

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02006/126681

発行日 平成20年12月25日 (2008.12.25)

(43) 国際公開日 平成18年11月30日 (2006.11.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

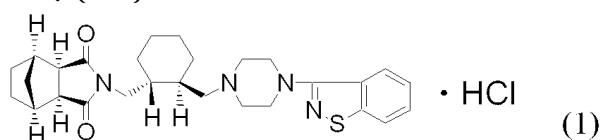
出願番号 特願2007-517921 (P2007-517921)	(71) 出願人 000002912 大日本住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2006/310571	
(22) 国際出願日 平成18年5月26日 (2006.5.26)	
(31) 優先権主張番号 特願2005-153508 (P2005-153508)	(74) 代理人 100121588 弁理士 五十部 稜
(32) 優先日 平成17年5月26日 (2005.5.26)	(74) 代理人 100124637 弁理士 松尾 まゆみ
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 富士原 和之 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 大 日本住友製薬株式会社内
	Fターム(参考) 4C076 AA31 AA36 BB01 CC01 DD38A DD41 DD67A EE32 EE38A FF06 GG12

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬品組成物

(57) 【要約】

式(1)

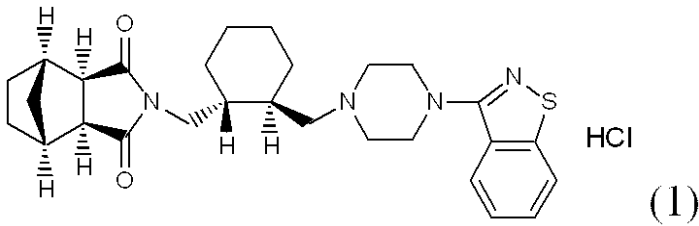


で表される N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ピシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩 (ルラシドン) を有効成分とするアルファ化デンプン類、水溶性賦形剤、水溶性高分子結合剤を含有する経口製剤において、有効成分の含量が変動しても、同等の溶出挙動を示す経口投与用製剤を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)



で表される N - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ビシクロ [2 , 2 , 1] ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩 (ルラシドン) 、 アルファ化デンブン類、水溶性賦形剤、水溶性高分子結合剤を含有する経口製剤。

10

【請求項 2】

ルラシドン、アルファ化デンブン類及び水溶性賦形剤を含む混合末を、水溶性高分子結合剤を溶解した溶液を用いて造粒した経口製剤。

【請求項 3】

アルファ化デンブン類及び水溶性賦形剤を含む混合末を、ルラシドン及び水溶性高分子結合剤を溶解又は分散した液により、造粒した経口製剤。

【請求項 4】

水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖である請求項 1 ~ 3 いずれか記載の経口製剤。

20

【請求項 5】

ルラシドン、アルファ化デンブン類及び水溶性賦形剤を含む混合末を、水溶性高分子結合剤を溶解した溶液を用いることにより造粒する方法。

【請求項 6】

アルファ化デンブン類及び水溶性賦形剤を含む混合末を、ルラシドン及び水溶性高分子結合剤を溶解又は分散した液を用いることにより造粒する方法。

【請求項 7】

水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖である請求項 5 記載の造粒方法。

【請求項 8】

アルファ化デンブン類の配合量が製剤重量に対して 10 ~ 50 % (w t / w t) である請求項 1 ~ 4 いずれか記載の経口製剤。

30

【請求項 9】

アルファ化デンブン類の配合量が製剤重量に対して 20 ~ 30 % (w t / w t) である請求項 1 ~ 4 いずれか記載の経口製剤。

【請求項 10】

製剤中のルラシドン含有量が、20 ~ 45 % (w t / w t) である請求項 1 ~ 4 いずれか記載の経口製剤。

【請求項 11】

製剤中のルラシドン含有量が、25 ~ 40 % (w t / w t) である (1) から (4) いずれか記載の経口製剤。

40

【請求項 12】

ルラシドンの 1 錠中の含量が、10 ~ 160 mg である請求項 1 ~ 4 いずれか記載の経口製剤。

【請求項 13】

ルラシドンの 1 錠中の含量が、20 ~ 120 mg である請求項 1 ~ 4 いずれか記載の経口製剤。

【請求項 14】

ルラシドンの 1 錠中の含量が、40 ~ 120 mg である請求項 1 ~ 4 いずれか記載の経口製剤。

50

【請求項 15】

水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して10～50% (wt/wt)である請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

【請求項 16】

水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)である請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

【請求項 17】

アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して10～50% (wt/wt)であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)である請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

10

【請求項 18】

水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して10～50% (wt/wt)であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)である請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

【請求項 19】

水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して20～30% (wt/wt)であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)である請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

【請求項 20】

水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して20～30% (wt/wt)であり、ルラシドンの1錠中の含量が40～120mgである請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

20

【請求項 21】

アルファ化デンプン類のアルファ化率が50～95%である請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

【請求項 22】

ルラシドンの平均粒子径が0.1～8μmである請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

【請求項 23】

アルファ化デンプン類中の水可溶分が、30%以下である請求項1～4いずれか記載の経口製剤

30

【請求項 24】

水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して20～30% (wt/wt)であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)であり、ルラシドンの1錠中の含量が20～120mgである請求項1～4いずれか記載の経口製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N-[4-{4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル}-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩(ルラシドン)を有効成分とする崩壊性が良好な経口製剤に関する。詳しくはルラシドンをも有効成分とする経口製剤において、有効成分の含量が変動しても、同等の溶出挙動を示す経口投与用製剤、特に錠剤に関する。

40

【背景技術】

【0002】

特許文献1には、ルラシドン等の化合物について、経口的に投与することができること、また通常の担体・賦形剤・結合剤・安定剤等と有効成分とを配合することにより製造で

50

きることの記載はあるが、該有効成分の含量が広い範囲で異なっても速溶解性を示し、かつ、同等の溶出挙動を示す経口用の製剤、とくに有効成分の含量を増大した場合に低含量の製剤の複数錠と同様の溶出挙動を示す経口製剤に関する記載はない。

【0003】

含量が異なる製剤を同一用量服用したときの生物学的同等性を保証することを目的として医薬審第64号(平成12年2月14日公布)にて『含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』が示され、含量が異なる製剤において、胃、腸および口腔内の各pH値に対応するpH1.2、3.0～5.0および6.8の緩衝液、水、生理食塩水などの各試験液で同等の溶出挙動を示すことが求められるようになった。

【0004】

ルラシドンをも有効成分とする薬剤について、該有効成分の含量が異なっても速溶解性を示し、かつ、同等の溶出挙動を示す経口製剤、とくに有効成分の含量を増大した場合に低含量の製剤の複数錠と同様の溶出挙動を示し、水難溶性の有効成分を所望の濃度に放出し得る経口製剤については特許文献2に開示されている。

【0005】

特許文献2には有効成分の含量が数mg～数十mgの範囲、例えば5mg～20mgまたは5mg～40mgの範囲、で変動しても、速溶解性を示し、かつ、同一組成比において同等の溶出挙動を示す経口製剤、特に錠剤が開示されている。経口製剤においては、より高い臨床効果を得るためにさらに高い含量の製剤、又は患者の症状に応じて臨床効果を調節するためにより広い含量範囲で、複数錠と同様の挙動を示し、有効成分を所望の濃度に放出し得る製剤が必要とされる場合が多い。特許文献2の開示技術では図1に示すようにルラシドンが1錠あたり5mgから40mgまでは同等の溶出挙動を示す経口製剤を提供することができる。しかしながら、図2に示すように、製剤中の有効成分の含有率を2倍にすることにより一錠中の有効成分の含有量を増やした場合、80mg錠では同等の溶出挙動を示すことができなかつた。従って、複数錠を一度に服用するか、服用に困難な大きさの錠剤にせざるを得ない状況であった。よって、水難溶性の有効成分であるルラシドンについては、高含量の経口製剤あるいはさらに広い範囲で溶出挙動が同等な経口製剤の提供は困難であった。

【0006】

また、特許文献2には水溶性高分子結合剤としてデンプンが挙げられているが、アルファ化デンプンについての記載はない。アルファ化デンプンは、例えば、特許文献3に記載されているように、医薬品組成物の崩壊性及び溶出性が顕著に改善することが知られているが、非特許文献1の中でも記述されるように通常、10%以下の含有量で用いられることが多い。

【0007】

【特許文献1】特許第2800953

【特許文献2】W02002/024166

【特許文献3】特開2000-26292

【非特許文献1】Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 491, 1994, The Pharmaceutical Press

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、ルラシドンをも有効成分とし、該有効成分の含量が広い範囲で異なっても速溶解性を示し、かつ、同等の溶出挙動を示す経口用の製剤、とくに有効成分の含量を増大した場合に低含量の製剤の複数錠と同様の溶出挙動を示し、有効成分を所望の濃度に放出し得る経口製剤を提供することにある。

【0009】

N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピ

10

20

30

40

50

シクロ〔2, 2, 1〕ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩（以下、ルラシドン）を有効成分とする経口製剤において、有効成分の含量が変動しても、同等の溶出挙動を示す経口投与用製剤の提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

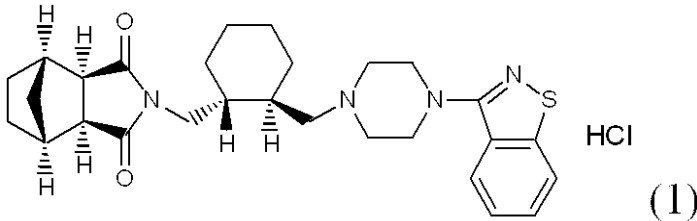
本発明者らは、前記課題を解決するために鋭意検討したところ、以下の手段により当該課題を解決することを見いだすに至った。

【0011】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

(1) 式(1)

【0012】



で表される N - [4 - { 4 - (1 , 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル } - (2 R , 3 R) - 2 , 3 - テトラメチレン - ブチル] - (1 ' R , 2 ' S , 3 ' R , 4 ' S) - 2 , 3 - ビシクロ〔 2 , 2 , 1 〕ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩（ルラシドン）、アルファ化デンプン類、水溶性賦形剤、水溶性高分子結合剤を含有する経口製剤。

(2) ルラシドン、アルファ化デンプン類及び水溶性賦形剤を含む混合末を、水溶性高分子結合剤を溶解した溶液を用いて造粒した経口製剤。

(3) アルファ化デンプン類及び水溶性賦形剤を含む混合末を、ルラシドン及び水溶性高分子結合剤を溶解又は分散した液により、造粒した経口製剤。

(4) 水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖である(1)～(3)いずれか記載の経口製剤。

(5) ルラシドン、アルファ化デンプン類及び水溶性賦形剤を含む混合末を、水溶性高分子結合剤を溶解した溶液を用いることにより造粒する方法。

(6) アルファ化デンプン類及び水溶性賦形剤を含む混合末を、ルラシドン及び水溶性高分子結合剤を溶解又は分散した液を用いることにより造粒する方法。

(7) 水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖である(5)記載の造粒方法。

(8) アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して10～50% (wt/wt) である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(9) アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して20～30% (wt/wt) である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(10) 製剤中のルラシドン含有量が、20～45% (wt/wt) である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(11) 製剤中のルラシドン含有量が、25～40% (wt/wt) である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(12) ルラシドンの1錠中の含量が、10～160mgである(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(13) ルラシドンの1錠中の含量が、20～120mgである(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(14) ルラシドンの1錠中の含量が、40～120mgである(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(15) 水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して10～50% (wt/wt) である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(16) 水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、製剤中のルラシドン含有量が

10

20

30

40

50

25～40% (wt/wt)である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(17) アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して10～50% (wt/wt)であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(18) 水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して10～50% (wt/wt)であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(19) 水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して20～30% (wt/wt)であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

10

(20) 水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して20～30% (wt/wt)であり、ルラシドンの1錠中の含量が40～120mgである(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(21) アルファ化デンプン類のアルファ化率が50～95%である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(22) ルラシドンの平均粒子径が0.1～8μmである(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

(23) アルファ化デンプン類中の水可溶分が、30%以下である(1)から(4)いずれか記載の経口製剤

(24) 水溶性賦形剤がマンニトールもしくは乳糖であり、アルファ化デンプン類の配合量が製剤重量に対して20～30% (wt/wt)であり、製剤中のルラシドン含有量が25～40% (wt/wt)であり、ルラシドンの1錠中の含量が20～120mgである(1)から(4)いずれか記載の経口製剤。

20

【発明の効果】

【0013】

特許文献2の開示技術では、1錠中にルラシドンを40mgまでしか含有しない低含有量製剤では溶出挙動をそろえた経口製剤を提供できることが確認できている。しかし、より高含有量のルラシドンを含む製剤においては、溶出挙動をそろえることができなかった。そのためルラシドンの高投与量が必要な患者においては倍量以上の低含有量製剤を服用することになり、患者への負担が大きくなるため改善が求められていた。アルファ化デンプン類を含むことを特徴とする本発明製剤により、ルラシドンをより高含有量含む、患者への負担が少ない経口製剤の提供が可能となった。さらに、本発明により、ルラシドンを高含有量含む経口製剤の提供が、またルラシドンの含量が変動しても同等の溶出挙動を示す経口投与用製剤を提供することが可能となった。また、長期保存性にも優れている。

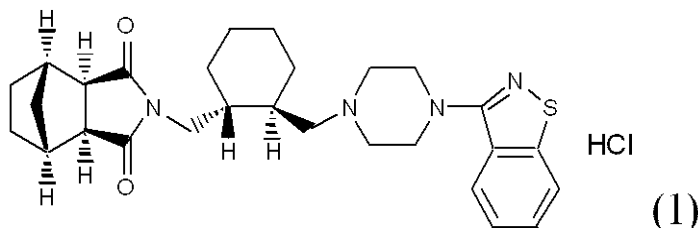
30

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

N-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩(ルラシドン)は下記式：

【0015】



40

で示される化合物である(特許第2800953号参照)。ルラシドンは向精神病作用を持つことが知られており、統合失調症等の治療薬として有効である。本化合物の配合量としては、錠剤全重量に基づいて、例えば、10～50重量%の範囲、好ましくは20～45

50

重量%の範囲、特に好ましくは20～45重量%の範囲から選択される。更に、微粉碎されていることが好ましく、例えば体積比90%以上の粒子が27 μ m以下であり、体積比による平均粒子径(50%粒子径)としては例えば、0.1～8 μ mの範囲が挙げられる。好ましくは、1～4 μ mの範囲が挙げられる。1錠中に含まれるルラシドンの含量としては、10～160mg、好ましくは20～120mg、さらに好ましくは40～120mgが挙げられる。

【0016】

「アルファ化デンプン類」とは例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、タピオカデンプン等各種デンプン類をアルファ化したものであり、このようなものとしては例えば医薬品添加物規格にあるアルファ化デンプン(英語名:Pregelatinized Starch)又は部分アルファ化デンプン(英語名:Partly Pregelatinized Starch)等を挙げることができる。アルファ化デンプン類のアルファ化率は、例えば50～100%、好ましくは50～95%、さらに好ましくは80～95%である。更に、アルファ化デンプン類中の水可溶分は、例えば40%以下、より好ましくは30%以下である。これらアルファ化デンプン類は、通常、平均粒径が1～1000 μ m、好ましくは1～500 μ m、さらに好ましくは10～100 μ mの粉末が用いられる。本発明に適する市販のアルファ化デンプン類としては、例えばPCS(商品名、旭化成工業株式会社製)若しくはスターチ1500(商品名、カラコン)等の部分アルファ化デンプンが挙げられる。上記アルファ化デンプン類の中でも部分アルファ化デンプン、例えばPCS(商品名、旭化成工業株式会社製)が好ましく用いられる。部分アルファ化デンプンのアルファ化率は、好ましくは50～95%、さらに好ましくは80～95%である。本発明において用いられるアルファ化デンプン類は、製剤重量に対して10%以上50%以下であり、好ましくは10%以上40%以下であり、特に好ましくは、20%以上30%以下である。

10

20

30

40

【0017】

「水溶性賦形剤」としては、例えばマンニトール、乳糖、白糖、ソルビトール、D-ソルビトール、エリスリトール、キシリトール等が挙げられる。より好ましいものとしてはマンニトール及び乳糖が挙げられる。さらに好ましくはマンニトールを挙げることができる。また、該水溶性賦形剤は、1種または同時に2種以上を使用することができる。水溶性賦形剤の配合量としては、錠剤全重量に基づいて、例えば、30～80重量%の範囲、好ましくは40～60重量%の範囲から選択される。また、マンニトールの平均粒子径としては、例えば10～200 μ mの範囲が挙げられる。

【0018】

「水溶性高分子結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。より好ましいものとしては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールが挙げられる。該水溶性高分子結合剤は、これらの1種または同時に2種類以上を用いることができる。水溶性高分子結合剤の配合量としては錠剤全重量に基づいて、例えば、0.5～10重量%の範囲、好ましくは1～5重量%の範囲から選択される。

本発明の医薬品組成物から成る経口製剤は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤に製剤化されるものをいう。慣用手段によって、水溶性賦形剤に加えて非水溶性賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、等を使用して、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤に製剤化されるものであってもよい。また、以下のものを加えることもできる。

【0019】

「非水溶性賦形剤」としては、例えばコーンスターチ、結晶セルロース等が挙げられる。また、1種または同時に2種以上を使用することができる。

【0020】

「崩壊剤」としては、例えば、コーンスターチ、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム

50

、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、クロスポピドン等が挙げられる。該崩壊剤は、1種または同時に2種以上を使用することができる。崩壊剤の配合量としては、錠剤全重量に基づいて、例えば、0～10重量%の範囲、好ましくは0.5～5重量%の範囲が挙げられる。

【0021】

「滑沢剤」としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

【0022】

本発明の経口製剤の調製は、所望の剤形により異なるが、常法にしたがって所望の剤形にすることができる。

(1)水溶性高分子結合剤の水溶液の調製：

水溶性高分子結合剤を精製水に溶解する。水溶性高分子結合剤の量としては、精製水の量に対し、例えば1～20重量%の範囲、好ましくは2～8重量%の範囲から選択される。

(2)ルラシドン含有造粒物の調製：

ルラシドン、マンニトール、部分アルファ化デンプンを含む賦形剤および崩壊剤を仕込んだ流動層造粒機に、上記(1)の工程で調製された水溶性高分子結合剤を散布しながら造粒する。

【0023】

造粒装置としては、例えば、流動層造粒(Fluid Bed Granulation)、高速攪拌造粒(High share granulation)、転動型流動層造粒(Roto Fluid Bed Granulation)等に分類される造粒装置が挙げられる。但し、これらに限定されるものではない。

(3)造粒物の乾燥：

上記造粒物を、減圧または常圧にて乾燥する。この乾燥は、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、3重量%以内、好ましくは1～2重量%以内になるように行う。

(4)滑沢剤の配合：

上記(3)で乾燥した造粒物に滑沢剤を加えて混合する。混合は、例えば、攪拌ミキサー[タンブル](Diffusion mixers [Tumble])に分類される混合機が用いられる。具体的には、タンブラーブレンダー(Tumble Blender)、Vブレンダー(V Blenders)、ダブルコーン(Double Cone)、ピンタンブラー(Bin Tumble)等が挙げられる。但し、これらに限定されるものではない。

(5)打錠：

上記混合物を打錠して錠剤を調製する。

【0024】

打錠装置としては、例えば、錠剤プレス(Tablet Press)に分類される打錠機等が挙げられる。打錠硬度としては、例えば30～200N範囲から選択される。

(6)所望によりフィルムコーティングを施す：

上記錠剤には、必要に応じてフィルムコーティングしてもよい。コーティング装置としては、例えばコーティングパンに分類される装置が挙げられる。好ましくは、通気式コーティングシステム(Perforated Coating System)で分類される装置が挙げられる。

【0025】

コーティング剤としては、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、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等の基剤と、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール等の可塑剤を組み合わせたものが挙げられる。また、必要に応じて、酸化チタン等の添加剤を加え調製することもできる。また、フィルムコーティング後に、光沢化剤としてカルナバロウ等を加えることもできる。

10

20

30

40

50

(7) 乾燥：

上記のようにして得られた錠剤を乾燥する。乾燥は減圧または常圧で行い、赤外線水分計にて測定される乾燥減量値が、例えば、3重量%以内、好ましくは1~2重量%以内になるように行う。

【0026】

以下に本発明の実施例を挙げるが、本実施例は本発明を説明するためのものであって、本発明をなんら限定するものではない。

【実施例1】

【0027】

A. ルラシドンを80mg含有するフィルムコート錠(実施例1)

下記組成からなる顆粒、裸錠およびFC錠を順次調製する。尚、説明文中の括弧内に示す仕込み量は実施例1に示す処方調剤を調製するための一例を示すものである。原則としてこの製造方法に準じれば、その他に示す実施例についても調製できる。但し、仕込み量は処方に基づき変更する必要がある。

【0028】

B. 製造方法

(1) 結合液の調製(5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液)：

水溶性高分子結合剤のヒドロキシプロピルメチルセルロース(32g)を精製水(608g)に溶解し、これを結合液とした。

(2) 造粒：

ルラシドン(320g)、マンニトール(576g)、部分アルファ化デンプン(320g)、クロスカルメロースナトリウム(16g)を流動層造粒機(マルチプレックスMP-01/パウレック製)に仕込み、上記(1)で調製した結合液を用いて、下記条件でスプレー造粒し造粒末を得た。得られた造粒末にステアリン酸マグネシウムを加えて混合後(40rpm、5分)に、処方(b)を有する打錠用顆粒を得た。尚、ステアリン酸マグネシウムの仕込み量は造粒末の収量に基づき処方から算出される量を混合した。

造粒条件

給気温度：60

風量：50-65m³/hr

スプレー速度：13g/分

スプレーノズル径：1.2mm

スプレー圧力：0.12MPa

ガン位置：中段

(3) 打錠：

上記(2)で調製した打錠用顆粒をHT-AP12SS-II(畑鉄工所)を用いて錠剤を成形した。

杵サイズ：10mm14R

厚み：4.20~4.30mm

打錠圧縮圧力：10KN

(4) コーティング：

上記(3)で調製した裸錠をハイコーターHCT30N(フロイント産業)で皮膜量が5mgになるように下記条件でコーティングを行い、コーティング後にカルナバロウを添加しフィルムコート錠を得た。

FC条件

給気温度：80

風量：0.6m³/分

パン回転数：25rpm

スプレー圧：0.15MPa

液速：5g/分

上述の方法により得られた製剤は以下の方法により品質を評価し、そこで得られた知見をもとに本発明を見出すに至った。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 9 】

C . 品質評価

(1) 溶出試験

日本薬局方溶出試験法第2法に従い、試作した製剤の溶出試験を実施した。以下に測定条件を示す。

試験溶液：希釈マックイルベイン緩衝液(diluted McIlvaine buffer、pH 4.0)

パドル回転数：50rpm

試験液：900ml

(2) 溶出プロファイルの類似性

溶出プロファイルの類似性を評価するための指標としてScale-Up and Past-Approval Changes for Intermediate Release Products(SUPAC-IR)に示される類似因子f2を用いた。f2は以下の式により算出される。SUPAC-IRにより各製剤の溶出率から算出されるf2値が50 f2 100の範囲にある場合、試作した各製剤は類似の溶出プロファイルであると判定した。また、f2値の算出に当っては試験開始後15分、30分および45分の3ポイントの時点での溶出率を用いた。

【 0 0 3 0 】

$$f2 = 50 \cdot \text{LOG} \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

Ti and Ri are the percent dissolved at each point.

n is the number of points to be compared.

(3) 粒度分布

レーザー回折粒度分布測定装置 (SLAD-3000/島津製作所) の乾式噴射法にてルラシドンの粒度分布を測定した。以下に測定条件を示す。

試料量：2g

エア圧：0.4MPa以上

ターンテーブル回転スピード：2

パラメータ設定

環境設定

モニター平均回数：16

測定最適範囲 (最大) : 1500

暗測定平均回数 : 2

(最小) : 700

光強度表示最大値：2000

(CH-1) ボーレート (bps) : 9600

前回のブランク値：読み込み

ブランク測定許容最大値 : 300

プリンター：モノクロ

ブランク測定許容変動範囲 : 20

屈折率パラメーター

標準屈折率：1.70-0.20i

測定条件設定

測定回数：1

乾式許容最小値：300

測定間隔 (秒) : 1

最大値：2500

平均回数：64

評価対象粒子範囲 (最小値) : 0.1

測定吸光度範囲 (最大値) : 0.1

評価対象粒子範囲 (最大値) : 2000

(最小値) : 0.05 センサ使用開始位置 : 1

トリガーモード：OFF

乾式しきい：300

【 0 0 3 1 】

< 試験 1 >

実施例 1、2、3で、1錠中にルラシドンを20mg、40mgおよび80mg含有する水溶性賦形剤、部分アルファ化デンプンおよび水溶性高分子結合剤から成る特定の医薬品組成物を含む錠剤を試作した。また、比較例1、2で、特許文献2の開示処方に基づき1錠中にルラシドンを40mgおよび80mg含有する錠剤を試作した。

試作した製剤を(d)および(e)に示す条件で溶出試験を実施し、溶出プロファイルの類似性を評価した。なお、比較例1、2の試作については試験8にて示した。

結果は、表4、5に示した。なお、(d)については経時的な溶出率についても図2、3で示した。

10

【 0 0 3 2 】

(a) 造粒末の処方

【 0 0 3 3 】

【 表 1 】

単位：mg

成分	実施例番号			比較例番号	
	1	2	3	1	2
ルラシドン	80	40	20	40	80
マンニトール	144	72	36	188	148
部分アルファ化デンプン	80	40	20	—	—
クロスカルメロースナトリウム	4	2	1	16	16
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8	4	2	10	10

20

【 0 0 3 4 】

(b) 打錠用顆粒/裸錠の処方

【 0 0 3 5 】

【 表 2 】

単位：mg

成分	実施例番号			比較例番号	
	1	1	1	1	2
上記(a)の顆粒	316	158	79	254	254
乳糖	—	—	—	62	62
ステアリン酸マグネシム	4	2	1	4	4

30

【 0 0 3 6 】

(c) FC錠の処方

【 0 0 3 7 】

40

【表 3】

単位：mg

成分	実施例番号			比較例番号	
	1	2	3	1	2
上記(b)の裸錠	3 2 0	1 6 0	8 0	3 2 0	3 2 0
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	3 . 2 5	1 . 9 5	1 . 3	2 . 6	2 . 6
酸化チタン	1	0 . 6	0 . 4	0 . 8	0 . 8
ポリエチレングリ コール6000	0 . 7 5	0 . 4 5	0 . 3	0 . 6	0 . 6
カルナバロウ	0 . 0 1	0 . 0 0 6	0 . 0 0 4	0 . 0 1	0 . 0 1

10

【0038】

(d) 1ベッセル当りルラシドンが80mgとなる系での溶出試験

1ベッセル当りルラシドンが80mgとなる系でルラシドンを80mg、40mgおよび20mgを含有する各フィルムコート錠の溶出試験を実施し、それぞれの溶出プロファイルの類似性をf2値により評価した。

【0039】

表4から明らかのように、実施例2,3のf2値は実施例1に対する類似性を示したが、比較例2のf2値は比較例1に対する類似性を示さなかった。即ち、表4,図3から明らかのように、実施例1乃至3は溶出プロファイルの類似性を示すf2値が50 f2 100の範囲となり、含量の異なる製剤においても、錠剤の含量(力価)に依存することなく溶出プロファイルの類似性を示す製剤が得られた。一方、表4,図2から明らかのように、詳細を試験8に記載したが、特許文献2開示処方と比較例2は比較例1からなる製剤2錠の溶出よりも明らかに遅く、溶出プロファイルの類似性は示さなかった。

20

【0040】

【表 4】

類似因子	実施例番号			比較例番号	
	1	2	3	1	2
f2	—	88	97	—	37

30

【0041】

(e) 1ベッセル当りルラシドンが40mgとなる系での溶出試験

1ベッセル当りルラシドンが40mgとなる系でルラシドンを40mgおよび20mgを含有する各フィルムコート錠の溶出試験を実施し、それぞれの溶出プロファイルの類似性を同様にf2値を用いて評価した。

【0042】

表5から明らかのように、実施例3,比較例1のf2値は実施例2に対する類似性を示した。即ち、1ベッセル当りルラシドンが40mgである系においても、f2値は50 f2 100の範囲となり、錠剤の含量(力価)に依存することなく溶出プロファイルの類似性が示された。

40

【0043】

【表 5】

類似因子	実施例番号		比較例番号
	2	3	1
f 2	—	8 8	9 7

【 0 0 4 4 】

< 試験 2 >

実施例 1 および 4 で、水溶性賦形剤と水溶性高分子結合剤および部分アルファ化デンプンから成る医薬品組成物を含む製剤を調製した。また、比較例 3, 4 および 5 で、水溶性賦形剤と水溶性高分子結合剤およびアルファ化していないデンプンであるコーンスターチから成る医薬品組成物を含む製剤を調製した。各製剤の溶出試験を実施し、溶出プロファイルの類似性を f 2 値により評価した。結果は、表 9 に示した。

(a) 造粒末の処方

【 0 0 4 5 】

【表 6】

単位：m g

成分	実施例番号		比較例番号		
	1	4	3	4	5
ルラシドン	8 0	8 0	8 0	8 0	8 0
マンニトール	1 4 4	1 7 6	1 0 8	1 0 8	—
乳糖	—	—	—	—	1 0 8
部分アルファ化デンプン	8 0	4 0	—	—	—
コーンスターチ	—	—	4 0	4 0	4 0
クロスカルメロースナトリウム	4	8	1 6	1 6	1 6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8	1 2	1 0	1 0	1 0

【 0 0 4 6 】

(b) 打錠用顆粒/裸錠の処方

【 0 0 4 7 】

【表 7】

単位：m g

成分	実施例番号		比較例番号		
	1	4	3	4	5
上記 (a) の顆粒	3 1 6	3 1 6	2 5 4	2 5 4	2 5 4
マンニトール	—	—	6 2	—	—
ステアリン酸マグネシム	4	4	4	4	4

【 0 0 4 8 】

(c) F C 錠の処方

【 0 0 4 9 】

【表 8】

単位：mg

成分	実施例番号		比較例番号		
	1	4	3	4	5
上記(b)の裸錠	320	320	320	258	258
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.25	—	2.6	2.6	2.6
酸化チタン	1	—	0.8	0.8	0.8
ポリエチレングリコール6000	0.75	—	0.6	0.6	0.6

10

【0050】

(d) 溶出試験

表9から明らかのように、実施例4は実施例1に対する類似性を示したが、比較例3、4、5のf2値は実施例1に対して類似性を示さなかった。即ち、比較例3、4および5のコーンスターチを含む製剤は、実施例1および4の部分アルファ化デンプンを含む製剤と比較して、溶出プロファイルが異なり、溶出の遅い製剤であった。

【0051】

【表 9】

類似因子	実施例番号		比較例番号		
	1	4	3	4	5
f2	—	67	44	29	26

20

【0052】

< 試験 3 >

実施例4、5、6、7で、部分アルファ化デンプンの配合量の溶出性に及ぼす影響を評価した。結果は表13に示した。

(a) 造粒末の処方

【0053】

【表 10】

単位：mg

成分	実施例番号				
	1	4	5	6	7
ルラシドン	80	80	80	80	80
マンニトール	144	176	116	136	156
部分アルファ化デンプン	80	40	100	80	60
クロスカルメロースナトリウム	4	8	8	8	8
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8	12	12	12	12

40

【0054】

(b) 打錠用顆粒/裸錠の処方

【0055】

【表 1 1】

単位：m g

成分	実施例番号				
	1	4	5	6	7
上記 (a) の顆粒	3 1 6	3 1 6	3 1 6	3 1 6	3 1 6
ステアリン酸マグネシム	4	4	4	4	4

【 0 0 5 6 】

(c) F C 錠の処方

10

【 0 0 5 7 】

【表 1 2】

単位：m g

成分	実施例番号				
	1	4	5	6	7
上記 (b) の裸錠	3 2 0	3 2 0	3 2 0	3 2 0	3 2 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 2 5	—	—	—	—
酸化チタン	1	—	—	—	—
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	0 . 7 5	—	—	—	—
カルナバロウ	0 . 0 1	—	—	—	—

20

【 0 0 5 8 】

(d) 溶出試験

表 1 3 から明らかなように、実施例 4、5、6、7 の f 2 値は実施例 1 に対する類似性を示した。即ち、部分アルファ化デンプンを製剤組成中の 1 0 %wt/wt 以上含有する医薬品組成物から成る製剤は、速溶解性を示し、かつ、類似の溶出プロファイルを示した。

【 0 0 5 9 】

【表 1 3】

30

類似因子	実施例番号				
	1	4	5	6	7
f 2	—	6 7	6 0	6 2	8 1

【 0 0 6 0 】

< 試験 4 >

比較例 6 で、水溶性賦形剤と部分アルファ化デンプンを含むが、水溶性高分子結合剤を含まない錠剤の製剤化を試みたが、打錠工程において、キャッピングとスティッキングが発生し打錠できず、類似の溶出プロファイルを得どころか錠剤すら得られなかった。実施例 8、9、10 および 11 で、水溶性賦形剤および部分アルファ化デンプンと水溶性高分子結合剤の配合量の異なる医薬品組成物を含む製剤を調製した。結果は、表 1 7 に示した。

40

(a) 造粒末の処方

【 0 0 6 1 】

【表 1 4】

単位：m g

成分	実施例番号					比較例番号
	1	8	9	10	11	6
ルラシドン	80	80	80	80	80	80
マンニトール	144	136	138	140	142	148
部分アルファ化デンプン	80	80	80	80	80	80
クロスカルメロース	4	8	8	8	8	8
ナトリウム						
ヒドロキシプロピル	8	12	10	8	6	—
メチルセルロース						

10

【0062】

(b) 打錠用顆粒/裸錠の処方

【0063】

【表 1 5】

単位：m g

成分	実施例番号					比較例番号
	1	8	9	10	11	6
上記(a)の顆粒	316	316	316	316	316	316
ステアリン酸マグネシム	4	4	4	4	4	4

20

【0064】

(c) F C 錠の処方

【0065】

【表 1 6】

単位：
m g

成分	実施例番号					比較例番号
	1	8	9	10	11	6
上記(b)の裸錠	320	320	320	320	320	320
ヒドロキシプロピル	3.25	—	—	—	—	—
メチルセルロース						
酸化チタン	1	—	—	—	—	—
ポリエチレングリコール	0.75	—	—	—	—	—
6000						
カルナバロウ	0.01	—	—	—	—	—

30

【0066】

(d) 溶出試験

表 1 7 から明らかのように、実施例 8 , 9 , 10 , 11 の f 2 値は実施例 1 に対する類似性を示した。即ち、水溶性高分子結合剤を 1 . 8 %wt/wt から 3 . 8 %wt/wt の範囲において含有する医薬品組成物から成る製剤は、速溶解性を示し、かつ、類似の溶出プロファイルを示した。

40

【0067】

【表 1 7】

類似因子	実施例番号				
	1	8	9	10	11
f 2	—	77	81	73	73

50

【 0 0 6 8 】

< 試験 5 >

実施例 1 2 で、水溶性賦形剤として乳糖を用い、水溶性高分子結合剤および部分アルファ化デンプンから成る医薬品組成物を含む製剤を調製した。結果は、表 2 1 に示した。

(a) 造粒末の処方

【 0 0 6 9 】

【 表 1 8 】

単位：m g

成分	実施例番号		
	1	6	1 2
ルラシドン	8 0	8 0	8 0
マンニトール	1 4 4	1 3 6	—
乳糖	—	—	1 3 6
部分アルファ化デンプン	8 0	8 0	8 0
クロスカルメロースナトリウム	4	8	8
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8	1 2	1 2

10

【 0 0 7 0 】

(b) 打錠用顆粒/裸錠の処方

【 0 0 7 1 】

【 表 1 9 】

単位：m g

成分	実施例番号		
	1	6	1 2
上記 (a) の顆粒	3 1 6	3 1 6	3 1 6
ステアリン酸マグネシム	4	4	4

20

【 0 0 7 2 】

(c) F C 錠の処方

【 0 0 7 3 】

【 表 2 0 】

単位：m g

成分	実施例番号		
	1	6	1 2
上記 (b) の裸錠	3 2 0	3 2 0	3 2 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 2 5	—	—
酸化チタン	1	—	—
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	0 . 7 5	—	—
カルナバロウ	0 . 0 1	—	—

30

40

【 0 0 7 4 】

(d) 溶出試験

表 2 1 から明らかなように、実施例 6 および 1 2 の f 2 値は実施例 1 に対する類似性を示した。即ち、水溶性賦形剤としてマンニトールおよび乳糖にて速溶解性を示し、かつ、類似の溶出プロファイルを示した。

【 0 0 7 5 】

【表 2 1】

類似因子	実施例番号		
	1	6	1 2
f 2	—	6 2	6 6

【 0 0 7 6 】

< 試験 6 >

実施例 4 , 1 3 , 1 4 および 1 5 で、粒度分布の異なるルラシドン原末を用いて、水溶性賦形剤と水溶性高分子結合剤および部分アルファ化デンプンから成る特定の医薬品組成物を含む製剤を調製した。結果は、表 2 5 に示した。

(a) ルラシドン原末の粒度分布

D50 % (5 0 % 粒子径) とは体積基準により算出される積算分布が 5 0 % となるポイントでの粒子径を示し、D90 % (9 0 % 粒子径) とは、体積基準により算出される積算分布が 9 0 % (ふるい下) とするポイントでの粒子径を表す。

【 0 0 7 7 】

【表 2 2】

単位 : m g

粒度分布		実施例番号			
		4	1 3	1 4	1 5
粒子径	D 1 0 %	0 . 5	0 . 9	1 . 0	1 . 5
	D 5 0 %	1 . 6	5 . 9	7 . 6	1 3 . 9
	D 9 0 %	4 . 7	1 7 . 5	2 6 . 9	5 8 . 3

【 0 0 7 8 】

(b) 打錠用顆粒 / 裸錠の処方

【 0 0 7 9 】

【表 2 3】

単位 : m g

成分	実施例番号			
	4	1 3	1 4	1 5
ルラシドン	8 0	8 0	8 0	8 0
マンニトール	1 7 6	1 4 4	1 4 4	1 4 4
部分アルファ化デンプン	4 0	8 0	8 0	8 0
クロスカルメロースナトリウム	8	4	4	4
ヒドロキシプロピル	1 2	8	8	8
メチルセルロース				
ステアリン酸マグネシウム	4	4	4	4

【 0 0 8 0 】

(c) F C 錠の処方

【 0 0 8 1 】

10

20

30

40

【表 2 4】

単位：mg

成分	実施例番号			
	4	1 3	1 4	1 5
上記(b)の裸錠	3 2 0	3 2 0	3 2 0	3 2 0
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	—	3 . 2 5	3 . 2 5	3 . 2 5
酸化チタン	—	1	1	1
ポリエチレングリコール 6 0 0 0	—	0 . 7 5	0 . 7 5	0 . 7 5
カルナバロウ	—	0 . 0 1	0 . 0 1	0 . 0 1

10

【 0 0 8 2 】

(d) 溶出試験

表 2 5 から明らかなように、実施例 1 3 , 1 4、1 5 の f 2 値は実施例 4 に対する類似性を示した。即ち、5 0 % 粒子径が 1 ~ 8 μ m の範囲、9 0 % 粒子径が 2 7 μ m 以下の粒度分布のルラシドン原末を用いて調製した製剤で類似の溶出プロファイルが得られることを見出した。

【 0 0 8 3 】

20

【表 2 5】

類似因子	実施例番号			
	4	1 3	1 4	1 5
f 2	—	5 6	5 6	4 6

【 0 0 8 4 】

< 試験 7 >

特許文献 2 の開示技術を用いて 1 錠中のルラシドンの含有量が 1 0 m g と 4 0 m g となる製剤を試作し、開示文献 2 の通り、1 錠中のルラシドン含量が 1 0 m g から 4 0 m g までは同等の溶出挙動を示す経口製剤を提供できるかどうか検証した。結果は、図 1 に示した。

30

【 0 0 8 5 】

図 1 から明らかなように、特許文献 2 の開示技術により得られるルラシドンを異なる含有量を有する製剤の溶出プロファイルは、f 2 の値から明らかなように、1 錠中にルラシドンを 1 0 m g 含有する錠剤と 4 0 m g 含有する製剤は、特許文献 2 のとおり同等の溶出挙動を示す経口製剤を提供できた。

(a) 顆粒の処方

【 0 0 8 6 】

【表 2 6】

単位：mg

成分	1 0 m g 錠	4 0 m g 錠
ルラシドン	1 0	4 0
マンニトール	4 7	1 8 8
クロスカルメロースナトリウム	4	1 6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 . 5	1 0

40

(b) 裸錠の処方

【 0 0 8 7 】

【表 2 7】

c

単位：m g

成分	1 0 m g 錠	4 0 m g 錠
(a) の顆粒	6 3 . 5	2 5 4
乳糖	1 5 . 5	6 2
ステアリン酸マグネシウム	1	4

(c) F C 錠の処方

【 0 0 8 8 】

10

【表 2 8】

単位：m g

成分	1 0 m g 錠	4 0 m g 錠
上記(b)の裸錠	8 0	3 2 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 . 3	2 . 6
酸化チタン	0 . 4	0 . 8
ポリエチレングリコール6 0 0 0	0 . 3	0 . 6
カルナバロウ	0 . 0 0 6	0 . 0 1

【 0 0 8 9 】

20

< 試験 8 >

特許文献 2 の開示技術では 1 錠中にルラシドンを 4 0 m g まで含有する製剤では同等の溶出挙動を示す経口製剤を提供できることを確認できた。ここでは、特許文献 2 の開示技術を用いて、部分アルファ化デンプンを含まない 1 錠中のルラシドン含有量が 8 0 m g となる製剤を試作した。錠剤の大型化は患者への負担を大きくするため、4 0 m g 錠と同じ錠剤重量となるように、有効成分の含有率を 2 倍にすることにより製した。比較例 1 および 2 の結果は表 4 および図 2 に示した。

【 0 0 9 0 】

表 4 および図 2 から明らかなように、特許文献 2 の開示技術では、f 2 の値から明らかなように、ルラシドンの含有率を 2 倍にしたアルファ化デンプンを含まない 8 0 m g 錠では 4 0 m g 錠 2 錠と同等の溶出性を示すことはできなかった。

30

(a) 顆粒の処方

【 0 0 9 1 】

【表 2 9】

単位：m g

成分	4 0 m g 錠	8 0 m g 錠
ルラシドン	4 0	8 0
マンニトール	1 8 8	1 4 8
クロスカルメロースナトリウム	1 6	1 6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 0	1 0

40

(b) 裸錠の処方

【 0 0 9 2 】

【表 3 0】

単位：m g

成分	4 0 m g 錠	8 0 m g 錠
(a) の顆粒	2 5 4	2 5 4
乳糖	6 2	6 2
ステアリン酸マグネシウム	4	4

(c) F C 錠の処方

【 0 0 9 3 】

10

【表 3 1】

単位：m g

成分	4 0 m g 錠	8 0 m g 錠
上記(b)の裸錠	3 2 0	3 2 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 . 6	2 . 6
酸化チタン	0 . 8	0 . 8
ポリエチレングリコール6 0 0 0	0 . 6	0 . 6
カルナバロウ	0 . 0 1	0 . 0 1

【 0 0 9 4 】

20

< 試験 9 >

試験 1 の実施例 1 ~ 3 にて試作した含量の異なる 3 種類の製剤の溶出性を評価した。結果は、図 3 に示した。

図 3 から明らかなように、本発明により 1 錠中にルラシドンを 2 0 m g から 8 0 m g を含有する製剤においても、錠剤の含量（力価）に依存しない同等の溶出性が確認された。

(a) 造粒末の処方

【 0 0 9 5 】

【表 3 2】

単位：m g

成分	8 0 m g 錠	4 0 m g 錠	2 0 m g 錠
ルラシドン	8 0	4 0	2 0
マンニトール	1 4 4	7 2	3 6
部分アルファ化 デンプン	8 0	4 0	2 0
クロスカルメロース	4	2	1
ナトリウム ヒドロキシプロピル メチルセルロース	8	4	2

30

(b) 打錠用顆粒/裸錠の処方

【 0 0 9 6 】

40

【表 3 3】

単位：m g

成分	8 0 m g 錠	4 0 m g 錠	2 0 m g 錠
上記 (a) の顆粒	3 1 6	1 5 8	7 9
乳糖	—	—	—
ステアリン酸マグネシウム	4	2	1

50

(c) F C錠の処方

【0097】

【表34】

単位：mg

成分	80mg錠	40mg錠	20mg錠
上記(b)の裸錠	320	160	80
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.25	1.95	1.3
酸化チタン	1	0.6	0.4
ポリエチレングリコール6000	0.75	0.45	0.3
カルナバロウ	0.01	0.006	0.004

10

【0098】

<試験10>

本願発明の開示技術並びに特許文献2の開示技術を用いて、錠剤重量がそれぞれ等しいルラシドン 120mg錠を作製し、両製剤の溶出挙動を評価した。

(a)実験方法

本願発明の製造方法ならびに特許文献2の製造方法2(以下に記載)に基づいてルラシドン 120mg錠製剤を試作した(表35)。これら試作した製剤について本願明細書実施例の

20

C.品質評価(1)溶出試験に記載の条件を一部変更して溶出試験を実施した。

溶出試験は、試験溶液である希釈マックイルベイン緩衝液のpHをpH4.0からpH3.8に変更して実施した。

【0099】

(b)本願発明の製造方法

ルラシドン 8000g、D-マンニトール 14200g、部分化デンプン 8000g、クロスカルメロースナトリウム 400gを、流動層造粒機(フローコーター FLF-30/フロイント産業)に仕込み、あらかじめ調製しておいた5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を散布しながら、吸気温度80、吸気風量7m³/min、スプレー液速度200mL/min、アトマイズエア流量200L/minという条件で造粒した。得られた造粒物を造粒機内で、乾燥温度80

30

、乾燥時間10分という条件で乾燥し、乾燥減量値が2%以内となっていることをハロゲン水分計で確認した。得られた造粒物は整粒機(フィオーレF-0型)を用いて整粒した。次に得られた整粒物18000gとステアリン酸マグネシウム 228gを、混合機(コンテナサイズ110L)を用いて回転数20rpm、混合時間5分という条件で混合した。最後に得られたこの混合物を、打錠機(HT-AP12SS-II/畑鉄工所)を用いて打錠圧12.5kNで打錠してルラシドン 120mg錠裸錠を作製した。

【0100】

(c)特許文献2の製造方法2

ルラシドン 160g、D-マンニトール 296g、クロスカルメロースナトリウム 32gを、流動層造粒機(マルチプレックスMP-01/パウレック)に仕込み、あらかじめ調製しておいた5

40

%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を散布しながら、給気温度60、造粒時間45分という条件で造粒した。得られた造粒物を造粒機内で、乾燥温度80、乾燥時間5分という条件で乾燥し、乾燥減量値が1%以内となっていることをハロゲン水分計で確認した。次に得られた造粒物254gと乳糖62gを、混合機(筒井理化学器械)を用いて回転数40rpm、混合時間30分という条件で混合した。その後、得られた混合物316gとステアリン酸マグネシウム 4gを、混合機(筒井理化学器械)を用いて回転数40rpm、混合時間5分という条件で混合した。最後に得られたこの混合物を、打錠機(HT-AP12SS-II/畑鉄工所)を用いて打錠圧12.5kNで打錠してルラシドン 120mg錠裸錠を作製した。

【0101】

(d)実験結果

50

試作した製剤の組成と溶出試験の結果を以下に示す。

【 0 1 0 2 】

【表 3 5】

錠剤の組成

処方	034-15-120-1000	RP-03323-120-1000
	(本出願の開示技術)	(特許文献2の開示技術)
ルラシドン	1 2 0	1 2 0
マンニトール	2 1 3	2 2 2
部分 α 化デンプン	1 2 0	—
クロスカルメロースナトリウム	6	2 4
タブレットース70	—	9 3
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 5	1 5
ステアリン酸マグネシウム	6	6
合計	4 8 0	4 8 0
溶出挙動		
時間 (分)	溶出率 (%)	
10	8 3	5 4
15	9 1	6 6
30	9 5	8 0
45	9 6	8 4
f2値	—	3 7

この結果、特許文献2の開示技術を基に試作したルラシドン 120mg錠と比較して、本出願の開示技術を基に試作したルラシドン 120mg錠が速溶解性を示すことが確認された。

【 0 1 0 3 】

< 試験 1 1 >

本願発明の原薬含量の適用範囲について、製剤の溶出挙動を基に評価した。

(a) 実験方法

本願発明の製造方法に基づいてルラシドン 80mg錠を試作した(表 3 6)。これら試作した製剤について本願明細書実施例のC.品質評価(1)溶出試験に記載の条件で溶出試験を実施した。

【 0 1 0 4 】

(b) 製造方法

ルラシドン、D-マンニトール、部分 α 化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを、流動層造粒機(マルチプレックスMP-01/パウレック)に仕込み、あらかじめ調製しておいた5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を散布しながら、給気温度60℃、造粒時間45分あるいは60分という条件で造粒した。得られた造粒物を造粒機内で、乾燥温度80℃、乾燥時間5分という条件で乾燥し、乾燥減量値が2%以内となっていることをハロゲン水分計で確認した。次に得られた造粒物とステアリン酸マグネシウムを、混合機(筒井理化学器械)を用いて回転数40rpm、混合時間5分という条件で混合した。最後に得られたこの混合物を、打錠機(HT-AP12SS-II/畑鉄工所)を用いて打錠圧10kNで打錠してルラシドン 80mg錠裸錠を作製した。

【 0 1 0 5 】

(c) 実験結果

試作した製剤の組成と溶出試験の結果を以下に示した。

【 0 1 0 6 】

【 表 3 6 】

処方	034-15-80- 1000	RP-03320	RP-03321	RP-03322
ルラシドン	80	80	80	80
マンニトール	142	104	67	30
部分 α 化デンプン	80	80	80	80
クロスカルメロースナトリウム	4	4	4	4
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	10	8	6	4
ステアリン酸マグネシウム	4	4	3	2
合計	320	280	240	200
溶出挙動				
時間 (分)	溶出率 (%)			
10	85	73	71	68
15	89	80	80	81
30	93	88	88	89
45	94	90	91	91
f 2 値	—	60	60	63

10

20

この結果、ルラシドンの製剤中の含有量としては25～40%の範囲で類似の溶出プロファイルを示す製剤組成であることが確認できた。

【 0 1 0 7 】

< 試験 1 2 >

本願発明の水溶性高分子結合剤について、製剤の溶出挙動を評価した。

(a) 実験方法

本願発明の製造方法に基づいてルラシドン 80mg錠を試作した(表37)。これら試作した製剤について本願明細書実施例のC.品質評価(1)溶出試験に記載の条件で溶出試験を実施した。

30

【 0 1 0 8 】

(b) 製造方法

ルラシドン 160 g、D-マンニトール 284 g、部分 α 化デンプン160 g、クロスカルメロースナトリウム 8 gを、流動層造粒機(マルチプレックスMP-01/パウレック)に仕込み、あらかじめ調製しておいた5%水溶性高分子結合剤溶液を散布しながら、給気温度60、造粒時間45分という条件で造粒した。得られた造粒物を造粒機内で、乾燥温度80、乾燥時間5分という条件で乾燥し、乾燥減量値が2%以内となっていることをハロゲン水分計で確認した。次に得られた造粒物とステアリン酸マグネシウムを、混合機(筒井理化学器械)を用いて回転数40rpm、混合時間5分という条件で混合した。最後に得られたこの混合物を、打錠機(HT-AP12SS-III/畑鉄工所)を用いて打錠圧10kNで打錠してルラシドン 80mg錠裸錠を作製した。

40

【 0 1 0 9 】

(c) 実験結果

試作した製剤の組成と溶出試験の結果を以下に示す。

【 0 1 1 0 】

【表 3 7】

錠剤の組成

処方	034-15-80 -1000	RP-03326	RP-03327	RP-03328
ルラシドン	80	80	80	80
マンニトール	142	142	142	142
部分α化デンプン	80	80	80	80
クロスカルメロー スナトリウム	4	4	4	4
ヒドロキシプロピル メチルセルロース	10	—	—	—
ポリビニルアルコール	—	10	—	—
ポリビニルピロリドン	—	—	10	—
ヒドロキシプロピル セルロース	—	—	—	10
ステアリン酸	4	4	4	4
マグネシウム	4	4	4	4
合計	320	320	320	320
溶出挙動				
時間 (分)	溶出率 (%)			
10	83	59	78	80
15	91	76	82	87
30	95	94	88	91
45	96	96	90	92
f 2 値	—	53	56	69

この結果、水溶性高分子結合剤にポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースを用いた製剤においても、本明細書P.6「C. 品質評価(2) 溶出プロファイルの類似性」の基準を満たす製剤(類似の溶出プロファイル)となることを確認した。

【0111】

< 試験 13 >

本願発明の開示技術を用いて作製したルラシドン 20、40、80、120 mg錠FC錠の溶出挙動を評価した。

(a) 実験方法

本願発明の製造方法に基づいてルラシドン 20、40、80、120 mg錠FC錠を試作した(表 38)。

【0112】

(b) 製造方法

ルラシドン 8000g、D-マンニトール 14200g、部分α化デンプン 8000g、クロスカルメロースナトリウム 400gを、流動層造粒機(フローコーター FLF-30/フロイント産業)に仕込み、あらかじめ調製しておいた5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を散布しながら、吸気温度80℃、吸気風量 7 m³/min、スプレー液速度200 mL/min、アトマイズエア流量 200 L/minという条件で造粒した。スプレー終了後、乾燥温度80℃、乾燥時間10分という条件で乾燥し、乾燥減量値が2%以内となっていることをハロゲン水分計で確認した。得られた造粒末は整粒機(フィオーレF-0型/徳寿工作所)を用いて整粒した。

次に得られた整粒末18000gとステアリン酸マグネシウム 228gを、混合機（コンテナーサイズ110 L / 古河アルテック）を用いて回転数20rpm、混合時間5分という条件で混合した。得られたこの混合末を、打錠機（ルラシドン 20、40、80錠裸錠についてはCLEANPRESS Correct 12HUK / 菊水製作所、ルラシドン 120mg錠裸錠についてはHT-AP12SS-II / 畑鉄工所）を用いて打錠圧約10kNで打錠してルラシドン 20、40、80、120mg錠裸錠を作製した。次に、給気温度80、風量0.6m³/min、パン回転数25rpm、スプレー圧0.15MPa、液速5g/minという条件で裸錠をコーティングしてルラシドン 20、40、80、120mg錠FC錠を得た。

【0113】

(c) 溶出試験

日本薬局方溶出試験法第2法に従い、試作した製剤の溶出試験を実施した。以下に測定条件を示す。

試験溶液：希釈マックイルベイン緩衝液(diluted McIlvaine buffer、pH 3.8および4.0)

パドル回転数：50rpm

試験液：900ml

【0114】

(d) 実験結果

試作した製剤の組成と溶出試験の結果を以下に示した。

【0115】

【表38】

錠剤の組成

品名	ルラシドン 20mg 錠	ルラシドン 40mg 錠	ルラシドン 80mg 錠	ルラシドン 120mg 錠	
	FC 錠	FC 錠	FC 錠	FC 錠	
Lot No.	034-15-20	034-15-40	034-15-80	034-15-120	
処方	ルラシドン	20mg	40mg	80mg	120mg
	マンニトール	35.5mg	71mg	142mg	216mg
	部分α化デンプン	20mg	40mg	80mg	120mg
	クロスカルメ	1mg	2mg	4mg	6mg
	ロースナトリウム				
	ヒドロキシプロピル	2.5mg	5mg	10mg	15mg
	メチルセルロース				
	ステアリン酸	1mg	2mg	4mg	6mg
	マグネシウム				
	小計	80mg	160mg	320mg	480mg
合計	ヒドロキシプロピル	1.001mg	1.690mg	2.730mg	1.100mg
	メチルセルロース				
	酸化チタン	0.308mg	0.520mg	0.840mg	0.825mg
	マクロゴール 6000	0.231mg	0.390mg	0.630mg	5.500mg
	カルナウバロウ	0.01mg	0.01mg	0.01mg	0.01mg
合計	81.55mg	162.61mg	324.21mg	485.51mg	
溶出挙動					
時間 (分)	溶出率 (%)				
10	80	77	77	77	
15	91	90	88	92	
30	100	98	93	96	
45	101	100	94	97	
試験液の pH	4.0	4.0	4.0	3.8	

10

20

30

40

50

この結果、本出願の開示技術を基に試作したルラシドン 20,40,80,120mg錠FC錠が速溶解性を示すことが確認された。

【0116】

<試験13>

40 mg錠FC錠1錠 / 20 mg錠FC錠2錠、80 mg錠FC錠1錠 / 40 mg錠FC錠2錠 / 20 mg錠FC錠4錠、120 mg錠FC錠1錠 / 40 mg錠FC錠3錠 / 20 mg錠FC錠6錠の溶出挙動の類似性を評価した。

(a)実験方法

製造方法、試験方法は、「試験12の溶出挙動」と同様なので省略した。

【0117】

(b)実験結果

試作した製剤の溶出挙動とその類似性を以下に示した。

【0118】

【表39】

錠剤	40mg錠		20mg錠			80mg錠			40mg錠			20mg錠			
	1錠	2錠	1錠	2錠	4錠	1錠	3錠	6錠	1錠	3錠	6錠	1錠	3錠	6錠	
錠剤数	溶出率(%)		溶出率(%)			溶出率(%)			溶出率(%)			溶出率(%)			
時間	10	77	79	77	78	75	77	90	83	77	90	83	77	90	83
(分)	15	90	90	88	86	84	92	94	90	92	94	90	96	97	94
	30	98	98	93	91	90	96	97	94	96	97	94	97	98	95
	45	100	100	94	93	92	97	98	95	97	98	95	97	98	95
f2値	-	-	100	-	85	74	-	88	83	-	88	83	-	88	83

この結果、すべての製剤において本明細書P.6「C. 品質評価(2)溶出プロファイルの類似性」の基準を満たすことが確認された。

【産業上の利用可能性】

【0119】

本発明によりN-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-(2R,3R)-2,3-テトラメチレン-ブチル]-(1'R,2'S,3'R,4'S)-2,3-ピシクロ[2,2,1]ヘプタンジカルボキシイミド・塩酸塩(ルラシドン)を有効成分とする崩壊性が良好な経口製剤において、有効成分の含量が変動しても、同等の溶出挙動を示す経口投与用製剤を提供することが可能となった。

【図面の簡単な説明】

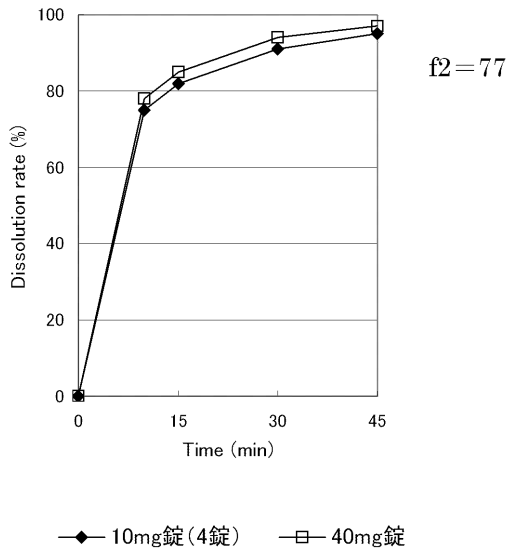
【0120】

【図1】図1はルラシドンを異なる含有量を有する製剤の溶出プロファイルの比較を示したものである。特許文献2の開示技術を用いて試作した1錠中のルラシドンの含有量が10mg(4錠)と40mg(1錠)の製剤について溶出プロファイルを測定した。

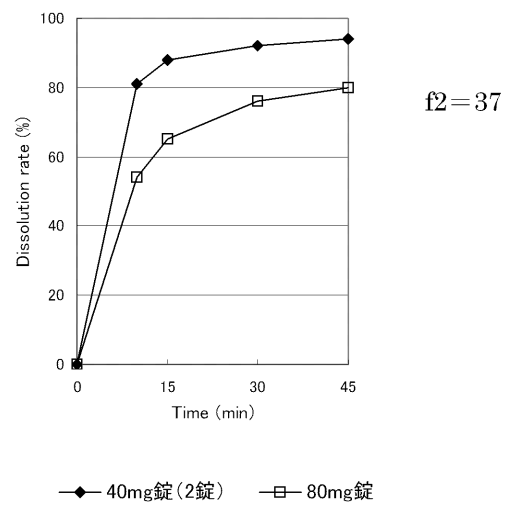
【図2】図2は、ルラシドンを異なる含有量を有する製剤の溶出プロファイルの比較を示したものである。特許文献2の開示技術を用いて試作した1錠中のルラシドンの含有量が40mg(2錠)と80mg(1錠)の製剤について溶出プロファイルを測定した。

【図3】図3は、ルラシドンを異なる含有量を有する製剤の溶出プロファイルの比較を示したものである。本発明の技術を用いて試作した1錠中のルラシドンの含有量が20mg(4錠)、40mg(2錠)と80mg(1錠)の製剤について溶出プロファイルを測定した。

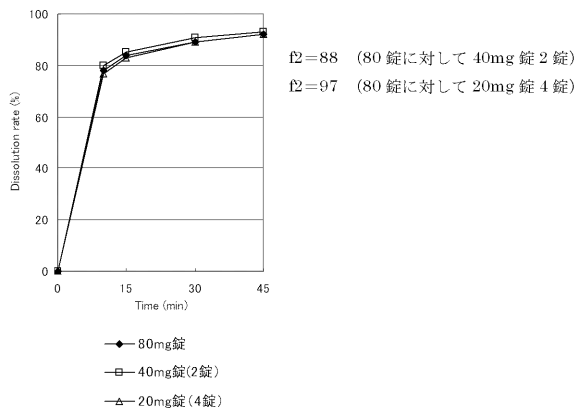
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2006/310571
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/496 (2006.01), A61K9/20 (2006.01), A61K47/10 (2006.01), A61K47/26 (2006.01), A61K47/38 (2006.01), C07D417/12 (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) A61K9/20, A61K31/496, A61K47/10, A61K47/26, A61K47/38, C07D417/12 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) REGISTRY (STN), CA (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/024166 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 28 March, 2002 (28.03.02), Full text; particularly, examples & AU 200186237 A & EP 1327440 A1 & US 2004/0028741 A1	1-24
A	WO 2004/078173 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 16 September, 2004 (16.09.04), Full text; particularly, Claim 3; example 7; Fig. 1 & TW 200423972 A	1-24
A	JP 08-325146 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 December, 1996 (10.12.96), Full text (Family: none)	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 07 August, 2006 (07.08.06)		Date of mailing of the international search report 15 August, 2006 (15.08.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2006/310571									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/496 (2006.01), A61K9/20 (2006.01), A61K47/10 (2006.01), A61K47/26 (2006.01), A61K47/38 (2006.01), C07D417/12 (2006.01)											
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. A61K 9/20, A61K 31/496, A61K 47/10, A61K 47/26, A61K 47/38, C07D 417/12											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <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										
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), CA (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
A	WO 2002/024166 A1 (住友製薬株式会社) 2002.03.28, 全文、特に、実施例参照 & AU 200186237 A & EP 1327440 A1 & US 2004/0028741 A1	1-24									
A	WO 2004/078173 A1 (塩野義製薬株式会社) 2004.09.16, 全文、特に、請求項3、実施例7、図1参照 & TW 200423972 A	1-24									
☞ 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者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 07.08.2006		国際調査報告の発送日 15.08.2006									
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) 八原 由美子	4C 3755								
		電話番号 03-3581-1101 内線	3452								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2006/310571
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 08-325146 A (協和醗酵工業株式会社) 1996. 12. 10, 全文参照, (ファミリーなし)	1-24

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/16		
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18		

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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

Fターム(参考) 4C086 AA10 BC80 GA07 GA10 GA12 MA03 MA05 MA35 MA52 NA02
NA03 ZA18

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。