(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 10 月 6 日(06.10.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/122523 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/426 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 13/00* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 13/10* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/057544

(22) 国際出願日: 2011 年 3 月 28 日(28.03.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
61/318,548 2010 年 3 月 29 日(29.03.2010) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (**Astellas Pharma Inc.**) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): ▲高▼石 勇希 (**TAKAISHI Yuuki**) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 中村 聡一郎 (**NAKAMURA Soichiro**) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目３番１１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 憲一, 外(**MORITA Kenichi** et al.); 〒1730004 東京都板橋区板橋二丁目６７番８号 板橋中央ビル５階 Tokyo (JP).

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

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

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2011/122523 A1

(54) **Title**: CONTROLLED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称 : 放出制御医薬組成物

(57) **Abstract**: Disclosed is a controlled release pharmaceutical composition that includes (R)-2-(2-aminothiazole-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl}acetanilide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a sustained release pharmaceutical composition carrier, wherein the drug dissolution rate 30 minutes after the initiation of a dissolution test is less than 85%.

(57) 要約: （Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４'－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、及び、徐放性医薬組成物用担体を含有し、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率が８５％未満である、放出制御医薬組成物を開示する。

明　細　書

発明の名称 ： 放出制御医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分と配合成分を組み合わせ、有効成分の放出速度を制御することにより、通常錠で見られた食餌の影響の低減した放出制御医薬組成物に関する。

詳細には、本発明は、（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾ―ル－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、および、徐放性医薬組成物用担体を含有する医薬組成物において、有効成分の放出速度を制御することにより、食餌摂取による血中薬物濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣ）や最大血中薬物濃度（Ｃｍａｘ）の変動を低減した放出制御医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] （Ｒ）－２－（２－アミノチアゾ―ル－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドは、アステラス製薬により創製され、インスリン分泌促進作用とインスリン感受性増強作用を併せ持ち、さらに選択的β３受容体刺激作用に基づく抗肥満作用及び抗高脂血症作用を有し、糖尿病の治療に有用な化合物であることが報告されている（例えば特許文献１参照）。

また、同化合物は、過活動膀胱の治療剤として使用することができ、例えば、前立腺肥大に伴う過活動膀胱の他、尿意切迫感、尿失禁や頻尿を伴う過活動膀胱の治療剤として有用であることが報告されている（例えば特許文献２参照）。

[0003] （Ｒ）－２－（２－アミノチアゾ―ル－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドの通常製剤を使用して臨床試験を実施したところ、予想外にも食餌摂取の有無で、

薬物動態データ（Pharmacokinetic data）が食餌の有無で大きく変化した。例えば、絶食下に比べ、飽食下でのＣｍａｘの減少率が６７％、ＡＵＣの減少率が４７％であった。また、絶食時のＣｍａｘは飽食時と比較して３倍も高かった。これは、食餌によって体内動態が変動する等が要因であり、食餌摂取の影響を回避した製剤の開発が要望される。

[0004] 放出制御製剤を調製する技術として、製剤内部に水を浸入させるための添加剤、およびハイドロゲルを形成する高分子物質を配合してなるハイドロゲル徐放性錠剤が開示されている（例えば特許文献３参照）。

しかしながら、特許文献３には（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾ―ル－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドに関する記載が無く、医薬組成物を製するための更なる改善が必要である。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第ＷＯ９９／２０６０７号パンフレット（実施例４１）

特許文献2：国際公開第ＷＯ２００４／０４１２７６号パンフレット

特許文献3：国際公開第ＷＯ９４／０６４１４号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、通常製剤と有効性は同等以上であり、食餌摂取の制限が無い（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾ―ル－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩を含有する放出制御医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] （Ｒ）－２－（２－アミノチアゾ―ル－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドの消失

半減期$T_{1/2}$は約１８～２４時間と長いことから、血中濃度を維持するための放出制御製剤は必ずしも必要とされない。前記臨床試験の結果に鑑み、製剤設計としては放出制御を付与するというより、食餌摂取等の影響を受けない程度に、製剤からの薬物放出速度をコントロールすることに着目して、鋭意検討した。

通常製剤（速放製剤）投与時の絶食／食後の血中濃度プロファイルより、食後における薬物吸収速度をデコンボリューション（deconvolution）法により算出したところ、およそ４時間まで持続的な吸収が予測された。この結果から、４時間以上の持続的薬物放出が可能な製剤であれば、製剤からの薬物放出が吸収の律速となるため、食餌の影響を低減し得るものと考察した。

薬物の放出速度をコントロールした３種類の製剤でヒト臨床試験を実施したところ、いずれの製剤も食餌の影響を低減できることを知見し、本発明を完成させるに至った。

放出制御製剤は摂食の有無により、胃内での製剤滞留時間及び放出速度が変化することが一般的に知られており、その結果、血中濃度プロファイルも変化する可能性がある。ところが、驚くべきことに、本製剤では摂食の有無により血中濃度プロファイルの変化は少なかった。

本発明の特徴は、有効成分の放出速度を制御することにより、食餌摂取の影響を受けず、ＡＵＣまたはＣｍａｘの変化の低減された放出制御医薬組成物を提供することにある。

[0008] すなわち、本発明は、

［１］（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、及び、徐放性医薬組成物用担体を含有し、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率が８５％未満である、放出制御医薬組成物、

［２］溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率が７５％以下である、［１］の放出制御医薬組成物、

［３］溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率が７５％以下であり、かつ７時間後の薬物溶出率が７５％以上１００％以下である、［１］の放出制御医薬組成物、

［４］徐放性ハイドロゲル形成性製剤、幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、浸透圧ポンプ型製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリクス製剤、コーティング膜による放出制御製剤、並びに、不溶性高分子を用いたマトリクス製剤からなる群より選択される、［１］～［３］のいずれかの放出制御医薬組成物、

［５］（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、及び、徐放性医薬組成物用担体を含有する医薬組成物を投与した場合に、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率を８５％未満にすることにより、食餌の影響を低減する方法、

［６］溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５％以下にする、［５］の食餌の影響を低減する方法、

［７］溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５％以下とし、かつ７時間後の薬物溶出率を７５％以上１００％以下にする、［５］の食餌の影響を低減する方法、

［８］医薬組成物が、徐放性ハイドロゲル形成性製剤、幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、浸透圧ポンプ型製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリクス製剤、コーティング膜による放出制御製剤、並びに、不溶性高分子を用いたマトリクス製剤からなる群より選択される、［５］～［７］のいずれかの食餌の影響を低減する方法、

［９］食餌の影響を低減するための、（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、及び、徐

放性医薬組成物用担体を含有する医薬組成物であって、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率が８５%未満である、前記医薬組成物、

［１０］溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５%以下にする、［９］の医薬組成物、

［１１］溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５%以下とし、かつ７時間後の薬物溶出率を７５%以上１００%以下にする、［９］の医薬組成物、

［１２］医薬組成物が、徐放性ハイドロゲル形成性製剤、幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、浸透圧ポンプ型製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリクス製剤、コーティング膜による放出制御製剤、並びに、不溶性高分子を用いたマトリクス製剤からなる群より選択される、［９］～［１１］のいずれかの医薬組成物、

［１３］（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、及び、徐放性医薬組成物用担体の、食餌の影響を低減するための医薬組成物の製造における使用であって、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率が８５%未満である、前記使用、

［１４］溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５%以下にする、［１３］の使用、

［１５］溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５%以下とし、かつ７時間後の薬物溶出率を７５%以上１００%以下にする、［１３］の使用、

［１６］医薬組成物が、徐放性ハイドロゲル形成性製剤、幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、浸透圧ポンプ型製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリクス製剤、コーティング膜による放出制御製剤、並びに、不溶性高分子を用いたマトリクス製剤からなる群より選択される、［１３］～［１５］のいずれかの使用

に関する。

[0009] なお、食餌摂取に伴うＡＵＣやＣｍａｘ等の薬物動態変化を低減あるいは回避した製剤技術として、塩酸タムスロシンを含有する徐放性医薬組成物に関する製剤技術が開示されている（特開2005-162736号公報、特開2005-162737号公報参照）。当該製剤技術は、薬物がタムスロシンに限定され、かつ薬物用量の低い（１単位製剤当たり０．４ｍｇ）製剤に適用されたものであり、製剤中その殆どが徐放性基剤であることによって、製剤からのタムスロシン溶出を制御することを達成したものである。これに対し、本発明の医薬組成物では、薬物用量が多く、１単位製剤あたりに含まれる薬物量が多く、徐放性基剤の割合が少ない薬物の溶出速度を制御するのは困難と考えていることから、技術的には全く相違するものである。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、食餌摂取の制限が無く、Ｃｍａｘ及びＡＵＣの変化の低減された放出制御医薬組成物を提供することができる。

放出制御医薬組成物にすることにより、通常製剤は、絶食下に比べ、飽食下でのＣｍａｘの減少率が６７％であったのに対し、本発明の放出制御製剤は絶食下に比べ、飽食下でのＣｍａｘの減少率が４％、１０％と有意に食餌によるＣｍａｘの低減を改善できた。

また、通常製剤は、絶食下に比べ、飽食下でのＡＵＣの減少率が４７％であったのに対し、本発明の放出制御製剤は絶食下に比べ、飽食下でのＡＵＣの減少率が１０％、－４％と有意に食餌によるＡＵＣの低減を改善できた。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]試験例１における、実施例１Ａ～１Ｃで調製した各製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図2]試験例２における、実施例２Ａ～２Ｄで調製した各製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図3]試験例３における、実施例３で調製した製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図4]試験例４における、実施例４で調製した製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図5]試験例５における、実施例５Ａ～５Ｃで調製した各製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図6]試験例６における、実施例６Ａ～６Ｇで調製した各製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図7]試験例６における、実施例６Ｈ～６Ｎで調製した各製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図8]試験例７における、実施例７Ａ～７Ｅで調製した各製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図9]試験例８における、実施例８Ａ～８Ｃで調製した各製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図10]試験例８における、実施例８Ｄ～８Ｇで調製した各製剤からの薬物放出性を示すグラフである。

[図11]試験例９において、Ｃｍａｘとベースラインからの心拍数増加の関係を示すグラフである（点線は、95%信頼区間を示す）。

[図12]試験例１０において、絶食条件または食後30分後に、実施例１Ａの製剤投与後の血中濃度プロファイルを示すグラフである。

[図13]試験例１０において、絶食条件または食後30分後に、実施例１Ｂの製剤投与後の血中濃度プロファイルを示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の放出制御医薬組成物を説明する。

本明細書における「速放性製剤（通常製剤）」とは、米国薬局方溶出試験法（パドル法）により、適当な試験液９００ｍＬ（例えばＵＳＰ　ｂｕｆｆｅｒ　ｐＨ６．８）を用いてパドルの回転数１００回転／分の条件で溶出試験を実施した場合の、試験開始３０分後における製剤からの薬物溶出率が８５％以上である製剤を意味する。または、日本薬局方溶出試験第２法で、適当な試験液（例えばｐＨ６．８のMc.Ilvain緩衝液）９００ｍＬを用いて回転

数５０回転／分で実施した場合、３０分での溶出率が８５％以上である製剤を意味する。または、日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）により、試験液としてＵＳＰリン酸緩衝液（ｐＨ６．８）９００ｍＬを用いてパドル回転速度２００ｒｐｍの条件で溶出試験を実施した場合の、試験開始３０分後における製剤からの薬物溶出率が８５％以上である製剤を意味する。

[0013] 本明細書における「放出制御医薬組成物」とは、上記条件で試験開始３０分後における製剤からの薬物溶出率が８５％未満である製剤であり、食餌の影響を低減する程度に薬物の放出をコントロールした製剤である。

[0014] 本明細書における「食餌の影響の低減」とは、通常製剤のＣｍａｘに対して、例えば１０％以上に低減すること、他の態様として２０％以上に低減すること、更なる態様として３０％以上に低減することを意味する。または、絶食投与時と比べ、食後投与時におけるＣｍａｘおよびＡＵＣの減少率を、例えば１０％以上に低減すること、他の態様として２０％以上に低減すること、更なる態様として３０％以上に低減することを意味する。

ＣｍａｘおよびＡＵＣの減少率は、以下の式で表される。

Ｃｍａｘの減少率（％）＝（絶食投与時のＣｍａｘ－食後投与時のＣｍａｘ）×１００／絶食投与時のＣｍａｘ

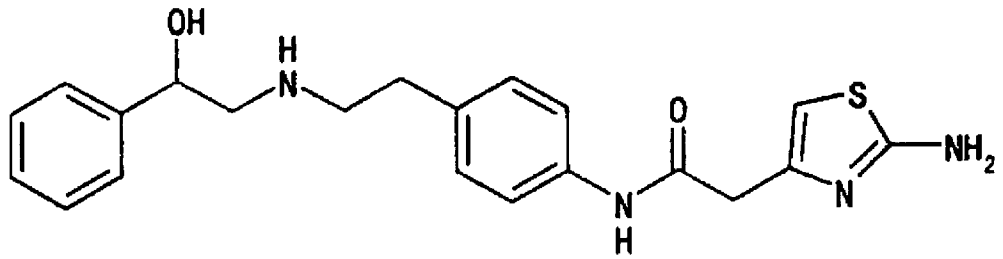
ＡＵＣの減少率（％）＝（絶食投与時のＡＵＣ－食後投与時のＡＵＣ）×１００／絶食投与時のＡＵＣ

[0015] 本明細書における「食餌の影響を低減した製剤」とは、上記条件で、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率が８５％未満である製剤である。他の態様として、１．５時間での製剤からの薬物溶出率が７５％以下である製剤である。他の態様として、１．５時間での製剤からの薬物溶出率が７５％以下、かつ７時間での製剤からの薬物溶出率が７５％以上１００％以下である製剤である。

[0016] 本発明で用いられる（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリド（以下、化合物Ａと略記することもある）は、以下の構造式で

表される。

[化1]



[0017] 化合物Ａは塩を有さないフリー体の態様以外に、他の態様として、酸と塩を形成する。かかる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等との有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

[0018] 化合物Ａの投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人１日当たり０．０１ｍｇ／ｋｇ以上１００ｍｇ／ｋｇ以下であり、これを１回で、あるいは２～４回に分けて投与する。

化合物Ａの配合量は、例えば、１製剤あたり１重量%以上７０重量%以下、他の態様として、５重量%以上７０重量%以下、更なる態様として５重量%以上５０重量%以下である。または、１製剤あたり１ｍｇ以上５００ｍｇ以下、他の態様として、１０ｍｇ以上２００ｍｇ以下である。

[0019] 本発明において、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩とともに、放出制御医薬組成物に含有される徐放性医薬組成物用担体としては、特定の放出速度を達成することのできる担体又は製剤処方、あるいは製剤技術であれば特に制限されない。

かかる組成・成分を構成する担体（又は製剤処方、あるいは製剤技術）としては、以下に詳述するように、例えば、

（１）消化管上部の胃及び小腸滞留中に製剤がほぼ完全にゲル化し、消化管

下部の結腸においても薬物の放出能を有する徐放性ハイドロゲル形成性製剤、

（２）幾何学的に配置した薬物核及び放出制御層からなる多層性製剤、

（３）複数のガムを組合せたゲル製剤、

（４）浸透圧ポンプ型製剤、

（５）膨潤性高分子を用いた製剤、

（６）水溶性高分子を用いたマトリクス製剤、

（７）コーティング膜による放出制御製剤、

（８）不溶性高分子を用いたマトリクス製剤

等が挙げられる。かかる製剤技術に関連する組成又は製剤技術は、すべて本願発明に取り込まれる。

[0020] 本発明の放出制御医薬組成物の各種態様を以下に詳述する。なお、以下の本発明の放出制御医薬組成物の各種態様においては、有効成分として化合物Ａを用いる態様を例にとって説明するが、これらの各種態様においては、化合物Ａに代えて、その製薬学的に許容される塩を用いることもできる。

[0021] （１）徐放性ハイドロゲル形成性製剤

用いられる徐放性医薬組成物用担体としては、製剤内部まで水を浸入させるための添加剤（ゲル化剤、ゲル化促進剤、親水性基剤とも云うが、本願明細書において以下『親水性基剤』と称する）と、ハイドロゲルを形成する高分子物質（以下、ハイドロゲル形成高分子物質と称する）を含む。

[0022] 本発明で用いられるハイドロゲルを形成する高分子物質は、薬物の血中濃度プロファイルが食餌摂取の有無の影響を受けない程度に、薬物の放出速度をコントロールすることが必要である。

ハイドロゲルを形成する高分子物質の分子量は、例えば、１０万以上、他の態様として１０万以上８００万以下、更なる態様として１０万以上５００万以下、更に他の態様として１０万以上２００万以下である。または、ハイドロゲルを形成する高分子物質の粘度は、例えば５％水溶液２５℃の粘度が１２ｍＰａ・ｓ以上、他の態様として５％水溶液２５℃の粘度が１２ｍＰａ

・ｓ以上、１%水溶液２５℃の粘度が４００００ｍＰａ・ｓ以下、更なる態様として、２%水溶液２５℃の粘度が４００ｍＰａ・ｓ以上１%水溶液２５℃の粘度が７５００ｍＰａ・ｓ以下、更に他の態様として２%水溶液２５℃の粘度が４００ｍＰａ・ｓ以上１%水溶液２５℃の粘度が５５００ｍＰａ・ｓ以下である。

本発明の放出制御医薬組成物においては、ハイドロゲルを形成する高分子物質として用いられる高分子物質の粘度を調節することによって、該製剤からの薬物の放出期間を任意にコントロール可能である。

[0023] 本発明で用いられるハイドロゲル形成高分子物質としては、化合物Ａの食餌の影響を低減する程度に放出をコントロールし得るものであれば特に制限されないが、例えば、ポリエチレンオキサイド、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシビニルポリマーが挙げられる。他の態様として、ポリエチレンオキサイド、ヒプロメロース、およびヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0024] ポリエチレンオキサイド(以下、ＰＥＯと略記する場合がある)としては、例えば、商品名Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－３０８［平均分子量：８００万、粘度：１００００－１５０００ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－３０３［平均分子量：７００万、粘度：７５００－１００００ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ　Ｃｏａｇｕｌａｎｔ［平均分子量：５００万、粘度：５５００－７５００ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－３０１［平均分子量：４００万、粘度：１６５０－５５００ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－６０Ｋ［平均分子量：２００万、粘度：２０００－４０００ｍＰａ・ｓ（２%水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－１２Ｋ［平均分子量：１００万、粘度：４００－８００ｍＰａ・ｓ（２%水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－１１０５［平均分子量：９０万、粘度：８８００－１７６００ｍＰａ・ｓ（５%水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙ

ｏｘ　ＷＳＲ－２０５［平均分子量：６０万、粘度：４５００－８８００ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－７５０［平均分子量：３０万、粘度：６００－１２００ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－８０［平均分子量：２０万、粘度：５５－９０ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］、Ｐｏｌｙｏｘ　ＷＳＲ－Ｎ－１０［平均分子量：１０万、粘度：１２－５０ｍＰａ・ｓ（５％水溶液２５℃）］（ＤＯＷ社製）が挙げられる。

[0025] ヒプロメロース（以下、ＨＰＭＣと略記する場合がある）としては、例えば、商品名メトローズ９０ＳＨ５００００［２０℃における２％水溶液の粘度：２９００－３９００ｍＰａ・ｓ］、メトローズＳＢ－４（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４ｍＰａ・Ｓ）、ＴＣ－５ＲＷ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約６ｍＰａ・Ｓ）、ＴＣ－５Ｓ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５ｍＰａ・Ｓ）、ＴＣ－５Ｒ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約６ｍＰａ・Ｓ）、ＴＣ－５Ｍ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４．５ｍＰａ・Ｓ）、ＴＣ－５Ｅ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約３ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ６０ＳＨ－５０（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約５０ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ６５ＳＨ－５０（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約５０ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－１００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－１００ＳＲ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ６５ＳＨ－４００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－４００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４００ｍＰａ・Ｓ

）、メトローズ６５ＳＨ－１５００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ６０ＳＨ－４０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ６５ＳＨ－４０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－４０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－４０００ＳＲ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－１５０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５０００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－１５０００ＳＲ（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５０００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズ９０ＳＨ－３００００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約３００００ｍＰａ・Ｓ）が挙げられる。

[0026] ヒドロキシプロピルセルロース（以下、ＨＰＣと略記する場合がある）としては、例えば、ＨＰＣ－ＳＳＬ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：２．０－２．９ｍＰａ・Ｓ）、ＨＰＣ－ＳＬ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：３．０－５．９ｍＰａ・Ｓ）、ＨＰＣ－Ｌ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：６．０－１０．０ｍＰａ・Ｓ）、ＨＰＣ－Ｍ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：１５０－４００ｍＰａ・Ｓ）、ＨＰＣ－Ｈ（商品名、日本曹達（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：１０００－４０００ｍＰａ・Ｓ）などのヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）を挙げることができる。

[0027] メチルセルロース（以下、ＭＣと略記する場合がある）としては、例えば、メトローズＳＭ１５（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２％水溶液の粘度：約１５ｍＰａ・Ｓ）、メトローズＳＭ２５（商品名、信

越化学工業（株）製）（２０℃における２%水溶液の粘度：約２５ｍＰａ・Ｓ）、メトローズＳＭ１００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２%水溶液の粘度：約１００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズＳＭ４００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２%水溶液の粘度：約４００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズＳＭ１５００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２%水溶液の粘度：約１５００ｍＰａ・Ｓ）、メトローズＳＭ４０００（商品名、信越化学工業（株）製）（２０℃における２%水溶液の粘度：約４０００ｍＰａ・Ｓ）が挙げられる。

[0028] カルボキシメチルセルロースナトリウム（以下、ＣＭＣＮａと略記することがある）としては、例えば、商品名サンローズＦ－３０ＭＣ［粘度：２５０－３５０ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］、サンローズＦ－１５０ＭＣ［平均分子量：２０万、粘度：１２００－１８００ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］、サンローズＦ－６００ＭＣ［粘度：６０００－８０００ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］、サンローズＦ－１０００ＭＣ［平均分子量：４２万、粘度：８０００－１２０００ｍＰａ・ｓ（同）］、サンローズＦ－１４００ＭＣ［粘度：１２０００－１５０００ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］、サンローズＦ－３００ＭＣ［平均分子量：３０万、粘度：２５００－３０００ｍＰａ・ｓ（同）］（日本製紙社製）が挙げられる。

[0029] ヒドロキシエチルセルロース（以下、ＨＥＣと略記することがある）としては、例えば、商品名ＨＥＣダイセルＳＥ８５０［平均分子量：１４８万、粘度：２４００－３０００ＭＰＡ・Ｓ（１%水溶液２５℃）］、ＨＥＣダイセルＳＥ９００［平均分子量：１５６万、粘度：４０００－５０００ｍＰａ・ｓ（１%水溶液２５℃）］（ダイセル化学工業社製）が挙げられる。

[0030] カルボキシビニルポリマーとしては、例えば、カーボポール７１Ｇ（粘度：４０００－１１０００ｍＰａ・ｓ）、カーボポール９７１Ｐ（粘度：４０００－１１０００ｍＰａ・ｓ）、カーボポール９８１（粘度：４０００－１００００ｍＰａ・ｓ）、カーボポール９４１（粘度：４０００－１００００ｍＰａ・ｓ）、カーボポール９３４（粘度：３０５００－３９４００ｍＰａ

・ｓ）、カーボポール９３４Ｐ（粘度：２９４００－３９４００ｍＰａ・ｓ）（Ｂ．Ｆ．Ｇｏｏｄｒｉｃｈ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ社製）が挙げられる。

[0031] これらのハイドロゲル形成高分子物質は、１種または２種以上適宜組合せて使用可能である。また、異なるロットを組み合わせて使用しても良い。

ハイドロゲル形成高分子物質の配合量は、薬物の血中濃度プロファイルが食餌摂取の有無の影響を受けない程度の量であれば特に制限されないが、例えば、製剤全体の重量に対して１重量%以上７０重量%以下、他の態様として３重量%以上７０重量%以下である。または製剤全体の重量に対して５重量%以上７０重量%以下、他の態様として１０重量%以上６０重量%以下、更なる態様として１０重量%以上４０重量%以下である。また、ハイドロゲル形成高分子物質の配合量は、薬物の重量に対して０．１重量%以上１０００重量%以下、他の態様として１重量%以上５００重量%以下、更なる態様として５重量%以上３００重量%以下である。

なお、混合前の粘度が本発明における所定の粘度範囲から外れるものであっても、複数組み合わせて混合することにより、使用前に粘性を測定して当該粘度範囲内の粘度を示す場合には、適宜組み合わせて使用しても良い。

[0032] 本発明医薬組成物の製剤内部まで水を浸入させるための添加剤（親水性基剤）としては、この親水性基剤１ｇが溶解するのに必要な水の量が２０±５℃下で１０ｍＬ以下、別の態様として６ｍＬ以下、更なる態様として５ｍＬ以下、更に他の態様として４ｍＬ以下のものであり、水への溶解性が高い程、製剤中に水を浸入させる効果が高い。

[0033] このような親水性基剤としては、例えば、ポリエチレングリコール［ＰＥＧ；例えば、商品名ＰＥＧ４００、ＰＥＧ１５００、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６０００、ＰＥＧ２００００（日油社製）］、ポリビニルピロリドン［ＰＶＰ；例えば、商品名ＰＶＰ　Ｋ３０（ＢＡＳＦ社製）］等の水溶性高分子；Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、キシリトール等の糖アルコール類；乳糖、白糖、無水マルトース、Ｄ－フルクトース、デキストラン（例えばデキストラン４０）、ブドウ糖等の糖類；ポリオキシエチレン硬化ひまし油

［ＨＣＯ；例えば、ＣｒｅｍｏｐｈｏｒＲＨ４０（ＢＡＳＦ社製）、ＨＣＯ－４０、ＨＣＯ－６０（日光ケミカルズ社製）］、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール［例えばプルロニックＦ６８（アデカ社製等）］、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル［Ｔｗｅｅｎ；例えばＴｗｅｅｎ８０（関東化学社製）］等の界面活性剤；塩化ナトリウム、塩化マグネシウム等の塩類；クエン酸、酒石酸等の有機酸；グリシン、β－アラニン、塩酸リジン等のアミノ酸類；メグルミン等のアミノ糖類を用いることができる。

他の態様として、ＰＥＧ、ＰＶＰ、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、キシリトール、乳糖、白糖、無水マルトース、Ｄ－フルクトース、デキストラン、ブドウ糖、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、クエン酸、酒石酸、グリシン、β－アラニン、塩酸リジン、メグルミンを用いることが出来る。更なる態様として、ＰＥＧ、ＰＶＰ、Ｄ－マンニトール、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等が挙げられる。

[0034] これらの親水性基剤は、１種または２種以上適宜組合せて使用可能である。

親水性基剤の配合割合は、薬物の放出を食餌の影響を受けない程度にコントロールし得る割合であれば特に制限されない。例えば、製剤全体に対して５重量%以上７５重量%以下、他の態様として５重量%以上７０重量%以下、更なる態様として２０重量%以上６０重量%以下である。

[0035] 本発明の放出制御医薬組成物の一態様である徐放性ハイドロゲル形成性製剤の剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤（マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤などの経口剤；および坐剤（例えば、直腸坐剤、膣坐剤など）などの非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与可能である。他の態様として錠剤、カプセル剤、顆粒剤などの経口剤の態様も選択可能である。

以下、本発明の放出制御医薬組成物の一態様である徐放性ハイドロゲル形

成性製剤に関して、各種医薬添加剤、製造法を説明するが、これらの説明は、徐放性ハイドロゲル形成性製剤に限定されるものではなく、徐放性ハイドロゲル形成性製剤以外の各種製剤についても適用可能である。

[0036] 本発明の放出制御医薬組成物は、薬物とハイドロゲル形成高分子物質と親水性基剤とを混合し、成形することによって製造可能である。ここで、混合および成形は、製剤技術分野において慣用の方法にしたがって行われる。また、上記混合および／または成形の際に、所望により薬理学的に許容される担体を使用可能である。

[0037] 本発明の放出制御医薬組成物には、所望によりさらに各種医薬添加剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬添加剤としては、製薬学的に許容されるものであれば特に制限されない。製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、フィルムコート剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

[0038] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、Ｄ－マンニトール、Ｄ－ソルビトール、デンプン、α化デンプン、デキストリン、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、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。

[0039] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

[0040] 結合剤としては、例えば、α化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

[0041] 崩壊剤としては、例えば、乳糖、白糖、デンプン、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、軽質無水ケイ酸、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。

[0042] 防腐剤としては、例えば、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。

[0043] 抗酸化剤としては、例えば、ジブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、没食子酸プロピル（ＰＧ）、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸、亜硝酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸、エデト酸ナトリウムが挙げられ、他の態様としてＢＨＴ、ＰＧ、およびアスコルビン酸ナトリウムが挙げられ、更なる態様として、ＢＨＴである。

[0044] 安定化剤としては、例えば、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。

[0045] フィルムコート剤としては、例えば、通常製薬学的に使用される基剤、例えば、水溶性高分子、可塑剤、無機物またはこれらの混合物などが挙げられる。

[0046] 着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色２号および３号、食用黄色４号および５号、食用青色１号および２号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β－カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

[0047] 甘味剤としては、例えば、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。

[0048] これらの担体又は製剤添加物は、１種または２種以上適宜組合せて使用可能である。これらの配合量としては、適量を使用することができる。

[0049] 以下に本発明の放出制御医薬組成物の製造法を説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

本発明の放出制御医薬組成物は、例えば、乾式造粒、湿式造粒、流動層造

粒、間歇造粒、攪拌造粒等、自体公知の方法により製造可能である。

[0050] 薬物を解砕または粉砕する方法としては、通常の解砕、粉砕法を採用できる。例えば、衝撃式粉砕機（ホソカワミクロン社製、ファインインパクトミル）、湿式乾式整粒機（パウレック社製、コーミル）、破砕式造粒機（ダルトン社製、パワーミル）が挙げられる。

[0051] 親水性基剤、ハイドロゲルを形成する高分子物質、または製剤添加物を粉砕する方法としては、通常の粉砕法を採用できる。例えば、衝撃式粉砕機（ホソカワミクロン社製、ファインインパクトミル、サンプルミル）、気流式粉砕機（ホーコス社製、ジェットミル）が挙げられる。

[0052] 薬物を造粒する方法としては、通常の造粒法を採用できる。例えば、流動層造粒法、間歇造粒法、攪拌造粒法、高速攪拌造粒法、転動型流動層造粒法、押し出造粒法、破砕造粒法、乾式造粒法などが挙げられる。他の態様として、流動層造粒法、間歇造粒法、攪拌造粒法、高速攪拌造粒法、転動型流動層造粒法、乾式造粒法であり、造粒することが可能ないずれの方法を用いてもよい。造粒装置としては、例えば流動層造粒機（例えばフローコーター、フロイント産業社製、ＧＰＣＧ、Ｇｌａｔｔ社製）、平滑な接粉部を有する水平回転円盤を備えた造粒コーティング装置［例えば、遠心流動造粒装置（例えばＣＦグラニュレーター、フロイント産業社製）］、通気部を有し、かつ表面が平滑な回転円盤を流動層の下部に設けた造粒コーティング装置（例えばスパイラフロー、ローターコンテナー付フローコーター、いずれもフロイント産業社製）、原料粉末をそのまま圧縮・成型・粗砕・整粒する乾式造粒装置（例えばローラーコンパクター、フロイント産業社製）などが挙げられる。

[0053] 乾式造粒で薬物を造粒する場合、例えば、乾式造粒機で薬物、ハイドロゲル形成高分子物質、親水性基剤、および賦形剤などの添加剤と共に圧縮・成型し、その後所望のサイズの造粒品が得られるよう粗砕・整粒を行えばよい。

[0054] 湿式造粒で薬物を造粒する場合、例えば、流動層造粒法で、薬物、ハイド

ロゲル形成高分子物質、親水性基剤、および賦形剤などの添加剤と共に流動させながら、親水性基剤及び結合剤を含有する液または水を必要量噴霧すればよい。親水性基剤を含有する液は、必須成分を水、エタノール、メタノール等の溶媒に溶解または分散して調製される。またこれらの溶媒を適宜混合し用いることも可能である。

[0055] 造粒時の水量としては、結合剤または製剤添加物を均一に溶解および／または懸濁（分散）できる量であれば特に制限されない。親水性基剤が固体状態で使用される場合、ハイドロゲル形成高分子物質を造粒できる量であれば特に制限されない。

液体状態として使用する場合、ハイドロゲル形成高分子物質に対し通常１０重量%以下であり、他の態様として、８重量%以下であり、更に他の態様として５重量%以下である。造粒時の水添加方法としては、通常粉状の凝集魂と未処理状態の粉末からなる不均一なものにならない方法であれば特に制限されない。例えば、連続添加する連続噴霧法、造粒工程の途中で乾燥工程や更にシェーキング工程を設ける間歇噴霧法などが挙げられる。

造粒時の水添加速度としては、通常粉状の凝集魂と未処理状態の粉末からなる不均一なものにならない速度であれば特に制限されない。例えば流動層造粒の場合、ハイドロゲル形成高分子物質に対し通常０．１重量%／分以上１重量%／分以下であり、他の態様として０．２重量%／分以上０．８重量%／分以下であり、更なる態様として、０．４重量%／分以上０．６重量%／分以下である。

造粒時の粉体の温度としては、ハイドロゲル形成高分子物質の熱変性を誘起しない温度であれば特に制限されない。例えば２０℃乃至ハイドロゲル形成高分子物質の融点（６２℃以上６７℃以下）以下、他の態様として２０℃以上５０℃以下であり、更なる態様として２０℃以上３５℃以下であり、更に他の態様として２５℃以上３０℃以下である。

[0056] 薬物を造粒する際に用いる結合剤液の固形分濃度は、処方量として例えば１%以上２０%以下である。製薬学的に許容されるものであれば特に制限さ

れない。

結合剤を固体状態のまま造粒機内に投入し、結合液として水をスプレーしてもよく、溶解して結合剤液として噴霧しても良い。

好ましい結合液の噴霧速度は、製造方法または製造するスケールにより異なるが、流動層造粒法により１ｋｇスケールで製造するとき、２ｇ／ｍｉｎ以上２０ｇ／ｍｉｎ以下であり、他の態様として、５ｇ／ｍｉｎ以上１５ｇ／ｍｉｎ以下である。

造粒する際の好ましい品温は１５℃以上５０℃以下であり、他の態様として１５℃以上４０℃以下である。

[0057] 造粒物は、乾燥、熱処理などを施しても良い。

乾燥工程としては、造粒物が乾燥される方法であれば、装置、手段とも特に制限されない。乾燥装置としては、例えば、流動層造粒機（例えばフローコーター、フロイント産業社製、ＧＰＣＧ、Ｇｌａｔｔ社製）、平滑な接粉部を有する水平回転円盤を備えた造粒コーティング装置［例えば、遠心流動造粒装置（例えばＣＦグラニュレーター、フロイント産業社製）］、通気部を有し、かつ表面が平滑な回転円盤を流動層の下部に設けた造粒コーティング装置（例えばスパイラフロー、ローターコンテナー付フローコーター、いずれもフロイント産業社製）などが挙げられる。乾燥条件は通常造粒品が流動層内で乾燥される条件であれば特に制限されない。例えば乾燥吸気温度を５０℃とし造粒品温度が４０℃、他の態様として例えば乾燥吸気温度を４０℃とし造粒品温度が３０℃になるまで乾燥を行うと、造粒品の乾燥はほぼ終了する。乾燥方法には通風乾燥法、減圧乾燥法も適用することができる。

[0058] 造粒物は、整粒を施しても良い。

整粒工程としては、造粒物が整粒される方法であれば、装置、手段とも特に制限されない。整粒装置としては、例えば、篩、湿式乾式整粒機（パウレック社製、コーミル）、破砕式造粒機（ダルトン社製、パワーミル）などが挙げられる。整粒条件は、通常造粒物が所望のサイズに整粒される条件であれば特に制限されない。

[0059] 打錠方法としては、薬物、親水性基剤、ハイドロゲル形成高分子物質と適当な添加剤を混合後に圧縮成形し錠剤を得る直接打錠法、薬物、親水性基剤、ハイドロゲル形成高分子物質と添加剤を混合後に結合剤液を噴霧し造粒する湿式造粒や、薬物、親水性基剤、ハイドロゲル形成高分子物質、及び適当な低融点物質を混合後に加温し造粒する溶融造粒などの後に打錠する方法が挙げられる。

打錠装置としては、例えばロータリー打錠機、単発打錠機などが挙げられるが、通常製薬学的に圧縮成形物（好適には錠剤）が製造される方法であれば、装置とも特に限定されない。

[0060] 打錠後に錠剤を乾燥しても良い。例えば、錠剤初期水分を２重量%／錠以下、他の態様として１．５重量%／錠以下、他の態様として０．９重量%／錠以下である。

打錠後にパンコーティング機を用いて、例えば１錠当たり１重量%～５重量%フィルムコーティングしてもよい。

[0061] （２）幾何学的に配置した薬物核及び放出制御層からなる多層性製剤

本発明の放出制御医薬組成物の一態様である多層性製剤は、薬物を含有する層及び放出制御層からなり、以下の構成：

ａ）層中５～９０Ｗ／Ｗ%（好ましくは１０～８５Ｗ／Ｗ%）の水溶性高分子を含有する混合物又は粒剤を圧縮することにより製造される、環境流体との接触で膨張する性質を有する第一層（層１）、

ｂ）第一層に隣接し、圧縮成形性に適した特性を有し、かつ予め決められた時間内に生理活性物質を放出するように設計された、水溶性高分子と他の賦形剤からなる、化合物Ａを含有する第二層（層２）、及び

ｃ）必要に応じて、一般的にゲル化及び／又は膨張し、次いで任意に崩壊する水溶性高分子を含み、かつ（層２）からの化合物Ａの放出を制御する機能を有する、（層２）に隣接する第三層（層３）

からなることを特徴とする、二層又は三層からなる放出制御製剤とすることができる。「環境流体」には、血液や胃腸液のような体液のほかに、例えば

、溶出試験に使用されるような水溶液も含まれる。

[0062] 本発明の放出制御医薬組成物で使用することのできる多層性製剤の技術（手法）は、例えば、米国特許第4,839,177号明細書、米国特許第5,422,123号明細書、米国特許第5,780,057号明細書、米国特許第6,149,940号明細書、特開2005-162736号公報、及び特開2005-162737号公報に記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。前記多層性製剤は、米国特許第4,839,177号明細書及び米国特許第5,422,123号明細書に記載されているように、薬物を含有する（層２）を、薬物を含有しない又は随意に含有した（層１）及び（層３）で挟み込むことにより、医薬製剤からの薬物の放出速度を制御する点に特徴を有する。また、米国特許第5,780,057号明細書及び米国特許第6,149,940号明細書に記載されているように、前記多層性製剤は、体液と接触することにより、（層１）又は（層３）の少なくとも一方が急速に膨張した後、同様に（層２）が膨張、すなわち前記製剤の体積が著しく増大することにより、製剤はより長期間胃にとどまり、含有されている活性物質の大部分が、消化管上部で制御された方法により溶出・吸収される機能を有することが知られている。

[0063] （層１）及び（層３）は同一の組成及び同一の機能特性を有していてもよく、又はそれらは異なる組成及び異なる特性を有していてもよい。（層１）及び（層３）が同一の機能特性と組成からなるとき、（層２）を挟み込むそれらの量及び厚みを変化させてもよい。（層１）及び（層３）の少なくとも一方は活性物質の溶出のバリアーとして作用し、すなわち（層２）に含有される化合物Ａが溶出又は拡散しない不浸透性であり、そして層の少なくとも一方は迅速に膨張、すなわちその体積が速く増大する特徴を有している。（層３）は、随意に薬物を含有し、（層２）とは異なる薬物放出を補助的に付与することもできる。

[0064] （層１）、（層３）、及び（層２）で用いられる水溶性高分子は、製薬学的に許容され、かつ生体適合性であれば特に制限されない。かかる水溶性高分子は、水性液体中において、徐々に溶解する、及び／又は徐々にゲル化す

る、及び／又は速やかに若しくは異なった速度でゲル化し、次いで任意に崩壊してもよい。かかる水溶性高分子としては、具体的には、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、分子量が１，０００～４，０００，０００のヒプロメロース、分子量が２，０００～２，０００，０００のヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー類、キトサン類、マンナン類、ガラクトマンナン類、キサンタン類、カラギーナン類、アミロース、アルギン酸、その塩及びその誘導体、ペクチン、アクリル酸塩類、メタクリル酸塩類、アクリル／メタクリル酸コポリマー類、ポリ酸無水物類、ポリアミノ酸類、ポリ（メチルビニルエーテル／無水マレイン酸）ポリマー類、ポリビニルアルコール類、グルカン類、スクレログルカン（scleroglucan）類、カルボキシメチルセルロース及びその誘導体類、エチルセルロース、メチルセルロース、あるいは一般的な水溶性セルロース誘導体などが挙げられる。好ましくは分子量が３，０００～２，０００，０００のヒプロメロースである。（層１）及び（層３）の水溶性高分子の配合量は、その重量に対し通常５～９０Ｗ／Ｗ%であり、好ましくは１０～８５Ｗ／Ｗ%であり、更に好ましくは２０～８０Ｗ／Ｗ%である。（層２）の水溶性高分子の配合量は、その重量に対し通常５～９０Ｗ／Ｗ%であり、好ましくは１０～８５Ｗ／Ｗ%である。

[0065] （層１）及び（層３）の製造過程において、上述の水溶性高分子を有する医薬製剤の体積を速やかに増大させるために、層の濡れの程度を促進させる水溶性賦形剤を使用することができる。かかる水溶性賦形剤としては、例えば、架橋されたポリビニルピロリドン、低分子量あるいは中分子量を有するヒドロキシプロピルセルロース及びヒプロメロース、架橋されたカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ及びその塩、並びにジビニルベンゼン／メタクリル酸カリウムコポリマー等、いわゆる極めて速やかに崩壊する賦形剤の群から選択されることが好ましい。

賦形剤の配合量としては、層の１～９０Ｗ／Ｗ%以下であり、好ましくは５～５０Ｗ／Ｗ%である。

[0066] 必要に応じて、更に、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、又は非イオン性界面活性剤）を用いて、濡れの程度を向上させることにより、環境流体と錠剤とをより速やかに馴染みやすくさせ、それにより製剤、特にゲル形成層をより速やかにゲル化させることができる。かかる物質としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、リシノール酸ナトリウム、テトラデシルスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、セトマグルゴール（cetomagrogol）、ポロキサマー（poloxamer）、グリセリンモノステアレート、ポリソルベート、ソルビタンモノラウレート、レシチン、又はいずれかの他の製薬学的に許容される界面活性剤などが挙げられる。

[0067] 必要に応じて、更に他の水和を調節する物質を用いることもできる。かかる物質としては、例えば、マンニトール、ラクトース、様々な由来のでんぷん、ソルビトール、キシリトール、微晶質セルロース及び／又は一般に医薬組成物への水又は水性液体の浸透を促進する物質のような希釈剤、又は、医薬製剤への水又は水性液体の浸透を遅らせるための、エチルセルロース、グリセリンモノステアレート、パルミテート、硬化又は非硬化植物油（例えば、硬化ヒマシ油、ワックス、モノグリセライド、ジグリセライド、トリグリセライド）のような疎水性希釈剤から選択される。好ましくはエチルセルロース又は硬化植物油を疎水性希釈剤として選択することが望ましい。

[0068] （層１）及び（層３）に配合する疎水性希釈剤の量は、その重量に対し通常１～６０Ｗ／Ｗ%であり、好ましくは５～４０Ｗ／Ｗ%であり、更に好ましくは１０～３０Ｗ／Ｗ%である。

製剤からの化合物Ａの放出速度を調整するために、必要に応じて、更に（層２）に微結晶セルロースや、デキストロース、スクロース、フルクトース、マルトース、キシリトール、クエン酸、乳糖、マンニトールなどの水溶性基剤を用いることもできる。

（層２）に配合する微結晶セルロース及び／又は水溶性基剤の量は、その重量に対し通常５～９０Ｗ／Ｗ%であり、好ましくは１０～８０Ｗ／Ｗ%であり、更に好ましくは２０～７０Ｗ／Ｗ%である。

[0069] 本発明の多層性製剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、グリセリンモノステアレート、分子量４００～７，０００，０００のポリオキシエチレングリコール、硬化ヒマシ油、グリセリンベヘネート、モノグリセライド、ジグリセライド、トリグリセライドなどの滑沢剤、コロイドシリカ又はいずれかの他のシリカなどの流動化剤、結合剤、緩衝剤、吸収剤、並びに製薬学的許容される他の添加剤を含有することができる。

[0070] 本発明の多層性製剤は、粉末及び／又は粒剤を自体公知の製造技術を用いて混合し、圧縮成形する等の方法により製造することができる。二又は三層からなる医薬製剤（例えば錠剤）は、自体公知の方法により製造することができる。本発明の製剤は、例えば「多層」錠剤を製造することができる回転プレスを用いて製造することができる。打錠圧力は、通常７～５０ｋＮが好ましい。小さなスケールで錠剤を製造する場合、乳鉢・乳棒を用いてそれぞれの粉末及び／又は粒剤を調製し、オイルプレス型打錠機を用いて二又は三層からなる錠剤を製造することもできる。活性物質の含有量により、製剤の各層の厚みは異なっても良いが、好ましくは０．２～８ｍｍ、より好ましくは１～４ｍｍの範囲である。本発明の製剤は、例えば、高分子材料で被覆されたコーティング層をこの医薬組成物に適用してもよい。かかるコーティングは、有機性又は水性溶液を用いることにより、自体公知の方法により適用することができる。

[0071] 本発明の多層性製剤は、胃腸管の胃液及び／又は液体との接触でその体積を急速に増大させる。この体積の増大は、製剤の単一層又は幾つかの層に限定されていてもよい。前記製剤は、錠剤又は小さい錠剤又は小さい錠剤からなるゼラチンカプセルの形であってもよい。また、少なくとも２つの小さい錠剤は、同じ製剤中で組合わさっていてもよい。これらは、例えばウエハーカプセル又はゼラチンカプセル中に包装されていてもよい。当該製剤が小さい錠剤からなるとき、これらの各々は異なった又は同一の組成を有していてもよい。

[0072] （３）複数のガムを組合せたゲル製剤

本発明の放出制御医薬組成物の一態様である複数のガムを組合せたゲル製剤は、少なくとも、化合物Ａとガム基剤とを含有することを特徴とし、当該ガム基剤は、ヘテロ多糖ガム及び環境流体（体液、試験管内溶解試験用水溶液等）に呈される時に前記ヘテロ多糖ゴムを橋かけ結合させることができるホモ多糖を含む徐放性賦形剤を意味する。また、当該徐放性賦形剤には、更に硫酸カルシウム及び／又は水溶性基剤を含むことができる。更にまた、当該ゲル製剤は、一般的に使用される賦形剤を含むことができる。

[0073] 本発明の放出制御医薬組成物で使用することのできる複数のガムを組合せたゲル製剤の技術（手法）は、例えば、米国特許第４，９９４，２７６号明細書、米国特許第５，１２８，１４３号明細書、米国特許第５，１３５，７５７号明細書、及び特許第２８３２２４８号明細書に記載されており、相乗性を示すヘテロ多糖類及びホモ多糖類の組合せ、例えば、２種若しくはそれ以上の多糖ガムの組合せを含むヘテロ分散性賦形剤は、いずれかのガム単独よりも高い粘度を有し、かつ迅速な水和を生じ、生成するゲルはより迅速に生成し、より硬くなることが知られている。本明細書には、前記明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。

[0074] 用いられる「ヘテロ多糖」は、２種若しくはそれ以上の糖単位を含有する水溶性の多糖として定義される。かかるヘテロ多糖としては、分枝鎖状又は螺旋状の立体配置を有し、優れた吸水特性及び高い増粘性を有するものであれば特に制限されない。かかるヘテロ多糖としては、例えば、キサンタンガム及びその誘導体（例えば脱アシル化されたキサンタンガム）、カルボキシメチルエーテル、及びプロピレングリコールエステルが好ましい。好適には、高分子量（＞10^6）のキサンタンガムである。

[0075] 用いられる「ホモ多糖類」は、マンノースとガラクトースのみからなる多糖類であり、ヘテロ多糖と架橋を形成し得るものであれば特に制限されない。ガラクトースに対してマンノースの比率の高いローカストビーンガム（イナゴマメガム）は、他のガラクトマンナン（例えば、グアール及びヒドロキ

シプロピルグアール）に比べて特に好ましい。

また、その他の天然に存在する多糖ガムもまた、本発明に有用である。そのような多糖には、アルギン酸誘導体、カラゲニン、トラガカントゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、これらのゴムのポリエチレングリコールエステル、キチン、キトサン、ムコ多糖、コンニャク、デンプン、置換デンプン、デンプン断片、デキストリン、分子量が約１０，０００ダルトンのブリティッシュガム、デキストランなどがある。デンプンは未変性の型（すなわち、ジャガイモ、米、バナナなどのようなゲル化していないデンプン、又は半合成デンプン若しくはゲル化デンプン）でもよい。

[0076] 「ヘテロ多糖」及び「ホモ多糖」の組合せとしては、キサンタンガムとイナゴマメガムとの組合せが特に好ましい。「ヘテロ多糖」と「ホモ多糖」との配合割合としては、望ましいゲル強度を増加させるのに有効な量であれば特に制限されない。かかる割合としては、ヘテロ多糖ガム対ホモ多糖ガムの比が約３：１～約１：３であり、更に好ましくは約１：１である。

[0077] 用いられる水溶性カチオン性橋かけ結合剤としては、製薬学的に許容され、かつ１価又は多価の金属カチオンであれば特に制限されない。かかる結合剤としては、例えば、硫酸カルシウムなどが挙げられる。

[0078] 用いられる水溶性基剤としては、製薬学的に許容されるものであれば特に制限されない。例えば、デキストロース、スクロース、フルクトース、マルトース、キシリトール、クエン酸などが挙げられる。

[0079] 本発明の複数のガムを組合せたゲル製剤としては、例えば、錠剤など製剤学的に許容される経口投与剤の形態として製造される。このような製剤としては、（１）ヘテロ多糖ガムと、環境流体に呈される時に前記ヘテロ多糖ガムを橋かけ結合させることができるホモ多糖とを製剤学的に許容され得る水溶性基剤と共に所望の割合で乾燥混合し、（２）これら混合物を湿潤造粒し、（３）造粒した顆粒を乾燥し、そして（４）乾燥した顆粒を粉砕して所望する粒子寸法を有する徐放性賦形剤を得た後、この徐放性賦形剤を（５）化合物Ａと共に造粒し、（６）生じた顆粒を乾燥し、次に、（７）例えば、滑

沢剤などの一般的な賦形剤を加え、この混合物を、次に例えば、（８）錠剤に圧縮成形する。また、別の態様では、徐放性賦形剤及び化合物Ａの混合物をガムを破壊せずにその水和を遅らせるのに充分な量の疎水性物質（例えば、エチルセルロース等）の溶液と共に造粒することもできる。その後、更に一般的な賦形剤（例えば、滑沢剤）を加え、該混合物を、例えば錠剤に圧縮成形する。

[0080] 湿潤造粒とは、所定量のヘテロ多糖ガム、ホモ多糖ガム、カチオン性橋かけ結合剤、及び水溶性基剤を均一に混合し、その後、例えば、水、プロピレングリコール、グリセロール、アルコールなどの湿潤剤を加えて湿った塊体を製造し、乾燥後、塊体を一般的装置を用いて粉砕することにより、所定粒子径を有する造粒物を調製することである。

[0081] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸などが挙げられる。疎水性物質の徐放性賦形剤中への配合方法としては、例えば、疎水性物質を有機溶媒中に溶解及び／又は分散させた溶液を用いて、前述の造流物と共に更に造粒することが挙げられる。

疎水性物質としては、例えば、エチルセルロースなど製剤学的に許容され得る疎水性セルロース物質などが挙げられる。

[0082] 各種成分の組合せ及び混合比率は特に限定されるものではないが、好適な例としては、「ヘテロ多糖」としてキサンタンガム及び「ホモ多糖」としてイナゴマメガムを配合比約１：１の割合で製剤全重量に対して約５～約６０Ｗ／Ｗ%配合し、更に「水溶性カチオン性橋かけ結合剤」として硫酸カルシウムを約１０Ｗ／Ｗ%以下、「不活性稀釈剤」としてデキストロースを約３０～約７０Ｗ／Ｗ%を配合することが挙げられる。放出速度の調節のため、「疎水性物質」を添加することも可能であり、例えば、エチルセルロースを約５～約１０Ｗ／Ｗ%配合することもできる。

[0083] （４）浸透圧ポンプ型製剤

浸透圧ポンプ型製剤は、液体の自由拡散は許容するが、薬物や浸透圧剤の自由拡散は許容しない半透膜を通して、製剤中へ液体を浸入させるための駆

動力を発生させるために、浸透圧を利用する製剤である。従って、浸透圧システムの作用は、ｐＨに依存せず、該製剤が胃腸管を通過し、異なるｐＨ値を有する環境においても長時間に亘り一定の速度で薬物を持続的に放出することができる点に特徴を有する。

[0084] 本製剤については、サンテュス（Santus）とベーカー（Baker）執筆の「オスモチック・ドラッグ・デリバリ：ア・レビュー・オブ・ザ・パテント・リタラチャー（Osmotic drug delivery：a review of the patent literature）」、ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース（Journal of Controlled Release）、35、p.1－21、（1995）に報告されている。また、本製剤については、米国特許第3,845,770号明細書、米国特許第3,916,899号明細書、米国特許第3,995,631号明細書、米国特許第4,008,719号明細書、米国特許第4,111,202号明細書、米国特許第4,160,020号明細書、米国特許第4,327,725号明細書、米国特許第4,519,801号明細書、米国特許第4,578,075号明細書、米国特許第4,681,583号明細書、米国特許第5,019,397号明細書及び米国特許第5,156,850号明細書に記載されており、本明細書には、当該明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。

[0085] 浸透圧ポンプ型製剤は、化合物Ａを含有する薬物層と、プッシュ層とからなる二層錠型圧縮コアに、水や外部液体は透過するが、薬物、浸透圧剤、あるいはオスモポリマーなどは透過しない半透膜をコーティングしてなる製剤である。半透膜には製剤内部と外部環境とを接続させるための少なくとも一つの薬物送達口（drug delivery orifice）を設けている。従って、浸透圧ポンプ型製剤は、経口的に摂取された後、水などの液体が半透膜を透過し製剤内部へ浸透し、発生する浸透圧作用により、化合物Ａが薬物送達口を通して、長時間に亘り一定の速度で持続的に放出されるという機構を有している。

[0086] 薬物層は、製薬学的に許容される添加物との混合物の状態で化合物Ａを含んでいる。

[0087] プッシュ層は後で詳細に説明するとおり、浸透圧活性成分（osmotic active component）（単数又は複数）を含むが、化合物Ａを含まない。プッシュ層

中の浸透圧活性成分（単数又は複数）は代表的には浸透圧剤及び一つ又はそれ以上のオスモポリマー（osmopolymer）から構成される。ここで「オスモポリマー」とは、薬物送達口を通して化合物Ａを放出するために、液体吸収時に膨潤を示す比較的大きい分子量を有するポリマーを意味する。

[0088] 用いられる半透膜としては、水や生体液のような外部液体の透過性は高いが、化合物Ａ、浸透圧剤、オスモポリマーなどの透過性は実質的に不透過性であるものであれば特に制限されない。なお、かかる半透膜は、本質的に非浸食性（nonerodible）であり、そして生体内においては不溶性である。

[0089] 半透膜を形成するために用いられる高分子としては、半透性単独重合体、半透性共重合体などが挙げられる。かかる重合体の材料は、セルロースエステル、セルロースエーテル及びセルロースエステルーエーテル等のセルロース系高分子が用いられる。セルロース系高分子は、アンヒドログルコース単位の置換度（degree of substitution）（ＤＳ）が０より大きく３以下のものが用いられる。置換度（ＤＳ）は、置換基によって置換されている又は他の基に転化されているアンヒドログルコース単位上に元は存在するヒドロキシル基の平均数を意味する。アンヒドログルコース単位は、アシル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボアルキル、アルキルカルバメート、アルキルカルボネート、アルキルスルホネート、アルキルスルファメート、半透性ポリマー形成基などのような基（ここで、有機成分は１～１２個の炭素原子、好ましくは１～８個の炭素原子を含有する）で部分的に又は完全に置換されていることができる。

[0090] 半透性組成物は代表的には、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、モノー、ジー及びトリーセルロースアルカニレート、モノー、ジー及びトリーアルケニレート、モノー、ジー及びトリーアロイレートなどからなる群から一種又は二種以上選択された成分が用いられる。代表的なポリマーとしては、１．８～２．３のＤＳと３２～３９．９％のアセチル含量を有するセルロースアセテート、１～２のＤＳと

２１～３５%のアセチル含量を有するセルロースジアセテート、２～３のＤＳと３４～４４．８%のアセチル含量を有するセルローストリアセテートなどが挙げられる。

[0091] 更に具体的なセルロース系ポリマーとしては、１．８のＤＳと３８．５%のプロピオニル含量を有するセルロースプロピオネート、１．５～７%のアセチル含量と３９～４２%のアセチル含量を有するセルロースアセテートプロピオネート、２．５～３%のアセチル含量、３９．２～４５%の平均プロピオニル含量、及び２．８～５．４%のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートプロピオネート、１．８のＤＳ、１３～１５%のアセチル含量、及び３４～３９%のブチリル含量を有するセルロースアセテートブチレート、２～２９%のアセチル含量、１７～５３%のブチリル含量、及び０．５～４７%のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートブチレート、２．６～３のＤＳを有するセルローストリアシレート、例えば、セルローストリバレレート、セルローストリラメート（cellulose trilamate）、セルローストリパルミテート、セルローストリオクタノエート及びセルローストリプロピオネート、２．２～２．６のＤＳを有するセルロースジエステル、例えば、セルロースジスクシネート、セルロースジパルミテート、セルロースジオクタノエート、セルロースジカプリレートなど、あるいは混合セルロースエステル、例えば、セルロースアセテートバレレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースプロピオネートスクシネート、セルロースアセテートオクタノエート、セルロースバレレートパルミテート、セルロースアセテートヘプタノエートなどが挙げられる。半透性ポリマーについては、米国特許第4,077,407号に記載されており、また該ポリマーはエンサイクロペディア・オブ・ポリマー・サイエンス・アンド・テクノロジー（Encyclopedia of Polymer Science and Technology）第３巻、第325～354頁（1964年）、インターサイエンス・パブリッシャーズ社（Interscience Publishers Inc.）、ニューヨーク、ＮＹ州、に記載の方法により合成し、入手することができる。用いられるポリマーの配合割合としては、水や生体液のような外部液体

透過性は高いが、化合物Ａ、浸透圧剤、オスモポリマーなどの透過性は実質的に不透過性とできる量であれば特に制限されないが、好ましくは薬物層及びプッシュ層からなる二層圧縮コアの重量に対して、６～２０Ｗ／Ｗ%であり、更に好ましくは８～１８Ｗ／Ｗ%である。

[0092] 半透膜を形成するための半透性ポリマーとしては、更に、セルロースアセトアルデヒドジメチルアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースジメチルアミノアセテート、半透性ポリウレタン、半透性スルホン化ポリスチレン、あるいは米国特許第3,173,876号明細書、米国特許第3,276,586号明細書、米国特許第3,541,005号明細書、米国特許第3,541,006号明細書及び米国特許第3,546,142号明細書に開示されている、アニオンとカチオンとから共沈により形成され、架橋された選択的半透性ポリマー、米国特許第3,133,132号明細書に開示されている、半透性ポリマー、半透性ポリスチレン誘導体、半透性ポリ（スチレンスルホン酸ナトリウム）、半透性ポリ（ビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロリド）、及び半透壁を透過する際の大気当たりの静水圧差又は浸透圧差として表わされ、10^{-5}～10^{-2}（ｃｃ　ｍＬ／ｃｍ　ｈｒ　ａｔｍ）の液透過度を示す半透性ポリマーが含まれる。これらポリマーは、米国特許第3,845,770号明細書、米国特許第3,916,899号明細書及び米国特許第4,160,020号明細書に記載されており、又はハンドブック・オブ・コモン・ポリマーズ（Handbook of Common Polymers）、スコット（Scott）とロフ（Roff）、1971年、CRCプレス、クリーブランド、OH州、に報告されている。

[0093] 半透膜にはフラックス調整剤（flux-regulating agent）が含まれていてもよい。ここで「フラックス調整剤」とは、半透膜を通る液体透過度又は液量を調整するのを助けるために添加される物質を意味する。すなわち「フラックス調整剤」には、フラックスを向上させる作用を有する物質（以下、フラックス向上剤という）又はフラックスを低下させる作用を有する物質（以下、フラックス低下剤という）が含まれる。フラックス向上剤は、本質的に親水性であり、フラックス低下剤は、本質的に疎水性である。かかるフラック

ス調整剤としては、例えば多価アルコール、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンジオール、アルキレングリコールのポリエステルなどが挙げられる。

[0094] 代表的なフラックス向上剤としては、ポリエチレングリコール３００、４００、６００、１５００、４０００、６０００など；低分子量グリコール、例えば、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、及びポリアミレングリコール；ポリアルキレンジオール、例えば、ポリ（１，３－プロパンジオール）、ポリ（１，４－ブタンジオール）、ポリ（１，６－ヘキサンジオール）など；脂肪酸、例えば、１，３－ブチレングリコール、１，４－ペンタメチレングリコール、１，４－ヘキサメチレングリコールなど；アルキレントリオール、例えば、グリセリン、１，２，３－ブタントリオール、１，２，４－ヘキサントリオール、１，３，６－ヘキサントリオールなど；エステル、例えば、エチレングリコールジプロピオネート、エチレングリコールブチレート、ブチレングリコールジプロピオネート、グリセロールアセテートエステルなど；を包含する。好ましいフラックス向上剤としては、プルロニック類［pluronic（商標名）］（BASF社製）として知られるプロピレングリコールの二官能性ブロック共重合体ポリオキシアルキレン又はその誘導体が含まれる。代表的なフラックス低下剤としては、アルキル又はアルコキシで置換された又はアルキルとアルコキシ基の両方で置換されたフタレート、例えば、ジエチルフタレート、ジメトキシエチルフタレート、ジメチルフタレート、及び［ジ（２－エチルヘキシル）フタレート］、アリールフタレート、例えば、トリフェニルフタレート、及びブチルベンジルフタレート；不溶性塩、例えば、硫酸カルシウム、硫酸バリウム、燐酸カルシウム、など；不溶性酸化物、例えば、酸化チタン；粉体、粒体などの形態のポリマー、例えば、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリカーボネート、及びポリスルホン；エステル、例えば、長鎖アルキル基でエステル化されたクエン酸エステル；不活性でかつ水不透過性の充填剤；セルロース系半透膜形成材料と適合性の樹脂、などを包含する。

[0095] 半透膜に含まれる「フラックス調整剤」の配合量としては、約０．０１～約２０Ｗ／Ｗ%又はそれ以上である。

[0096] 半透膜の中には、半透膜に可塑性、柔軟性及び伸び性質を付与するため、半透膜を脆くないものにするため、あるいは引裂強さを付与するために、フタレート系可塑剤、例えば、ジベンジルフタレート、ジヘキシルフタレート、ブチルオクチルフタレート、炭素数６～１１の直鎖フタレート、ジーイソノニルフタレート、ジーイソデシルフタレートなどが含まれていてもよい。かかる可塑剤としては、非フタレート、例えば、トリアセチン、ジオクチルアゼレート、エポキシ化タレート（epoxidized tallate）、トリイソオクチルトリメリテート、トリイソノニルトリメリテート、スクロースアセテートイソブチレート、エポキシ化大豆油などが挙げられる。

[0097] 半透膜に含まれる可塑剤の配合量としては、約０．０１～２０Ｗ／Ｗ%又はそれ以上である。

[0098] 用いられるプッシュ層は、薬物層との接触積層配置の状態にある。プッシュ層には、化合物Ａを、製剤の出口を通して押出すために、水性液体又は生体液を吸収して膨潤するオスモポリマーが含まれる。ここで「オスモポリマー」とは、水又は水性の生物学的液体と相互作用して高度に膨潤又は膨張する作用を有するポリマーを意味する。かかるオスモポリマーとしては、好ましくは膨張可能であり、２～５０倍の体積増加を示す親水性ポリマーである。オスモポリマーは架橋されていても、架橋されていなくてもよいが、好ましい態様において、製剤から出るには大きすぎるほどに拡大されたポリマー網目構造を生じるように、少なくとも軽く架橋されているものが好適である。用いられる「オスモポリマー」の配合量としては、薬物層中の薬物の特性、含有量等の因子により左右されるが、膨潤することにより薬物層の薬物を所望の溶出速度で溶出することができる量であれば特に限定されないが、好ましくは３０ｍｇ以上であり、更に好ましくは５０ｍｇ以上含有することが好ましい。配合割合はプッシュ層の重量に対し４０～８０Ｗ／Ｗ%である。

[0099] 用いられる「オスモポリマー」としては、ポリエチレンオキサイドによっ

て代表される数平均分子量１，０００，０００～１５，０００，０００の数平均分子量のポリ（アルキレンオキサイド）、又は数平均分子量５００，０００～３，５００，０００のポリ（アルカリカルボキシメチルセルロース）（ここで、アルカリはナトリウム、カリウム又はリチウムである）から選択された成分が含まれる。更に、例えば、ハイドロゲルを形成するポリマーを含むオスモポリマー、例えば、カーボポール（Carbopol）（登録商標）、酸性カルボキシポリマー、カルボキシポリメチレンとして知られているポリアリルスクロースで架橋されたアクリルポリマー、分子量２５０，０００～４，０００，０００のカルボキシビニルポリマー；シアナマー（Cyanamer）（登録商標）ポリアクリルアミド；架橋された水膨潤性無水インデンマレイン酸ポリマー；分子量８０，０００～２００，０００のグッドライト（Good－rite）（登録商標）ポリアクリル酸；アクアキープス（Aqua－Keeps）（登録商標）、ジエステル架橋ポリグルカンのような縮合グルコース単位から成るアクリレートポリマーポリサッカライド；などが挙げられる。ハイドロゲルを形成するポリマーとしては、米国特許第3,865,108号明細書、米国特許第4,002,173号明細書、米国特許第4,207,893号明細書に記載されており、又はハンドブック・オブ・コモン・ポリマーズ、スコットとロフ、ケミカル・ラバー社（Chemical Rubber Co.）、クリーブランド、OH州、に報告されている。

[0100] 用いられる浸透圧剤（osmoagent）［他に浸透圧溶質（osmotic solute）、浸透有効剤（osmotically effective agent）ともいう］としては、化合物Ａを含有する薬物層とプッシュ層の両方の層中に含まれていてもよく、半透膜を介して浸透圧勾配を示すものであれば特に制限されない。かかる浸透圧剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、酸性燐酸カリウム、マンニトール、グルコース、ラクトース、ソルビトール、無機塩、有機塩及び炭水化物からなる群から選択された一種又は二種以上の成分が挙げられる。用いられる浸透圧剤の配合量は、プッシュ層重量に対して１５～４０Ｗ／Ｗ％である。

[0101] 該製剤構成要素を製造するために適する溶媒としては、システムの中に使用される物質に有害な影響を与えない水性又は不活性有機溶媒が挙げられる。溶媒は広くは、水性溶剤、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化溶媒、脂環式、芳香族、複素環式溶媒及びそれらの混合物からなる群から選ばれた成分を包含する。代表的な溶媒としては、アセトン、ジアセトンアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、ｎ－ブチルアセテート、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、四塩化炭素、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキサン、シクロオクタン、ベンゼン、トルエン、ナフサ、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、水、塩化ナトリウムや塩化カルシウムなどの無機塩を含有する水性溶剤、及びそれらの混合物例えばアセトンと水、アセトンとメタノール、アセトンとエチルアルコール、二塩化メチレンとメタノール、及び二塩化エチレンとメタノール、を包含する。

[0102] 用いられる薬物層としては、薬理学的に治療又は予防に有効な量の化合物Ａ、及び徐放性医薬組成物用担体からなる医薬組成物から構成される。かかる徐放性医薬組成物用担体としては、親水性ポリマーを含んでいてもよい。

かかる親水性ポリマーとは、化合物Ａを、一定の放出速度で放出する作用を提供する。かかるポリマーとしては、数平均分子量１００，０００～７５０，０００のポリ（アルキレンオキサイド）、例えば、ポリ（エチレンオキサイド）、ポリ（メチレンオキサイド）、ポリ（ブチレンオキサイド）及びポリ（ヘキシレンオキサイド）；数平均分子量４０，０００～４００，０００のポリ（カルボキシメチルセルロース）、代表的には、ポリ（アルカリカルボキシメチルセルロース）、ポリ（ナトリウムカルボキシメチルセルロー

ス）、ポリ（カリウムカルボキシメチルセルロース）、あるいはポリ（リチウムカルボキシメチルセルロース）が挙げられる。薬物組成物は、製剤の送達特性を向上させるために、数平均分子量９，２００～１２５，０００のヒドロキシプロピルアルキルセルロース、代表的には、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルブチルセルロース及びヒドロキシプロピルペンチルセルロース；及び製剤の流動性（flow properties）を向上させるために、数平均分子量７，０００～７５，０００のポリ（ビニルピロリドン）を含むことができる。かかるポリマーの中でも、数平均分子量100,000～300,000のポリ（エチレンオキサイド）が特に好ましい。用いられる親水性ポリマーの配合割合は、含有する薬物の物理化学的特性、含有量等の因子により左右されるが、薬物層の重量に比し４０～９０W／W%である。

[0103] 所望により、界面活性剤あるいは崩壊剤が薬物層の中に配合されていてもよい。界面活性剤としては、ＨＬＢ値が約１０～２５を示すもの、例えば、ポリエチレングリコール４００モノステアレート、ポリオキシエチレン－４－ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン－２０－ソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレン－２０－ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン－２０－モノラウレート、ポリオキシエチレン－４０－ステアレート、オレイン酸ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、澱粉、クレー、セルロース、アルギン及びガム及び架橋された澱粉、セルロース及びポリマーから選択されてもよい。代表的には、コーンスターチ、ポテトスターチ、クロスカルメロース（croscarmelose）、クロスポビドン、スターチグリコール酸ナトリウム、ビーガム（Veegum）ＨＶ、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、グアーガムなどが挙げられる。

[0104] パンコーティング（pan coating）は、製剤表面に薬物放出のための出口（exit orifice）を設置する工程前の製剤を製造するために使用することができる。パンコーティングシステムにおいては、半透膜を形成する組成物は、

回転パンの中で転動する薬物層とプッシュ層とから構成される二層圧縮コアの表面に、半透膜を吹き付けることによって付着（被覆）される。また、当該技術分野における周知慣用の技術により、前記圧縮コアを半透膜で被覆することに使用することができる。半透膜を被覆後は、半透膜は強制通風炉又は温度・湿度をコントロールした炉において、半透膜を乾燥することにより、被覆の際、使用した溶媒（単数又は複数）を製剤から取り除くことができる。ここでの乾燥条件は、入手可能な装置、周囲条件、溶媒、コーティング剤、コーティング厚さなどに基づいて、適宜選択することができる。

[0105] 該放出制御医薬組成物は、自体公知の方法により製造される。例えば、製剤は湿式造粒技術により製造することもできる。湿式造粒技術については、造粒用溶液として変性無水アルコール等の有機溶媒を使用し、薬物と徐放性医薬組成物用担体をブレンドする。残りの成分については、上記溶媒等、造粒用溶液の一部分の中に溶解することができ、別途調製した湿潤混合物を薬物混合物と混合機内で連続混合を伴い、徐々に添加する。次に、造粒用溶液を湿潤混合物が生成されるまで添加し、その湿塊混合物はオーブントレー上で予め設置されたスクリーンにより篩過される。次に、混合物は強制通風炉内で２４℃～３５℃付近の温度で約１８～約２４時間乾燥される。次に、その乾燥粒体のサイズを調整する。次に、その薬物粒体に、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を添加し、その粒体を微粉砕ジャーの中に入れ、ジャーミルで約10分間混合する。その組成物を、例えばマネスティ（Manesty）（登録商標）プレス機又はコーシュ（Korsch）ＬＣＴプレス機で層状にプレスする。二層コアは、はじめに薬物含有層をプレスし、次に湿式造粒技術により同様に製造したプッシュ層組成物を薬物含有層に対してプレスする。製剤の薬物層端部に、一つ又は二以上の出口を開ける。そして完成製剤を提供するために製剤上に場合によって水溶性オーバーコート［それは着色されてもよい（例えば、オパドライ（Opadry）着色コーティング）又は透明でもよい（例えば、オパドライクリア）］が適用されてもよい。

[0106] 該放出制御医薬組成物には、少なくとも一つの出口が設けられる。この出

口（単数又は複数）を通して圧縮コアにより製剤から薬剤が一様に放出される。出口は製剤の製造中に又は使用の液体環境下での製剤による薬物送達中に設けられることができる。用語「出口」、「送達口」又は「薬物送達口」、及びここに使用されている他の似た用語は、通路、開口、オリフィス、及び内腔（bore）からなる群より選ばれた用語を包含する。また、この表現は、外壁から、浸食したり又は溶解したり又は浸出されたりする物質又はポリマーから形成される口を包含する。

[0107] この物質又はポリマーは、例えば、半透膜の中の浸食性ポリ（グリコール酸）又はポリ（乳酸）；ゼラチン状フィラメント；水除去性ポリ（ビニルアルコール）；浸出性化合物、例えば、無機及び有機の塩、酸化物又は炭水化物からなる群から選ばれた流体除去性の細孔形成物質を包含してもよい。出口（単数又は複数）は、ソルビトール、乳糖、果糖、ブドウ糖、マンノース、ガラクトース、タロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウム、及びマンニトールからなる群から選択された一種又は二種以上の成分を浸出させて、薬物を一定に放出制御することができる程度の大きさの細孔の出口を設けることにより形成する。出口は、製剤からの薬物の一定放出のため、円形、矩形、正方形、楕円等、いずれかの形状を有することができる。製剤は、一つ又は二以上の出口をある一定の間隔で、あるいは製剤の一つ又は二以上の表面に有して設置される。出口径は圧縮コアと協働して薬物の放出制御を可能とするならば特に限定されないが、好ましくは０．３ｍｍから０．６ｍｍである。出口の形成には、機械的孔あけ又はレーザー孔あけを含めて、半透膜を貫通する孔あけが使用される。かかる出口あるいはかかる出口を形成する装置は、米国特許第3,916,899号明細書にテウエス（Theeuwes）とヒグチにより、あるいは米国特許第4,088,864号明細書にテウエス等によって開示されており、本明細書には、それら特許において記載された内容の全てが取り込まれる。

[0108] （５）膨潤性高分子を用いた製剤

本発明の放出制御医薬組成物の一態様である膨潤性高分子を用いた製剤は

、水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマーを含む放出制御製剤である。

[0109] 本発明の放出制御製剤で使用することのできる膨潤性高分子を用いた製剤の技術は、例えば米国特許第6,340,475号明細書、米国特許第5,972,389号明細書、米国特許第5,582,837号明細書、米国特許第5,007,790号明細書に記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された全ての内容が取り込まれる。

[0110] 用いられる「水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマー」は、製薬学的に許容され、水の吸収時に寸法的に制限無く膨潤し、薬物を持続的に放出させるものであれば特に制限されない。かかるポリマーとしては、好ましくは重量分子量約４，５００，０００以上のポリマーであり、更に好ましくは重量分子量約４，５００，０００～約１０，０００，０００のポリマーであり、重量分子量約５，０００，０００～約８，０００，０００のポリマーが特に好適である。

[0111] かかるポリマーとしては、セルロースポリマー及びそれらの誘導体、多糖類及びそれらの誘導体、ポリアルキレンオキサイド、架橋されたポリアクリル酸及びそれらの誘導体が挙げられる。ここで用語「セルロース」は、アンヒドログルコースの線状ポリマーを表す。好ましいセルロースポリマーは、胃腸管内で溶解し、アルキル置換されたセルロースポリマーである。好ましいアルキル置換されたセルロース誘導体は、各々１～３個の炭素原子のアルキル基で置換されたものである。かかるポリマーとしては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、及びカルボキシメチルセルロースが挙げられる。好ましい粘度としては、２０℃　２%の水溶液として、その粘度が約100～約110,000cpsの範囲内にあるものを含む。他の種類は、２０℃　１%の水溶液として、その粘度が約1,000～約4,000cpsの範囲内にあるものを含む。特に好ましいアルキル置換されたセルロースは、ヒドロキシエチルセルロース及びヒプロメロースである。好ましいヒドロキシエチル

セルロースは、ナトラゾール（商品名：NATRASOL）２５０ＨＸ　ＮＦが挙げられる。

[0112] 更にかかるポリマーとして特に好ましいものは、ポリアルキレンオキサイド誘導体が挙げられるが、更に好ましいポリアルキレンオキサイドとしては、ポリエチレンオキサイドであり、非置換のエチレンオキサイドの線状ポリマーを意味する。好ましいポリエチレンオキサイドは、約９００，０００～約８，０００，０００の範囲内の重量平均分子量を有するものである。好ましい粘度範囲は、２０℃　２%の水溶液として、その粘度が約50～約2,000,000cpsの範囲内にあるものを含む。好ましいポリエチレンオキサイドは、ポリオックス（商品名：POLYOX）であり、グレードＷＳＲ　Ｃｏａｇｕｌａｎｔ及びグレードＷＳＲ　３０３を挙げることができる。

[0113] 更にかかるポリマーの例として、天然及び変性された（半合成）両方の多糖類ガムがあり、例えば、デキストラン、キサンタンガム、ゲラン（gellan）ガム、ウェラン（welan）ガム、及びランサン（rhamsan）ガムが挙げられ、キサンタンガムが好ましい。有用性が最も高い架橋されたポリアクリル酸は、それらの性質が、アルキル置換されたセルロース及びポリアルキレンオキサイドポリマーに対して上述したものと同様のものである。好ましい架橋されたポリアクリル酸は、２５℃で１%の水溶液として、その粘度が約4,000～約40,000cpsまでの範囲内に含まれるものである。特に好ましい例は、カーボポール（商品名：CARBOPOL）ＮＦグレード９７１Ｐ、９７４Ｐ及び９３４Ｐ、あるいはスターチ、アクリレート及びアクリルアミドのコポリマーであるウォーターロック（商品名：WATER LOCK）が挙げられる。

[0114] 「水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマー」の製剤全体に対する配合割合は特に限定されないが、好ましくは約１～約９５Ｗ／Ｗ%の範囲である。

[0115] 放出制御医薬組成物としては、例えば錠剤、粒子、タブレット又はカプセル中に内包可能な粒子など製剤学的に許容される経口固体薬用量形態として製造される。現在好ましい投与形は、例えば、２個又は３個の薬物含有ポリ

マー粒子（ペレット）を０号ゼラチンカプセルに内包させたものである。０号ゼラチンカプセル中に２個のペレットを内包するためのペレットの大きさは、６．６ｍｍ又は６．７ｍｍ（又は、より一般には６．５ｍｍ～７ｍｍ）の直径、及び９．５ｍｍ又は１０．２５ｍｍ（又は、より一般には、９ｍｍ～１２ｍｍ）の長さが好ましい。０号ゼラチンカプセル中に３個のペレットを内包するためのペレットの大きさは、直径６．６ｍｍ、長さ７ｍｍが好ましい。００号のゼラチンカプセルに２個のペレットを内包するためのペレットは、直径７．５ｍｍ、長さ１１．５ｍｍが好ましい。００号のゼラチンカプセルに３個のペレットを内包するためのペレットは、直径７．５ｍｍ、長さ７．５ｍｍが好ましい。現在好ましい他の投与形は、長さ１８ｍｍ～２２ｍｍ、幅６．５ｍｍ～７．８ｍｍ、高さ６．２ｍｍ～７．５ｍｍの大きさを有するタブレットであり、タブレットの長さ、幅及び高さの好ましい組合せは、長さ２０ｍｍ、幅６．７ｍｍ、及び高さ６．４ｍｍである。これらは、単なる例示であり、形及びサイズは、かなりの程度で変えることができる。

[0116] 粒状の薬物／ポリマー混合物又は薬物を含浸したポリマーマトリクスは、自体公知の方法により、種々の混合、細分及び製作技術によって製造することができる。例えば、適当な臼杵を用いる直接的圧縮、射出又は圧縮成形が挙げられる。圧縮成形時には、滑沢剤を添加してもよい。滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウムなどが挙げられるが、特にステアリン酸マグネシウムが好適である。滑沢剤の配合量は、放出制御医薬組成物全重量に対し０．２５～３Ｗ／Ｗ%であり、好ましくは１Ｗ／Ｗ%未満である。また、他の滑沢剤としては、水素化植物油、水素化され精製されたステアリン酸及びパルミチン酸のトリグリセリドが好ましく、その配合量は放出制御医薬組成物の重量に対し約１～５Ｗ／Ｗ%であり、最も好ましくは約２Ｗ／Ｗ%である。

[0117] 前述した各種成分の最適な組合せとしては、「水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマー」として重量平均分子量約２，０００，０００～約

７，０００，０００の範囲内を有するポリエチレンオキサイドを全重量に対して約９０～約９７W／W%、及び「滑沢剤」としてステアリン酸マグネシウムを放出制御医薬組成物全重量に対して約２W／W%未満配合することが挙げられる。また、水溶性ポリマーを例えば２種配合する組合せとしては、約９００，０００～約７，０００，０００の範囲内の重量平均分子量を有するポリエチレンオキサイドと２０℃　２%の水溶液として、その粘度が約３～約１０，０００　ｃｐｓを有するヒプロメロースを配合比約１：１の割合で各々約４８W／W%配合することが挙げられる。

本製剤は、膨潤することにより胃内に滞留することが期待される。

[0118] （６）水溶性高分子を用いたマトリクス製剤

本発明の放出制御医薬組成物の一態様である水溶性高分子を用いたマトリクス製剤は、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）のような水溶性高分子に薬物が均一に分散している放出制御製剤である。

[0119] 本発明の放出制御錠剤で使用することのできるマトリクス製剤の技術（手法）は、例えば、国際公開第９３／１６６８６号パンフレットに記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。

[0120] 水溶性高分子であるヒプロメロースは、水と接触すると水和し、マトリクス表面にハイドロゲル層を形成する。マトリクス表面に形成された薬物を含むゲル層が徐々に溶解・浸食することにより薬物を放出する。本発明のマトリクス製剤は、この水との接触、薬物を含むゲル層の形成、ゲル層の溶解・浸食を繰り返すことにより薬物を徐放する特徴を有する。

[0121] 本発明のマトリクス製剤は、水溶性高分子からなる徐放性賦形剤と他の不活性な希釈剤と生理活性物質が均一に分散する特徴を有する。用いられる水溶性高分子は環境流体に呈される時に、徐々にゲル化及び／又は浸食及び／又は溶解及び／又は崩壊するものであれば特に制限されない。かかる水溶性高分子としては、分子量が１，０００～４，０００，０００のヒプロメロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、分子量が２，０００～２，０００，０００のヒドロキシプロピルセルロース、メタノ

ール／ジクロルメタン混液（１：１）に溶解した１０％溶液の表示動粘度（２０℃における）が３０～２００（ｍｍ²／ｓ）であるヒプロメロースフタル酸エステル、カルボキシビニルポリマー類、キトサン類、マンナン類、ガラクトマンナン類、キサンタン類、カラギーナン類、アミロース、アルギン酸、その塩及びその誘導体、ペクチン、アクリル酸塩類、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、ポリ酸無水物類、ポリアミノ酸類、ポリ（メチルビニルエーテル／無水マレイン酸）ポリマー類、ポリビニルアルコール類、ポリビニルピロリドン、グルカン類、スクレログルカン（scleroglucan）類、カルボキシメチルセルロース及びその誘導体類、メチルセルロース、かつ一般的な水溶性セルロース誘導体が挙げられる。好ましくは分子量１，０００～２，０００，０００のヒプロメロース又は、０．５％水溶液（２５℃）が３，０００～４５，０００ｃｐｓのカルボキシビニルポリマーであり、更に好ましくは分子量１０，０００～１，０００，０００のヒプロメロース又は０．５％水溶液の粘度（２５℃）が４，０００～４０，０００ｃｐｓのカルボキシビニルポリマーである。水溶性高分子の量としては製剤単位当たり１０Ｗ／Ｗ％以上であり、好ましくは３０Ｗ／Ｗ％以上であり、更に好ましくは７０Ｗ／Ｗ％以上である。なお、上記水溶性高分子は、１種又はそれ以上を組合せて適宜適量添加することができる。

[0122] 本発明のマトリクス製剤には、各種医薬賦形剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬賦形剤としては、製薬的に許容され、医薬添加物として使用される賦形剤であれば特に制限されない。例えば、希釈剤、結合剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤などが使用される。希釈剤は、以下の物質の群：マンニトール、ラクトース、様々な由来のでんぷん、ソルビトール、キシリトール、クエン酸、微晶質セルロース及び／又は一般に医薬製剤への水又は水性液体の浸透を促進する希釈剤から選択される。結合剤としては、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、アラビアガムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、コーンスターチ、デンプン、カルメロ

ースカルシウム、カルメロースナトリウム、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。酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば、重曹などが挙げられる。人工甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。香料としては、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。なお、医薬賦形剤としては、１種又はそれ以上組合せて適宜適量添加することができる。

[0123] 本発明のマトリクス製剤は、自体公知の方法により製造することができる。かかる製剤のうち錠剤に関しては、一般的に用いられ、かつ当業者に公知の錠剤化の方法に従って製造することができる。通常は、作業打錠力は３～２０ｋＮの範囲である。小さなスケールで錠剤を製する際には、実施例でより詳細に記載する方法に従い、乳鉢・乳棒を用いてそれぞれの粉末及び／又は粒剤を調製し、オイルプレス型打錠機を用いて錠剤を製造することもできる。

[0124] （７）コーティング膜による放出制御製剤

製剤からの薬物の放出を制御する（徐放化する）手段の一つとしてコーティングによって製剤表面に皮膜を施すことができる。皮膜の種類は特に限定されない。コーティングは錠剤等の成形製剤のほか、粉末、顆粒、ペレットなどの種々製剤にも行うことが可能である。

[0125] コーティング液の成分には、例えば、皮膜形成剤（主に高分子）、可塑剤（皮膜の可塑性、柔軟性、及び伸び性質を付与する）、水溶性基剤（乳糖や塩化ナトリウムなど）、分散剤（コーティング後に粒子同士、錠剤同士の付着凝集を防止する）などを含有することができる。これらを適当な溶媒（例えば、水やアルコールなど）に溶解又は分散し、コーティング液とする。

[0126] 製剤からの薬物放出は、例えば、コーティング液の構成成分の種類、構成

比率、コーティング量などを適宜調節することで制御可能である。例えば、皮膜形成剤と水溶性基剤の比率は９９：１～５０：５０が好ましい範囲である。また、皮膜の量としては、素錠１００質量部に対して、約２～３０質量部が好ましい。

[0127] コーティングの方法は、例えば、コーティングパンを用いて回転しながら有機溶媒溶液、有機溶媒と水の混合液又は懸濁液であるコーティング液を噴霧する方法、流動層によって下部から送られる空気で流動させながらコーティング液を噴霧する方法が挙げられる。また、溶媒に被膜形成剤を溶解又は分散したコーティング液を噴霧し、のちに溶媒を乾燥除去して製剤表面に皮膜を形成させることも可能である。また、簡易的にはコーティング液に成形製剤等を浸漬することにより皮膜を形成させることもできる。

[0128] 本発明に用いる被膜形成剤としては、例えば、水不溶性又は水溶性高分子を挙げることができ、製薬学的に許容され、かつ生体適合性であれば特に制限されない。前記被膜形成剤には、１種又はそれ以上を組合せて適宜適量添加することができる。

[0129] 前記水不溶性高分子は、例えば、ジベンジルフタレート、ジヘキシルフタレート、ブチルオクチルフタレート、ミツロウ、カルナウバロウ、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール、ベヘニン酸グリセリン、脂質、油脂類、セラック等の樹脂、エチルセルロース、酢酸セルロースなどのセルロース誘導体、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（商品名：オイドラギットＲＳ）などのポリアクリル酸誘導体、メタアクリル酸コポリマー（商品名：オイドラギットＬ）などのポリメタクリル酸の誘導体、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、ポリ乳酸、ポリグリコール酸などが挙げられる。

[0130] 前記水溶性高分子として、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。

[0131] コーティング膜の親水性を高めるため、水溶性基剤を添加することができる。前記水溶性基剤としては、例えば、マルトース、スクロース、乳糖、塩化ナトリウム、クエン酸、ポリエチレングリコール４００、デキストロース、フルクトース、キシリトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどが挙げられる。

[0132] 本発明で用いることのできるコーティング液は、前記水不溶性高分子１種若しくはそれ以上を含むことが好ましく、それに加え、前記水溶性高分子１種若しくはそれ以上、及び／又は、前記水溶性基剤１種若しくはそれ以上を含むことが更に好ましい。

[0133] また、皮膜の可塑性、柔軟性、及び伸び性質を付与するため可塑剤を使用することもできる。例えば、トリアセチン、ジオクチルアゼレート、エポキシ化タレート（epoxidized tallate）、トリイソオクチルトリメリテート、トリイソニルトリメイリテート、スクロースアセテートイソブチレート、大豆油、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、グリセリルトリアセテート（トリアセチン）、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油、流動パラフィンなどを用いることができる。

[0134] 所望により、界面活性剤及び／又は崩壊剤を配合することができる。コーティング膜に使用される界面活性剤としては、ＨＬＢ値が約１０～２５を示すもの、例えば、ポリエチレングリコール４００モノステアレート、ポリオキシエチレン－４－ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン－２０－ソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレン－２０－ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン－２０－モノラウレート、ポリオキシエチレン－４０－ステアレート、オレイン酸ナトリムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、澱粉、クレー、セルロース、アルギン、ガム、架橋された澱粉、架橋されたセルロース、又は架橋されたポリマーを挙げることができる。代表的には、例えば、コーンスターチ、ポテトスターチ、ク

ロスカルメロース、クロスポビドン、スターチグリコール酸ナトリウム、ビーガムＨＶ、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、カルボキシルメチルセルロース、アルギン酸、グアーガムなどが挙げられる。

[0135] 本発明製剤を製造するために適する溶媒としては、システムの中に使用される物質に有害な影響を与えない水性又は不活性有機溶媒が挙げられる。前記溶媒としては、例えば、水性溶媒、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化溶媒、脂環式、芳香族、複素環式溶媒、又はそれらの混合物を用いることができる。代表的な溶媒としては、例えば、アセトン、ジアセトンアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、ｎ－ブチルアセテート、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、四塩化炭素ニトロエタン、ニトロプロパンテトラクロロエタン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキサン、シクロオクタン、ベンゼン、トルエン、ナフサ、１、４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、水、塩化ナトリウムや塩化カルシウムなどの無機塩を含有する水性溶剤、又はそれらの混合物、例えば、アセトンと水、アセトンとメタノール、アセトンとエチルアルコール、二塩化メチレンとメタノール、又は二塩化エチレンとメタノールを挙げることができる。

[0136] （８）不溶性高分子を用いたマトリクス製剤

本発明の一態様である不溶性高分子を用いたマトリクス製剤は、水不溶性高分子に薬物が均一に分散している放出制御医薬組成物である。水不溶性高分子からなるマトリクスは、水の浸入を制御することで、マトリクス内部における薬物の溶解速度ならびに溶解した薬物のマトリクス内での拡散速度を制御することで放出制御能を発揮する。

[0137] 本発明に用いられる水不溶性高分子としては、製薬的に許容されるもので

あれば特に制限されない。かかる不溶性高分子としては、例えば、ジベンジルフタレート、ジヘキシルフタレート、ブチルオクチルフタレート、ミツロウ、カルナウバロウ、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール、ベヘニン酸グリセリン、脂質、油脂類、セラック等の樹脂、エチルセルロース、酢酸セルロース等のセルロース誘導体、アミノアルキルメタクリレートコポリマー等のポリアクリル酸誘導体、メタアクリル酸コポリマー、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー等のポリメタクリル酸の誘導体、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、ポリ乳酸、ポリグリコール酸などが挙げられる。

[0138] 不溶性高分子の量としては、製剤単位当り１ｗ／ｗ％以上であり、好ましくは２ｗ／ｗ％以上であり、更に好ましくは５ｗ／ｗ％以上である。なお、前記不溶性高分子は１種又はそれ以上を組み合わせて適宜適量使用することができる。

[0139] 本発明のマトリクス製剤には、各種医薬賦形剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬賦形剤としては、製薬的に許容され、医薬添加物として使用される賦形剤であれば特に制限されない。例えば、希釈剤、結合剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤などが使用される。希釈剤は、以下の物質の群：マンニトール、ラクトース、様々な由来のでんぷん、ソルビトール、キシリトール、クエン酸、微晶質セルロース及び／又は一般に医薬製剤への水又は水性液体の浸透を促進する希釈剤から選択される。結合剤としては、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、アラビアガムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、コーンスターチ、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、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。酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば、重曹などが挙げられる。人工甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。香

料としては、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。なお、医薬賦形剤としては、１種又はそれ以上組合せて適宜適量添加することができる。

[0140] 本発明のマトリクス製剤は、自体公知の方法により製造することができる。かかる製剤のうち錠剤に関しては、一般的に用いられ、かつ当業者に公知の錠剤化の方法に従って製造することができる。通常は、作業打錠力は３～２０ｋＮの範囲である。小さなスケールで錠剤を製する際には、実施例でより詳細に記載する方法に従い、乳鉢・乳棒を用いてそれぞれの粉末及び／又は粒剤を調製し、オイルプレス型打錠機を用いて錠剤を製造することもできる。

実施例

[0141] 以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

以下の実施例では、特に断らない限り、化合物Ａとして、国際公開第ＷＯ９９／２０６０７号パンフレットの実施例４１に従って製造されたものを用いた。

[0142] 《実施例１：徐放性ハイドロゲル形成性製剤の調製》

本実施例では、本発明の放出制御医薬組成物として、徐放性ハイドロゲル形成性製剤１Ａ～１Ｃを調製した。

[0143] 実施例１Ａ：

化合物Ａ 400g、ポリエチレンオキサイド100g、ポリエチレングリコール291.2g、微粉砕したジブチルヒドロキシトルエン（BHT）（メルク社製、以下同じ）0.8g、およびステアリン酸マグネシウム8gを秤量し、混合器を用い混合した。混合物をローラーコンパクターミニ（フロイント社製、以下同じ）を用い圧縮成形後、整粒し、本発明の放出制御医薬組成物（顆粒）を得た。得られた顆粒をロータリー打錠機（畑鉄工製、以下同じ）にて打錠し、1錠400m

gの本発明の放出制御医薬組成物（錠剤）を得た。得られた錠剤にハイコーター（フロイント社製、HCT-30、以下同じ）を用い、水に分散したフィルムコート剤（カラコン社製、Opadry、以下同じ）をコーティングし、本発明の放出制御医薬組成物（錠剤）を得た。

[0144] 実施例１Ｂ：

化合物Ａ 400g、ポリエチレンオキサイド250g、ポリエチレングリコール190.7g、微粉砕したBHT 0.8g、およびステアリン酸マグネシウム8.5gを秤量し、混合器を用い混合した。混合物をローラーコンパクターミニを用い圧縮成形後、整粒し、本発明の放出制御医薬組成物（顆粒）を得た。得られた顆粒をロータリー打錠機にて打錠し、1錠425mgの本発明の放出制御医薬組成物（錠剤）を得た。得られた錠剤にハイコーターを用い、水に分散したフィルムコート剤をコーティングし、本発明の放出制御医薬組成物（錠剤）を得た。

[0145] 実施例１Ｃ：

解砕した化合物Ａ 800g、ポリエチレンオキサイド1120g、ポリエチレングリコール1913.6g、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製、HPC-SL）120gを流動層造粒機GPCG-5（フロイント社製、以下同じ）に仕込み、精製水で造粒し、本発明の放出制御医薬組成物（顆粒）を得た。本発明の放出制御医薬組成物（顆粒）を整粒後、微粉砕したBHT 6.4gとステアリン酸マグネシウム40gを混合し、ロータリー打錠機で打錠し、1錠250mgの本発明の放出制御医薬組成物（錠剤）を得た。得られた錠剤をハイコーターを用いて、フィルムコート剤の水分散液を噴霧コーティングし、1錠当たり257.5mgの本発明の放出制御医薬組成物（錠剤）を得た。

[0146] 比較例１：

粉砕した化合物Ａ 400gとＤ－マンニトール1200gを混合後、精製水320gを添加し攪拌造粒機（パウレック社製、VG-25）を用いて練合した。篩（目開き：850μm）にて篩過し、整粒し、流動層造粒機（フロイント社製、FLO-1）を用いて乾燥した。篩（目開き：500μm）にて篩過した後、1号カプセルに1カプセル当たり320mg充填し、化合物Ａを80mg含む比較例の医薬組成物を得た。

[0147] 《実施例２：幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤の調製》

本実施例（実施例２Ａ～２Ｄ）では、本発明の放出制御医薬組成物として、多層性製剤２Ａ～２Ｄを調製した。

[0148] 工程１：活性物質を含有する層2を構成する混合粉末の製造

化合物Ａ 50.0mgを含有し、表１に示す組成ユニットから成る混合粉末を製造し、三層錠の中間層である層2の製造に用いた。前記組成ユニットから成る粉末は、必要な量の活性物質（化合物Ａ）、マンニトール、ヒプロメロース（信越化学工業製、90SH-15000）、ポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合することにより調製した。

[0149] [表1]

化合物Ａ	50.0mg
マンニトール	15.0mg
ヒプロメロース（90SH-15000）	15.0mg
ポリビニルピロリドン	4.8mg
微結晶セルロース	63.7mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
計	150.0mg

[0150] 工程２：薬物の放出制御に用いる層1および3（薬物を含有しない層1および3）を構成する粒剤の製造

表２に示す組成比から成る粒剤を製造し、三層錠の最上層である層1および最下層である層3の製造に用いた。具体的には、必要な量のヒプロメロース、硬化ヒマシ油、黄色酸化鉄およびステアリン酸マグネシウムを秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合し、さらにエチルセルロースのアルコール溶液（10% w/w）で湿らせ、均質に湿った塊を乾燥することにより調製した。

[0151]

[表2]

ヒプロメロース（90SH-15000）	80.25%
硬化ヒマシ油	13.50%
黄色酸化鉄	0.25%
エチルセルロース	5.00%
ステアリン酸マグネシウム	1.00%
計	100.00%

[0152] 工程３：三層錠の製造（圧縮成形）

三層錠は、オイルプレス打錠機にて調製し、打錠圧は1000 kg／杵とした。前記工程２で調製した層3の粒剤を臼に充填し、上面が平らになるように軽くタッピングした。その上に、前記工程１で調製した、活性物質を含有する層2の混合粉末を充填し、上面が平らになるように軽くタッピングした。さらにその上に、前記工程２で調製した層1の粒剤を臼に充填し、圧縮成形することにより、化合物Ａ 50 mgを含有する三層錠（２Ａ～２Ｄ）を製造した。

なお、各多層性製剤２Ａ～２Ｄにおける層1、2、3の各々の重量および杵の直径を表３に示す。

[0153] [表3]

実施例	２Ａ	２Ｂ	２Ｃ	２Ｄ
層1	100.0	100.0	100.0	100.0
層2	150.0	300.0	150.0	150.0
層3	150.0	150.0	150.0	150.0
合計（mg）	400.0	550.0	400.0	400.0
杵直径（mm）	8	8	7	6.5

[0154] 《実施例３：複数のガムを組み合わせたゲル製剤の調製》

本実施例では、本発明の放出制御医薬組成物として、表４に示す組成ユニットから成るゲル製剤を調製した。

具体的には、必要な量のローカストビーンガム（三晶製、GENUGUM type RL-200-J）、キサンタンガム（新田ゼラチン製、VS-900）、デキストロース、

硫酸カルシウムを秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合し、さらに精製水を適量添加し、攪拌混合した。混合物を篩を用いて篩過し、乾燥した。乾燥物に必要な量の化合物Ａを加え、エチルセルロースのアルコール溶液（100 mg/mL）を徐々に添加し、乾燥し、これを臼に充填し、直径8 mmの杵を用い、オイルプレス打錠機にて、打錠圧は1000 kg／杵で圧縮成形した。

[0155] [表4]

化合物Ａ	50.0mg
ローカストビーンガム（GENUGUM type RL-200-J）	50.0mg
キサンタンガム（VS-900）	50.0mg
デキストロース	70.0mg
硫酸カルシウム	10.0mg
エチルセルロース	14.0mg
計	244.0mg

[0156] 《実施例４：浸透圧ポンプ型製剤の調製》

本実施例では、本発明の放出制御医薬組成物として、浸透圧ポンプ型製剤を調製した。

[0157] 工程１：活性物質を含有する薬物層を構成する混合粉末の製造

化合物Ａ 50.0mgを含有し、表５に記載の組成ユニットから成る混合粉末を製造し、二層圧縮コアの製造に用いた。

前記組成ユニットから成る粉末は、必要な量の活性物質（化合物Ａ）、ポリエチレンオキサイド（DOW社製、Polyox WSR N-80）、ヒプロメロース（信越化学工業製、TC-5 R）、ステアリン酸マグネシウムを秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合することにより調製した。

[0158]

[表5]

化合物Ａ	50.0mg
ポリエチレンオキサイド（Polyox WSR N-80）	100.0mg
ヒプロメロース（TC-5 R）	6.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
計	157.0mg

[0159] 工程２：プッシュ層を構成する混合粉末の製造

表６に記載の組成ユニットから成る混合粉末を製造し、二層圧縮コアの製造に用いた。

具体的には、必要な量のポリエチレンオキサイド（DOW社製、Polyox WSR Coagulant）、塩化ナトリウム、ヒプロメロース、赤色三二酸化鉄およびステアリン酸マグネシウムを秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合することにより調製した。

[0160] [表6]

ポリエチレンオキサイド（Polyox WSR Coagulant）	60.0mg
塩化ナトリウム	30.0mg
ヒプロメロース（TC-5 R）	4.0mg
赤色三二酸化鉄	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
計	95.5mg

[0161] 工程３：薬物層とプッシュ層からなる二層圧縮コアの製造

二層圧縮コアは、オイルプレス打錠機にて調製し、打錠圧は1000 kg／杵とした。前記工程２で調製したプッシュ層用混合粉末を臼に充填し、その上に、前記工程１で調製した薬物層用混合粉末を充填し、圧縮成形することにより、化合物Ａ 50 mgを含有する二層圧縮コアを製造した。

[0162] 工程４：半透膜の調製と膜コーティング

必要な量のポリエチレングリコール4000と酢酸セルロース（質量比 6:94）をジクロロメタンとメタノールの混合溶媒（質量比 9:1）に溶解し、固形分

濃度2% w/wのコーティング液を調製した。この液を用いてコーティング成分が二層圧縮コアに対して5% w/wになるように、フィルムコーティングを施した。

[0163] 工程５：孔あけ

工程４で得られた、半透膜をコーティングした錠剤に、0.4 mm径の注射針（27G）を用いて、薬物層側に孔を形成することにより、本発明の放出制御医薬組成物である、浸透圧ポンプ型製剤を調製した。

[0164] 《実施例５：膨潤性高分子を用いた製剤の調製》

本実施例（実施例５Ａ～５Ｃ）では、本発明の放出制御医薬組成物として、表７に示す組成ユニットからなる、膨潤性高分子を用いた製剤５Ａ～５Ｃを調製した。

具体的には、必要な量の化合物Ａおよびポリエチレンオキサイド（DOW社製、各種Polyox）を秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合した。これを臼に充填し、直径7 mmの杵を用い、オイルプレス打錠機にて、打錠圧は1000 kg／杵で圧縮成形した。

[0165] [表7]

実施例	５Ａ	５Ｂ	５Ｃ
化合物Ａ	50.0	50.0	50.0
ポリエチレンオキサイド (Polyox WSR N-60K)	200.0	—	—
ポリエチレンオキサイド (Polyox WSR N-12K)	—	200.0	—
ポリエチレンオキサイド (Polyox WSR N-205)	—	—	200.0
合計（mg）	250.0	250.0	250.0

[0166] 《実施例６：水溶性高分子を用いたマトリクス製剤の調製》

本実施例（実施例６Ａ～６Ｎ）では、本発明の放出制御医薬組成物として、表８及び表９に示す組成ユニットからなるマトリクス製剤６Ａ～６Ｎを調製した。

具体的には、必要な量の化合物Ａおよび各種添加剤〔ヒプロメロース（信

越化学工業（株）製）又はヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製）〕を秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合した。これを臼に充填し、オイルプレス打錠機にて、打錠圧は1000 kg／杵で圧縮成形した。

[0167] [表8]

実施例	６Ａ	６Ｂ	６Ｃ	６Ｄ	６Ｅ	６Ｆ
化合物Ａ	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
ヒプロメロース (METLOSE SR 90SH-100SR)	200.0	－	－	50.0	－	－
ヒプロメロース (METLOSE SR 90SH-4000SR)	－	200.0	－	－	25.0	－
ヒプロメロース (METLOSE SR 90SH-15000SR)	－	－	200.0	－	-	25.0
合計（mg）	300.0	300.0	300.0	150.0	125.0	125.0

[0168] [表9]

実施例	６Ｇ	６Ｈ	６Ｉ	６Ｊ	６Ｋ	６Ｌ	６Ｍ	６Ｎ
化合物Ａ	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）	－	－	－	－	50.0	－	－	－
ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-M）	200.0	－	100.0	50.0	－	25.0	－	－
ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-H）	－	200.0	－	－	－	－	25.0	10.0
合計（mg）	300.0	300.0	200.0	150.0	150.0	125.0	125.0	110.0

[0169] 《実施例７：コーティング膜による放出制御製剤の調製》

本実施例（実施例７Ａ～７Ｅ）では、本発明の放出制御医薬組成物として、表１０に示す組成ユニットからなる、コーティング膜による放出制御製剤７Ａ～７Ｅを調製した。

具体的には、まず必要な量の化合物Ａおよび核錠の添加剤を秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合した。これを臼に充填し、オイルプレス打錠機にて、打錠圧1000 kg／杵で圧縮成形し、核錠を製造した。別途、必要な量のフィルムコート成分〔アミノアルキルメタクリレートコポリマー RSとして、degussa社製、各種Eudragit；ヒプロメロースとして、信越化

学工業製、TC-5 E〕をエタノールに溶解／分散し、固形分濃度10% w/wのコーティング液を調製した。この液を用いてコーティング成分が核錠に対して規定量になるようフィルムコーティングを施した。

[0170] [表10]

実施例	７Ａ	７Ｂ	７Ｃ	７Ｄ	７Ｅ
核錠					
化合物Ａ	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
マンニトール	100.0	－	－	－	－
ポリエチレングリコール 8000	－	200.0	200.0	200.0	200.0
小計（mg）	200.0	300.0	300.0	300.0	300.0
フィルムコート					
アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS（Eudragit RL PO）	－	－	15.0	30.0	22.5
アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS（Eudragit RS PO）	10.0	12.0	－	－	－
ヒプロメロース（TC-5 E）	－	－	－	－	7.5
小計（mg）	10.0	12.0	15.0	30.0	30.0
合計（mg）	210.0	312.0	315.0	330.0	330.0

[0171] 《実施例８：不溶性高分子を用いたマトリクス製剤の調製》

実施例８Ａ～８Ｃ：

本発明の放出制御医薬組成物として、表１１に示す組成ユニットからなるマトリクス製剤（錠剤）８Ａ～８Ｃを調製した。

具体的には、必要な量の化合物Ａおよびエチルセルロース（DOW社製、Ethocel 10 premium）を秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合した。これを臼に充填し、オイルプレス打錠機にて、打錠圧1000 kg／杵で圧縮成形した。

[0172]

[表11]

実施例	８Ａ	８Ｂ	８Ｃ
化合物Ａ	100.0	100.0	100.0
エチルセルロース (Ethocel 10 premium)	200.0	25.0	10.0
合計（mg）	300.0	125.0	110.0

[0173] 実施例８Ｄ及び８Ｅ：

本発明の放出制御医薬組成物として、表１２に示す組成ユニットからなるマトリクス製剤（顆粒）８Ｄ及び８Ｅを調製した。

具体的には、表１２に示す必要量の化合物Ａおよびエチルセルロースを秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合し、さらにエタノールを適量添加し、攪拌混合した。これを乾燥し、篩を用いて粗大粒子を除くことにより、本発明の放出制御医薬組成物である、放出制御顆粒製剤８Ｄ及び８Ｅを調製した。

[0174] [表12]

実施例	８Ｄ	８Ｅ
化合物Ａ	25.0	50.0
エチルセルロース	75.0	100.0
合計（mg）	100.0	150.0

[0175] 実施例８Ｆ及び８Ｇ：

表１３に示す必要量の化合物Ａおよび微結晶セルロースを秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合し、さらにエチルセルロースのエタノール溶液を規定量添加し、攪拌混合した。これを乾燥し、篩を用いて粗大粒子を除くことにより、本発明の放出制御医薬組成物である、放出制御顆粒製剤８Ｆ及び８Ｇを調製した。

[0176]

[表13]

実施例	８Ｆ	８Ｇ
化合物Ａ	50.0	50.0
微結晶セルロース	－	50.0
エチルセルロース	8.0	10.0
合計（mg）	58.0	110.0

[0177] 《試験例１：徐放性ハイドロゲル形成性製剤の溶出試験》

実施例１Ａ～１Ｃで調製した各製剤（フィルムコート剤をコーティングしたもの）からの薬物放出性は、日本薬局方溶出試験法第二法（パドル法）により評価した。試験液としてUSP リン酸緩衝液 pH 6.8 900 mLを用い、パドル回転速度 200 rpmで行った。各時間毎に試験液中の薬物濃度を測定し、薬物放出性を評価した。その結果を表１４及び図１に示す。

[0178] [表14]

実施例	１Ａ	１Ｂ	１Ｃ
溶出率 1.5時間	54	15	27
溶出率 2.5時間	80	31	52
溶出率 7時間	99	66	95

[0179] 《試験例２：幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤の溶出試験》

実施例２Ａ～２Ｄで調製した各製剤からの薬物放出性は、試験例１に記載の方法で評価した。その結果を表１５及び図２に示す。

[0180] [表15]

実施例	２Ａ	２Ｂ	２Ｃ	２Ｄ
溶出率 1.5時間	19	19	18	21
溶出率 2.5時間	26	32	25	30
溶出率 7時間	57	75	73	88

[0181] 《試験例３：複数のガムを組み合わせたゲル製剤の溶出試験》

実施例３で調製した製剤からの薬物放出性は、試験例１に記載の方法で評価した。結果を図３に示す。その結果、1.5時間後、2.5時間後、7時間後で各々溶出率が11%、18%、78%であった。

[0182] 《試験例４：浸透圧ポンプ型製剤の溶出試験》

実施例４で調製した製剤からの薬物放出性は、試験例１に記載の方法で評価した。結果を図４に示す。その結果、1.5時間後、2.5時間後、7時間後で各々溶出率が21%、43%、90%であった。

[0183] 《試験例５：膨潤性高分子を用いた製剤の溶出試験》

実施例５Ａ～５Ｃで調製した各製剤からの薬物放出性は、試験例１に記載の方法で評価した。その結果を表１６及び図５に示す。

[0184] [表16]

実施例	５Ａ	５Ｂ	５Ｃ
溶出率 1.5時間	13	20	26
溶出率 2.5時間	23	38	47
溶出率 7時間	67	91	96

[0185] 《試験例６：水溶性高分子を用いたマトリクス製剤の溶出試験》

実施例６Ａ～６Ｎで調製した各製剤からの薬物放出性は、試験例１に記載の方法で評価した。その結果を表１７及び表１８並びに図６及び図７に示す。

[0186] [表17]

実施例	６Ａ	６Ｂ	６Ｃ	６Ｄ	６Ｅ	６Ｆ	６Ｇ
溶出率 1.5時間	18	7	6	38	40	34	7
溶出率 2.5時間	29	11	10	59	51	43	12
溶出率 7時間	76	35	26	98	85	76	34

[0187] [表18]

実施例	６Ｈ	６Ｉ	６Ｊ	６Ｋ	６Ｌ	６Ｍ	６Ｎ
溶出率 1.5時間	6	10	19	38	24	15	27
溶出率 2.5時間	8	17	29	59	39	25	43
溶出率 7時間	20	52	73	96	86	62	89

[0188] 《試験例７：コーティング膜による放出制御製剤の溶出試験》

実施例７Ａ～７Ｅで調製した各製剤からの薬物放出性は、試験例１に記載の方法で評価した。その結果を表１９及び図８に示す。

[0189] [表19]

実施例	７Ａ	７Ｂ	７Ｃ	７Ｄ	７Ｅ
溶出率 1.5時間	1	3	5	5	42
溶出率 2.5時間	2	3	14	7	67
溶出率 7時間	8	6	99	54	104

[0190] 《試験例８：不溶性高分子を用いたマトリクス製剤の溶出試験》

実施例８Ａ～８Ｃで調製した各製剤からの薬物放出性は、試験例１に記載の方法で評価した。その結果を表２０及び図９に示す。

[0191] [表20]

実施例	８Ａ	８Ｂ	８Ｃ
溶出率 1.5時間	12	22	28
溶出率 2.5時間	17	32	42
溶出率 7時間	38	69	86

[0192] 実施例８Ｄ～８Ｇで調製した各製剤からの薬物放出性は、試験例１に記載の方法で評価した。その結果を表２１及び図１０に示す。

[0193] [表21]

実施例	８Ｄ	８Ｅ	８Ｆ	８Ｇ
溶出率 1.5時間	51	45	67	66
溶出率 2.5時間	57	50	77	75
溶出率 7時間	69	60	92	91

[0194] 《試験例９：速放性製剤（カプセル製剤）のヒト薬物動態（PK）試験》

化合物Ａを含有する速放性製剤（カプセル製剤）を、健常人に絶食条件、食前30分前、または食後30分後に投与し、血漿中に含まれる薬物濃度を測定した。化合物Ａの投与量として、0.1mg、1mg、3mg、10mg、30mg、100mg、160

mg、240mg、340mgになるよう、化合物Ａを0.1mg、1mg、5mg、20mg、80mg含有する速放性製剤（カプセル製剤）を必要に応じ組み合わせて用いた。

結果を図１１に示す。化合物Ａの最高血漿中濃度（Cmax）およびベースラインからの心拍数増加を解析したところ正の相関が認められた。

[0195] 《試験例１０：徐放性ハイドロゲル形成性製剤のヒト薬物動態（PK）試験》

実施例１Ａ又は１Ｂで調製した本発明の放出制御医薬組成物（化合物Ａを200mg相当量含有する）を健常人に絶食条件（Fasted）または食後30分後（Fed）に投与し、血漿中に含まれる薬物濃度を測定した。一方、比較例１の医薬組成物（通常製剤）2カプセル（化合物Ａを160mg相当量含有する）を健常人に絶食条件または食後30分後に投与し、血漿中に含まれる薬物濃度を測定した。

[0196] 実施例１Ａで調製した本発明の放出制御医薬組成物における結果を図１２に、実施例１Ｂで調製した本発明の放出制御医薬組成物における結果を図１３に、それぞれ示す。

通常製剤は、絶食下に比べ、飽食下でのCmaxの低下率が67%、AUCの低下率が47%であった（絶食時Cmaxは飽食時の約３倍増加した）のに対し、本発明の放出制御医薬組成物（１Ａ及び１Ｂ）は、絶食下に比べ、飽食下でのCmaxの低下率がそれぞれ4%および10%、AUCの低下率がそれぞれ10%および-4%と、有意に食餌によるCmaxやAUCの低減を改善できた。

また、本発明の放出制御医薬組成物投与後の最高血漿中濃度は、実施例１Ａにおいては、絶食および食後条件においてそれぞれ、274 ng/mL、264 ng/mLであった。同様に実施例１Ｂにおいては、155 ng/mL、140 ng/mLであった。また、心拍数増加はいずれも13 bpm以下であった。

産業上の利用可能性

[0197] 本発明によれば、有効成分の放出速度を制御することにより、食餌摂取の影響を受けず、ＡＵＣまたはＣｍａｘの変化の低減された放出制御医薬組成物を提供することができる。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改

良は本発明の範囲に含まれる。

請求の範囲

[請求項1] （Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、及び、徐放性医薬組成物用担体を含有し、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率が８５％未満である、放出制御医薬組成物。

[請求項2] 溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率が７５％以下である、請求項１に記載の放出制御医薬組成物。

[請求項3] 溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率が７５％以下であり、かつ７時間後の薬物溶出率が７５％以上１００％以下である、請求項１に記載の放出制御医薬組成物。

[請求項4] 徐放性ハイドロゲル形成性製剤、幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、浸透圧ポンプ型製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリクス製剤、コーティング膜による放出制御製剤、並びに、不溶性高分子を用いたマトリクス製剤からなる群より選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の放出制御医薬組成物。

[請求項5] （Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、及び、徐放性医薬組成物用担体を含有する医薬組成物を投与した場合に、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率を８５％未満にすることにより、食餌の影響を低減する方法。

[請求項6] 溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５％以下にする、請求項５に記載の食餌の影響を低減する方法。

[請求項7] 溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５％以下とし、かつ７時間後の薬物溶出率を７５％以上１００％以下にする、請求項５に記載の食餌の影響を低減する方法。

[請求項8] 医薬組成物が、徐放性ハイドロゲル形成性製剤、幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、浸透圧ポンプ型製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリクス製剤、コーティング膜による放出制御製剤、並びに、不溶性高分子を用いたマトリクス製剤からなる群より選択される、請求項５～７のいずれか一項に記載の食餌の影響を低減する方法。

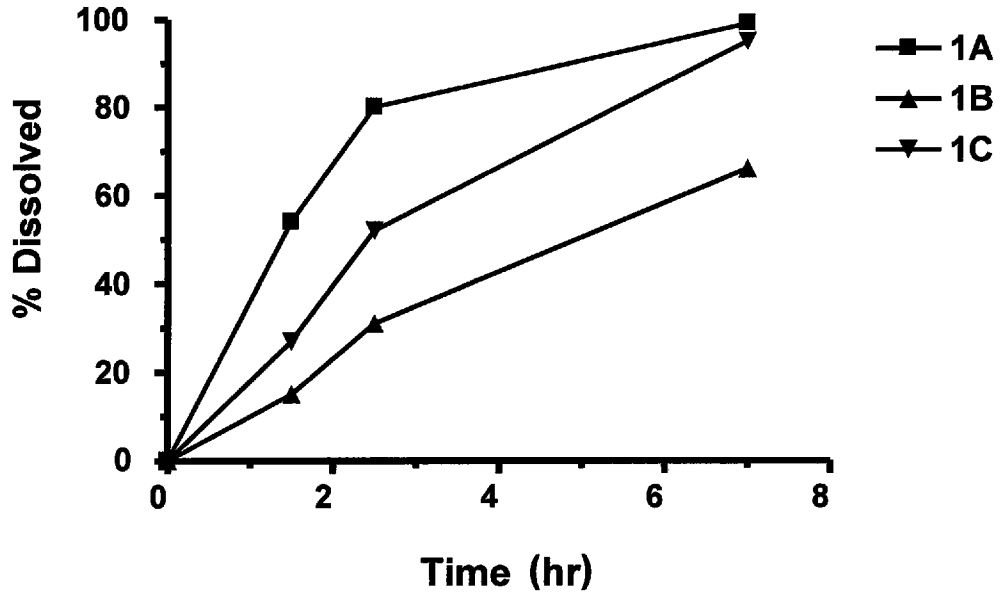
[請求項9] 食餌の影響を低減するための、（Ｒ）－２－（２－アミノチアゾール－４－イル）－４’－［２－［（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチル）アミノ］エチル］酢酸アニリドまたはその製薬学的に許容される塩、及び、徐放性医薬組成物用担体を含有する医薬組成物であって、溶出試験開始３０分後の薬物溶出率が８５％未満である、前記医薬組成物。

[請求項10] 溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５％以下にする、請求項９に記載の医薬組成物。

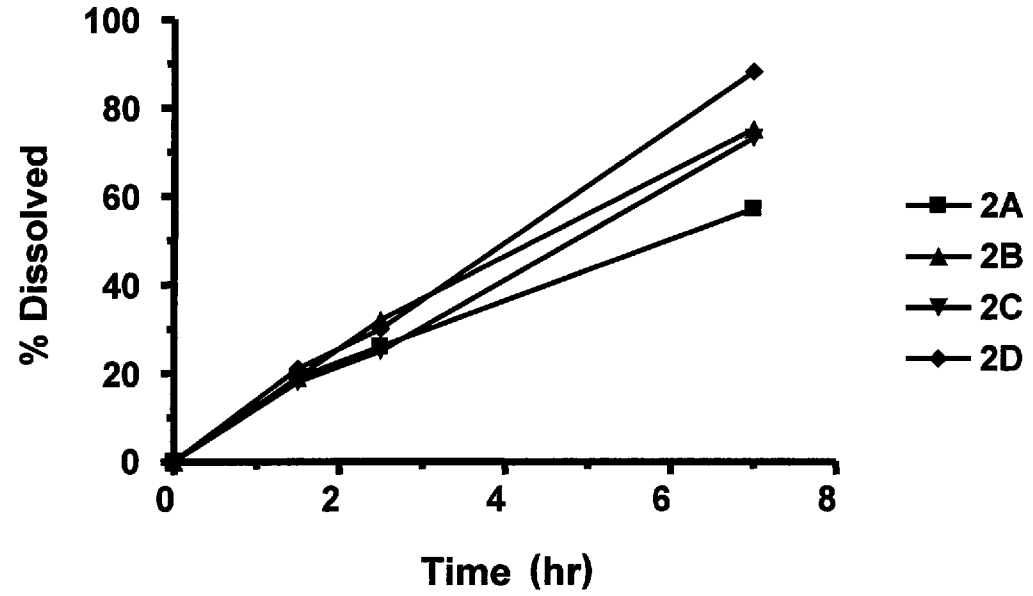
[請求項11] 溶出試験開始１．５時間後の薬物溶出率を７５％以下とし、かつ７時間後の薬物溶出率を７５％以上１００％以下にする、請求項９に記載の医薬組成物。

[請求項12] 医薬組成物が、徐放性ハイドロゲル形成性製剤、幾何学的に配置した薬物核および放出制御層からなる多層性製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、浸透圧ポンプ型製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリクス製剤、コーティング膜による放出制御製剤、並びに、不溶性高分子を用いたマトリクス製剤からなる群より選択される、請求項９～１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。

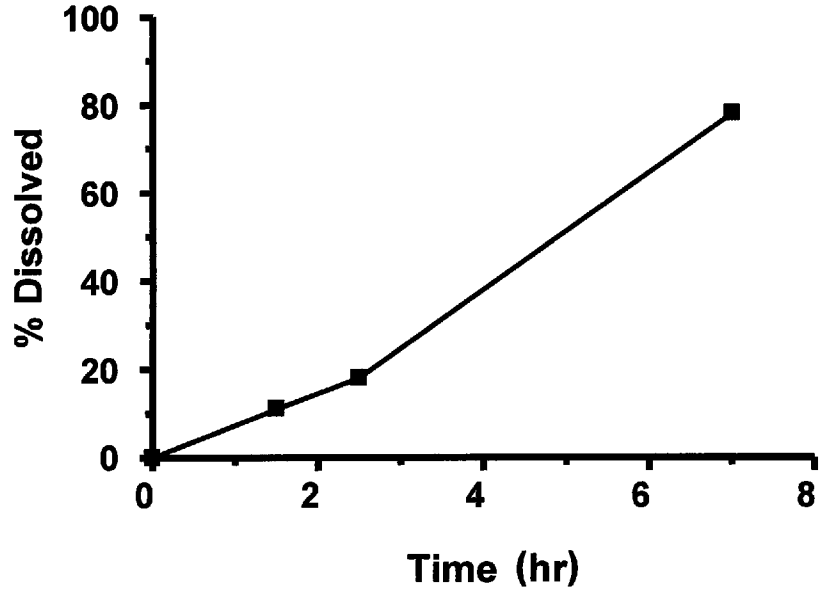
[図1]


100
80
60
40
20
0
% Dissolved
0
2
4
6
8
Time (hr)
1A
1B
1C

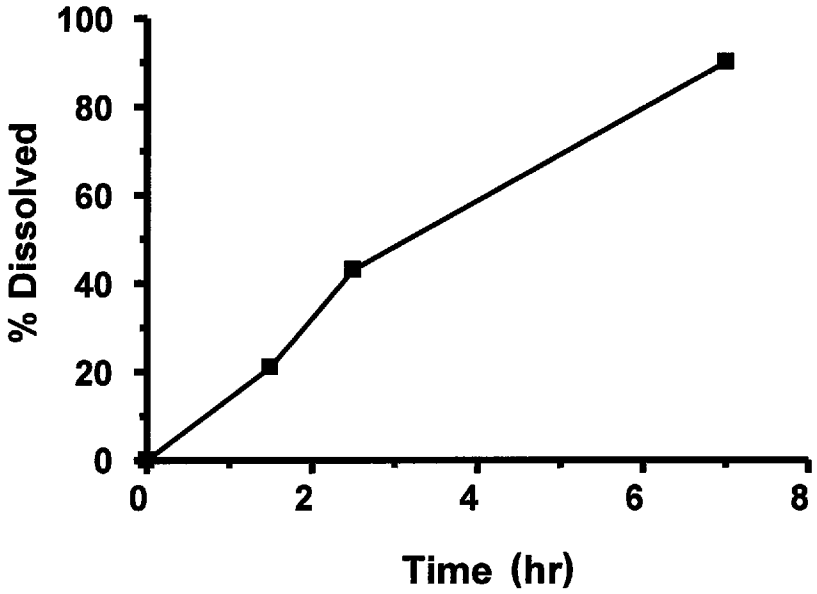
[図2]


100
80
60
40
20
0
% Dissolved
0
2
4
6
8
Time (hr)
2A
2B
2C
2D

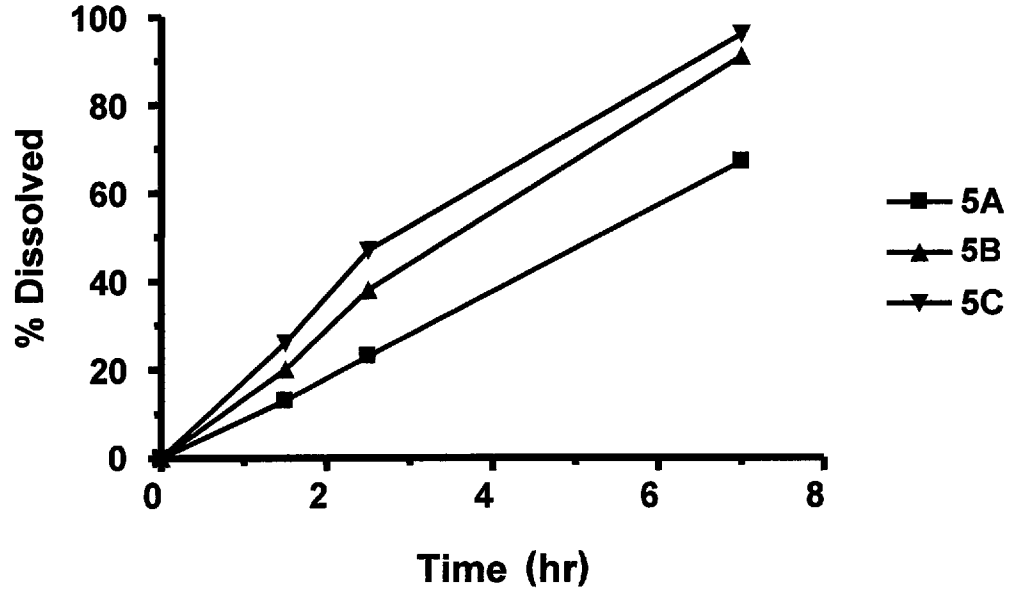
[図3]


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

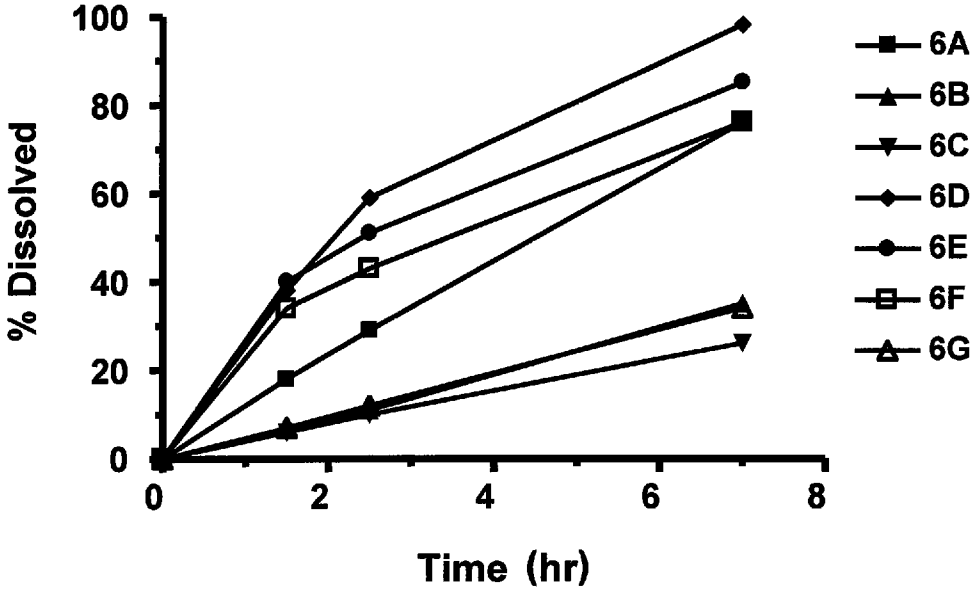
[図4]


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

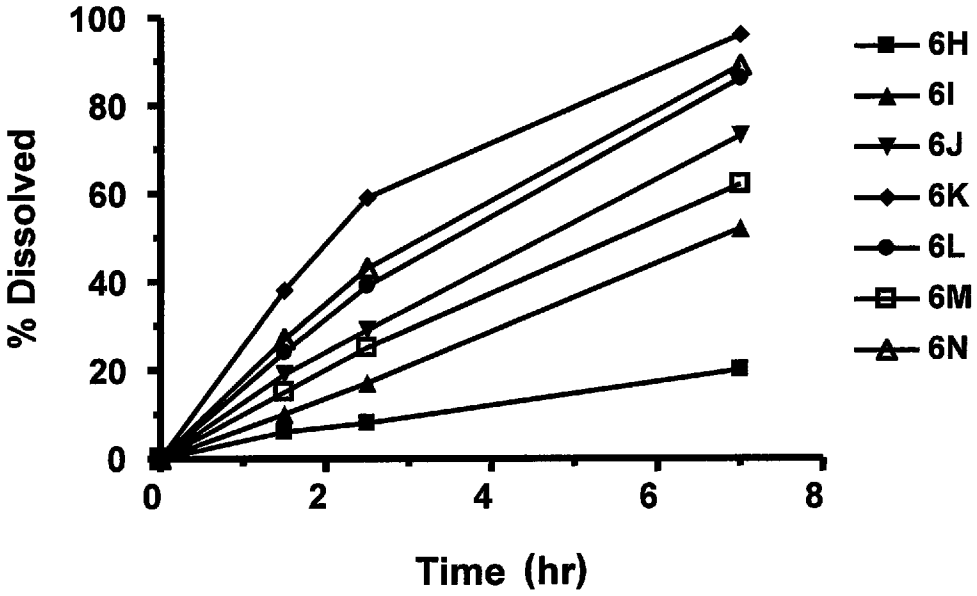
[図5]


100
80
60
40
20
0
% Dissolved
0
2
4
6
8
Time (hr)
5A
5B
5C

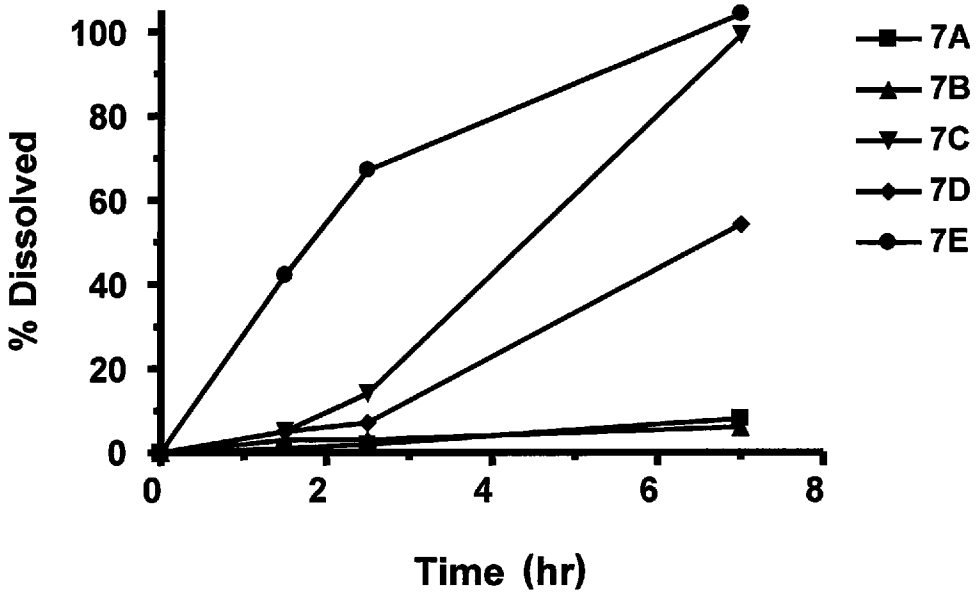
[図6]


100
80
60
40
20
0
% Dissolved
0
2
4
6
8
Time (hr)
6A
6B
6C
6D
6E
6F
6G

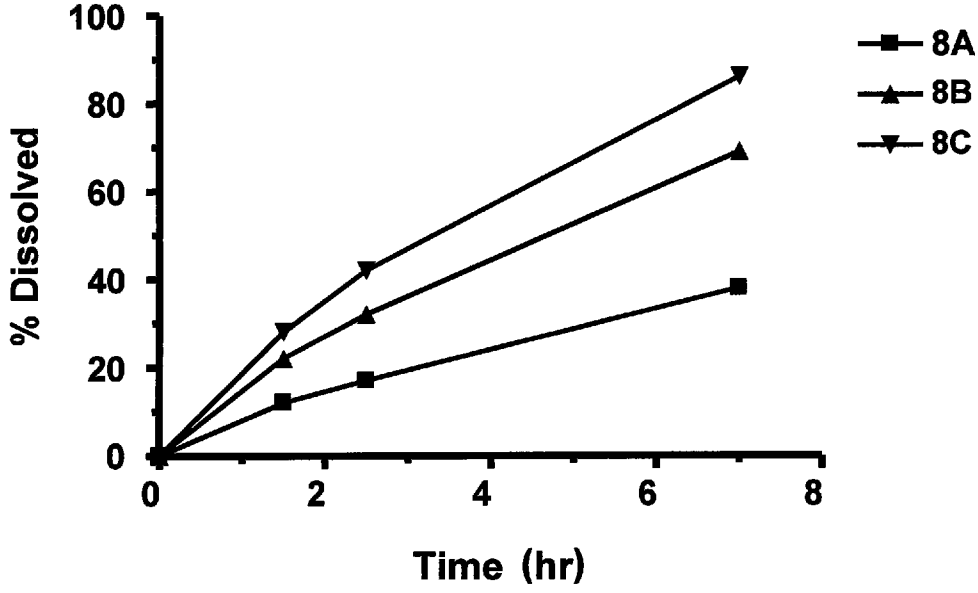
[図7]


100
80
60
40
20
0
% Dissolved
0
2
4
6
8
Time (hr)
6H
6I
6J
6K
6L
6M
6N

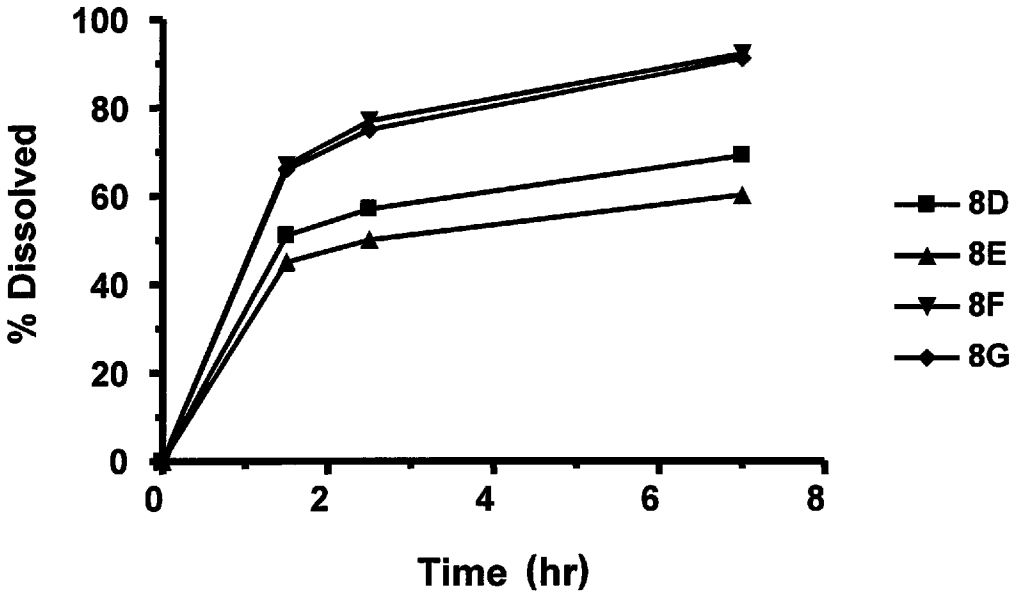
[図8]


100
80
60
40
20
0
% Dissolved
0
2
4
6
8
Time (hr)
7A
7B
7C
7D
7E

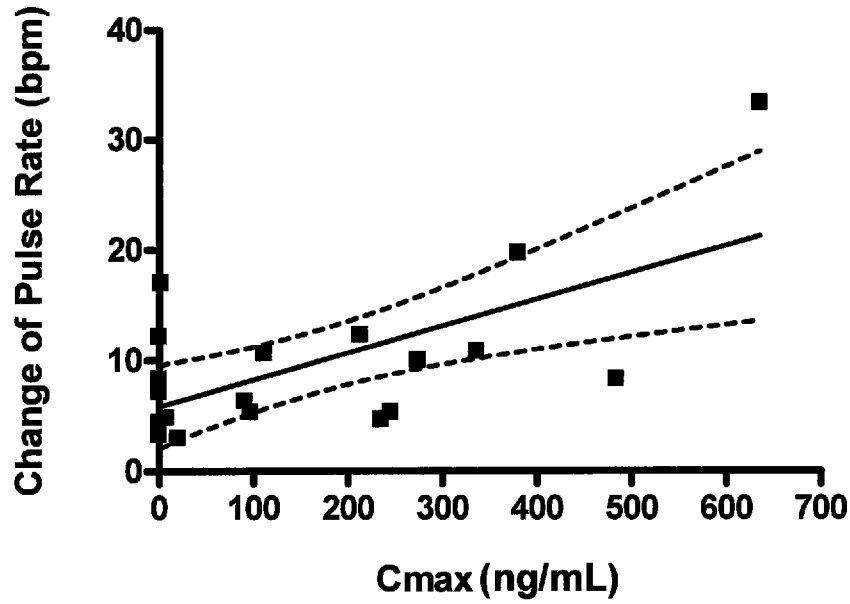
[図9]


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

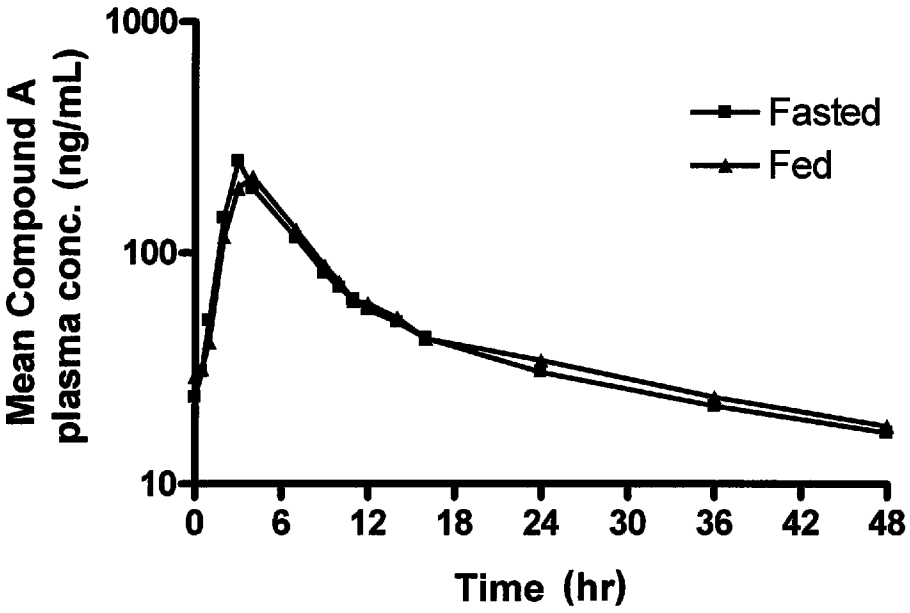
[図10]


100
80
60
40
20
0
% Dissolved
0
2
4
6
8
Time (hr)
8D
8E
8F
8G

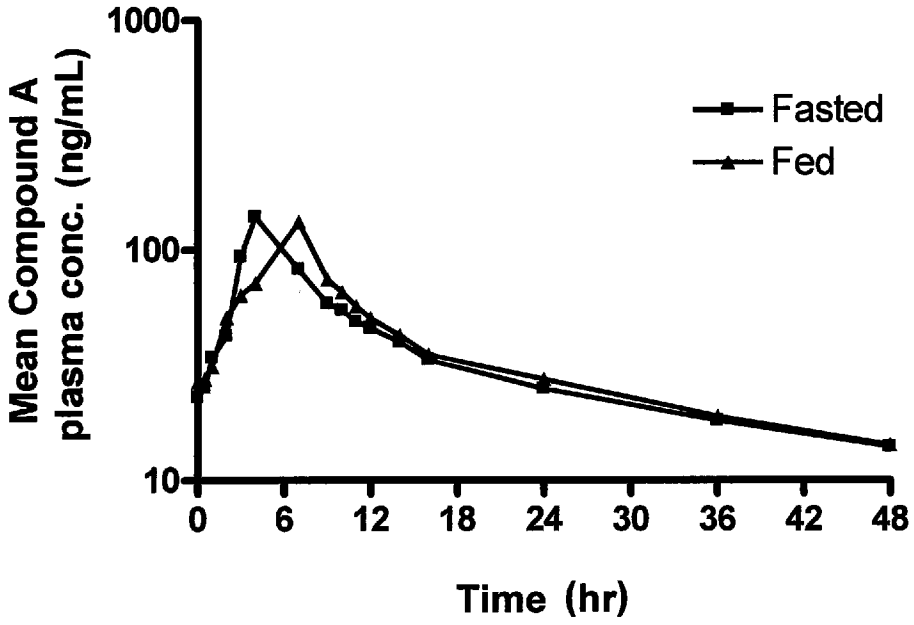
[図11]


40
30
20
10
0
Change of Pulse Rate (bpm)
0
100
200
300
400
500
600
700
Cmax (ng/mL)

[図12]


1000
100
10
Mean Compound A plasma conc. (ng/mL)
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Time (hr)
Fasted
Fed

[図13]


1000
100
10
Mean Compound A plasma conc. (ng/mL)
Fasted
Fed
0
6
12
18
24
30
36
42
48
Time (hr)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/057544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/426(2006.01)i, *A61K9/00*(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P13/00*(2006.01)i, *A61P13/10*(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/426, A61K9/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P13/00, A61P13/10

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/41276 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 May 2004 (21.05.2004), entire text & JP 3815496 B & US 2006/0115540 A1 & US 2009/0093529 A1 & EP 1559427 A1 & CA 2503570 A & NO 20052691 A & NZ 539577 A & BR 316080 A & PL 376771 A & KR 10-2005-0072809 A & CN 1711085 A & RU 2321401 C & ZA 200503510 A	1-4,9-12

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 April, 2011 (14.04.11)	26 April, 2011 (26.04.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/057544

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/06414 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 March 1994 (31.03.1994), entire text & JP 3140465 B & JP 2001-10951 A & US 6436441 B1 & US 2003/0203024 A1 & US 6699503 B1 & EP 661045 A1 & DE 69332081 D & DE 69332081 T & NO 951036 A & PL 308137 A & FI 951226 A & BG 99503 A & HU 72324 A & AU 4983893 A & CA 2144077 A & RO 112991 A & SK 33895	1-4,9-12
Y	JP 2005-162737 A (Astellas Pharma Inc.), 23 June 2005 (23.06.2005), entire text & US 2005/0100603 A1 & EP 1529526 A1 & DE 202004009564 U & DE 202004009564 U1 & CZ 15014 U	1-4,9-12
Y	JP 2005-162736 A (Astellas Pharma Inc.), 23 June 2005 (23.06.2005), entire text & US 2005/0100602 A1 & EP 1568361 A2 & DE 202004009563 U & DE 202004009563 U1 & CZ 15015 U	1-4,9-12
Y	WO 2008/084698 A1 (Astellas Pharma Inc.), 17 July 2008 (17.07.2008), entire text & US 2009/0011018 A1 & EP 2119442 A1 & CA 2674039 A	1-4,9-12
Y	JP 2008-532953 A (LifeCycle Pharma A/S), 21 August 2008 (21.08.2008), entire text & US 2008/0275076 A1 & EP 1858511 A & WO 2006/094507 A1 & CA 2599758 A & NO 20075058 A & CN 101137365 A	1-4,9-12
P,X	WO 2010/038690 A1 (Astellas Pharma Inc.), 08 April 2010 (08.04.2010), entire text & US 2010/0144807 A	1-4,9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/057544

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. [X] Claims Nos.: 5-8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 to 8 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

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

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０５７５４４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/426(2006.01)i, A61K9/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/426, A61K9/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P13/00, A61P13/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2004/41276 A1 (山之内製薬株式会社) 2004.05.21, 全文 & JP 3815496 B & US 2006/0115540 A1 & US 2009/0093529 A1 & EP 1559427 A1 & CA 2503570 A & NO 20052691 A & NZ 539577 A & BR 316080 A & PL 376771 A & KR 10-2005-0072809 A & CN 1711085 A & RU 2321401 C & ZA 200503510 A	1-4,9-12

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１４．０４．２０１１	２６．０４．２０１１

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　９８４１
岩下　直人
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 94/06414 A1 (山之内製薬株式会社) 1994.03.31, 全文 & JP 3140465 B & JP 2001-10951 A & US 6436441 B1 & US 2003/0203024 A1 & US 6699503 B1 & EP 661045 A1 & DE 69332081 D & DE 69332081 T & NO 951036 A & PL 308137 A & FI 951226 A & BG 99503 A & HU 72324 A & AU 4983893 A & CA 2144077 A & RO 112991 A & SK 33895	1-4,9-12
Y	JP 2005-162737 A (アステラス製薬株式会社) 2005.06.23, 全文 & US 2005/0100603 A1 & EP 1529526 A1 & DE 202004009564 U & DE 202004009564 U1 & CZ 15014 U	1-4,9-12
Y	JP 2005-162736 A (アステラス製薬株式会社) 2005.06.23, 全文 & US 2005/0100602 A1 & EP 1568361 A2 & DE 202004009563 U & DE 202004009563 U1 & CZ 15015 U	1-4,9-12
Y	WO 2008/084698 A1 (アステラス製薬株式会社) 2008.07.17, 全文 & US 2009/0011018 A1 & EP 2119442 A1 & CA 2674039 A	1-4,9-12
Y	JP 2008-532953 A (ライフサイクル　ファーマ　エー／エス) 2008.08.21, 全文 & US 2008/0275076 A1 & EP 1858511 A & WO 2006/094507 A1 & CA 2599758 A & NO 20075058 A & CN 101137365 A	1-4,9-12
P,X	WO 2010/038690 A1 (アステラス製薬株式会社) 2010.04.08, 全文 & US 2010/0144807 A	1-4,9-12

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０５７５４４

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　5-8　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項５－８は手術または治療による人体の処置方法に関するものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。