mMリン酸緩衝液である、請求項1に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [3] 日本薬局方の溶出試験のパドル法による溶出試験において、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率に対する0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率の比が、前記pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が90%になる溶出時間まで、溶出時間とともに低下する、請求項1または2に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [4] 日本薬局方の溶出試験法のパドル法による溶出試験において、0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が、溶出時間1時間で60%未満である、請求項1ないし3のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [5] 日本薬局方の溶出試験法のパドル法による溶出試験において、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率に対する0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率の比が、溶出時間3時間で0.3~1.5である、請求項1ないし4のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [6] 日本薬局方の溶出試験のパドル法による溶出試験において、0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率が、溶出時間1時間で60%未満であり、かつ、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における塩基性薬物又はその塩の溶出率に対する0.1N 塩酸水溶液における塩基性薬物又はその塩の溶出率の比が、溶出時間3時間で0.3~1.5である、請求項1ないし5のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [7] マトリックス型徐放性製剤が、水不溶性高分子を含有してなる、請求項1ないし6のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [8] マトリックス型徐放性製剤が、水溶性の糖類及び／又は水溶性の糖アルコールを

- 含有してなる、請求項1ないし7のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [9] 前記腸溶性高分子が、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及び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から選ばれる少なくとも1種類である、請求項1ないし8のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [10] 前記水不溶性高分子が、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS及びアクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマーから選ばれる少なくとも1種類である、請求項7ないし9のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [11] 前記腸溶性高分子がメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマーであり、前記水不溶性高分子がエチルセルロースである、請求項1ないし10のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [12] マトリックス型徐放性製剤中の前記腸溶性高分子の配合量が、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、5～90重量%である、請求項1ないし11のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [13] マトリックス型徐放性製剤中の前記水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量が、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、25～95重量%である、請求項7ないし12のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [14] マトリックス型徐放性製剤中の前記水溶性の糖類及び／又は水溶性の糖アルコールの配合量が、マトリックス型徐放性製剤100重量%に対して、3～70重量%である、請求項8ないし13のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [15] 前記塩基性薬物又はその塩が、抗痲呆薬である、請求項1ないし14のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [16] 前記塩基性薬物又はその塩が、塩酸ドネペジル及び／または塩酸メマンチンである、請求項1ないし15のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [17] 前記塩基性薬物又はその塩のpH6.8の中性水溶液における溶解度が、pH8.0の塩基性水溶液における溶解度の2倍以上であり、かつ、pH6.0の中性水溶液における溶解度の1/2以下である、請求項1ないし16のうち何れか一項に記載のマトリックス

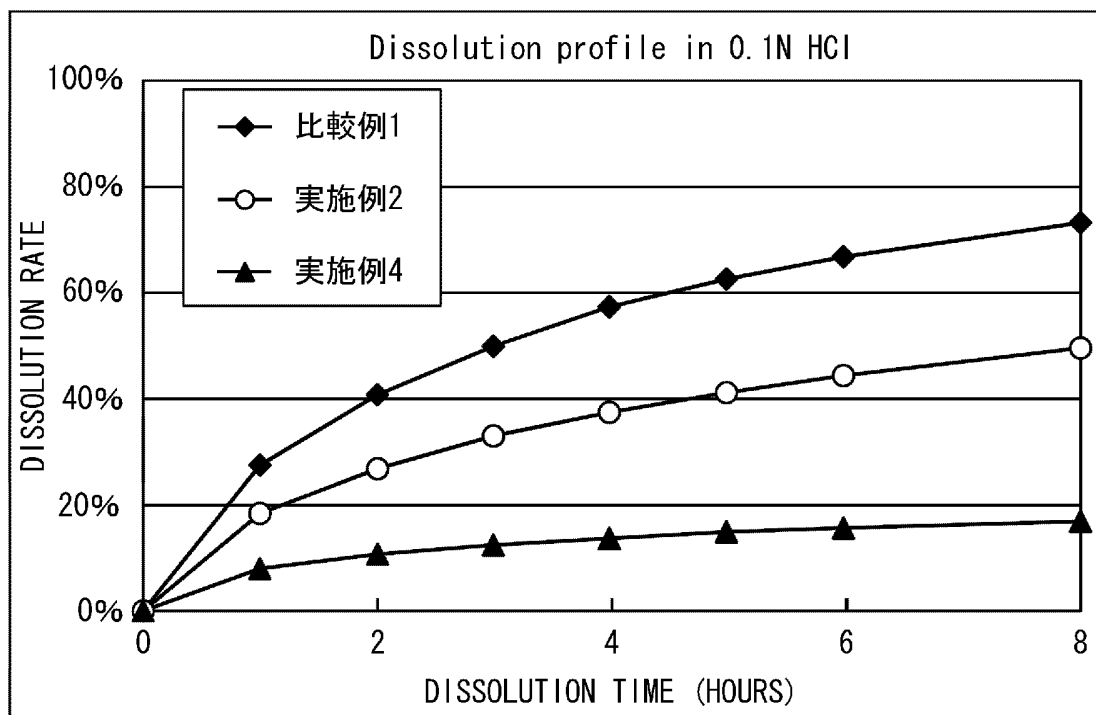
ス型徐放性製剤。

- [18] 前記塩基性薬物又はその塩のpH6. 8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が、pH8. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、pH6. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である、請求項1ないし17のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [19] 塩基性薬物又はその塩の0. 1N 塩酸水溶液及びpH6. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、かつ、pH8. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0. 2mg/mL以下である、請求項1ないし17のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [20] 塩基性薬物又はその塩の0. 1N 塩酸水溶液及びpH6. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0. 2mg/mL以下であり、pH6. 8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である、請求項1ないし17のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [21] (1)0. 1N 塩酸水溶液及びpH6. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0. 2mg/mL以下であり、pH6. 8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6. 0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を含有してなる、請求項1ないし17のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [22] マトリックス型徐放性製剤が、錠剤、顆粒剤、細粒剤又はカプセル剤である、請求項1ないし21のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤。
- [23] 0. 1N 塩酸水溶液及びpH6. 0の中性水溶液における溶解度が、pH8. 0の塩基性水溶液における溶解度よりも高い塩基性薬物又はその塩、及び少なくとも1種類の腸溶性高分子を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含むマトリックス型徐放性製剤の製造方法。

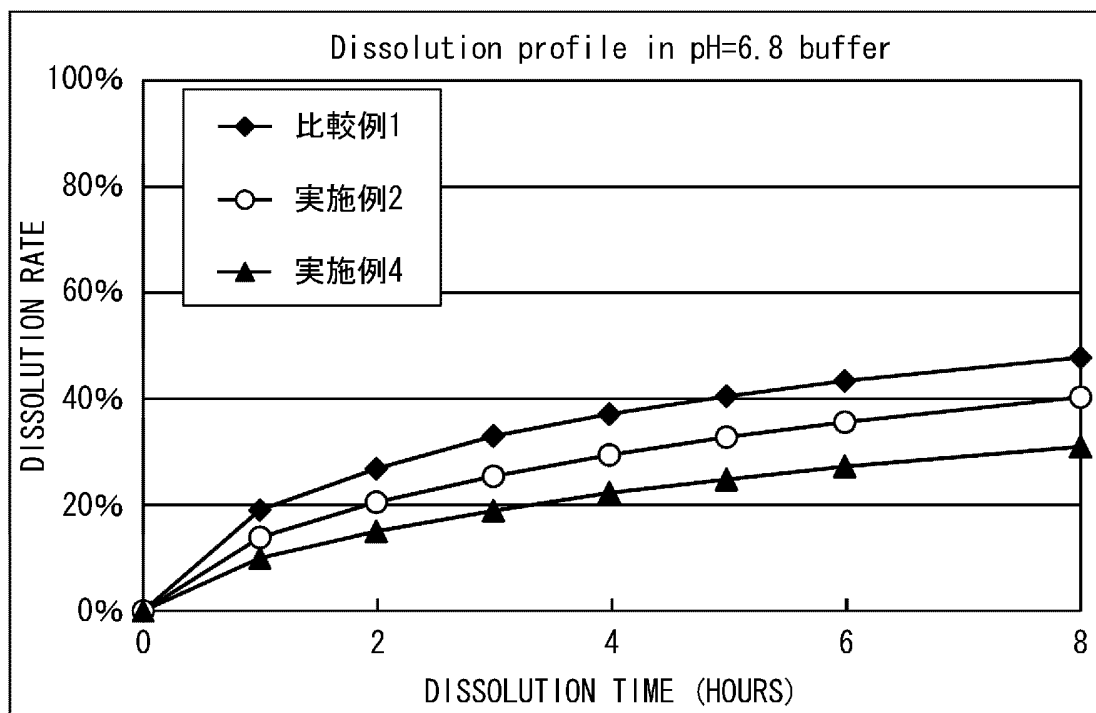
- [24] 前記中性水溶液が、50mMリン酸緩衝液であり、前記塩基性水溶液が、50mMリン酸緩衝液である、請求項23に記載のマトリックス型徐放性製剤の製造方法。
- [25] (1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下であり、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、及び(2)少なくとも1種類の腸溶性基剤を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含むマトリックス型徐放性製剤の製造方法。
- [26] 混合工程において、水不溶性高分子を混合する、請求項23ないし25のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤の製造方法。
- [27] (1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下であり、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含むマトリックス型徐放性製剤の製造方法。
- [28] (A)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度よりも高く、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、(B)少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び(C)少なくとも1種類の水不溶性高分子を混合する工程と、前記混合工程で得られた混合物を圧縮成型する工程と、を含むマトリックス型徐放性製剤の製造方法。
- [29] 圧縮成型工程前に、さらに、混合工程の混合物を造粒する工程を含む、請求項23ないし28に記載のマトリックス型徐放性製剤の製造方法。

- [30] 塩基性薬物又はその塩が、抗痲呆薬である、請求項23ないし29のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤の製造方法。
- [31] 塩基性薬物又はその塩が、塩酸ドネペジル及び／または塩酸メマンチンである、請求項23ないし30のうち何れか一項に記載のマトリックス型徐放性製剤の製造方法。
- [32] (1)0.1N 塩酸水溶液及びpH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が1mg/mL以上であり、pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度が0.2mg/mL以下であり、pH6.8の50mMリン酸緩衝液における溶解度が前記pH8.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の2倍以上であり、かつ、前記pH6.0の50mMリン酸緩衝液における溶解度の1/2以下である塩基性薬物又はその塩、(2)少なくとも1種類の腸溶性高分子、及び(3)少なくとも1種類の水不溶性高分子を混合し、圧縮成型することにより、前記塩基性薬物又はその塩のpH依存性の小さい溶出を制御する方法。

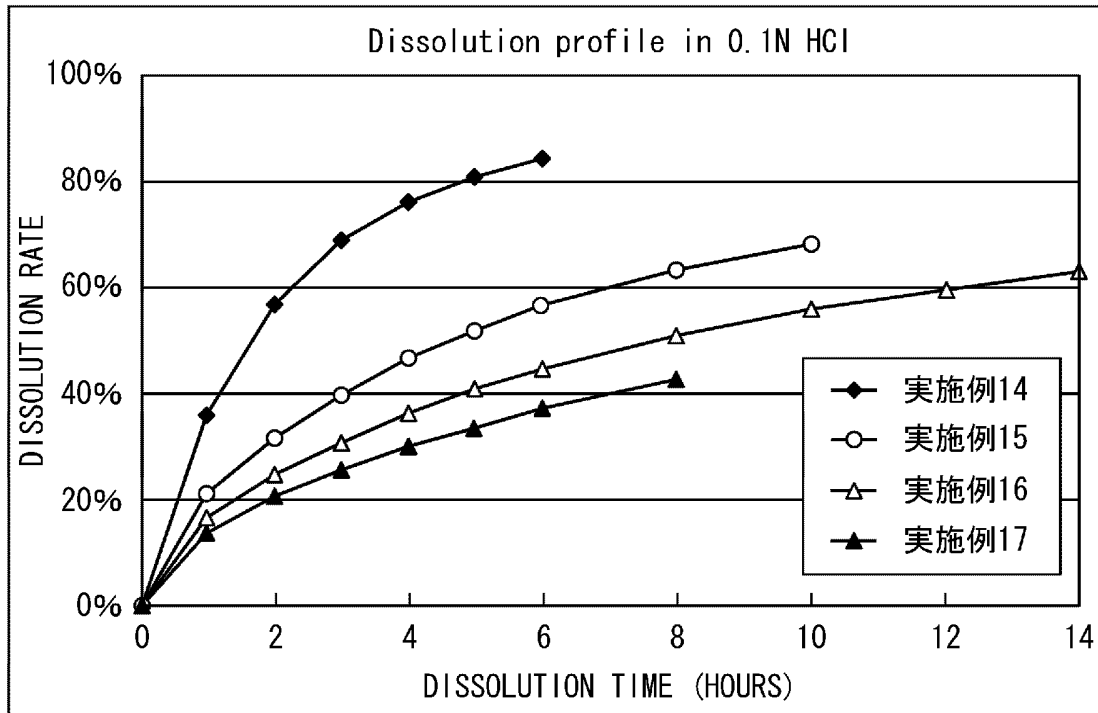
[図1]



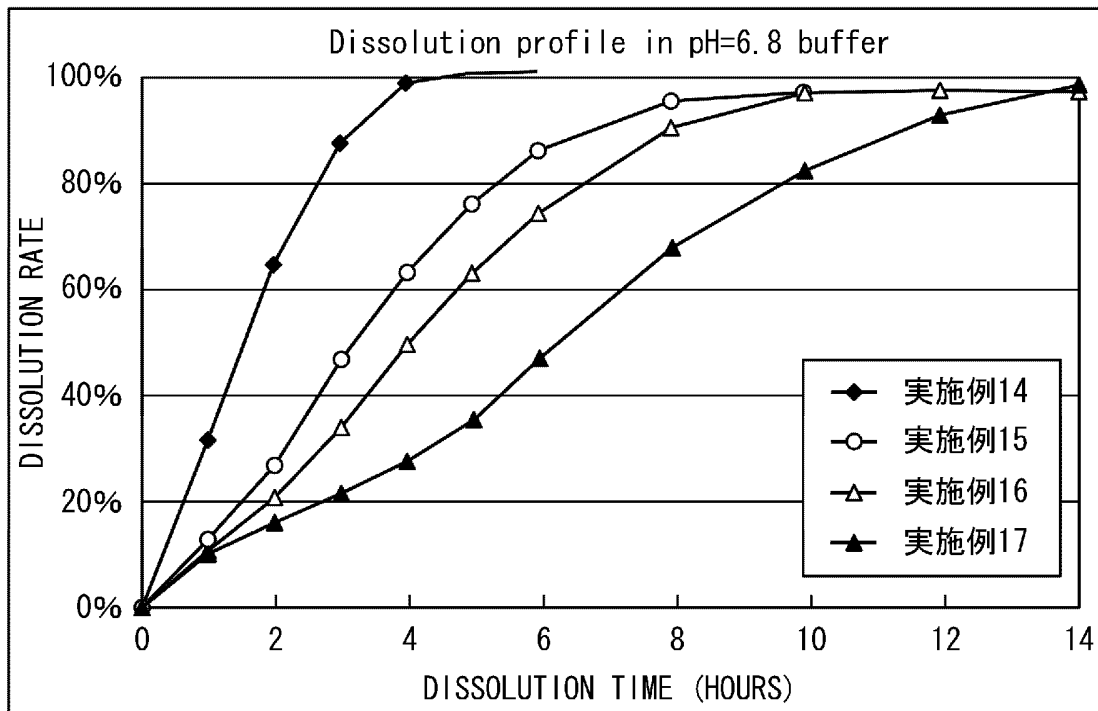
[図2]



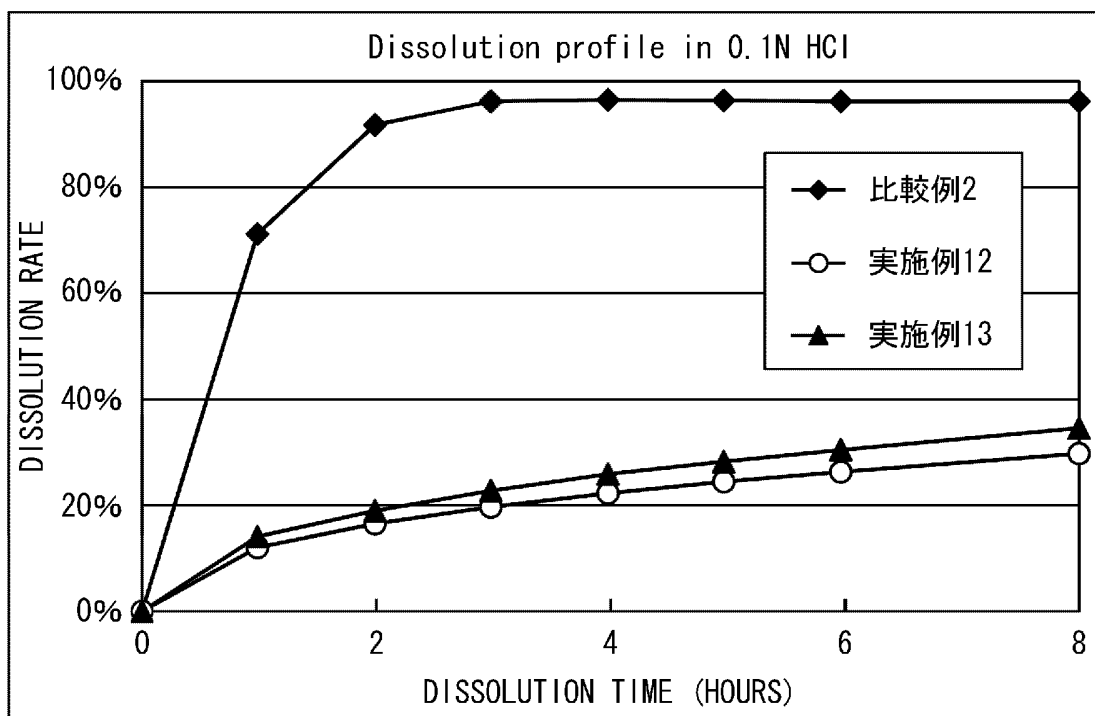
[図3]



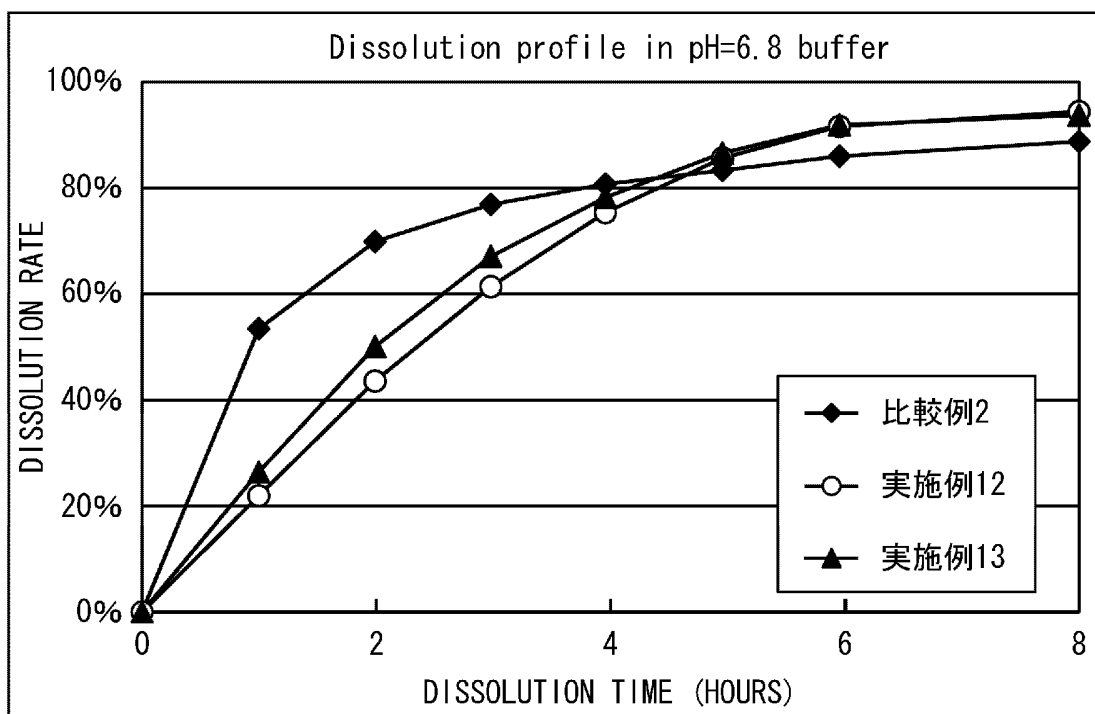
[図4]



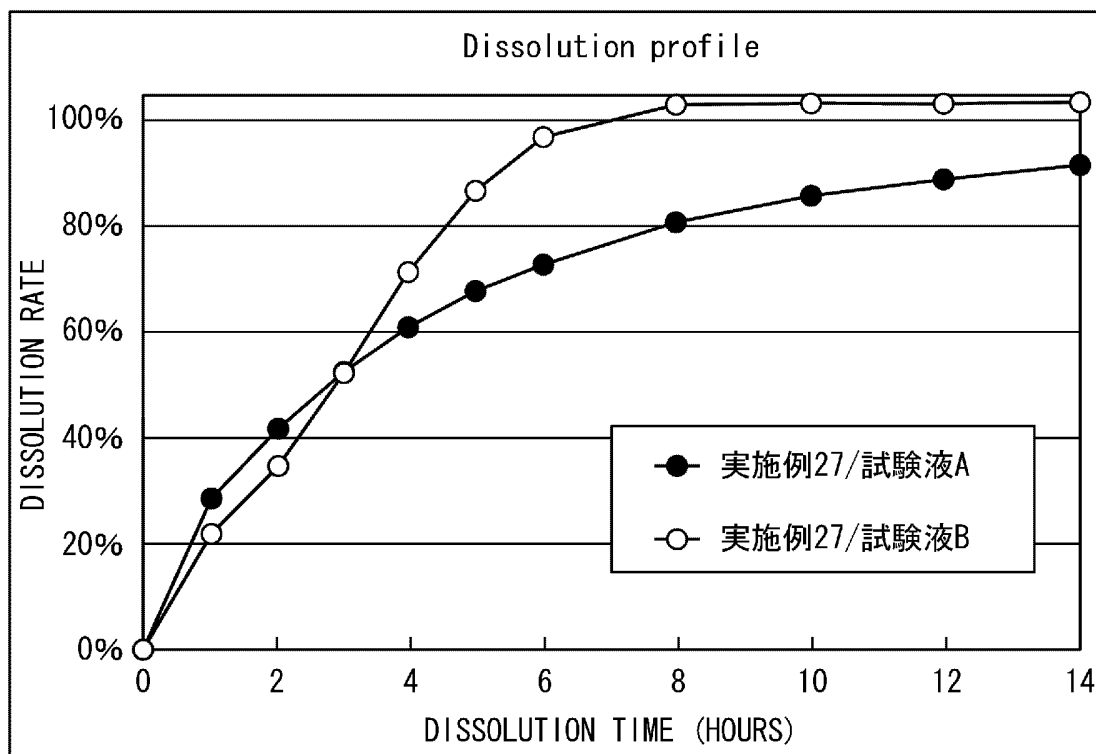
[図5]



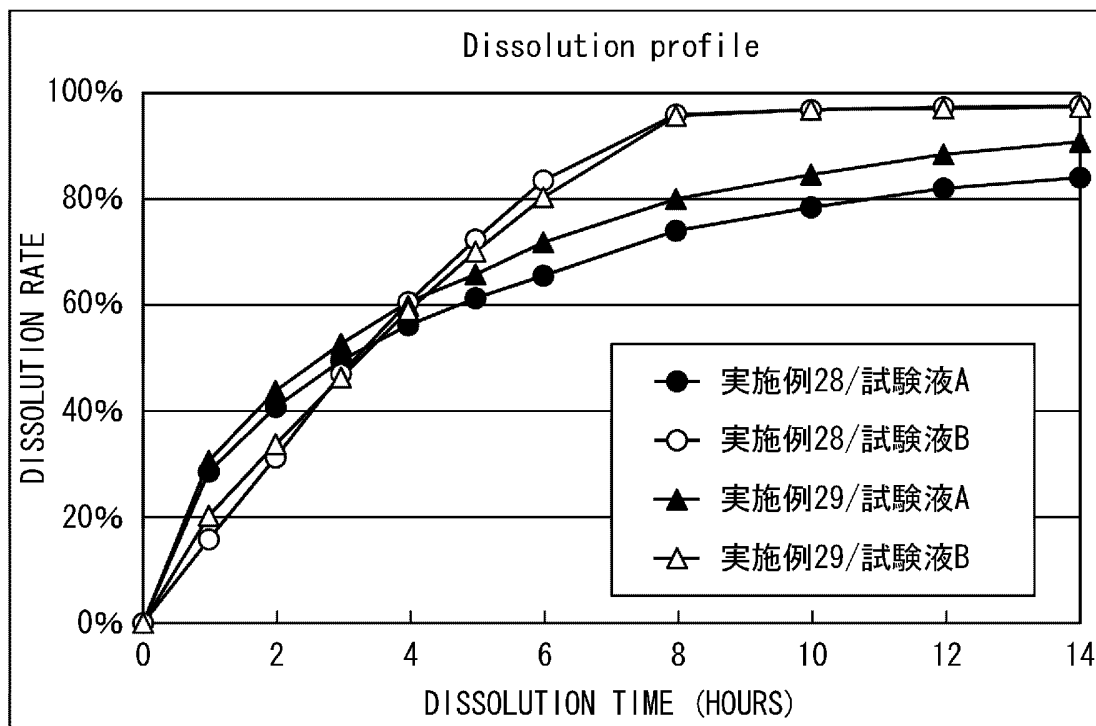
[図6]



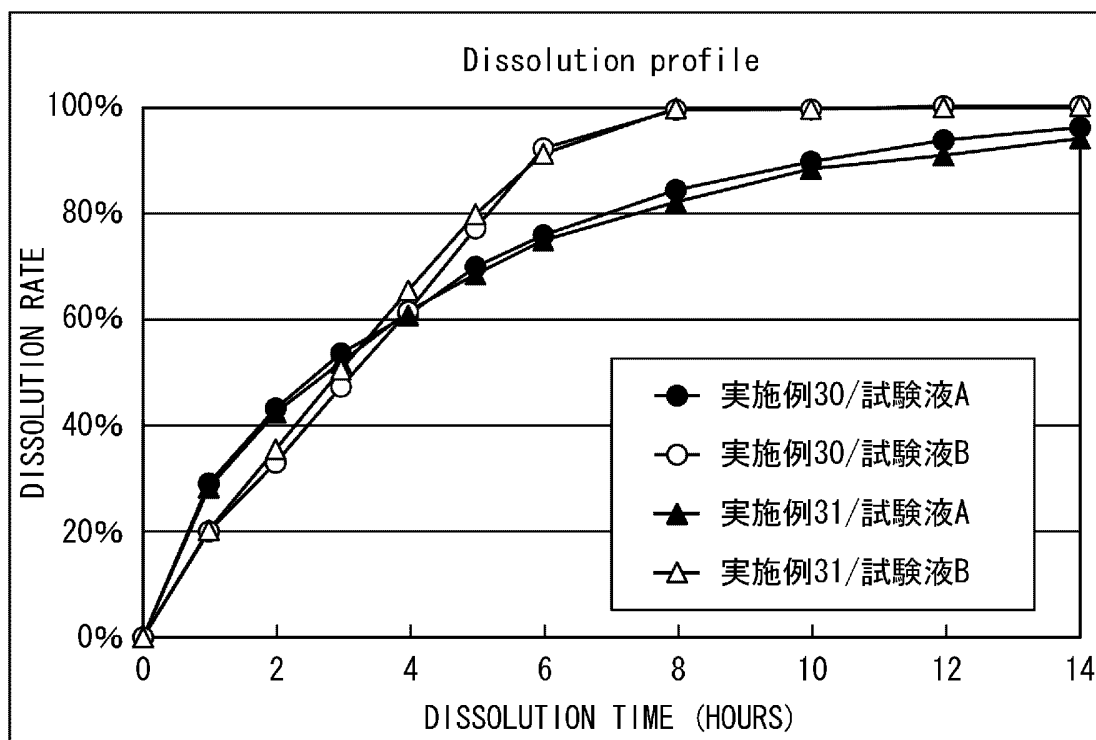
[図7]



[図8]



[図9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/32 (2006.01), **A61K9/14** (2006.01), **A61K9/22** (2006.01), **A61K9/54** (2006.01), **A61K31/13** (2006.01), **A61K31/445** (2006.01), **A61K47/10** (2006.01), **A61K47/26** (2006.01), **A61K47/38** (2006.01), **A61P25/28** (2006.01)

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)

A61K9/14, A61K9/22, A61K9/54, A61K31/13, A61K31/445, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/38, A61P25/28

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 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

CAPLUS (STN), 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	JP 2004-518676 A (Shire Laboratories, Inc.), 24 June, 2004 (24.06.04), Full text; Claims; Par. Nos. [0003], [0006], [0008]; tables 1 to 8 (particularly, table 4, formulation III), & WO 02/58676 A1 & US 6287599 B & AU 2002/249881 A1	1-31 1-31
X Y	WO 02/66004 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP.), 29 August, 2002 (29.08.02), Full text; Claims; example 5 & AU 2002/233703 A1	1-31 1-31

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
17 April, 2006 (17.04.06)

Date of mailing of the international search report
25 April, 2006 (25.04.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023853

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	WO 03/39530 A1 (SYNTHON BV), 15 May, 2003 (15.05.03), Full text; Claims; example 6 & JP 2005-512997 A & US 2003/147950 A1 & US 2003/147955 A1 & EP 1443917 A1 & AU 2002/301844 A1 & AU 2002/301845 A1 & AU 2002/341442 A1	1-31 1-31
X Y	JP 2-223533 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 05 September, 1990 (05.09.90), Full text; Claims; examples 11, 16, 17 & EP 368247 A1 & CA 2002363 A1 & AU 8944437 B & AU 9338561 B & US 5399357 A & US 5593690 A	1-6, 8, 9, 12, 14, 17-20, 22-24 1-31
X Y	JP 62-252732 A (Syntex (U.S.A.) Inc.), 04 November, 1987 (04.11.87), Full text; Claims; examples 1, 10 & EP 231026 A1 & AU 8768102 B	1-6, 8, 9, 12, 14, 17-20, 22-24 1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023853

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.: 32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 32 is considered to encompass the aspect that the control of the dissolution of the basic substance or salt thereof defined in this claim can be achieved in vivo. Therefore, claim 32 pertains to [methods for treatment of the human body by therapy] (continued to extra sheet)
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:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023853

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2) (a) and PCT Rule 39.1(iv), to search.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K47/32 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/22 (2006.01), A61K9/54 (2006.01), A61K31/13 (2006.01), A61K31/445 (2006.01), A61K47/10 (2006.01), A61K47/26 (2006.01), A61K47/38 (2006.01), A61P25/28 (2006.01)</p>										
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K 9/14, A61K 9/22, A61K 9/54, A61K 31/13, A61K 31/445, A61K 47/10, A61K 47/26, A61K 47/32, A61K 47/38, A61P 25/28</p>										
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2006年									
日本国実用新案登録公報	1996-2006年									
日本国登録実用新案公報	1994-2006年									
<p>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)</p> <p>CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)</p>										
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y</td> <td>JP 2004-518676 A (シャイラボラトリーズ,インコーポレイテッド) 2004.06.24 文献全体 ; 特許請求の範囲、【0003】、【0006】、【0008】、表 1-8 (特に表 4 の製剤 III) & WO 02/58676 A1 & US 6287599 B & AU 2002/249881 A1</td> <td>1-31 1-31</td> </tr> </tbody> </table>			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	X Y	JP 2004-518676 A (シャイラボラトリーズ,インコーポレイテッド) 2004.06.24 文献全体 ; 特許請求の範囲、【0003】、【0006】、【0008】、表 1-8 (特に表 4 の製剤 III) & WO 02/58676 A1 & US 6287599 B & AU 2002/249881 A1	1-31 1-31		
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								
X Y	JP 2004-518676 A (シャイラボラトリーズ,インコーポレイテッド) 2004.06.24 文献全体 ; 特許請求の範囲、【0003】、【0006】、【0008】、表 1-8 (特に表 4 の製剤 III) & WO 02/58676 A1 & US 6287599 B & AU 2002/249881 A1	1-31 1-31								
<p><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。</p>										
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>										
<p>国際調査を完了した日</p> <p>17.04.2006</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>25.04.2006</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>大久保 元浩</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>8828</td> </tr> </table>	4C	8828						
4C	8828									

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
X Y	WO 02/66004 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP) 2002.08.29 文献全体 ; 請求の範囲、実施例 5 & AU 2002/233703 A1	1-31 1-31
X Y	WO 03/39530 A1 (SYNTHON BV) 2003.05.15 文献全体 ; CLAIMS、 EXAMPLE 6 & JP 2005-512997 A & US 2003/147950 A1 & US 2003/147955 A1 & EP 1443917 A1 & AU 2002/301844 A1 & AU 2002/301845 A1 & AU 2002/341442 A1	1-31 1-31
X Y	JP 2-223533 A (武田薬品工業株式会社) 1990.09.05 文献全体; 特許請求の 範囲、実施例 11,16,17 & EP 368247 A1 & CA 2002363 A1 & AU 8944437 B & AU 9338561 B & US 5399357 A & US 5593690 A	1-6, 8, 9, 12, 14, 17-20, 22-24 1-31
X Y	JP 62-252732 A (シテツクス(ユー・エス・エイ)インコーポレテッド) 1987.11.04 文献全体 ; 特許請求の範囲、実施例 1,10 & EP 231026 A1 & AU 8768102 B	1-6, 8, 9, 12, 14, 17-20, 22-24 1-31

