

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-535877

(P2008-535877A)

(43) 公表日 平成20年9月4日(2008.9.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-505765 (P2008-505765)	(71) 出願人	503412148
(86) (22) 出願日	平成18年3月31日 (2006. 3. 31)		バイエル・ヘルスケア・アクチエンゲゼル シャフト
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月11日 (2007. 12. 11)		Bayer HealthCare AG
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/002941		ドイツ連邦共和国51368レーフェルク ーゼン
(87) 国際公開番号	W02006/108519	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成18年10月19日 (2006. 10. 19)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	102005016981.3	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成17年4月13日 (2005. 4. 13)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 葆
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 良性前立腺肥大症の治療用の組合せ

(57) 【要約】

本発明は、良性前立腺肥大症の症状の新規処置方法に関する。該方法によると、以下の物質を同時に使用する：(1) 制御放出製剤中の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストまたは 5 - レダクターゼ阻害剤、および (2) 制御放出製剤中の c G M P P D E 5 阻害剤または半減期の長い c G M P P D E 5 阻害剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

制御放出製剤中の少なくとも 1 種の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニスト、および、制御放出製剤中の少なくとも 1 種の P D E 5 阻害剤または少なくとも 1 種の半減期の長い P D E 5 阻害剤を含む、良性前立腺肥大症の処置用の製剤形または組合せ物。

【請求項 2】

タムスロシン、アルフゾシン、ドキサゾシンまたはテラゾシンの制御放出製剤およびバルデナフィルまたはシルデナフィルの制御放出製剤を含む、請求項 1 に記載の製剤形。

【請求項 3】

タムスロシン、アルフゾシン、ドキサゾシンまたはテラゾシンおよびタダラフィルの制御放出製剤を含む、請求項 1 に記載の製剤形。 10

【請求項 4】

少なくとも 1 種の 5 - レダクターゼ阻害剤、および、制御放出製剤中の少なくとも 1 種の P D E 5 阻害剤または少なくとも 1 種の半減期の長い P D E 5 阻害剤を含む、良性前立腺肥大症の処置用の製剤形または組合せ物。

【請求項 5】

フィナステリドまたはデュタステリドおよびバルデナフィルまたはシルデナフィルの制御放出製剤を含む、請求項 4 に記載の製剤形。

【請求項 6】

フィナステリドまたはデュタステリドおよびタダラフィルを含む、請求項 4 に記載の製剤形。 20

【請求項 7】

制御放出製剤中の少なくとも 1 種の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストおよび制御放出製剤中の少なくとも 1 種の P D E 5 阻害剤または少なくとも 1 種の半減期の長い P D E 5 阻害剤および少なくとも 1 種の 5 - レダクターゼ阻害剤を含む、良性前立腺肥大症の処置用の製剤形または組合せ物。

【請求項 8】

拡散制御膜で被覆されているペレット剤、顆粒剤または錠剤の形態の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニスト

および

拡散制御膜で被覆されているペレット剤、顆粒剤または錠剤の形態の P D E 5 阻害剤を含むカプセル剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤形。 30

【請求項 9】

有効成分の制御放出を伴うマトリックス錠剤としての - 1 アドレナリン受容体アンタゴニスト

および

有効成分の制御放出を伴うマトリックス錠剤としての P D E 5 阻害剤を含むカプセル剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤形。

【請求項 10】

制御放出マトリックス製剤の形態の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを含む層

および

制御放出マトリックス製剤の形態の P D E 5 阻害剤を含む層を含む二層錠剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤形。 40

【請求項 11】

拡散制御膜で被覆されているペレット剤、顆粒剤または錠剤の形態の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニスト

および

半減期の長い P D E 5 阻害剤を含むカプセル剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤形。

【請求項 12】

有効成分の制御放出を伴うマトリックス錠剤としての - 1 アドレナリン受容体アンタゴニスト

および

半減期の長い P D E 5 阻害剤

を含むカプセル剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤形。

【請求項 1 3】

制御放出マトリックス製剤の形態の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを含む 1 つの層

および

半減期の長い P D E 5 阻害剤を含む 1 つの層

を含む二層錠剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤形。

10

【請求項 1 4】

拡散制御膜で被覆されているペレット剤、顆粒剤または錠剤の形態の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを含む 1 つの層

および

半減期の長い P D E 5 阻害剤を含む 1 つの層

を含む単層錠剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤形。

【請求項 1 5】

- 1 アドレナリン受容体アンタゴニストおよび P D E 5 阻害剤を含む浸透圧医薬放出システムであることを特徴とする、請求項 1 に記載の製剤形。

20

【請求項 1 6】

5 - レダクターゼ阻害剤、および、

拡散制御膜で被覆されているペレット剤、顆粒剤または錠剤の形態の P D E 5 阻害剤を含むカプセル剤であることを特徴とする、請求項 2 に記載の製剤形。

【請求項 1 7】

5 - レダクターゼ阻害剤、および、

有効成分の制御放出を伴うマトリックス錠剤としての P D E 5 阻害剤を含むカプセル剤であることを特徴とする、請求項 2 に記載の製剤形。

【請求項 1 8】

5 - レダクターゼ阻害剤を含む 1 つの層

30

および

制御放出マトリックス製剤の形態の P D E 5 阻害剤を含む 1 つの層

を含む二層錠剤であることを特徴とする、請求項 2 に記載の製剤形。

【請求項 1 9】

拡散制御膜で被覆されているペレット剤、顆粒剤または錠剤の形態の P D E 5 阻害剤を含む 1 つの層

および

5 - レダクターゼ阻害剤を含む 1 つの層

を含む単層錠剤であることを特徴とする、請求項 2 に記載の製剤形。

【請求項 2 0】

40

5 - レダクターゼ阻害剤および P D E 5 阻害剤を含む浸透圧医薬放出システムであることを特徴とする、請求項 2 に記載の製剤形。

【請求項 2 1】

半減期の長い P D E 5 阻害剤および 5 - レダクターゼ阻害剤を含むことを特徴とする、請求項 2 に記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、良性前立腺肥大症に伴う症状の新規処置方法に関する。これは、(1)制御

50

放出製剤中の α -1 アドレナリン受容体アンタゴニストまたは $5\text{-}\alpha$ レダクターゼ阻害剤、および (2) 制御放出製剤中の c G M P P D E 5 阻害剤または半減期の長い c G M P P D E 5 阻害剤、の同時使用を含む。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

良性前立腺肥大症 (B P H) の薬物治療に現在用いられているのは、最大の選択性を有する α -1 および α -1 A アドレナリン受容体アンタゴニストである。それらの効果は、前立腺の平滑筋の弛緩を基礎とし、肥大した前立腺に起因する尿道流通への障害における対症的改善をもたらす。対応する化合物の例は、タムスロシン、アルフゾシン、ドキサゾシンおよびテラゾシンである。しかしながら、B P H の対症的改善の程度は限定されており、尿のピーク流速をさらに増大させ、かつ残像尿量をさらに減少させる可能な方法の探索がなされている。

10

【0003】

さらなる可能性は、 $5\text{-}\alpha$ レダクターゼ阻害剤、例えばフィナステリドまたはデュタステリドによる治療である。これは、テストステロンのジヒドロテストステロンへの還元を阻害する。長期治療後の結果は、前立腺の体積の減少および B P H の症状の改善である。改善の程度はこの治療でも限定されており、効果の増大が望ましい。加えて、 $5\text{-}\alpha$ レダクターゼ阻害剤による治療の間に、例えば男性の性機能不全などの副作用が起こる。

20

【0004】

良性前立腺肥大症の症状の処置への P D E 5 阻害剤の使用も提唱されてきた (Forssman n ら、米国出願 2 0 0 3 / 0 1 9 9 5 1 7 A 1) 。しかしながら、この出願の 3 頁の段落 0 0 2 7 の記載によると、それらは、「通常の製剤、例えば、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤...」で、経口投与される。この治療形態には、不適切な効力および短すぎる作用時間に加えて、耐容性があまりよくないという問題がある。

【0005】

当該群の医薬の組合せも、いくつかの事例で記載された。かくして、選択的 α -アドレナリン受容体アンタゴニストと c G M P P D E 阻害剤との組合せが、インポテンスの処置のために記載された (Wyllie、米国 2 0 0 3 / 0 0 4 0 5 1 4 A 1) 。しかしながら、この組合せは、インポテンスの処置に使用されなかった。この主な理由は、明らかに、耐容性の欠点のためにこの組合せが禁忌とみなされることである。従って、米国の医薬品リスト "Physicians' Desk Reference" は、製品 Levitra (登録商標) 錠剤 (バルデナフィル) について、以下の禁忌を記載している：「アルファ - 遮断薬と LEVITRA の同時投与は血圧低下を引き起こし得るので、LEVITRA はアルファ - 遮断薬を用いている患者には禁忌である」。加えて、米国出願 2 0 0 3 / 0 0 4 0 5 1 4 A 1 は、「慢性的に用いる必要性とは対照的に、要望に応じて」(2 頁の段落 0 0 2 3)、そして、好ましくは「即時作用性の」組合せ (2 頁の段落 0 0 2 4) と呼ばれる治療法に関する。このことは、提唱された組合せを、良性前立腺肥大症などの他の障害の処置に不適当にしている。

30

【発明の開示】

【0006】

本発明の要旨

この度、良性前立腺肥大症の処置において、

制御放出製剤中の α -1 アドレナリン受容体アンタゴニストまたは $5\text{-}\alpha$ レダクターゼ阻害剤、
および、

制御放出製剤中の c G M P P D E 5 阻害剤、または、半減期の長い c G M P P D E 5 阻害剤

を組み合わせると、治療効果の改善を達成できることが見出された。これらの製剤は、良性前立腺肥大症に伴う膀胱の排尿の障害について、ピーク尿流速の改善、残存尿量の縮小、夜間排尿の必要性の低下、膀胱の刺激または強制的な排尿衝動の低下などの、効力の明

50

確な改善という利点を有する。加えて、組合せのパートナーの各々の投与量を、各単剤治療と比較してむしろ低く維持でき、かくして治療の耐容性の改善を達成する可能性もある。本発明によって製造される製剤により、本発明による組合せが禁忌であるという現在の学説を覆すことが可能であった。さらに、5 - レダクターゼ阻害剤と、制御放出製剤中のcGMP PDE5阻害剤との、または、半減期の長いcGMP PDE5阻害剤との、本発明に従う組合せを用いて、男性の性機能不全に対する5 - レダクターゼ阻害剤の不利益な効果を低減させることが可能である。

【0007】

例えば制御放出製剤中のタムスロシン、フィナステリドおよび制御放出製剤中のバルデナフィルなどの、制御放出製剤中の選択的 - 1アドレナリン受容体アンタゴニスト、5 - レダクターゼ阻害剤およびPDE5阻害剤の三成分の組合せも可能である。

10

【0008】

該化合物は、例えば、各物質の製剤形を含み、同日にその製剤形を用いるための添付の説明書または標識、指示書をパック中に含む組合せパックにより、制限なく組み合わせることができる。これに関して、1日の間に、個々の製剤形をほぼ同時に、または別の時間に用いることができる。

【0009】

しかしながら、固定合剤、即ち、全ての医薬物質を組み合わせる含む製剤形が好ましい。その可能な例は、錠剤、ハードゼラチンまたはソフトゼラチンカプセル剤である。

【0010】

- 1アドレナリン受容体アンタゴニストを半減期の短いPDE5阻害剤、例えばバルデナフィルまたはシルデナフィルと組み合わせるために、二重持続放出製剤形を使用する。これらの形態は、- 1アドレナリン受容体アンタゴニスト部分の制御放出と、PDE5阻害剤部分の制御放出との組合せを表す。この目的に適する例は、2種のタイプのペレット剤、ミニ錠剤または錠剤、即ち、- 1アドレナリン受容体アンタゴニストの制御放出用のものおよびPDE5阻害剤の制御放出用のものを含む、カプセル剤である。さらなる可能性は、少なくとも2種の異なる有効成分層からなる持続放出錠剤により代表される。それらの一方は、- 1アドレナリン受容体アンタゴニストの制御放出用であり、他方はPDE5阻害剤用である。さらに可能なのは、また、浸透圧放出錠剤である。これらは、両方の組合せのパートナーを有効成分層中に含む。場合により可能なのは、また、有効成分を含まない浸透的に活性な(osmotically active)膨潤層である。得られる単層または二層錠剤を、例えば酢酸セルロースからなる水に不溶であるが透過可能な被覆で被覆し、有効成分含有側に、有効成分を放出する少なくとも1個の孔を開ける。

20

30

【0011】

- 1アドレナリン受容体アンタゴニストを半減期の長いPDE5阻害剤、例えばタダラフィルと組み合わせるか、または、5 - レダクターゼ阻害剤を半減期の短いPDE5阻害剤、例えばバルデナフィルまたはシルデナフィルと組み合わせるために、単独持続放出製剤形を使用する。第1の場合では、製剤形は、- 1アドレナリン受容体アンタゴニストを制御された形態で放出し、タダラフィルを即時放出形で含む。第2の場合では、製剤形は、PDE5阻害剤を制御された形態で放出し、5 - レダクターゼ阻害剤を即時放出形で含む。単独の持続放出製剤形の例は、制御放出の組合せのパートナーを、ペレット剤、ミニ錠剤または錠剤の形態で含む、即時放出の組合せのパートナーを、散剤、圧縮剤(compact)、錠剤またはペレット剤の形態で含む、カプセル剤である。さらなる可能性は、少なくとも2つの異なる有効成分層からなる持続放出錠剤に代表される。一方は制御放出の組合せのパートナーを含む。その放出は、例えば不溶性マトリックスまたは浸食可能マトリックスの導入により制御される。他方の錠剤の有効成分層は、非制御放出の組合せのパートナーを常套の即時放出形で含む。さらなる可能性は、単層構造の持続放出錠剤により代表される。これらは、- 1アドレナリン受容体アンタゴニストを拡散ペレット剤の形態で、および、組み合わせるべき半減期の長いPDE5阻害剤または5 - レダクターゼ阻害剤を含む。あるいは、それらは、半減期の短いPDE5阻害剤を、拡散ペレ

40

50

ト剤の形態で、そして、組み合わせるべき5 - レダクターゼ阻害剤を含む。これらの他に、浸透圧放出錠剤が可能である。これらは、例えば、三層構造を有し、非制御放出の組合せのパートナーを含む第1層、制御放出の組合せのパートナーを含む第2層、および、有効成分を含まない、浸透的に反応性のある膨潤層を有する。得られる三層錠剤を、例えば酢酸セルロースからなる水に不溶であるが透過可能な被覆で被覆し、有効成分含有側に、有効成分を放出する少なくとも1個の孔を開ける。

【0012】

5 - レダクターゼ阻害剤を半減期の長いPDE5阻害剤、例えばタダラフィルと組み合わせるのに、ことさら特に好ましいのは、両方の組合せのパートナーを即時放出形で含む錠剤またはカプセル剤である。その錠剤は、両方の組合せのパートナーを既に含む顆粒剤または散剤の混合物から製造できる。あるいは、組合せのパートナーの一方のみを各々含む顆粒剤または散剤を混合し、次いで共に打錠できる。有効成分が2層中に分離して含有される二層錠剤の製造もある。同様に、カプセル剤の製造のために、分離した散剤、顆粒剤、ペレット剤もしくは錠剤、または、両方の組合せのパートナーを既に含む散剤、顆粒剤、ペレット剤または錠剤を用いることが可能である。両方の組合せのパートナーを含むソフトゼラチンカプセル剤の製剤も可能である。これらは、両方の組合せのパートナーの懸濁剤または液剤を、油または水混和性媒体、例えばポリエチレングリコール中に含む。

10

【0013】

発明の詳細な説明

- 1および - 1A アドレナリン受容体アンタゴニストは既知であり、本発明の文脈では、集合的に - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストと呼ばれる。タムスロシン、アルフゾシン、ドキサゾシンおよびテラゾシンが特に好ましい。その化合物は、塩基または塩として用いることができ、これらの各々を様々な水和レベルおよび修飾形で用いることができる。好ましい用量および形態は、0.2 - 0.8 mgのタムスロシンHCl、5 - 20 mgのアルフゾシンHCl、1 - 16 mgのドキサゾシンメシル酸塩、および2 - 20 mgのテラゾシンHClである。

20

【0014】

5 - レダクターゼ阻害剤は既知である。フィナステリドおよびデュタステリドが特に好ましい。好ましい用量は、1 - 10 mgのフィナステリドおよび0.2 - 1 mgのデュタステリドである。

30

【0015】

cGMP PDE5阻害剤は既知である。バルデナフィル、シルデナフィルおよびタダラフィルが特に好ましい。これらの化合物は、塩基または塩として用いることができ、これらの各々を様々な水和レベルおよび修飾形で用いることができる。半減期の長いcGMP PDE5阻害剤は、その半減期が8時間より長いものを意味する。半減期の短いcGMP PDE5阻害剤は、その半減期が8時間以下のものを意味する。好ましい半減期の長いcGMP PDE5阻害剤は、タダラフィルである。特に好ましい用量および形態は、バルデナフィル塩酸塩三水合物5 - 30 mg (バルデナフィルとして計算)、シルデナフィルクエン酸塩25 - 150 mg (シルデナフィルとして計算)およびタダラフィル5 - 30 mgである。

40

【0016】

本発明は、45分以上で80%の平均放出速度で、制御された様式で - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを送達し、45分以上で80%の平均放出速度で、制御された様式でPDE5阻害剤を送達する、医薬製剤に関する。特に好ましい医薬製剤は、 - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを、制御された様式で、2時間で80%ないし16時間で80%の平均放出速度で送達し、そしてPDE5阻害剤を、制御された様式で、2時間で80%ないし16時間で80%の平均放出速度で送達する。

【0017】

本発明は、さらに、 - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを、制御された様式で、

50

45分以上で80%の平均放出速度で含み、半減期の長いPDE5阻害剤を含む、医薬製剤に関する。特に好ましい医薬製剤は、
- 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを、制御された様式で、2時間で80%ないし16時間で80%の平均放出速度で含み、半減期の長いPDE5阻害剤を含む。

【0018】

本発明は、さらに、5 - レダクターゼ阻害剤を含み、PDE5阻害剤を、制御された様式で、45分以上で80%の平均放出速度で送達する、医薬製剤に関する。特に好ましい医薬製剤は、5 - レダクターゼ阻害剤を含み、PDE5阻害剤を制御された様式で、2時間で80%ないし16時間で80%の平均放出速度で送達する。

【0019】

本発明は、さらに、5 - レダクターゼ阻害剤および半減期の長いPDE5阻害剤を含む医薬製剤に関する。

【0020】

本発明は、さらに、
- 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを、制御された様式で、45分以上で80%の平均放出速度で送達し、PDE5阻害剤を、制御された様式で、45分以上で80%の平均放出速度で送達し、かつ5 - レダクターゼ阻害剤を含む、医薬製剤に関する。特に好ましい医薬製剤は、
- 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを、制御された様式で、2時間で80%ないし16時間で80%の平均放出速度で送達し、PDE5阻害剤を、制御された様式で、2時間で80%ないし16時間で80%の平均放出速度で送達し、5 - レダクターゼ阻害剤を含む。

【0021】

本発明は、さらに、
- 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを、制御された様式で、45分以上で80%の平均放出速度で含み、半減期の長いPDE5阻害剤および5 - レダクターゼ阻害剤を含む、医薬製剤に関する。特に好ましい医薬製剤は、
- 1 アドレナリン受容体アンタゴニストを、制御された様式で、2時間で80%ないし16時間で80%の平均放出速度で送達し、半減期の長いPDE5阻害剤および5 - レダクターゼ阻害剤を含む。

【0022】

本発明の定義に従い平均放出速度を決定するために、本発明の医薬製剤を、USP（米国薬局方）の「器具2」で試験する。使用する試験媒体は、0.1%のラウリル硫酸ナトリウムを添加したpH6.8のリン酸バッファー900mlである。攪拌機の回転速度は、75回転/分である。サンプルを8μmのフィルターを通して取り、それらの有効成分含有量を測定する。このように測定した溶解された有効成分の量を、用いた有効成分の量の重量パーセントに変換する。

【0023】

上記の医薬製剤は、例えばカプセル剤の形態である。これは、例えば、グリセロール、ゼラチンおよび着色料から、ヒプロメロース、プルランから、または、他の既知の材料からなり、

制御放出形の
- 1 アドレナリン受容体アンタゴニスト

制御放出形のPDE5阻害剤

例えば即時放出形の、半減期の長いPDE5阻害剤

例えば即時放出形の、5 - レダクターゼ阻害剤

を含み得る。

【0024】

後にカプセルに充填するための、制御放出形の
- 1 アドレナリン受容体アンタゴニストおよびPDE5阻害剤を製剤化するのに特に適するのは、拡散制御ペレット剤である。

- 1 アドレナリン受容体アンタゴニストおよびPDE5阻害剤を含む拡散制御ペレット剤は、例えば、スクロースまたは結晶セルロースからなる中性ペレット剤を、有効成分、常套の結合剤、必要ならば酸およびさらなる常套の補助剤の混合物で被覆し、その後、可塑剤を含み得る拡散被覆で被覆することにより製造する。好ましく使用される結合剤は、

10

20

30

40

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリビニルピロリドンである。同様に、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコールまたはゼラチンなどの、他の天然、合成または半合成ポリマーを用いることが可能である。特に適する拡散被覆は、例えば、水性分散物として、Aquacoat（登録商標）または Surelease（登録商標）の名称で購入できるような、エチルセルロースである。しかしながら、ポリ〔（メタクリル酸）（エチルアクリレート）〕（1：1）または他のアクリレート（Eudragit（登録商標））、酢酸セルロースまたは酢酸酪酸セルロースなどの他の物質も使用できる。適する可塑剤の例は、フタル酸誘導体（例えば、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル）、クエン酸誘導体（例えば、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル）、他のエステル（例えば、セバシン酸ジエチル、トリアセチン）、脂肪酸および誘導体（モノステアリン酸グリセロール、アセチル化脂肪酸グリセリド、ひまし油および他の天然油、Miglyol 油）、ポリオール類（グリセロール、1,2-プロパンジオール、様々な鎖長のポリエチレングリコール）である。

【0025】

加えて、ペレット剤の本発明により上記で定義した放出および必要な安定性を達成するように、可塑剤のタイプおよび量を調節する。拡散被覆の孔のサイズおよび/またはその厚みを制御することにより、上記で定義した放出の調節をさらに行う。孔のサイズの制御に用いることができる孔形成剤は、必要に応じて、可溶性ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはそれらの塩、メチルセルロース、デキストリン、マルトデキストリン、シクロデキストリン、デキストランまたは他の可溶性化合物、例えば、塩（塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化アンモニウムなど）、尿素、糖（グルコース、スクロース、フルクトース、ラクトースなど）、糖アルコール（マンニトール、ソルビトール、ラクチトールなど）である。被覆材の総量に対する孔形成剤の割合は、この場合、0ないし50%（W/W）（W = 質量）である。ペレット剤の場合、有効成分被覆ペレット剤の拡散膜に対する定められた重量比、および、拡散被覆の可塑剤の量に対する定められた比を使用することが特に重要である。用いる可塑剤の一部は、被覆および後の熱処理の間に蒸発し得る。限定的条件が変化すれば、適用する拡散被覆の量を変更しなければならない。従って、例えば、所望の放出速度を下げるか、孔形成剤の量を増やすか、または、ある種の可塑剤の場合に可塑剤の割合を下げるならば、より多量を適用することが必要である。所望の放出速度を高めるか、孔形成剤の量を減らすか、または、ある種の可塑剤の場合に可塑剤の割合を高めるならば、より少量を適用することが必要である。例えば、有効成分を水に懸濁または溶解し、濃ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液で濃厚化することにより、拡散ペレット剤を製造できる。

【0026】

かくして得られる懸濁液または溶液を、流動床システムにおいて、スプレー法で中性ペレット剤に吸収させる。次いで、ペレット剤を拡散膜で、好ましくは流動床システムにおいて、例えば、適当な生理的に耐容される可塑剤を含む水性エチルセルロース分散物または有機エチルセルロース溶液を噴霧することにより被覆する。次いで、ペレット剤を、50ないし125℃、好ましくは60ないし110℃の温度で熱処理する。これに関して、熱処理の温度がより高いことは、より少量の適用される被覆が本発明による放出を達成するのに十分な傾向であることを導き、得られるペレット剤が保存時に物理的に安定であることを導く。拡散膜の厚み、可塑剤のタイプ、可塑剤の量およびペレット剤のサイズは、得られる1-アドレナリン受容体アンタゴニストおよびPDE5阻害剤の放出速度が45分以上で80%、好ましくは2時間ないし16時間で80%であるように選択する。1日量に相当する量のペレット剤、例えば、タムスロシンHCL 0.4 mgおよびバルデナフィルHCL三水合物10 mgを、ハードゼラチンカプセルに充填する。説明した中性ペレット剤の被覆の他に、湿式押出および球形化、回転造粒、流動床凝集または熱押出などの他のペレット剤の製造方法も実行できる。あるいは、直径1-4 mmのミニ錠剤を

10

20

30

40

50

製造することも可能である。有効成分含有ペレット剤またはミニ錠剤を、その後、説明した通り、拡散膜で被覆する。

【0027】

本発明に従う医薬製剤の他の実施態様において、後にカプセルに充填するための制御放出形の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストおよび P D E 5 阻害を製剤化するのに適するのは、水膨潤可能ポリマーのマトリックス中に有効成分を含む錠剤である。これらの錠剤のサイズは、カプセルの内側に 1 個またはそれ以上の錠剤のための空間があるようなものである。錠剤は、非被覆形態でカプセルに充填できるか、または、事前に被覆、例えば胃液中で不溶である被覆で被覆することができる。

【0028】

後にカプセルに充填するための、 - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストまたは P D E 5 阻害剤を水膨潤可能なポリマーのマトリックス中に含む錠剤は、以下の通りに製造する。これらのいわゆるマトリックス製剤は、好都合には 0.1 ないし 70 重量%、好ましくは 0.2 ないし 60 重量%の有効成分を含む。ふさわしい水膨潤可能ポリマーのマトリックスの量は、好都合には、10 ないし 95 重量%、好ましくは 20 ないし 60 重量%である。浸食可能錠剤の形態の本発明に従う医薬製剤が特に好ましい。これらの錠剤は、常套の補助剤および担体並びに錠剤化の補助剤の他に、定められた量の水膨潤可能なヒドロゲル形成ポリマーを含むことを特徴とし、ここで、これらのポリマーは少なくとも 15、好ましくは少なくとも 50 cps (2%強度水性溶液として 20 で測定)の粘度を有さなければならない。常套の補助剤および担体の例は、ラクトース、結晶セルロース、マンニトールまたはリン酸カルシウムである。常套の錠剤化助剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはコロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil (登録商標)) である。それらは、ステアリン酸マグネシウムの場合、好都合には 0.5 ないし 3 重量%の量で、コロイド状二酸化ケイ素の場合、好都合には 0.1 ないし 1 重量%の量で存在する。好ましく用いられる水溶性ヒドロゲル形成ポリマーは、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 (HPMC)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ガラクトマンナン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸またはメタクリル酸とメチルメタクリレートのコポリマー、グアール、寒天、ペクチン、トラガカント、アラビアゴム、キサンタンまたはこれらの物質の混合物である。HPMCの使用が特に好ましい。この場合、本発明に従う浸食可能錠剤は、粘性 (2%強度水性溶液として 20 で測定) が少なくとも 15、好ましくは少なくとも 50 cps であるヒドロキシプロピルメチルセルロース種を、好ましくは錠剤の質量を基準として、少なくとも 10 重量%含むべきである。水膨潤可能ポリマーのマトリックス中に有効成分を含む医薬製剤は、有効成分、ポリマーおよび適する補助剤および担体 (上記の通り) および常套の錠剤化助剤 (上記の通り) を混合し、直接打錠することにより製造される。さらに、有効成分、水膨潤可能ポリマーおよび適する担体を流動床で造粒することが可能である。この場合、水膨潤可能ポリマーの量および粘度は、得られる錠剤が、 - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストまたは P D E 5 阻害剤について、上記の平均放出速度を有するように選択する。乾燥顆粒を篩過し、例えばステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤と混合し、打錠する。次いで、必要に応じて錠剤を被覆する。3 mm ないし 7 mm の直径を有する浸食可能錠剤が、後のカプセルへの充填のために好ましい。

【0029】

半減期の長い P D E 5 阻害剤または 5 - レダクターゼ阻害剤は、散剤、顆粒剤、ペレット剤または錠剤としてカプセル剤に導入できる。常套の即時放出製剤は、この目的に適する。

【0030】

医薬製剤のさらなる実施態様では、組合せのパートナーは、二層錠剤中に存在する。これは、2つの制御放出層、即ち、1つの制御放出層および1つの即時放出層、または、2つの即時放出層からなる。これらは、一方で、 - 1 アドレナリン受容体アンタゴニスト用の制御放出層、または、5 - レダ

10

20

30

40

50

クターゼ阻害剤用の即時放出層

および、

他方で、PDE5阻害剤用の制御放出層、または、半減期の長いPDE5阻害剤用の即時放出層

であり得る。

【0031】

各制御放出層の製剤は、後にカプセルに充填するためのマトリックス製剤について上記した原理に基づく。各即時放出層を製剤化するために、有効成分を、適当な補助剤および担体（上記の通り）および従来の錠剤化助剤（上記の通り）と混合し、直接打錠する。さらなる可能性は、有効成分および適する担体を、流動床、混合造粒機または回転圧縮機中で造粒することである。乾燥顆粒を篩過し、例えばステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤と混合し、打錠する。打錠に適するのは、特に、2個の供給および圧縮部を有する二層圧縮機である。次いで、必要に応じて錠剤を被覆する。組合せのパートナーの一方の初期放出速度が速すぎることを防ぐために、二層錠剤に有効成分を含まない第3の層を施してもよい。

10

【0032】

医薬製剤のさらなる実施態様では、組合せのパートナーは、単層錠剤中に存在する。これは、

一方で、制御放出製剤中の - 1 アドレナリン受容体アンタゴニストまたは半減期の短いPDE5阻害剤

20

および、

他方で、即時放出形の半減期の長いPDE5阻害剤（ - 1 A アドレナリン受容体アンタゴニストとの組合せ用）または5 - レダクターゼ阻害剤（半減期の短いPDE5阻害剤との組合せ用）

を含む。

【0033】

上記の拡散制御ペレット剤は、後に単層錠剤に組み込むための制御放出製剤として特に適する。それらを、即時放出形で組み合わせる有効成分、およびさらなる補助剤、担体および錠剤化助剤と混合し、単層錠剤に打錠する。即時放出補助剤の造粒およびその後の錠剤の被覆も可能である。

30

【0034】

本発明の医薬製剤のさらなる実施態様は、浸透圧医薬放出システムである。そのような浸透圧医薬放出システムは、原則として当分野の現状で既知であり、例えば Richard W. Baker, "Osmotic Drug Delivery: A Review of the Patent Literature", Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21 に詳しく取り上げられている。浸透圧医薬放出システムとしての医薬製剤は、好ましくは、

a) 有効成分を含むコア、必要に応じて、親水性重合性膨潤剤、および、必要に応じて、浸透を誘導する水溶性の物質、および、

b) 水により、そして、有効成分含有コアの成分により、透過性である殻

c) コア中に存在する成分を周囲の体液に移すための、殻b)を貫く隙間

40

【0035】

この特別な浸透圧医薬放出システムは、原則として当分野の現状で、例えばDE - A - 2328409またはUS - A - 385770に記載されている。殻の材料に関して、EP - A - 0277092、およびそこで言及されているUS - A - 3916899およびUS - A - 3977404を参照し得る。

【0036】

適する親水性重合性膨潤剤に関して、例えば、EP - A - 0277092およびWO 96 / 40080で言及されている重合性膨潤剤を参照し得る。例えば、例えば Polyox の名称で知られており、100000ないし8000000の分子量を有する様々な重合度

50

のエチレンオキシドホモポリマー（ポリエチレングリコール）、および、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、および、US-A-3865108、US-A-4002173およびUS-A-4207893で言及されているさらなる水膨潤性ポリマーを使用することが可能である。浸透を誘導するための水溶性物質は、原則として、その使用が薬学において許容し得、例えば薬局方または "Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 1990-1995, Springer Verlag" および Remington's Pharmaceutical Sciences において水溶性補助剤として言及されている、全ての水溶性物質である。特別な水溶性物質は、無機もしくは有機酸の塩、または高い水溶解度を有する非イオン性有機物質、例えば、糖などの炭水化物である。錠剤の殻における隙間の生成は、当分野の現状で知られており、例えば米国特許第3485770号および第3916899号に記載されている。殻を形成している半透性物質のタイプおよび量により、浸透を誘導するための、存在するかまたはふさわしい親水性重合性膨潤剤の、そして、存在するかまたはふさわしい水溶性物質のタイプおよび量により、放出速度を調節する。本発明の組合せのパートナーは、様々な方法で浸透圧医薬放出システムに導入できる。両有効成分の制御送達のために、それらを補助剤と混合し、共に1つの有効成分層中で圧縮する。一方のみの組合せのパートナーが制御放出を受けるならば、これは、錠剤の被覆殻内に別々に導入されるか、または、制御放出を受けない有効成分は別の有効成分層に圧縮され、それは、制御放出を受ける組合せのパートナーより前に、先ず医薬放出システムから送り出される。

10

【実施例】

【0037】

20

実施例

実施例 1

タムスロシンHCl 12.5 gを、ヒプロメロース12.5 gと共に、水47.5およびメタノール427.5 gの混合物に溶解する。この溶液を、平均粒径125 μmの結晶セルロースからなる中性ペレット剤2500 gに、流動床システムで噴霧する。かくして被覆されたペレット剤2500 gを、流動床システム中、以下の成分：ポリ（エチルアクリレート-メチルメタクリレート）30%分散物1167 g、タルク350 gおよび水1260 gからなる分散物で噴霧する。この拡散膜で被覆されたペレット剤を、次いで40で乾燥する。

【0038】

30

微粉化バルデナフィル塩酸塩三水和物741 gおよび粉碎した酒石酸625 gを、ヒプロメロース156 gおよび水6250 gの溶液に懸濁または溶解する。この懸濁液を、流動床システムで、スクロースからなる中性ペレット剤2500 gに噴霧する。かくして被覆されたペレット剤を、流動床システム中で、以下の成分：ポリ（エチルアクリレート-メチルメタクリレート）30%分散物1473 g、タルク442 gおよび水1593 gからなる分散物で噴霧する。この拡散膜で被覆されたペレット剤を、次いで40で乾燥する。

拡散制御タムスロシンペレット剤103.4 mgおよび拡散制御バルデナフィルペレット剤157 mgを、ハードゼラチンカプセルに充填する。

【0039】

40

実施例 2

三層錠剤は、以下の通りに製造する：層1用に、ヒプロメロース75.4 kg、エチルセルロース5 kgおよび水素化ヒマシ油15 kgを混合し、ポビドンK303.2 kgおよびエタノール28.8 kgからなる溶液で造粒する。次いで、乾燥顆粒をコロイド状二酸化ケイ素0.5 kgおよびステアリン酸マグネシウム1 kgと混合する。層2用に、アルフゾシン塩酸塩5 kg、ヒプロメロース15 kgおよび結晶セルロース75 kgを、流動床中、ポビドンK303 kgおよび水97 kgの溶液で造粒する。顆粒を乾燥し、次いでコロイド状二酸化ケイ素0.5 kgおよびステアリン酸マグネシウム1.5 gと混合する。層3用に、バルデナフィル塩酸塩三水和物23.7 kg、ヒプロメロース130 kgおよび結晶セルロース3.1 kgを混合し、乾式ローラー造粒する。次いで、顆粒をコロ

50

イド状二酸化ケイ素 0.8 kg およびステアリン酸マグネシウム 2.4 kg と混合する。3種の顆粒を、層2が中間の錠剤の層になるように、三層錠剤プレスの供給ホッパーに入れる。層1が100 mg、層2が100 mg、そして層3が160 mgの質量を有する、直径8 mmの円形三層錠剤を打錠する。

【0040】

実施例 3

以下の組成の錠剤を製造する：フィナステリド 5 mg、タダラフィル 10 mg、ラクトースー水和物 50 mg、結晶セルロース 47.625 mg、ドデシル硫酸ナトリウム 0.625 mg、クロスカルメロースナトリウム 7.5 mg、ヒプロロース (hyprolose) 3 mg、ステアリン酸マグネシウム 1.25。これは、錠剤 160 万個のバッチに相当する量のフィナステリド、タダラフィル、ラクトースー水和物、結晶セルロース、および、半量のクロスカルメロースナトリウムを、流動床造粒で、ドデシル硫酸ナトリウムおよびヒプロロースの水溶液を用いて造粒することにより行う。次いで、乾燥顆粒をステアリン酸マグネシウムと混合し、回転式打錠機で、直径7 mmおよび質量125 mgの円形錠剤に打錠する。錠剤を、ヒプロメロース 2.391 g、マクロゴール 3350 0.797 mg、二酸化チタン 0.653 mg および黄色酸化鉄 0.144 mg からなる被覆で被覆する。

10

【0041】

実施例 4

第1のバッチにおいて、シルデナフィルクエン酸塩 70.225 g、結晶セルロース 35.075 kg およびヒプロメロース 37.5 kg を、流動床造粒機中、ヒプロメロース 5.7 kg および水 136.8 kg の溶液を用いて造粒する。次いで、乾燥顆粒をステアリン酸マグネシウム 1.5 kg と混合し、直径7 mmおよび質量150 mgの円形錠剤に打錠する。第2のバッチにおいて、フィナステリド 5 kg、ラクトースー水和物 60 kg、結晶セルロース 47.625 kg およびクロスカルメロースナトリウム 3.75 kg を流動床造粒機中、水 100 kg 中のドデシル硫酸ナトリウム 0.625 kg およびヒプロロース 3 kg の溶液を用いて造粒する。次いで、乾燥顆粒をクロスカルメロースナトリウム 3.75 kg およびステアリン酸マグネシウム 1.25 g と混合する。混合物を直径7 mmおよび質量125 mgの円形錠剤に打錠した。各場合で、第1のバッチの錠剤1個および第2のバッチの錠剤1個を、サイズ00のハードゼラチンカプセルに封入する。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2006/002941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/519	A61K31/517	A61K31/58
A61K9/20	A61P13/08	A61K9/50
ADD. A61K9/00		A61K9/16
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) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NARAYAN PERINCHERY ET AL: "Concomitant use of sildenafil with tamsulosin or terazosin: A retrospective safety evaluation." JOURNAL OF UROLOGY, vol. 171, no. 4 Supplement, April 2004 (2004-04), page 357, XP009069023 & ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION; SAN FRANCISCO, CA, USA; MAY 08-13, 2004 ISSN: 0022-5347	1-21
Y	Abstract 1356 abstract	1-21
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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	*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	
E earlier document but published on or after the international filing date	*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	
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)	*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.	
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family	
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
7 July 2006	04/08/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Loher, F	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2006/002941

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COSTA FRANK ET AL: "The dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride is safe and effective in men with benign prostatic hyperplasia receiving a PDE-5 inhibitor." JOURNAL OF UROLOGY, vol. 171, no. 4 Supplement, April 2004 (2004-04), page 360, XP009069022 & ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION; SAN FRANCISCO, CA, USA; MAY 08-13, 2004 ISSN: 0022-5347	1-21
Y	Abstract 1368 abstract	1-21
X	AUERBACH S M ET AL: "Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia" UROLOGY, BELLE MEAD, NJ, US, vol. 64, no. 5, November 2004 (2004-11), pages 998-1003, XP004632598 ISSN: 0090-4295	1-21
Y	page 1002, left-hand column, paragraph 3 page 1002, right-hand column, last paragraph	1-21
X	GIULIANO ET AL: "537Tadalafil shows no clinically significant haemodynamic interaction with alfuzosin" EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS, XX, XX, vol. 4, no. 3, March 2005 (2005-03), page 137, XP005006998 ISSN: 1569-9056	1-21
Y	Abstract 537 abstract	1-21
X	KLONER ET AL: "INTERACTION BETWEEN THE PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITOR, TADALAFIL AND 2 alpha-BLOCKERS, DOXAZOSIN AND TAMSULOSIN IN HEALTHY NORMOTENSIVE MEN" JOURNAL OF UROLOGY, BALTIMORE, MD, US, vol. 172, no. 5, November 2004 (2004-11), pages 1935-1940, XP005376728 ISSN: 0022-5347	1-21
Y	page 1939, right-hand column, last paragraph	1-21
X	WO 2005/013937 A (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD; RYDE, TUULA, A; HOVEY, DOUGLAS, C; BOSC) 17 February 2005 (2005-02-17) paragraphs [0116], [0118]	1-3,8-15
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/002941

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>MCKEAGE K ET AL: "A REVIEW OF THE THERAPEUTIC USE OF THE PROLONGED-RELEASE FORMULATION GIVEN ONCE DAILY IN THE MANAGEMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 62, no. 4, 2002, pages 633-653, XP009004987 ISSN: 0012-6667 page 651, last paragraph - page 652, paragraph 1</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/002941

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005013937 A	17-02-2005	CA 2533163 A1 EP 1658053 A2	17-02-2005 24-05-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/002941

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES	
INV. A61K31/519 A61K31/517 A61K31/58 A61K9/50 A61K9/16	
ADD. A61K9/20 A61P13/08	
ADD. A61K9/00	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC	
B. RECHERCHIERTE GEBIETE	
Forscherteiler Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61P	
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen	
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE	
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile
	Betr. Anspruch Nr.
X	NARAYAN PERINCHERY ET AL: "Concomitant use of sildenafil with tamsulosin or terazosin: A retrospective safety evaluation." JOURNAL OF UROLOGY, Bd. 171, Nr. 4 Supplement, April 2004 (2004-04), Seite 357, XP009069023 & ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION; SAN FRANCISCO, CA, USA; MAY 08-13, 2004 ISSN: 0022-5347 Abstract 1356 Zusammenfassung
Y	----- -/-
	1-21
	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist	
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden	
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist	
Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist	
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7. Juli 2006	04/08/2006
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlean 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Loher, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002941

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	COSTA FRANK ET AL: "The dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride is safe and effective in men with benign prostatic hyperplasia receiving a PDE-5 inhibitor." JOURNAL OF UROLOGY, Bd. 171, Nr. 4 Supplement, April 2004 (2004-04), Seite 360, XP009069022 & ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION; SAN FRANCISCO, CA, USA; MAY 08-13, 2004 ISSN: 0022-5347	1-21
Y	Abstract 1368 Zusammenfassung	1-21
X	AUERBACH S M ET AL: "Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia" UROLOGY, BELLE MEAD, NJ, US, Bd. 64, Nr. 5, November 2004 (2004-11), Seiten 998-1003, XP004632598 ISSN: 0090-4295	1-21
Y	Seite 1002, linke Spalte, Absatz 3 Seite 1002, rechte Spalte, letzter Absatz	1-21
X	GIULIANO ET AL: "537Tadalafil shows no clinically significant haemodynamic interaction with alfuzosin" EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS, XX, XX, Bd. 4, Nr. 3, März 2005 (2005-03), Seite 137, XP005006998 ISSN: 1569-9056	1-21
Y	Abstract 537 Zusammenfassung	1-21
X	KLONER ET AL: "INTERACTION BETWEEN THE PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITOR, TADALAFIL AND 2 alpha-BLOCKERS, DOXAZOSIN AND TAMSULOSIN IN HEALTHY NORMOTENSIVE MEN" JOURNAL OF UROLOGY, BALTIMORE, MD, US, Bd. 172, Nr. 5, November 2004 (2004-11), Seiten 1935-1940, XP005376728 ISSN: 0022-5347	1-21
Y	Seite 1939, rechte Spalte, letzter Absatz	1-21
X	WO 2005/013937 A (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD; RYDE, TUULA, A; HOVEY, DOUGLAS, C; BOSCO) 17. Februar 2005 (2005-02-17) Absätze [0116], [0118]	1-3,8-15

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/002941

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>MCKEAGE K ET AL: "A REVIEW OF THE THERAPEUTIC USE OF THE PROLONGED-RELEASE FORMULATION GIVEN ONCE DAILY IN THE MANAGEMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, Bd. 62, Nr. 4, 2002, Seiten 633-653, XP009004987 ISSN: 0012-6667 Seite 651, letzter Absatz - Seite 652, Absatz 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002941

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005013937 A	17-02-2005	CA 2533163 A1 EP 1658053 A2	17-02-2005 24-05-2006

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 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 9/54 (2006.01)	A 6 1 K 9/54	
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	

(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

(74) 代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72) 発明者 ヘルムート・ハニンゲ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 3 2 7 ヴッパータール、アム・キルヒェンフェルト 2 7 番

(72) 発明者 ペーター・ゼルノ

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 4 6 7 ベルギッシュ・グラートバッハ、オッフエンバッハシュトラッセ 1 2 番

(72) 発明者 エルヴィン・ビショフ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、パールケシュトラッセ 7 3 番

F ターム (参考) 4C076 AA40 AA54 AA94 BB01 CC17 DD27 DD43 DD67A EE10 EE12
 EE31A EE32A EE48 FF31 FF33
 4C084 AA20 MA02 MA05 MA35 MA37 MA52 NA05 NA11 NA12 ZA81
 ZC751
 4C086 AA01 BC46 BC50 CB05 CB06 DA08 GA02 GA07 MA02 MA05
 MA35 MA37 MA52 NA05 NA11 NA12 ZA81 ZC75
 4C206 AA01 JA18 MA02 MA05 MA55 MA57 MA72 NA05 NA11 NA12
 ZA81 ZC75