

(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
2009 年 8 月 20 日(20.08.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/101940 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/517 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/052231
- (22) 国際出願日: 2009 年 2 月 10 日(10.02.2009)
- (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:
61/064,012 2008 年 2 月 11 日(11.02.2008) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社(Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 柳田 万希子(YANAGIDA, Makiko) [JP/JP]; 〒5670878 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 西井 宏行(NISHII, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒5670878 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中園 昌幸(NAKAZONO, Masayuki) [JP/JP]; 〒5670878 大阪府茨木市蔵垣内 1 丁目 3 番 4 5 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: TABLET HAVING IMPROVED ELUTION PROPERTIES

(54) 発明の名称: 溶出性の改善された錠剤

(57) Abstract: Disclosed is a tablet which comprises (+)-3-{1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]piperidin-4-yl}-4-phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the main ingredient and has improved elution properties. Also disclosed is a method for producing the tablet. Specifically disclosed is a film-coated tablet comprising a base tablet and a film coating applied on the tablet. The base tablet is produced by mixing a granule with an additional component and shaping the resulting mixture into the base tablet, wherein the granule is produced by granulating a mixture comprising (a) the above-mentioned main ingredient, (b) at least one excipient selected from lactose, D-mannitol, erythritol and crystalline cellulose, (c) a cellulosic disintegrating agent and (d) a water-soluble binder, and wherein the additional component comprises (e) at least one excipient selected from lactose, D-mannitol and crystalline cellulose and/or (f) a cellulosic disintegrating agent. Also specifically disclosed is a method for producing a film-coated tablet, which comprises the steps of: producing the granule; mixing the granule with the additional mixture "Komatsu" and shaping the resulting mixture into a tablet; and applying a film coating on the tablet.

(57) 要約: 本発明は、(+)-3-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノザリノンまたはその薬学的に許容し得る塩を主薬として含有する錠剤であって、溶出性の改善された錠剤およびその製造方法を提供する。
(a) 前記主薬、(b) 乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる 1 種以上の賦形剤、(c) セルロース系崩壊剤および (d) 水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに (e) 乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる 1 種以上の賦形剤および/または (f) セルロース系崩壊剤を含む後末を混合し、成型してなる錠剤に、フィルムコーティングを施してなるフィルムコーティング錠。前記造粒顆粒を製造する工程、さらに前記後末を混合し、成型して錠剤を製造する工程、得られた錠剤にフィルムコーティングを施す工程を含むフィルムコーティング錠の製造方法。

WO 2009/101940 A1

明 細 書

溶出性の改善された錠剤

技術分野

- [0001] 本発明は、(+)-3-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン(以下、化合物Aという。)またはその薬学的に許容し得る塩を主薬として含有する錠剤であって、溶出性の改善された錠剤(特に、フィルムコーティング錠)およびその製造方法に関する。

背景技術

- [0002] 化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩は頻尿または尿失禁治療剤等として有用であることが知られている(特許文献1)。しかし、化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩の溶出性の良好な錠剤は知られていない。

特許文献1:国際公開第03/016299号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0003] 本発明は、化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩を主薬として含有する錠剤であって、溶出性の改善された錠剤およびその製造方法を提供する。

本発明者らは、化合物Aおよびその薬学的に許容し得る塩の錠剤の製造工程において、光による分解を防止するため遮光性のフィルムコーティングを施したところ、溶出性が大幅に低下する問題があることを見出した。通常の薬物では水溶性の基材でフィルムコーティングした場合には、あまり溶出性の低下は見られないことから、化合物Aおよびその薬学的に許容し得る塩では溶出性が大幅に低下することは、本発明者らによって初めて見出された知見であり、予期しない課題である。

課題を解決するための手段

- [0004] 本発明者らは、上記の問題解決のために鋭意検討した結果、予想外にも、後述の成分(a)～(d)を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに後述の成分(e)および/または成分(f)を混合し、成型してなる錠剤が、フィルムコーティングを施しても溶出性が低下しないことを見出した。

本発明者らは、また、後述の成分(a)、(b')、(c)、(d)およびデンプンを含む、フィルムコーティングがされていない錠剤が良好な溶出性を示すことを見出した。

本発明者らは、また、後述の成分(a)～(d)を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに後述の成分(e)および／または成分(f)を混合し、成型することで良好な溶出性を有する錠剤が得られることを見出した。

本発明者らは、上記知見に基づいてさらに検討を進めて本発明を完成させた。

[0005] すなわち、本発明は、下記に関する。

[1](a)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および／または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる錠剤に、フィルムコーティングを施してなるフィルムコーティング錠(以下、本発明のフィルムコーティング錠ともいう。)。

[2]前記(b)の賦形剤が、乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤である、上記[1]記載のフィルムコーティング錠。

[3](a)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、前記(b)の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる錠剤に、フィルムコーティングを施してなる上記[1]または[2]に記載のフィルムコーティング錠。

[4]前記(b)および(e)の賦形剤が、同一または異なって、乳糖およびD-マンニトールから選ばれる1種以上である上記[1]～[3]のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。

[5]前記(b)および(e)の賦形剤が乳糖である上記[4]記載のフィルムコーティング錠。

[6]前記(c)および(f)のセルロース系崩壊剤が、同一または異なって、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウム

ムから選ばれる1種以上である上記[1]～[5]のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。

[7]前記(c)および(f)のセルロース系崩壊剤が、同一または異なって、カルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上である上記[6]記載のフィルムコーティング錠。

[8]前記(f)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの両方である上記[6]記載のフィルムコーティング錠。

[9]さらにデンプンを含有する上記[1]～[8]のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。

[10]デンプンが天然デンプンである上記[9]記載のフィルムコーティング錠。

[11]デンプンがトウモロコシデンプンである上記[9]記載のフィルムコーティング錠。

[12]水溶性結合剤がポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒプロメロース2910から選ばれる1種以上である上記[1]～[11]のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。

[13]水溶性結合剤がポリビニルアルコールおよびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上である上記[12]記載のフィルムコーティング錠。

[14]水溶性結合剤がポリビニルアルコールである上記[12]記載のフィルムコーティング錠。

[15]前記(b)の賦形剤が乳糖であり、前記(c)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上であり、前記(d)の水溶性結合剤がポリビニルアルコールおよびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上であり、前記(e)の賦形剤が乳糖であり、および前記(f)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上である上記[1]または[2]に記載のフィルムコーティング錠。

[16]さらにデンプンを含有する上記[15]記載のフィルムコーティング錠。

[17]溶出性が良好であることを特徴とする、上記[1]～[16]のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。

[18]下記の工程を含むフィルムコーティング錠の製造方法:

(1)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒して造粒顆粒を製造する工程;

(2)工程(1)で得られた造粒顆粒、(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および/または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型して錠剤を製造する工程;

(3)工程(2)で得られた錠剤にフィルムコーティングを施す工程。

[19]前記(b)の賦形剤が、乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤である、上記[18]記載の製造方法。

[20]前記(b)の賦形剤が乳糖であり、前記(c)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上であり、前記(d)の水溶性結合剤がポリビニルアルコールおよびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上であり、前記(e)の賦形剤が乳糖であり、および前記(f)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上である上記[18]または[19]に記載の製造方法。

[21](a)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、(b')乳糖および結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤、(d)水溶性結合剤、およびデンプンを含む、フィルムコーティングがされていない、錠剤(以下、本発明の錠剤(I)ともいう。))。

[22]前記(b')の賦形剤が乳糖である、上記[21]記載の錠剤。

[23](a)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および/または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる錠剤(以下、本発明の錠剤(II)ともいう。))。

[24]前記(b)の賦形剤が、乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ば

れる1種以上の賦形剤である、上記[23]記載の錠剤。

[25]化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、前記(b)の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる上記[23]または[24]に記載の錠剤。

[26]フィルムコーティングがされていない上記[23]～[25]のいずれかに1項に記載の錠剤。

[27]溶出性が良好であることを特徴とする、上記[21]～[26]のいずれか1項に記載の錠剤。

発明の効果

[0006] 本発明の錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠(以下、これらをまとめて本発明の錠剤ともいう。)は良好な溶出性を有し、医薬として有用である。

本発明の錠剤(II)は、それ自体として溶出性が良好であり、さらに、フィルムコーティングを施してフィルムコーティング錠としても溶出性が低下しない点で有用である。本発明の錠剤(II)にフィルムコーティングを施して得られる本発明のフィルムコーティング錠は、遮光性のフィルムコーティングを施すことで光による分解が防止されて保存安定性がよく、かつ良好な溶出性を有するという優れた特性を有する。

本発明の錠剤(I)は、後末を添加しなくとも良好な溶出性を示す点で有用である。

[0007] ここで、本明細書において、「溶出性の良好な錠剤」とは、pH5.0に調整された薄めたMcIlvaineの緩衝液を試験液とし、第15改正日本薬局方の溶出試験法(パドル法)により、回転数50rpmで溶出性を評価したとき、15分値が75%以上となる錠剤を指し、さらに、一定期間(この場合の保存条件および期間としては、50℃85%RHの条件で2週間保存または40℃75%RHの条件で1ヶ月保存などが挙げられる)保存後であってもこの溶出性(15分値が75%以上)を保持できる製剤が好ましい。より好ましくは15分値が85%以上であり、更に好ましくは10分値が70%以上である。加えて、第15改正日本薬局方の溶出試験第1液(pH1.2)を試験液とし、パドル法により回転数50rpmで溶出性を評価したとき、10分値が70%以上となる錠剤が望まし

い。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)は、化合物Aおよびその薬学的に許容し得る塩を主薬とする。薬学的に許容し得る塩としては、特に限定されず、例えば無機酸または有機酸との塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられ、有機酸としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられる。化合物Aの薬学的に許容し得る塩として好ましくは、化合物Aの3/2フマル酸塩である。化合物Aおよびその薬学的に許容し得る塩は、例えば、国際公開第03/016299号パンフレットに記載の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

[0009] 化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩の篩い下D50%粒子径は例えば0.1~10 μm 、より好ましくは0.5~5 μm 、さらに好ましくは0.5~3 μm の範囲が挙げられる。化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩の篩い下D90%粒子径は例えば0.5~200 μm 、より好ましくは1~40 μm 、さらに好ましくは1~20 μm の範囲が挙げられる。

[0010] 上記の粒子径(篩い下D50%粒子径、篩い下D90%粒子径など)はレーザー回折粒度分布計(乾式法)を用いて測定した値である。例えばSympatec GmbH社製のレーザー回折式粒子径分布測定装置 HELOS & RODOSを用いた場合、測定レンジをR3、粒子量の表現基準を体積基準に設定して測定することができる。

[0011] 上記の粒子径は、本発明の錠剤を製造する際の原料として用いられる化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩に適用される。すなわち、化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩の粒子径は、本発明の錠剤の製造過程や製造後の保存時に凝集等により変化してもよい。変化する製造過程として、例えば固体分散体や包接などが挙げられる。上記の粒子径を有する化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩は、定法により粉碎して得ることができる。粉碎は、例えば、スパイラルジェットミル、ジェット・オー・ミル、カウンタージェットミル、ジェットミル等の気流粉碎機、ハンマーミル、ス

クリーンミル、ボールミル等を用いて行うことができ、気流粉碎機が特に好ましい。

[0012] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、造粒顆粒中の化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩の含量は通常1～50w/w%であり、好ましくは5～35w/w%であり、より好ましくは10～30w/w%である。

[0013] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、錠剤中の化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩の含量は通常1～40w/w%であり、好ましくは5～30w/w%であり、より好ましくは5～25w/w%である。

[0014] 本発明のフィルムコーティング錠は、(a)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および/または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる錠剤に、フィルムコーティングを施してなることを特徴とする。本明細書において、造粒顆粒に混合して添加する成分(e)および/または(f)を後末とも称する。

[0015] 本発明の錠剤(II)は、(a)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および/または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなることを特徴とする。

[0016] 本発明の錠剤(I)は、(a)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、(b')乳糖および結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤、(d)水溶性結合剤、およびデンプンを含む、フィルムコーティングがされていないことを特徴とする錠剤である。本発明の錠剤(I)としては、前記(b')の賦形剤が乳糖である錠剤が好ましい。

[0017] 本発明のフィルムコーティング錠および錠剤(II)において、成分(b)の賦形剤である乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロース、および(e)の賦形

剤である乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースは市販されている医薬に使用可能な製品であれば限定されない。(b)の賦形剤と(e)の賦形剤とは、同一であっても異なってもよい。

[0018] 後末に用いる成分(e)の乳糖およびD-マンニトールとしては、予め造粒されている造粒乳糖および造粒D-マンニトールが好ましい。造粒の方法としては、例えば攪拌造粒法、流動層造粒法及びスプレードライ造粒法が挙げられる。また、造粒乳糖および造粒D-マンニトールは市販品を用いることもできる。市販されている造粒乳糖としては例えば、FLoLac 100、Tablettose 70(共に、商品名、MEGGLE社製)等、造粒D-マンニトールとしては、例えば、Parteck M 100(商品名、メルク社製)、Pearlitol 300 DC(商品名、Roquette社製)等が挙げられる。

[0019] 成分(b)としては、乳糖およびD-マンニトールが好ましく、乳糖がより好ましい。成分(e)としては、乳糖(特に、造粒乳糖)およびD-マンニトール(特に、造粒D-マンニトール)が好ましく、乳糖(特に、造粒乳糖)がより好ましい。

[0020] 本発明のフィルムコーティング錠および錠剤(II)において、成分(b)および(e)の賦形剤の錠剤中の含量は、総量として、通常30~95w/w%であり、好ましくは35~80w/w%であり、より好ましくは40~75w/w%である。成分(b)の賦形剤の錠剤中の含量は、通常10~90w/w%であり、好ましくは20~70w/w%であり、より好ましくは30~60w/w%である。成分(e)の賦形剤の錠剤中の含量は、通常0~70w/w%であり、好ましくは3~50w/w%であり、より好ましくは5~35w/w%である。

[0021] 本発明の錠剤(I)において、成分(b')の賦形剤である乳糖および結晶セルロースは市販されている医薬に使用可能な製品であれば限定されない。成分(b')としては、乳糖が好ましい。

本発明の錠剤(I)において、成分(b')の賦形剤の錠剤中の含量は、通常30~95w/w%であり、好ましくは35~80w/w%であり、より好ましくは40~75w/w%である。

[0022] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、成分(c)および(f)のセルロース系崩壊剤としては、例えば、カルメロースカルシウム、低置換度

ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、結晶セルロース等が挙げられる。本発明のフィルムコーティング錠および錠剤(II)において、(c)のセルロース系崩壊剤と(f)のセルロース系崩壊剤とは、同一であっても異なってもよい。

[0023] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、成分(c)としては、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムが好ましく、カルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。本発明のフィルムコーティング錠および錠剤(II)において、成分(f)としては、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムが好ましく、カルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがより好ましい。成分(f)としては、カルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの両方を用いることがさらに好ましい。

[0024] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、成分(c)および(f)の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、好ましくはヒドロキシプロポキシル基の含量が10.0~12.9%、平均粒子径が17~65 μ mのものが挙げられ、より好ましくは平均粒子径35~65 μ m、さらに好ましくは平均粒子径45~65 μ mのものが挙げられる。成分(c)および(f)の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、具体的には例えば、L-HPC(LH-11)、L-HPC(LH-21)(共に、商品名、信越化学工業社製)等が挙げられる。

[0025] 本発明のフィルムコーティング錠および錠剤(II)において、成分(c)および(f)のセルロース系崩壊剤の錠剤中の含量は、総量として、通常3~40w/w%であり、好ましくは5~30w/w%であり、より好ましくは7~25w/w%である。成分(c)のセルロース系崩壊剤の錠剤中の含量は、通常0.5~35w/w%であり、好ましくは1~20w/w%であり、より好ましくは2~10w/w%である。成分(f)のセルロース系崩壊剤の錠剤中の含量は、通常0~35w/w%であり、好ましくは1~25w/w%であり、より好ましくは3~20w/w%である。

[0026] 本発明の錠剤(I)において、成分(c)のセルロース系崩壊剤の錠剤中の含量は、

通常3～40w/w%であり、好ましくは5～30w/w%であり、より好ましくは7～25w/w%である。

[0027] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、成分(d)の水溶性結合剤は、水に可溶なものであれば特に限定されないが、例えば、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース2910、アラビアゴム、アルファー化デンプン、カンテン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ヒプロメロース2906等が挙げられ、好ましくは、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒプロメロース2910であり、より好ましくはポリビニルアルコールおよびヒドロキシプロピルセルロースであり、さらに好ましくはポリビニルアルコールである。

[0028] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、成分(d)の水溶性結合剤であるポリビニルアルコールとしては、好ましくはケン化度が85.0%以上、粘度2.0～10.0mPa・sのものが挙げられ、より好ましくはケン化度86.5%以上、粘度2.0～7.0mPa・s、さらに好ましくはケン化度86.5～89.0%、粘度4.8～5.8mPa・sのものが挙げられる。成分(d)の水溶性結合剤であるポリビニルアルコールとしては、具体的には例えば、ゴーセノールEG-05(商品名、日本合成化学社製)等が挙げられる。

[0029] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、成分(d)の水溶性結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースとしては、好ましくは粘度3.0～10.0mPa・s、より好ましくは粘度6.0～10.0mPa・sのものが挙げられる。成分(d)の水溶性結合剤であるヒドロキシプロピルセルロースとしては、具体的には例えば、HPC-L、HPC-SL(いずれも商品名、日本曹達社製)等が挙げられる。

[0030] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、成分(d)の水溶性結合剤であるヒプロメロース2910としては、好ましくは粘度2.5～7.0mPa・sのものが挙げられ、より好ましくは粘度2.5～5.1mPa・s、更に好ましくは粘度2.5～3.5mPa・sのものが挙げられる。成分(d)の水溶性結合剤であるヒプロメロース2910としては、具体的には例えば、TC-5E、TC-5M、TC-5R(いずれも商品名、信越化学工業社製)等が挙げられる。

[0031] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)において、成分(d)の

水溶性結合剤の錠剤中の含量は、通常0.1～10w/w%であり、好ましくは0.5～5w/w%であり、より好ましくは1～3w/w%である。

[0032] 本発明のフィルムコーティング錠に用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の基材と、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル等の可塑剤とを組み合わせたもの等が挙げられる。また、必要に応じて酸化チタン、マンニトール等の添加剤を加えてもよい。

[0033] 本発明のフィルムコーティング錠に用いるコーティング剤の基材としては、ヒプロメロース2910、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど水溶性の基材が好ましく、ヒプロメロース2910がより好ましい。コーティング剤であるヒプロメロース2910としては、例えば、粘度が2.5～7.0mPa・sのものが挙げられる。可塑剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル、グリセリンなどが好ましく、ポリエチレングリコールがより好ましい。

[0034] コーティング剤には、更に、フィルムの効果に影響を与えない範囲で医薬品に使用可能な添加剤を加えることも出来る。それらの添加剤としては、例えば遮光剤、着色剤、香料等が挙げられる。特に遮光剤を加えることが望ましく、遮光剤としては、例えば酸化チタン、三二酸化鉄、酸化亜鉛等の金属酸化物、フッ化カルシウム、塩化カルシウム、臭化カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、ケイ酸カルシウム、硫酸カルシウム、硫酸水素カルシウム、硝酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、乳酸カルシウムなどのカルシウム塩、リン酸水素マグネシウム、炭酸マグネシウム、フッ化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのマグネシウム塩、タルク、カオリン等が好ましく、酸化チタンがより好ましい。また着色剤としては、例えば黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、リボフラビン類(リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム)、水溶性食用タール色素(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号等)、水不溶性レーキ色素(上記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩等)、天然色素(例、β-カロチン、クロロフィル等)等が挙げられるが、

これらは遮光剤の目的として加えることもできる。

[0035] 本発明のフィルムコーティング錠に用いるコーティング剤としては、遮光性のコーティング剤が好ましい。遮光性のコーティング剤としては、例えば、上記遮光剤(特に、酸化チタン)および/または上記着色剤等を含有したコーティング剤が挙げられ、好ましくは酸化チタンを含有したコーティング剤である。

[0036] コーティング剤の好適な例としては、例えばオパドライ(登録商標;ヒプロメロース29 10 約71%、ポリエチレングリコール400 約7%、および酸化チタン約22%の混合物)を挙げることができる。

[0037] コーティング剤の使用量は、錠剤に対して、通常0.1~10w/w%であり、好ましくは0.5~5w/w%であり、より好ましくは1~4w/w%である。

[0038] 本発明のフィルムコーティング錠及び錠剤(II)は、上記した成分以外にも、必要に応じて製剤の分野で用いられる添加剤(例えば、成分(b)および(e)の賦形剤(すなわち、乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロース)以外の賦形剤、成分(c)のセルロース系崩壊剤以外の崩壊剤(例、デンプン、軽質無水ケイ酸)、滑沢剤、流動化剤、香料、着色剤、矯味剤等)を含有していてもよい。本発明の錠剤(I)は、上記した成分以外にも、必要に応じて製剤の分野で用いられる添加剤(例えば、成分(b')の賦形剤(すなわち、乳糖および結晶セルロース)以外の賦形剤、デンプンおよび成分(c)のセルロース系崩壊剤以外の崩壊剤(例、軽質無水ケイ酸)、滑沢剤、流動化剤、香料、着色剤、矯味剤等)を含有していてもよい。

これらの添加剤は、本発明の錠剤の製造のいずれの工程で添加されてもよく、工程と工程の間で添加されてもよい。

[0039] 本発明のフィルムコーティング錠及び錠剤(II)は、デンプンを含有することが好ましい。デンプンとしては、例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン、コムギデンプンのような加工されていない天然デンプンや一部を α 化した部分アルファ化デンプン及びカルボキシメチルスターチナトリウムのような化学的に修飾したデンプンが挙げられるが、好ましくは天然デンプン、より好ましくはトウモロコシデンプンが挙げられる。デンプンは、特に限定されないが、例えば、造粒顆粒を製造する工程で添加されてもよく、造粒顆粒と後末を混合して錠剤に成型する工程で添加され

てもよい。

[0040] 本発明のフィルムコーティング錠及び錠剤(II)における、デンプンの錠剤中の含量は、通常0.1～50w/w%であり、好ましくは0.5～30w/w%であり、より好ましくは1～10w/w%である。

[0041] 本発明の錠剤(I)はデンプンを含有する。錠剤(I)における、デンプンとしては、例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コメデンプン、コムギデンプンのような加工されていない天然デンプンや一部を α 化した部分アルファ化デンプン及びカルボキシメチルスターチナトリウムのような化学的に修飾したデンプンが挙げられるが、好ましくは天然デンプン、より好ましくはトウモロコシデンプンが挙げられる。

[0042] 錠剤(I)における、デンプンの錠剤中の含量は、好ましくは0.1～50w/w%であり、より好ましくは0.5～30w/w%であり、さらに好ましくは1～10w/w%である。

[0043] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)は、滑沢剤を含有することが好ましい。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびフマル酸ステアリルナトリウムが挙げられる。滑沢剤の錠剤中の含量は、通常約0.3～約3w/w%、好ましくは約0.5～約1.5w/w%が挙げられる。

[0044] 本発明のフィルムコーティング錠は、上記の成分を用いて、下記の工程(1)～(3)により製造できる。

(1)化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒して造粒顆粒を製造する工程；

(2)工程(1)で得られた造粒顆粒、(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および/または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型して錠剤を製造する工程；

(3)工程(2)で得られた錠剤にフィルムコーティングを施す工程。

[0045] 本発明のフィルムコーティング錠は、より詳細には、上記の成分を用いて、例えば、下記の方法で製造できる。

製造方法1

(1)結合液の調製

水溶性結合剤を精製水に溶解することで結合液を調製することができる。溶解する際の温度としては、例えば約20℃～約90℃の範囲が挙げられ、好ましくは約20℃～約70℃の範囲が挙げられる。結合液中の結合剤濃度としては、例えば約1～約20重量%、好ましくは約2～約5重量%が挙げられる。

(2) 造粒顆粒の調製

化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、賦形剤、セルロース系崩壊剤およびデンプンを含む時はデンプンを流動層造粒機に仕込み、混合する。続いて(1)の結合液をスプレーしながら造粒する。造粒する際の給気温度としては、例えば約50℃～約90℃の範囲が挙げられ、好ましくは約60℃～約80℃の範囲が挙げられる。造粒時間としては、例えば約30～約180分間、好ましくは約40～約150分間が挙げられる。造粒機としては、例えば、流動層造粒機、転動流動層造粒機等が使用できる。

(3) 造粒顆粒の乾燥

(2)の造粒顆粒を減圧下または常圧下で乾燥する。この乾燥は赤外線水分計で観測される乾燥減量値が、例えば約3重量%以内、好ましくは約2重量%以内になるように行うことが好ましい。また、乾燥後必要に応じて、整粒機を用いて粒子サイズを調整する。整粒機としては例えば振動篩機やスクリーンミルが挙げられる。

(4) 後末および滑沢剤の混合

(3)の造粒顆粒を後末および滑沢剤と混合する。後末は、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロースおよびセルロース系崩壊剤から選ばれる1種以上を含んでいればよく、さらに必要に応じ、乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロース以外の賦形剤、セルロース系以外の崩壊剤、流動化剤、香料、着色剤、矯味剤等を加えても良い。後末および滑沢剤の混合は、(3)の造粒顆粒を仕込んだ混同機に後末および滑沢剤を加えて混合することで実施できる。後末および滑沢剤は同時に添加してもよく、順次添加してもよい。混合機としては、例えば攪拌ミキサー[タンブル]等が挙げられ、具体的にはタンブラーブレンダー、Vブレンダー、ダブルコーン、ビンタンブラー等を使用できる。

(5) 打錠

(4)で得られた混合顆粒を常法により打錠して錠剤にする。打錠機としては、例えば単発打錠機或いはロータリー式打錠機等を使用できる。錠剤硬度としては、例えば約30～約200Nが挙げられる。

(6) フィルムコーティングおよび乾燥

(5)の錠剤を定法によりフィルムコーティングする。コーティング装置としては、例えばコーティングパン等が挙げられ、具体的には通気式コーティングシステム(Perforated Coating System)等が挙げられる。フィルムコーティング処理後、約40～90℃で乾燥し、本発明のフィルムコーティング錠を製造することができる。

[0046] 製造方法2

(1) 結合液の調製

製造方法1の(1)と同様にして、結合液を調製する。結合液中の結合剤濃度としては、例えば約1～約40重量%、好ましくは約5～約30重量%が挙げられる。

(2) 造粒顆粒の調製

化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩、賦形剤、セルロース系崩壊剤およびデンプンを含むときはデンプンを攪拌造粒機に仕込み、混合する。続いて(1)の結合液を散布しながら造粒する。造粒機としてはバーチカルグラニュレーター、ポニーミキサー、ニーダー等が挙げられる。

(3) 造粒顆粒の乾燥、後末および滑沢剤の配合、打錠、フィルムコーティングおよび錠剤の乾燥

製造方法1の(3)～(6)と同様にして、本発明のフィルムコーティング錠を製造することができる。

[0047] 本発明の錠剤(I)は、後末添加工程が任意であり、フィルムコーティング工程がなく、前述の成分(b)の代わりに前述の成分(b')を用いること、およびデンプンを含むこと以外は、本発明のフィルムコーティング錠と同様にして製造できる。デンプンは製造におけるいずれの工程で添加されてもよく、例えば、造粒顆粒を製造する工程で添加されてもよく、造粒顆粒を錠剤に成型する工程で添加されてもよいが、造粒顆粒を製造する工程で添加されるのが好ましい。また、本発明の錠剤(I)は、前記成分(a)、(b')、(c)、(d)、デンプンおよび任意の添加剤を自体公知の方法により、混

合、打錠して製造することもできる。

[0048] 本発明の錠剤(II)は、フィルムコーティング工程が不要である以外は、本発明のフィルムコーティング錠と同様にして製造できる。

[0049] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)は、哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒト)に対して、経口投与することができる。

[0050] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)の投与量は、投与対象(年齢、体重等)、疾患の重篤度などにより異なるが、化合物Aまたはその薬学的に許容し得る塩の投与量が有効量となる範囲から選択すればよい。具体的には、例えば成人1人あたり、化合物Aとして、通常0.1～2000mg/日、好ましくは1～200mg/日であり、この量を、1日1回または数回(例えば2～4回)に分けて投与してもよい。

実施例

[0051] 以下に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これらによって本発明が限定されるものではない。

なお、以下の実施例で使用した化合物Aの3/2フマル酸塩の粒子径は、Sympatec GmbH社製のレーザー回折式粒子径分布測定装置HELOS&RODOSを用いて乾式法により測定した場合、篩い下D50%粒子径は0.5～3 μ mの範囲、篩い下D90%粒子径は1～12 μ mの範囲であった。

本明細書中、略号は下記を意味する。

CMC-Ca:カルメロースカルシウム

L-HPC:低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

クロスカルメロースNa:クロスカルメロースナトリウム

PVA:ポリビニルアルコール

HPC-L:ヒドロキシプロピルセルロース

HPMC:ヒプロメロース2910

Mg-St:ステアリン酸マグネシウム

Ca-St:ステアリン酸カルシウム

PRUV:フマル酸ステアリルナトリウム

実施例および比較例において、下記を使用した。

乳糖:Pharmatose 200M(商品名、DMV-Fonterra Excipients社製)

造粒乳糖:FLowLac 100(商品名、MEGGLE社製)(表2、3、4);Tablettose 70(商品名、MEGGLE社製)(表6、8、9、10)

造粒D-マンニトール:Pardeck M 100(商品名、メルク社製)

結晶セルロース:セオラスPH101(商品名、旭化成ケミカルズ社製)

L-HPC:L-HPC(LH-11)(商品名、信越化学工業社製)(表2、3、4);L-HP C(LH-21)(商品名、信越化学工業社製)(表8、9)

クロスポビドン:Kollidon-CL(商品名、BSAF社製)

PVA:ゴーセノールEG-05(商品名、日本合成化学社製)

HPC-L:HPC-L(商品名、日本曹達社製)

HPMC:TC-5E(商品名、信越化学工業社製)

[0052] 製造例1

表1に示す処方で、結合剤(PVA)以外の造粒顆粒成分を流動層造粒機に仕込み、結合液にてスプレー造粒した後、乾燥し造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒をブレンダーに仕込み、滑沢剤と混合した後、打錠機にて打錠して実施例1および2、比較例1～4の錠剤を得た。

[0053] [表1]

処方番号		実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3	実施例 2	比較例 4
造粒顆粒	化合物 A ・ 3/2 フマル酸塩	40	40	40	40	40	40
	乳糖	120	—	—	—	—	—
	白糖	—	120	—	—	—	—
	D-マンニトール	—	—	120	—	—	—
	エリスリトール	—	—	—	120	—	—
	結晶セルロース	—	—	—	—	120	—
	無水リン酸 水素カルシウム	—	—	—	—	—	120
	トウモロコシデンプン	9	9	9	9	9	9
	CMC-Ca	12	12	12	12	12	12
	PVA (精製水)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)
造粒顆粒 小計		185.8	185.8	185.8	185.8	185.8	185.8
滑沢剤	Mg-St	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9
合計		187.7	187.7	187.7	187.7	187.7	187.7
溶出率(%)							
INITIAL 10 分		74	4	16	20	67	18
INITIAL 15 分		89	7	29	33	77	20
50°C85%×2W15 分		79	—	—	—	61	—

表中、「INITIAL 10 分」は非保存品の溶出試験開始後 10 分後の溶出率を示し、「INITIAL 15 分」は非保存品の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示し、「50°C 85%×2W15 分」は保存品の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0054] 製造例 2

表 2～4 に示す処方で、結合剤 (PVA) 以外の造粒顆粒成分を流動層造粒機に仕込み、結合液にてスプレー造粒した後、乾燥し造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒をブレンダーに仕込み、後末成分および滑沢剤と混合した後、打錠機にて打錠して錠剤 (素錠) を得た。得られた錠剤をコーティング機に仕込み、コーティング液を所定の皮膜量となるようにスプレーして、乾燥して、実施例 3～15、比較例 5～8 のフィルムコーティング錠を得た。

[0055] [表 2]

処方番号		実施例 3	比較例 5	実施例 4	実施例 5	実施例 6	比較例 6
造粒顆粒	化合物 A ・ 3/2 フマル酸塩	40	40	40	40	40	40
	乳糖	120	—	—	—	—	—
	白糖	—	120	—	—	—	—
	D-マンニトール	—	—	120	—	—	—
	エリスリトール	—	—	—	120	—	—
	結晶セルロース	—	—	—	—	120	—
	無水リン酸水素 カルシウム	—	—	—	—	—	120
	トウモロコシデンプン	9	9	9	9	9	9
	CMC-Ca	12	12	12	12	12	12
	PVA (精製水)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)
造粒顆粒 小計		185.8	185.8	185.8	185.8	185.8	185.8
後末	造粒乳糖	20.8	20.8	20.8	20.8	20.8	20.8
	CMC-Ca	12	12	12	12	12	12
	L-HPC	19	19	19	19	19	19
滑沢剤	Mg-St	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
コーティング 剤	カトドライ (商標)	5	5	5	5	5	5
合計		245	245	245	245	245	245
溶出率(%)							
INITIAL 10 分		94	28	74	64	80	49
INITIAL 15 分		100	45	99	91	89	52
50°C85%×2W 15 分		91	—	88	4	83	—

表中、「INITIAL 10 分」は非保存品の溶出試験開始後 10 分後の溶出率を示し、「INITIAL 15 分」は非保存品の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示し、「50°C 85%×2W 15 分」は保存品の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0056] [表3]

処方番号		比較例 7	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11
造粒顆粒	化合物 A ・ 3/2 フマル酸塩	40	40	40	40	40	40
	乳糖	120	120	120	120	120	120
	トウモロコシデンプン	9	9	9	9	9	9
	CMC-Ca	12	12	12	12	12	12
	PVA (精製水)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)
造粒顆粒 小計		185.8	185.8	185.8	185.8	185.8	185.8
後末	造粒乳糖	—	51.8	—	20.8	20.8	—
	造粒 D-マンニトール	—	—	—	—	—	20.8
	CMC-Ca	—	—	12	31	—	12
	L-HPC	—	—	19	—	31	19
滑沢剤	Mg-St	1.9	2.4	2.2	2.4	2.4	2.4
コーティング剤	オパトライ(商標)	4	5	5	5	5	5
合計		191.7	245	224	245	245	245
溶出率(%)							
INITIAL 10 分		36	66	64	94	87	76
INITIAL 15 分		66	84	89	101	98	94
50°C85%×2W 15 分		—	76	90	90	92	91

表中、「INITIAL 10 分」は非保存品の溶出試験開始後 10 分後の溶出率を示し、
「INITIAL 15 分」は非保存品の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示し、「50°C
85%×2W 15 分」は保存品の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各
成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0057] [表4]

処方番号		比較例 8	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15
造粒顆粒	化合物 A ・ 3/2 フマル酸塩	40	40	40	40	40
	D-マンニトール	120	120	120	120	120
	トウモロコシデンプン	9	9	9	9	9
	CMC-Ca	12	12	12	12	12
	PVA (精製水)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)	4.8 (128.5)
造粒顆粒 小計		185.8	185.8	185.8	185.8	185.8
後末	造粒乳糖	—	—	20.8	20.8	—
	造粒 D-マンニトール	—	—	—	—	20.8
	CMC-Ca	—	12	31	—	12
	L-HPC	—	19	—	31	19
滑沢剤	Mg-St	1.9	2.2	2.4	2.4	2.4
コーティング剤	オパドレイ (商標)	4	5	5	5	5
合計		191.7	224	245	245	245
溶出率(%)						
INITIAL 10 分		24	61	81	62	77
INITIAL 15 分		43	92	98	91	96
50°C85%×2W 15 分		—	87	88	83	87

表中、「INITIAL 10 分」は非保存品の溶出試験開始後 10 分後の溶出率を示し、「INITIAL 15 分」は非保存品の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示し、「50°C 85%×2W 15 分」は保存品の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0058] 製造例3

表5に示す処方で、製造例1と同様にして、実施例16および17、比較例9の錠剤を得た。

[0059] [表5]

処方番号		実施例 16	実施例 17	比較例 9
造粒顆粒	化合物 A・3/2 フマル酸塩	60	60	60
	乳糖	127	130	130
	トウモロコシデンプン	13.8	13.8	13.8
	CMC-Ca	18	—	—
	クロスカルメロース Na	—	11	—
	クロスポビドン	—	—	11
	軽質無水ケイ酸	4	—	—
	PVA (精製水)	4.8 (235.2)	4.8 (235.2)	4.8 (235.2)
造粒顆粒 小計		227.6	219.6	219.6
滑沢剤	Mg-St	2.4	2.4	2.4
合計		230	222	222
溶出率(%)				
INITIAL 10 分		66	68	26
INITIAL 15 分		80	80	35

表中、「INITIAL 10 分」は溶出試験開始後 10 分後の溶出率を示し、「INITIAL 15 分」は溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0060] 製造例4

表6に示す処方で、製造例2と同様にして、実施例18および19、比較例10のフィルムコーティング錠を得た。

[0061] [表6]

処方番号		実施例 18	実施例 19	比較例 10
造粒顆粒	化合物 A・3/2 フマル酸塩	60	60	60
	乳糖	123	130	130
	トウモロコシデンプン	13.8	13.8	13.8
	CMC-Ca	18	—	—
	クロスカルメロース Na	—	11	—
	クロスポビドン	—	—	11
PVA (精製水)		7.2 (240)	4.8 (240)	4.8 (240)
造粒顆粒 小計		222	219.6	219.6
後末	造粒乳糖	19	26.4	26.4
	CMC-Ca	13.3	—	—
	部分アルファ化デンプン	—	13.3	13.3
	クロスカルメロース Na	—	8	—
	クロスポビドン	—	—	8
滑沢剤	Mg-St	2.7	2.7	2.7
コーティング剤	オパドレイ(商標)	5	5	5
合計		262	275	275
溶出率(%)				
素錠 10 分		53	69	60
素錠 15 分		77	80	70
フィルムコーティング錠 15 分		76	82	71

表中、「素錠 10 分」は素錠の溶出試験開始後 10 分後の溶出率を示し、「素錠 15 分」は素錠の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示し、「フィルムコーティング錠 15 分」はフィルムコーティング錠の溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0062] 製造例5

表7に示す処方で、製造例1と同様にして、実施例20～22、比較例11の錠剤を得た。

[0063] [表7]

処方番号		比較例 11	実施例 20	実施例 21	実施例 22
造粒顆粒	化合物 A・3/2 マル酸塩	5	5	5	5
	乳糖	68.6	61.74	48.02	34.3
	トウモロコシデンプン	—	6.86	20.58	34.3
	CMC-Ca	4	4	4	4
	PVA (精製水)	1.6 (30.4)	1.6 (30.4)	1.6 (30.4)	1.6 (30.4)
造粒顆粒 小計		79.2	79.2	79.2	79.2
滑沢剤	Mg-St	0.8	0.8	0.8	0.8
合計		80	80	80	80
溶出率(%)15分 素錠		57	103	85	92

表中、溶出率は、溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0064] 製造例6

表8および9に示す処方で、結合剤(PVA、HPC-LまたはHPMC)以外の造粒顆粒成分を流動層造粒機に仕込み、結合液にてスプレー造粒した後、乾燥し造粒顆粒を得た。得られた造粒顆粒をブレンダーに仕込み、後末成分および滑沢剤と混合した後、打錠機にて打錠して錠剤(素錠)を得た。得られた錠剤をコーティング機に仕込み、コーティング液を所定の皮膜量となるようにスプレーして、乾燥して、実施例 23～28のフィルムコーティング錠を得た。

[0065] [表8]

処方番号		実施例 23	実施例 24	実施例 25
造粒顆粒	化合物 A・3/2 フマル酸塩	40	40	40
	乳糖	82	82	82
	トウモロコシデンプン	9	9	9
	CMC-Ca	12	12	12
	PVA	3.2	—	—
	HPC-L	—	3.2	—
	HPMC (精製水)	— (156.8)	— (156.8)	4.8 (155.2)
造粒顆粒 小計		146.2	146.2	147.8
後末	造粒乳糖	9	9	7.4
	CMC-Ca	8.8	9	9
	L-HPC	14.2	14	14
滑沢剤	Mg-St	1.8	1.8	1.8
コーティング剤	オパドレイ(商標)	4	4	4
合計		184	184	184
溶出率(%) 15 分				
フィルムコーティング錠		88	87	77

表中、溶出率は、溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0066] [表9]

処方番号		実施例 26	実施例 27	実施例 28
造粒顆粒	化合物 A・3/2 フマル酸塩	40	40	40
	乳糖	82	82	82
	トウモロコシデンプン	9	9	9
	CMC-Ca	12	12	12
	PVA (精製水)	3.2 (103.5)	3.2 (103.5)	3.2 (103.5)
造粒顆粒 小計		146.2	146.2	146.2
後末	造粒乳糖	9	8.1	5.4
	CMC-Ca	9	9	9
	L-HPC	14	14	14
滑沢剤	Mg-St	1.8	—	—
	Ca-St	—	2.7	—
	PRUV	—	—	5.4
コーティング剤	ホドトライ(商標)	4	4	4
合計		184	184	184
溶出率(%) 15 分 フィルムコーティング錠		82	84	88

表中、溶出率は、溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0067] 製造例7

表10に示す処方で、製造例2と同様にして、実施例29～34のフィルムコーティング錠を得た。

[0068] [表10]

処方番号		実施例 29	実施例 30	実施例 31	実施例 32	実施例 33	実施例 34
造粒顆粒	化合物 A ・ 3/2 フマル酸塩	60	60	60	60	60	60
	乳糖	300	182	123	123	123	123
	トウモロコシデンプン	33.6	20.4	13.8	13.8	13.8	13.8
	CMC-Ca	36	24	18	18	18	18
	PVA (精製水)	9.6 (310.4)	6.4 (206.9)	7.2 (232.8)	7.2 (232.8)	7.2 (232.8)	7.2 (232.8)
造粒顆粒 小計		439.2	292.8	222	222	222	222
後末	造粒乳糖	216	144	105.6	51	19	—
	CMC-Ca	36	24	18	15	13.3	11.8
	L-HPC	—	—	—	—	—	—
	軽質無水 ケイ酸	21.6	14.4	10.8	9	8	7.2
滑沢剤	Mg-St	7.2	4.8	3.6	3	2.7	2.4
コーティング 剤	オパトマライ (商標)	10	8	6	6	5	5
合計		730	488	366	306	270	248.4
溶出率(%) 15 分							
素錠		92	91	91	91	92	92
フィルムコーティング錠		88	90	87	88	90	87

表中、溶出率は、溶出試験開始後 15 分後の溶出率を示す。表中の各成分及び合計の数値は、1 錠あたりの重量 (mg) である。

[0069] 試験例1

製造例1及び2で得られた錠剤又はフィルムコーティング錠をガラス瓶に入れ、開栓状態で50℃85%RHの条件でそれぞれ2週間保存し、保存品を得た。

[0070] 試験例2

製造例1及び2で得られた錠剤又はフィルムコーティング錠(非保存品)あるいは試験例1で得られた保存品について、試験液としてpH5.0に調整した薄めたMcIlvaine緩衝液を用いて、第15改正日本薬局方の溶出試験法(パドル法)により、毎分50回転で試験を行った。溶出試験開始後15分後および必要に応じ10分後の時点で試験液をサンプリングし、HPLC法により測定し溶出率を求めた。

結果を上記表1～4に示す。該結果より、実施例1～15の錠剤およびフィルムコー

ティング錠は溶出性が良好であることが示された。

表1の結果から、本発明の錠剤(I)において、後末を添加しない態様に関しては、造粒顆粒に含まれる賦形剤(成分(b'))として乳糖が特に好ましいことが示された。

表2の結果から、後末を添加する本発明のフィルムコーティング錠においては、造粒顆粒に含まれる賦形剤(成分(b))として乳糖、D-マンニトール、エリスリトール、結晶セルロースのいずれも溶出性が良好であり、なかでも、乳糖、D-マンニトールがさらに良く、10分値等を考慮すると乳糖がさらに良いことが示された。

表2の実施例3、4、表3および表4の結果から、本発明のフィルムコーティング錠の後末として、賦形剤(成分(e))、セルロース系崩壊剤(成分(f))のいずれか一方、またはこれらの両方を用いた場合のいずれも溶出性が良好であることが示された。また、後末の賦形剤(成分(e))として乳糖、D-マンニトールがより良く、溶出10分値等を考慮すると乳糖がさらに良いこと、後末のセルロース系崩壊剤(成分(f))として、CMC-Ca、L-HPCがより良く、10分値等を考慮すると、CMC-CaとL-HPCを共に含むとさらに良いことが示された。

[0071] 本発明によれば、後末を添加することでフィルムコーティングを施しても溶出性が低下せず溶出性が良好なフィルムコーティング錠が得られることが示された(例えば、表3の実施例7～11、表4の実施例12～15等)。

[0072] 試験例3

製造例3～7で得られた錠剤又はフィルムコーティング錠について、試験液としてpH5.0に調整した薄めたMcIlvaine緩衝液を用いて、第15改正日本薬局方の溶出試験法(パドル法)により、毎分50回転で試験を行った。溶出試験開始後15分後および必要に応じ10分後の時点で試験液をサンプリングし、HPLC法により測定し溶出率を求めた。

結果を上記表5～10に示す。該結果より、実施例16～34の錠剤およびフィルムコーティング錠は溶出性が良好であることが示された。

表5の結果から、造粒顆粒に添加する崩壊剤(成分(c))として、セルロース系崩壊剤が良いこと、セルロース系崩壊剤として、CMC-Ca、クロスカルメロースNaがより良いことが示された。

表6の結果から、後末に添加する崩壊剤(成分(f))として、セルロース系崩壊剤が良いこと、セルロース系崩壊剤として、CMC-Ca、クロスカルメロースNaがより良いことが示された。

表7の結果から、造粒顆粒に天然デンプンを含むものは溶出性が良好であることが示された。

表8の結果から、水溶性結合剤として、PVA、HPC-L、HPMCが良く、PVA、HPC-Lがさらに良いことが示された。

表9の結果から、滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウムが良いことが示された。

産業上の利用可能性

- [0073] 本発明の錠剤(錠剤(I)、(II)およびフィルムコーティング錠)は、良好な溶出性を有し、化合物Aおよびその薬学的に許容し得る塩が有用な疾患、例えば頻尿または尿失禁治療剤等として有用である。本発明の製造方法は、良好な溶出性を有し、化合物Aおよびその薬学的に許容し得る塩が有用な疾患、例えば頻尿または尿失禁治療剤等として有用な本発明の錠剤を製造できる点で有用である。
- [0074] 本出願は、米国仮出願番号61/064, 012を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [1] (a) (+)-3-{1-[3-(トリフルオロメキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および／または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる錠剤に、フィルムコーティングを施してなるフィルムコーティング錠。
- [2] 前記(b)の賦形剤が、乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤である、請求項1記載のフィルムコーティング錠。
- [3] (a) (+)-3-{1-[3-(トリフルオロメキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンまたはその薬学的に許容し得る塩、前記(b)の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる錠剤に、フィルムコーティングを施してなる請求項1または2に記載のフィルムコーティング錠。
- [4] 前記(b)および(e)の賦形剤が、同一または異なって、乳糖およびD-マンニトールから選ばれる1種以上である請求項1～3のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。
- [5] 前記(b)および(e)の賦形剤が乳糖である請求項4記載のフィルムコーティング錠。
- [6] 前記(c)および(f)のセルロース系崩壊剤が、同一または異なって、カルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスカルメロースナトリウムから選ばれる1種以上である請求項1～5のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。
- [7] 前記(c)および(f)のセルロース系崩壊剤が、同一または異なって、カルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上である請求項6記載のフィルムコーティング錠。

- [8] 前記(f)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの両方である請求項6記載のフィルムコーティング錠。
- [9] さらにデンプンを含有する請求項1～8のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。
- [10] デンプンが天然デンプンである請求項9記載のフィルムコーティング錠。
- [11] デンプンがトウモロコシデンプンである請求項9記載のフィルムコーティング錠。
- [12] 水溶性結合剤がポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒプロメロース2910から選ばれる1種以上である請求項1～11のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。
- [13] 水溶性結合剤がポリビニルアルコールおよびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上である請求項12記載のフィルムコーティング錠。
- [14] 水溶性結合剤がポリビニルアルコールである請求項12記載のフィルムコーティング錠。
- [15] 前記(b)の賦形剤が乳糖であり、前記(c)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上であり、前記(d)の水溶性結合剤がポリビニルアルコールおよびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上であり、前記(e)の賦形剤が乳糖であり、および前記(f)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上である請求項1または2に記載のフィルムコーティング錠。
- [16] さらにデンプンを含有する請求項15記載のフィルムコーティング錠。
- [17] 溶出性が良好であることを特徴とする、請求項1～16のいずれか1項に記載のフィルムコーティング錠。
- [18] 下記の工程を含むフィルムコーティング錠の製造方法：
(1) (a) (+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キナゾリノンまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D - マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混

合物を造粒して造粒顆粒を製造する工程；

(2) 工程(1)で得られた造粒顆粒、(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および／または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型して錠剤を製造する工程；

(3) 工程(2)で得られた錠剤にフィルムコーティングを施す工程。

[19] 前記(b)の賦形剤が、乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤である、請求項18記載の製造方法。

[20] 前記(b)の賦形剤が乳糖であり、前記(c)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上であり、前記(d)の水溶性結合剤がポリビニルアルコールおよびヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上であり、前記(e)の賦形剤が乳糖であり、および前記(f)のセルロース系崩壊剤がカルメロースカルシウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上である請求項18または19に記載の製造方法。

[21] (a) (+)-3-{1-[3-(トリフルオロメチキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンまたはその薬学的に許容し得る塩、(b')乳糖および結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤、(d)水溶性結合剤、およびデンプンを含む、フィルムコーティングがされていない、錠剤。

[22] 前記(b')の賦形剤が乳糖である、請求項21記載の錠剤。

[23] (a) (+)-3-{1-[3-(トリフルオロメチキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンまたはその薬学的に許容し得る塩、(b)乳糖、D-マンニトール、エリスリトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および／または(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる錠剤。

[24] 前記(b)の賦形剤が、乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤である、請求項23記載の錠剤。

- [25] (a) (+)-3-{1-[3-(トリフルオロメキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンまたはその薬学的に許容し得る塩、前記(b)の賦形剤、(c)セルロース系崩壊剤および(d)水溶性結合剤を含む混合物を造粒してなる造粒顆粒に、さらに(e)乳糖、D-マンニトールおよび結晶セルロースから選ばれる1種以上の賦形剤および(f)セルロース系崩壊剤を混合し、成型してなる請求項23または24に記載の錠剤。
- [26] フィルムコーティングがされていない請求項23～25のいずれかに1項に記載の錠剤。
- [27] 溶出性が良好であることを特徴とする、請求項21～26のいずれか1項に記載の錠剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/517(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61P13/00(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)

A61K31/517, A61K9/20, A61K47/36, A61P13/00

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-188466 A (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO.), 20 July, 2006 (20.07.06), Claims 7, 9; example 1 (Family: none)	1-27
A	WO 03/016299 A1 (SUMITOMO PHARMA), 27 February, 2003 (27.02.03), Claims 7, 9; example 1 & JP 4087337 B & US 2005/0032819 A1 & EP 1424334 A1	1-27
A	WO 2006/126681 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO.), 30 November, 2006 (30.11.06), Examples & EP 1884242 A1	1-27

☒ 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
08 April, 2009 (08.04.09)

Date of mailing of the international search report
21 April, 2009 (21.04.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052231

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/132360 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL), 14 December, 2006 (14.12.06), Examples & EP 1889611 A1	1-27
A	JP 2006-117535 A (NICHII IKO PHARMACEUTICAL CO. LT), 11 May, 2006 (11.05.06), Comparative example 4 (Family: none)	1-27
A	WO 2007/148786 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL), 27 December, 2007 (27.12.07), Examples & JP 2008-24702 A	1-27
A	JP 2007-509055 A (WYETH CORP.), 12 April, 2007 (12.04.07), Examples & US 2005/0142192 A1 & EP 1682151 A1 & WO 2005/037287 A1	1-27

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/517 (2006.01)i, A61K9/20 (2006.01)i, A61K47/36 (2006.01)i, A61P13/00 (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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/517, A61K9/20, A61K47/36, A61P13/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 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)

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), 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
A	JP 2006-188466 A (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO) 2006.07.20, 請求項 7、9、実施例 1 (ファミリーなし)	1-27
A	WO 03/016299 A1 (SUMITOMO PHARMA) 2003.02.27, 請求項 7、9、実施例 1 & JP 4087337 B & US 2005/0032819 A1 & EP 1424334 A1	1-27

☒ 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

0 8 . 0 4 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 4 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

岩下 直人

4 C

3 8 4 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

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
A	WO 2006/126681 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO) 2006. 11. 30, 実施例 & EP 1884242 A1	1-27
A	WO 2006/132360 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 2006. 12. 14, 実施例 & EP 1889611 A1	1-27
A	JP 2006-117535 A (NICHII IKO PHARMACEUTICAL CO LT) 2006. 05. 11, 比較例 4 (ファミリーなし)	1-27
A	WO 2007/148786 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 2007. 12. 27, 実施例 & JP 2008-24702 A	1-27
A	JP 2007-509055 A (WYETH CORP) 2007. 04. 12, 実施例 & US 2005/0142192 A1 & EP 1682151 A1 & WO 2005/037287 A1	1-27