

(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2015-514799

(P2015-514799A)

(43) 公表日 平成27年5月21日(2015.5.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	4 C 0 7 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-507664 (P2015-507664)	(71) 出願人	507365927
(86) (22) 出願日	平成25年4月23日 (2013. 4. 23)		カディラ・ヘルスケア・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年12月19日 (2014. 12. 19)		インド・グジャラート・アーメダバッド・
(86) 国際出願番号	PCT/IN2013/000273		380・015・サテライト・クロス・ロ
(87) 国際公開番号	W02013/175500		ーズ・(番地なし)・ザイダス・タワー
(87) 国際公開日	平成25年11月28日 (2013. 11. 28)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	1277/MUM/2012		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成24年4月23日 (2012. 4. 23)	(74) 代理人	100064908
(33) 優先権主張国	インド (IN)		弁理士 志賀 正武
		(74) 代理人	100089037
			弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サルサレート の 遅延放出性 医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、サルサレートを含む遅延放出性医薬組成物に関する。本発明はまた、かかる組成物の調製方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サルサレートおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む遅延放出性医薬組成物。

【請求項 2】

サルサレート、1つまたは複数の腸溶性ポリマーおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3】

前記腸溶性ポリマーが、サルサレートとマトリックスを形成するように添加される、請求項2に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

前記腸溶性ポリマーが、サルサレートを含むコア上にコーティングされる、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

即時放出性構成成分をさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

別の有効成分をさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記有効成分が、プロトンポンプ阻害剤である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

錠剤、カプセル、顆粒、粉末、ペレット、ミニ錠剤、マイクロ錠剤またはサシェの形態で存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

前記薬学的に許容される賦形剤が、希釈剤、崩壊剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、潤滑剤、流動促進剤、接着防止剤、可溶化剤、味マスキング剤、甘味料、香味剤および溶媒のうちの1つまたは複数を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

サルサレートの量が、組成物の約100mg w/wから約1000mg w/wまでである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記腸溶性ポリマーが、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸メチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸エチルヒドロキシセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルブチレートアセテート、酢酸ビニル-無水マレイン酸コポリマー、スチレン-マレイン酸モノエステルコポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー(Eudragit L-100(メタクリル酸コポリマー-L)またはEudragit S-100(メタクリル酸コポリマー-S))、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー(Eudragit L100-55(乾燥メタクリル酸コポリマー-LD)またはEudragit L30D-55(メタクリル酸コポリマー-LD))、メタクリル酸-アクリル酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマー(Eudragit FS30D)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルセルロース(HPMCAS)、およびシラックのうちの1つまたは複数を含む、請求項2に記載の医薬組成物。

30

【請求項 12】

40 および相対湿度75%で3カ月間の保管後に、医薬組成物中のサルサレートの効力の少なくとも約80%を保持する、請求項1に記載の医薬組成物。

40

【請求項 13】

0.1N HCl 900ml 中で温度 37.0 ± 0.5 にて150rpmで、USP溶解装置タイプIで測定する場合、サルサレートの多くとも50%が1時間のうちに放出される *in vitro* 溶解プロフィールを示す、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

i. サルサレート、1つまたは複数の腸溶性ポリマーおよび1つまたは複数の薬学的に許容

50

される賦形剤を混合および/または造粒する工程、

ii. 混合物または顆粒を圧縮して、錠剤を形成する工程、および

iii. 任意選択で、前記錠剤をコーティングする工程

を含む、サルサレートを含む医薬組成物を調製する方法。

【請求項 15】

i. サルサレートおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程、

ii. 任意選択で、前記コアを中間層でコーティングする工程、および

iii. 工程(i)のコアまたは工程(ii)の生成物を、1つまたは複数の腸溶性ポリマーを含む層でコーティングする工程

を含む、サルサレートを含む医薬組成物を調製する方法。

【請求項 16】

i. 不活性コアを調製する工程、

ii. 前記不活性コアを、サルサレートおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む溶液/懸濁液でコーティングする工程、

iii. 工程(ii)の薬物層が付されたコアを、1つまたは複数の腸溶性層でコーティングする工程、および

iv. 任意選択で、工程(iii)の生成物を、機能性/非機能性層でコーティングする工程を含む、サルサレートを含む医薬組成物を調製する方法。

【請求項 17】

i. サルサレートの即時放出性構成成分を調製する工程、

ii. サルサレート、1つまたは複数の腸溶性ポリマーおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む遅延放出性構成成分を調製する工程、

iii. 前記構成成分の両方を混合して、最終組成物を調製する工程

を含む、サルサレートを含む医薬組成物を調製する方法。

【請求項 18】

i. サルサレートを1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と混合および/または造粒する工程、

ii. 混合物または顆粒をカプセルに充填する工程、および

iii. 前記カプセルを腸溶性コーティングでコーティングする工程

を含む、サルサレートを含む医薬組成物を調製する方法。

【請求項 19】

関節リウマチ、変形性関節炎および関連リウマチ障害の徴候および症状を治療する方法であって、請求項1に記載の医薬組成物を、それを必要とするヒト患者に投与する工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、サルサレートを含む遅延放出性医薬組成物に関する。本発明はまた、かかる組成物の調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

サルサレート(サリチルサリチル酸、2-ヒドロキシ安息香酸2-カルボキシフェニルエステル)は、式Iの構造を有する非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)である。

【0003】

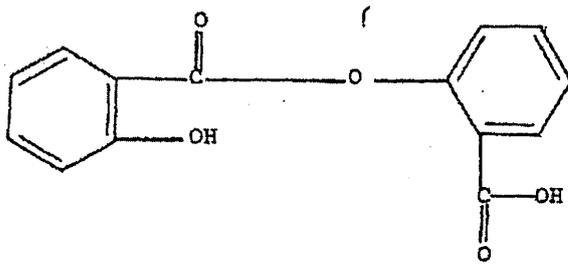
10

20

30

40

【化1】



【式I】

10

【0004】

clinical therapeutics、1984年、6(4):388~403頁に公開された論文は、毎日サルサレート3グラム(2つの750mgの錠剤を毎日2回)での15日間の関節炎の治療について開示している。これまでの療法により受けた副作用の発生は、サルサレート投与中に低減された。レジメンによる患者のコンプライアンスはより大きかった。研究結果は、サルサレートが関節炎疾患の症状を改善させるのに有効かつ安全であることを示している。利便性の高い1日2回の投薬レジメンにより、この薬物は慢性使用に特に適切なものとなっている。

【0005】

サルサレートは、腰および膝の変形性関節症を伴う患者において、アスピリンを用いた場合の臨床的改善に匹敵する臨床的改善および類似の血清サリチル酸塩レベルをもたらしたことが、研究により示されている。しかしながら、サルサレートは、副作用および便潜血損失に関してアスピリンよりも著しく優れていた(Current Medicinal research and opinion、1978年、5(6):450~3頁)。

20

【0006】

サルサレートは、非常に不快な味を有し、食道の粘膜の刺激を引き起こす。既知のサルサレート錠剤は、フィルムコーティング、または味および刺激をマスキングするのに十分な量で賦形剤を含むことのいずれかにより、この問題を克服している。例えば、DISALCID(商標)(Riker Laboratories, Inc., St. Paul, Minn.から市販されている)は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースでコーティングされ、さらにステアリン酸マグネシウム、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリソルベート80、デンプン、タルクおよび色素を含有する錠剤として供給されている(Physicians Desk Reference、1988年、42、1678頁)。

30

【0007】

サルサレートは概して、非圧縮性であり、製造方法に応じて多種多様な錠剤化特性を示す。サルサレート錠剤は、圧縮するのが困難である可能性があり、内部積層を受ける場合があり、このことが、キャッピングとして知られる致命的な錠剤の破壊を招きうる。

【0008】

米国特許第5,225,201号は、錠剤中に実質的に一様に分散される結合剤としてのヒドロキシプロピルセルロースを含むサルサレート錠剤を開示している。開示される錠剤は、良好な機械強度を有し、かつキャッピングの比較的低い発生を示し、食道の刺激を防止するための個別の外側フィルムコーティングを必要としない。

40

【0009】

患者への投与後に食道および胃の粘膜の刺激を低減しうるサルサレートの代替的な医薬組成物が依然として必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】米国特許第5,225,201号

【非特許文献】

50

【0011】

【非特許文献1】clinical therapeutics、1984年、6(4):388～403頁

【非特許文献2】Current Medicinal research and opinion、1978年;5(6)巻:450～3頁

【非特許文献3】Physicians Desk Reference、1988年、42、1678頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

一般的な一態様では、サルサレートおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む遅延放出性医薬組成物が提供される。

【0013】

別の一般的な態様では、サルサレート、1つまたは複数の腸溶性ポリマーおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0014】

医薬組成物の実施形態は、下記の特徴のうちの1つまたは複数を含む。例えば、薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、崩壊剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、潤滑剤、流動促進剤、接着防止剤、可溶化剤、甘味料、香味剤、溶媒等を含んでもよい。

【0015】

別の態様では、腸溶性ポリマーが、サルサレートと混合および/または造粒されるか、またはサルサレートを含有するコア上にコーティングされる遅延放出性医薬組成物が提供される。

【0016】

別の態様では、サルサレートおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含み、さらなる有効成分をさらに含む医薬組成物が提供される。

【0017】

別の態様では、サルサレートの即時放出性構成成分をさらに含むサルサレートの遅延放出性医薬組成物が提供される。

【0018】

医薬組成物の実施形態は、下記の特徴のうちの1つまたは複数を含む。例えば、薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、崩壊剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、潤滑剤、流動促進剤、接着防止剤、可溶化剤、甘味料、香味剤、溶媒等を含んでもよい。

【0019】

別の一般的な態様では、サルサレートを、1つまたは複数の腸溶性ポリマー、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と混合する工程、およびこのようにして得られた混合物を医薬投薬形態へと成形する工程を含む、サルサレートの遅延放出性医薬組成物を調製する方法が提供される。

【0020】

別の一般的な態様では、サルサレートおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程、ならびに上記コアを、1つまたは複数の腸溶性ポリマーの溶液/懸濁液でコーティングする工程を含む、サルサレートの遅延放出性医薬組成物を調製する方法が提供される。

【0021】

別の一般的な態様では、関節リウマチ、変形性関節症および関連リウマチ障害の徴候および症状を治療する方法であって、サルサレートの遅延放出性医薬組成物を、それを必要とするヒト患者へ投与する工程を含む方法が提供される。

【0022】

別の一般的な態様では、40 °C および相対湿度75%で3カ月間の保管後に、前記組成物中のサルサレートの効力の少なくとも80%を保持する遅延放出性医薬組成物が提供される。

【0023】

医薬組成物の実施形態は、下記の特徴のうちの1つまたは複数を含む。例えば、薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、崩壊剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、潤滑剤、流動

10

20

30

40

50

促進剤、接着防止剤、可溶化剤、甘味料、香味剤、溶媒等を含んでもよい。

【0024】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細は、以下の説明で記述される。本発明の他の特徴、目的および利点は、説明から明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明の発明者らは、サルサレートが遅延放出性医薬組成物へと配合されると、それが食道および胃の粘膜の刺激を防止することを発見した。

【0026】

「遅延放出性」組成物は、特定期間の間、薬物の放出を遅延させるように設計されうる。本発明の遅延放出性医薬組成物は、遅延放出性を示す医薬組成物、例えば一定期間後にはじめて薬物を放出し始める組成物を包含する。本発明の遅延放出性医薬組成物は、2時間以内には実質的に全く薬物を放出し得ない組成物を包含してもよく、その完了後に、組成物は、次の2時間以内に80%を上回る薬物を放出しうる。組成物は、投与後の1時間以内に総薬物の約50%未満、好ましくは30%未満、より好ましくは10%未満を放出しうる。

10

【0027】

遅延放出性医薬組成物は、単回用量配合物中に持続放出性構成成分、制御放出性構成成分をさらにも含む。持続放出性または制御放出性構成成分は、親水性または疎水性の律速材料を含んでもよい。

【0028】

明細書全体にわたって使用される「サルサレート」という用語は、サルサレート自体だけでなく、その薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される水和物、薬学的に許容されるエナンチオマー、薬学的に許容される誘導體、薬学的に許容される多形、および薬学的に許容されるそれらのプロドラッグも指す。本発明で使用するサルサレートの量は、単回用量または分割用量で、3000mg/日未満またはそれに等しい範囲内である。

20

【0029】

投薬形態の遅延放出性特性は、1つまたは複数の腸溶性ポリマーを使用することにより達成されうる。本発明で使用される「腸溶性ポリマー」は、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸メチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸エチルヒドロキシセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルブチレートアセテート、酢酸ビニル-無水マレイン酸コポリマー、スチレン-マレイン酸モノエステルコポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー(Eudragit L-100(メタクリル酸コポリマー-L)またはEudragit S-100(メタクリル酸コポリマー-S))、メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー(Eudragit L100-55(乾燥メタクリル酸コポリマー-LD)またはEudragit L30D-55(メタクリル酸コポリマー-LD))、メタクリル酸-アクリル酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマー(Eudragit FS30D)、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルセルロース(HPMCAS)およびシェラックから選択されうる。

30

【0030】

腸溶性ポリマーは、最終組成物を調製するために薬物と混合および/または造粒してもよい。あるいは、1つまたは複数の腸溶性ポリマーの溶液または懸濁液を、薬物を含有するコア上にコーティングさせてもよい。コアは、当業者の知識に従って調製されうる。コアは、薬物および賦形剤の混合物であってもよく、またはコアは、薬物層でコーティングされた不活性コアであってもよい。薬物コアと腸溶性層との間に中間層が存在してもよい。

40

【0031】

投薬形態の遅延放出性特性は、薬物含有コア上でのプレスコーティングを使用することにより達成されうる。プレスコートは、親水性または疎水性律速材料を含んでもよい。

【0032】

50

適切な親水性律速材料は、メチルセルロースなどのアルキルセルロース；ヒドロキシアルキルセルロース、例えば、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およびヒドロキシブチルセルロース；ヒドロキシエチルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシアルキルセルロース；カルボキシアルキルセルロースエステル；架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの架橋セルロース誘導体；架橋ポリビニルピロリドンおよび酢酸ビニル(Kollidon VA64などの市販等級)；ガラクトマンナン、トラガカント、寒天、グァーガムおよびポリフルクタンなどの多糖；ポリビニルアルコール；ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとのコポリマー；ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンの組合せ；ならびにポリエチレンオキシドおよびポリプロピレンオキシド、ならびにエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマーなどのポリアルキレンオキシドから選択されるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0033】

コーティングに適した疎水性律速材料は、グリセリド(例えば、ベヘン酸グリセリル、トリミリスチン酸グリセリル、トリラウリン酸グリセリル、トリストエアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、パルミチン酸ステアリン酸グリセリルまたは三酢酸グリセリル)、ステアリン酸、硬化ヒマシ油、硬化植物油、水不溶性セルロース(例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、アクリル酸セルロース、ジアクリル酸セルロース、トリアクリル酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、ニトロセルロース、二酢酸セルロースまたは三酢酸セルロース)、ワックスまたはワックス様物質(例えば、カルナウバワックス、セチルエステルワックス、蜜ろう、ヒマシワックス、陽イオン性乳化ワックス、セトリミド乳化ワックス、乳化ワックス、微結晶性ワックス、非イオン性ワックス、非イオン性乳化ワックス、パラフィン、石油ワックス、石油セレシンワックス、鯨ろう、白ろうまたは黄ろう)、脂肪、油、脂肪酸、乳化剤、加工デンプン、脂肪アルコール、タンパク質(例えば、ゼイン)、シェラック、またはポリマー(例えば、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、アクリル酸ポリマー、メタクリル酸ポリマー)、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール等の1つまたは複数から選択されるが、これらに限定されない。

【0034】

コーティング組成物は、結合剤、潤滑剤、加工助剤、pH緩衝液、流動促進剤、着色剤等などの他の賦形剤を任意選択で含んでもよく、それらは、存在する場合、コア組成物における賦形剤と同じでありうるか、または異なりうる。

【0035】

本明細書に記載する医薬組成物は、直接的な圧縮、湿式造粒、乾式造粒または熔融造粒などの医薬品技術の当業者に既知の方法により調製されうる。

【0036】

適切な最終投薬形態は、錠剤、多層状錠剤、カプセル、ペレット、顆粒、スフェロイド、ビーズ、カプセル中のミニ錠剤、カプセル中のペレット、カプセル中の顆粒、粉末のうちの1つまたは複数を含んでもよい。さらに、粉末または顆粒は薬学的に許容される経口懸濁液を付与するように懸濁させうる。

【0037】

薬学的に許容される賦形剤として、希釈剤、崩壊剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、潤滑剤、流動促進剤、接着防止剤、可溶化剤、味マスキング剤、甘味料、香味剤、および溶媒のうちの1つまたは複数が挙げられうる。

【0038】

適切な希釈剤として、微結晶性セルロース、デンプン、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、デキストロース、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム；乳糖またはショ糖などの糖；マンニトール、ソルビトールまたはエリトリトールなどの糖アルコール；およびそれらの混合物のうちの1つまたは複数が挙げられうる。希釈剤は、粉末のかさ容量を増加させて、造粒または圧縮を促進するように添加されうる

。

【0039】

適切な崩壊剤として、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプンおよび加工デンプン、ケイ酸カルシウムならびに低置換ヒドロキシプロピルセルロースのうちの1つまたは複数が挙げられうる。崩壊剤の量は、好ましくは組成物の5% w/wから35% w/wの範囲である。

【0040】

適切な結合剤として、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー、デキストリン、エチルセルロース、メチルセルロース、シェラック、ゼイン、ゼラチン、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、プレゼラチン化デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゴム、合成樹脂等のうちの1つまたは複数が挙げられうる。

10

【0041】

適切な安定剤として、特にスプリングル経口配合物中では、アルカリ金属およびアルカリ土類金属、リン酸塩および有機酸塩の塩基ならびに有機アミンまたはそれらの混合物が挙げられうる。安定剤は、クエン酸ナトリウム、NaCl、 K_2HPO_4 、Meglumine、アスコルビン酸ナトリウム、KCl、亜硫酸ナトリウム、Poloxamer 188/407、ポリエチレングリコール、モノオレイン酸グリセリル、アルギン酸、アルブミン、アルギン酸アンモニウム、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ベントナイト、ブチル化ヒドロキシトルエン(b utylated hydroxytoluene)、アルギン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム(calcium st ate)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギナン、ケラトニア、コロイド状二酸化ケイ素、シクロデキストリン、ジエタノールアミン、エドト酸塩、パルミトステアリン酸エチレングリコール(ethylene glycol pal mesterate)、モノステアリン酸グリセリン(glycerin monosterate)、グァーガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、レシチン、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポラクリリンカリウム、ペクチン、ポロキサマー、ポリビニルアルコール、没食子酸プロピル、プロピレングリコール、キシリトール、酢酸亜鉛、ラフィノース、ホウ酸ナトリウム、トレハロース、アルギン酸プロピレングリコール、スルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリンもしくはそれらの混合物、または当業者に既知の周知の安定剤から選

20

30

【0042】

適切な緩衝剤として、アンモニア溶液、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、クエン酸、リン酸ナトリウム、ジエタノールアミン、リンゴ酸、グルタミン酸ナトリウム、リン酸、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、トリエタノールアミンもしくはそれらの混合物、または当業者に既知の周知の緩衝剤のうちの1つまたは複数

【0043】

適切な潤滑剤、流動促進剤または接着防止剤として、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛などのステアリン酸金属塩；コロイド状二酸化ケイ素、微細二酸化ケイ素、ステアリン酸、硬化植物油、パルミチン酸ステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、粉末セルロース、デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、安息香酸ナトリウム、鉱油、三ケイ酸マグネシウム、カオリン；およびそれらの混合物のうちの1つまたは複数

40

【0044】

適切な可溶化剤として、硫酸ラウリルナトリウム、ポリビニルピロリドン、ラクトース

50

、マンニトール、シクロデキストリンまたはポリエチレングリコールのうちの1つまたは複数が挙げられうる。

【0045】

適切な界面活性剤として、陰イオン性、陽イオン性、非イオン性もしくは両性界面活性剤、または当業者に既知の界面活性剤のうちの1つまたは複数が挙げられうる。界面活性剤の非限定的な例として、Pluronic(商標)またはPoloxamer(商標)として市販されているポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーおよびブロックコポリマー、Solulan(商標)ビタミン誘導体として市販されているエトキシ化コレステリン、例えばトコフェロールポリエチレングリコールスクシネート(TPGS)などのビタミンE誘導体、ドデシル硫酸ナトリウムまたはラウリル硫酸ナトリウム;胆汁酸またはそれらの塩、例えばコール酸、グリコール酸または塩が挙げられる。

10

【0046】

適切な味マスキング剤として、ポリマー、甘味料およびフレーバーのうちの1つまたは複数が挙げられうる。最も好ましいポリマーとして、酢酸セルロース、ポリメタクリル酸類、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースのうちの1つまたは複数が挙げられうる。

【0047】

適切な甘味料として、ショ糖、デキストロース、グルコース、マルトース、デキストリン、D-タガトース、トレハロース、乾燥転化糖、フルクトース、レブロース、ガラクトース、コーンシロップ固形分等などの多糖類のうちの1つまたは複数(単独で、または組合せで)が挙げられうる。甘味料の他の例として、サッカリンナトリウム;アスパルテム;ソルビトール、マンニトール、キシリトール、グリセロール、硬化デンプン加水分解物、マルチトール、イソマルチトール、エリトリトール、ラクチトール等などの多価アルコールを含む無糖甘味料(単独で、または組合せで)が挙げられる。

20

【0048】

適切な香味剤として、シナモン、ウィンターグリーン、ユーカリ、スペアミント、ペパーミント、メントール、アニスならびにリンゴ、ナシ、モモ、イチゴ、サクランボ、アプリコット、オレンジ、スイカ、バナナ等などのフルーツフレーバー;コーヒー、ココア等などの豆由来のフレーバーまたはそれらの混合物のうちの1つまたは複数が挙げられうる。

30

【0049】

明細書全体にわたって使用される「構成成分」という用語は、粉末、粒子、凝集体、顆粒、ペレット、マイクロスフェア、スフェリクル、ミニ錠剤、マイクロカプセル、錠剤、コア、錠剤上のコートまたは当業者に既知の任意の固体物理形態を含有する、薬物を指す。最終投薬形態は、即時放出性構成成分および遅延放出性構成成分を含んでもよい。

【0050】

本発明の医薬組成物は、好ましくはプロトンポンプ阻害剤から選択される別の有効成分をさらに含んでもよい。概して、プロトンポンプ阻害剤、それらの単一エナンチオマーまたはそのアルカリ塩は、逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍および十二指腸潰瘍を含むが、これらに限定されない胃酸関連疾患の予防および治療に使用される。さらに、これらのプロトンポンプ阻害剤は、非潰瘍性消化不良を伴う患者、症候性胃食道逆流疾患を伴う患者、ガストリノーマを伴う患者、および特にNSAID療法中の患者などの胃酸阻害効果が望ましい他の胃腸障害の治療に使用されうる。明細書全体にわたって使用される「プロトンポンプ阻害剤」または「酸感受性/不安定プロトンポンプ阻害剤」または「PPI」という用語は、壁細胞における水素イオン産生の最終工程に関与する酵素であるH⁺/K⁺ ATPアーゼを阻害することにより、胃酸分泌を阻害する作用物質を指す。「プロトンポンプ阻害剤」という用語は、例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールおよびレミノプラゾールなどのベンゾイミダゾール化合物(それらの異性体、エナンチオマーおよび互変異性体、ならびにマグネシウム、ナトリウムなどのそれらのアルカリ塩を含む)を包含するが、これらに限定されない。

40

50

【0051】

一実施形態では、医薬組成物は、サルサレートを、1つまたは複数の腸溶性ポリマーおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と混合および/または造粒する工程；混合物または顆粒を圧縮して、錠剤を形成する工程；および任意選択で、上記錠剤をコーティングする工程により調製されうる。

【0052】

別の実施形態では、医薬組成物は、サルサレートおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；任意選択で、上記コアを中間層でコーティングする工程；および1つまたは複数の腸溶性ポリマーを含む層でコーティングする工程により調製されうる。

10

【0053】

別の実施形態では、医薬組成物は、不活性コアを調製する工程；上記不活性コアを、サルサレートおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む溶液/懸濁液でコーティングする工程；1つまたは複数の腸溶性ポリマーでコーティングする工程；および任意選択で、機能性/非機能性層でコーティングする工程により調製されうる。

【0054】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、サルサレートの即時放出性構成成分を調製する工程；サルサレート、1つまたは複数の腸溶性ポリマーおよび1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む遅延放出性構成成分を調製する工程；上記構成成分の両方を混合して、最終投薬形態を調製する工程により調製されうる。

20

【0055】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、サルサレートを、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤と混合および/または造粒する工程；混合物または顆粒をカプセルに充填する工程；および上記カプセルを腸溶性コーティングでコーティングする工程により調製されうる。

【0056】

本発明による医薬組成物は、40 °C および相対湿度75%で3カ月間の保管後に、前記組成物中のサルサレートの効力の少なくとも80%を保持しうる。

【0057】

本発明による医薬組成物は、0.1N HCl 900ml 中で温度 37.0 ± 0.5 °C にて150rpmで、USP溶解装置タイプIで測定する場合、サルサレートの多くとも50%が1時間のうちに放出される *in vitro* 溶解プロフィールを示す。

30

【0058】

他の実施形態では、関節リウマチ、変形性関節炎および関連リウマチ障害の徴候および症状を治療する方法であって、本発明に従うサルサレートの遅延放出性医薬組成物を、それを必要とするヒト患者に投与する工程を含む方法が提供される。

【0059】

本発明は、本発明の例として提供され本発明の範囲を限定しない下記実施例により、さらに例証される。本発明を、その特定の実施形態に関して説明してきたが、ある種の改変物および均等物が、当業者には明らかであり、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

40

【実施例1】

【0060】

サルサレートの遅延放出性錠剤

【0061】

【表 1】

Sr. No.	成分	量	
		mg/Tab	% w/w
粒内			
1	サルサレート	750.00	75.76
2	微結晶性セルロース	64.50	6.52
3	クロスカルメロースナトリウム	18.00	1.82
造粒			
4	ヒプロメロース 2910 5 cps	36.00	3.64
5	精製水	十分量	--
粒外			
6	コロイド状二酸化ケイ素	4.50	0.45
7	クロスカルメロースナトリウム	18.00	1.82
潤滑			
8	ステアリン酸	9.00	0.91
シールコーティング			
9	ヒプロメロース 2910 5 cps	14.25	1.44
10	ポリエチレングリコール 8000	0.75	0.08
11	精製水	十分量	--
機能性コーティング			
12	アクリル酸コポリマー	67.26	6.79
13	ポリエチレングリコール 8000(粉末)	7.50	0.76
14	D&C イエロー# 10 レーキ	0.24	0.02
15	精製水	十分量	--
総計		990.00	100.00

10

20

【0062】

方法:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒した。顆粒を乾燥させて、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素と混合した。顆粒をステアリン酸で潤滑させた。潤滑させた混合物を圧縮して、錠剤を供給した。錠剤は、精製水中のヒプロメロースの分散液でシールコーティングした。コーティングした錠剤をさらに、アクリル酸コポリマーの分散液でコーティングした。

30

【0063】

実施例1の錠剤に関する溶解プロフィール:

【0064】

40

【表 2】

Sr. No.	相	時間 (分)	サルサレート DR 錠剤 750mg
1	酸相	120	0
2	緩衝液	5	18
3	相	10	97
4		15	102
5		20	102
6		30	103
7		45	102
8		60	103

酸相: 0.1 N HCl / 900 ml / 装置 I (バスケット) / 150RPM

緩衝液相: 0.25M pH7.4 リン酸緩衝液 / 900mL / 装置 I (バスケット) / 150RPM

10

【 0 0 6 5 】

実施例1の錠剤に関する安定性データ:

【 0 0 6 6 】

【表 3】

20

試験	初期	安定性条件			
		40°C、75% RH			25°C、60% RH
		1M	2M	3M	3M
関連化合物					
サリチル酸	0.43%	0.8%	1.0%	1.3%	0.7%
トリサリチル酸	0.29%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
単一最大未知不純物	0.07%	0.01%	0.00%	0.01%	0.02%
総不純物(サリチル酸およびトリサリチル酸を除く)	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

30

【実施例 2】

【 0 0 6 7 】

サルサレートの遅延放出性カプセル剤

【 0 0 6 8 】

【表 4】

Sr. No.	成分	量	
		mg/Cap	% w/w
粒内			
1	サルサレート	500.00	71.43
2	微結晶性セルロース	58.00	8.29
3	クロスカルメロースナトリウム	36.00	5.14
造粒			
4	ヒプロメロース 2910 5 cps	24.00	3.43
5	グリセリン	2.00	0.29
6	精製水	十分量	--
シールコーティング			
7	ヒプロメロース 2910 5 cps	14.25	2.04
8	ポリエチレングリコール 8000	0.75	0.11
9	精製水	十分量	--
機能性コーティング			
10	アクリル酸コポリマー	58.50	8.36
11	ポリエチレングリコール 8000	6.50	0.93
12	精製水	十分量	--
カプセル充填			
13	サイズ'00'el 硬質ゼラチンカプセル	1#	--
総計		700.00	100.00

10

20

【 0 0 6 9 】

方法：

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロース&グリセリンの分散液と混合および造粒した。湿った顆粒を押し出して、球状化して、湿ったペレットを供給した。これらのペレットを乾燥させて、精製水中のヒプロメロースの分散液でシールコーティングした。コーティングしたペレットをさらに、アクリル酸コポリマーの分散液でコーティングした。最終的なコーティングしたペレットをサイズ分けして、カプセルに充填した。

30

【 0 0 7 0 】

実施例2のカプセルに関する溶解プロフィール：

【 0 0 7 1 】

【表 5】

Sr. No.	相	時間 (分)	サルサレート修飾放出性 カプセル 500mg
1	酸相	120	1
2	緩衝液	5	55
3	相	10	77
4		15	87
5		20	93
6		30	94
7		45	97
8		60	94

酸相: 0.1 N HCl / 900 ml / 装置 I (バスケット) / 150RPM

緩衝液相: 0.25M pH7.4 リン酸緩衝液 / 900mL / 装置 I (バスケット) / 150RPM

10

【 0 0 7 2 】

実施例2のカプセル剤に関する安定性データ:

【 0 0 7 3 】

【表 6】

20

試験	初期	安定性条件			
		40°C、75% RH			25°C、60% RH
		1M	2M	3M	3M
関連化合物					
サリチル酸	0.6%	1.52%	1.89%	2.13%	0.47%
トリサリチル酸	0.3%	0.42%	0.49%	0.45%	0.30%
単一最大未知不純物	0.01%	0.04%	0.04%	0.05%	0.02%
総不純物(サリチル酸およびトリサリチル酸を除く)	0.0%	0.1%	0.1%	0.08%	0.04%

30

【実施例 3】

【 0 0 7 4 】

【表 7】

Sr. No.	成分	量 (% w/w)
IR 構成成分:		
1	サルサレート	20~40
2	微結晶性セルロース	4~10
3	クロスカルメロースナトリウム	0.5~10
4	ヒプロメロース	0.5~10
5	精製水	十分量
DR 構成成分:		
1	サルサレート	30~50
2	微結晶性セルロース	5~20
3	クロスカルメロースナトリウム	0.5~10
4	ヒプロメロース	0.1~10
5	メタクリル酸コポリマー	5~50
6	精製水	十分量
ブレンディング:		
1	IR 構成成分	-
2	DR 構成成分	-
3	微粉化タルク	0.1~5

10

20

【0075】

方法:

IR構成成分:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を押し出して、球状化して、ペレットを得る。ペレットを乾燥させて、サルサレートのIRペレットを供給する。

【0076】

DR構成成分:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を押し出して、球状化して、ペレットを得る。ペレットを乾燥させて、精製水中のヒプロメロースの分散液でシールコーティングする。コーティングしたペレットを、メタクリル酸コポリマーの分散液でコーティングして、サルサレートのDRペレットを供給する。

【0077】

カプセル剤:

IRペレットおよびDRペレットを微粉化タルクと一緒に混合して、適切なサイズ分けしたカプセル中に充填する。

【実施例 4】

【0078】

30

40

【表 8】

Sr. No.	成分	量 (% w/w)
DR 構成成分:		
1	サルサレート	30~50
2	微結晶性セルロース	5~20
3	クロスカルメロースナトリウム	0.5~10
4	ヒプロメロース	0.5~10
5	メタクリル酸コポリマー	5~50
6	精製水	十分量
IR 構成成分:		
1	サルサレート	20~40
2	微結晶性セルロース	4~10
3	クロスカルメロースナトリウム	0.5~10
4	ヒプロメロース	0.1~10
5	精製水	十分量
ブレンディング:		
1	IR 構成成分	十分量
2	DR 構成成分	十分量
3	ステアリン酸	0.1~5
フィルムコーティング:		
1	オパドライホホワイト	0.5~5
2	精製水	十分量

10

20

【0079】

方法:

DR構成成分:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を押し出して、球状化して、ペレットを得る。ペレットを乾燥させて、精製水中のヒプロメロースの分散液でシールコーティングする。コーティングしたペレットを、メタクリル酸コポリマーの分散液でコーティングして、サルサレートのDRペレットを供給する。

30

【0080】

IR構成成分:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を乾燥させて、サルサレートのIR顆粒を供給する。

40

【0081】

錠剤:

DRペレットおよびIR顆粒をステアリン酸と一緒に混合して、適切なツーリングを使用して圧縮して、錠剤を得る。これらの錠剤をフィルムコーティングする。

【実施例5】

【0082】

【表 9】

Sr. No.	成分	量 (% w/w)
IR 構成成分:		
1	サルサレート	20~50
2	微結晶性セルロース	5~30
3	クロスカルメロースナトリウム	0.5~10
4	ヒプロメロース	0.1~10
5	精製水	十分量
DR 構成成分 1:		
1	サルサレート	10~30
2	微結晶性セルロース	1~20
3	クロスカルメロースナトリウム	0.1~5
4	ヒプロメロース	0.1~5
5	メタクリル酸コポリマー	1~20
6	精製水	十分量
DR 構成成分 2:		
1	サルサレート	10~30
2	微結晶性セルロース	1~10
3	クロスカルメロースナトリウム	0.1~2
4	ヒプロメロース	0.1~10
5	メタクリル酸コポリマー	1~30
6	クエン酸トリエチル	0.5~5
7	微粉化タルク	0.5~5
8	精製水	十分量
ブレンド:		
1	IR 構成成分	十分量
2	DR 構成成分 (DR 1)	十分量
3	DR 構成成分 (DR 2)	十分量
4	微粉化タルク	0.1~5

10

20

30

40

50

【0083】

方法:

IR構成成分:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を押し出して、球状化して、ペレットを得る。ペレットを乾燥させて、サルサレートのIRペレットを供給する。

【0084】

DR構成成分1:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を押し出して、球状化して、ペレットを得る。ペレットを乾燥させて、精製水中のヒプロメロースの分散液でシールコーティングする。コーティングしたペレットを、メタクリル酸コポリマーの分散液でコーティングして、サルサレートのDRペレット1を供給する。

【0085】

DR構成成分2:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を押し出して、球状化して、ペレ

ットを得る。ペレットを乾燥させて、精製水中のヒプロメロースの分散液でシールコーティングする。コーティングしたペレットを、異なるメタクリル酸コポリマーの分散液でコーティングして、サルサレートのDRペレット2を供給する。

【0086】

カプセル剤：

IRペレット、DRペレット1およびDRペレット2を微粉化タルクと一緒に混合して、適切なサイズ分けしたカプセル中に充填する。

【実施例6】

【0087】

【表10】

10

Sr. No.	成分	量 (% w/w)
DR 構成成分 1:		
1	サルサレート	10~30
2	微結晶性セルロース	1~10
3	クロスカルメロースナトリウム	0.1~10
4	ヒプロメロース	0.1~10
5	メタクリル酸コポリマー	1~20
6	精製水	十分量
DR 構成成分 2:		
1	サルサレート	10~30
2	微結晶性セルロース	1~10
3	クロスカルメロースナトリウム	0.1~10
4	ヒプロメロース	0.1~10
5	メタクリル酸コポリマー	1~20
6	クエン酸トリエチル	0.5~5
7	微粉化タルク	0.5~5
8	精製水	十分量
IR 構成成分:		
1	サルサレート	10~30
2	微結晶性セルロース	1~10
3	クロスカルメロースナトリウム	0.1~10
4	ヒプロメロース	0.1~10
5	精製水	十分量
ブレンドイング:		
1	IR 構成成分	十分量
2	DR 構成成分 1	十分量
3	DR 構成成分 2	十分量
4	ステアリン酸	0.1~5
フィルムコーティング:		
1	オパドライホワイト	0.5~5
2	精製水	十分量

20

30

40

【0088】

方法：

DR構成成分1：

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中

50

のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を押し出して、球状化して、ペレットを得る。ペレットを乾燥させて、精製水中のヒプロメロースの分散液でシールコーティングする。コーティングしたペレットを、メタクリル酸コポリマーの分散液でコーティングして、サルサレートのDRペレット1を供給する。

【0089】

DR構成成分2:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中でヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を押し出して、球状化して、ペレットを得る。ペレットを乾燥させて、精製水中のヒプロメロースの分散液でシールコーティングする。コーティングしたペレットを、異なるタイプのメタクリル酸コポリマーの分散液でコーティングして、サルサレートのDRペレット2を供給する。

10

【0090】

IR構成成分:

サルサレート、微結晶性セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを、精製水中のヒプロメロースの分散液と混合および造粒する。顆粒を乾燥させて、サルサレートのIR顆粒を供給する。

【0091】

錠剤:

DRペレット1、DRペレット2およびIR顆粒をステアリン酸と一緒に混合して、適切なツーリングを使用して圧縮して、錠剤を得る。これらの錠剤をフィルムコーティングする。

20

【0092】

本発明を、その特定の実施形態に関して説明してきたが、ある種の改変物および均等物が、当業者には明らかであり、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IN2013/000273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K9/48 A61K9/50 A61K31/618 A61P19/02 ADD. 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 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/249806 A1 (PROEHL GERALD T [US] ET AL) 10 November 2005 (2005-11-10) page 2, paragraph 16 - page 3, paragraph 18 page 4, paragraph 27 page 5, paragraph 40 page 7, paragraph 52 page 12, paragraph 111 page 16, paragraph 149 page 16, paragraph 151 - page 17, paragraph 153 page 17 - page 18; table 1 page 19, paragraph 160 page 22, paragraph 193-195 page 24, paragraph 219 claims 1-38 ----- -/--	1,2, 4-13, 15-17, 19
<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 "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
21 October 2013		29/10/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gómez Gallardo, S

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IN2013/000273

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 2007/154542 A1 (TANANBAUM JAMES B [US] ET AL) 5 July 2007 (2007-07-05)</p> <p>page 1, paragraph 5 page 2, paragraph 21 page 3, paragraphs 34,36-39 page 6, paragraphs 80,81 claims 1-29</p> <p>-----</p>	1,2, 4-13,15, 18,19
X	<p>US 3 115 441 A (HERMELIN VICTOR M) 24 December 1963 (1963-12-24)</p> <p>column 1, lines 32-40,61-69 column 2, line 66 - column 3, line 25 column 4 - column 5; example V claims 1-30</p> <p>-----</p>	1,2,4-6, 8-13, 15-17,19
X	<p>WO 2008/069546 A1 (BORYUNG PHARM [KR]) 12 June 2008 (2008-06-12)</p> <p>page 4, lines 13-25 page 5, line 22 - page 6, line 9 page 7, lines 17-22 claims 1-26</p> <p>-----</p>	1,2,4-6, 8-13, 15-18
X	<p>WO 02/17877 A2 (UNIV GENT [BE]) 7 March 2002 (2002-03-07)</p> <p>page 9, line 22 - page 10, line 9 page 10, lines 18-29 page 16, lines 1-23 page 20, lines 1-9 page 21, lines 7-14</p> <p>-----</p>	1,2,4-6, 8-13, 15-17,19
X	<p>WO 2008/088808 A1 (RELIANT PHARMACEUTICALS INC [US]) 24 July 2008 (2008-07-24)</p> <p>page 1, paragraphs 1,2 page 6, paragraph 19 - page 7, paragraph 19 page 18, paragraph 53 - page 19, paragraph 54 page 20, paragraphs 57,58 page 22, paragraph 61 claims 1-18</p> <p>-----</p>	1-6, 8-13,15, 17-19
X	<p>EP 1 101 490 A1 (TANABE SEIYAKU CO [JP]) 23 May 2001 (2001-05-23)</p> <p>page 2, paragraph 1 page 3, paragraph 9 page 4, paragraph 23-25 page 6, paragraph 46 - page 8, paragraph 46</p> <p>-----</p>	1,2,4-6, 8-13, 15-19
	----- -/--	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IN2013/000273

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 201240 Thomson Scientific, London, GB; Class A96, AN 2012-C41977 XP002714903, LI Y; LIAO Y; WANG X; YU D: "Colon targeted drug delivery composite microsphere, comprises enteric polymer auxiliary material, polypeptide protein medicine, chemical medicine or traditional Chinese medicine active component extraction", -& CN 102 335 145 A ((USHN) UNIV SHANGHAI SCI & TECHNOLOGY) 1 February 2012 (2012-02-01) claims 1-9</p>	1-3,5,6, 8-14,17, 19
X	<p>----- WO 2008/141189 A1 (ELIXIR PHARMACEUTICALS INC [US]) 20 November 2008 (2008-11-20) page 57, lines 14-24 claims 1-211</p>	1,2,4-6, 8-13,15, 17-19
X	<p>----- US 2011/064813 A1 (VAUGHN CHARLES [US]) 17 March 2011 (2011-03-17) page 1, paragraph 11 - page 2, paragraph 12 page 2, paragraphs 15,16,19 page 3, paragraph 25 page 3, paragraph 27 - page 4, paragraph 30</p>	1,2,4-6, 8-13, 15-19
X,P	<p>----- WO 2012/124973 A2 (BORYUNG PHARM [KR]) 20 September 2012 (2012-09-20) page 4, paragraph 30 - page 5, paragraph 31 page 9, paragraph 61-63 page 10, paragraphs 68,69 page 11, paragraph 71-74</p>	1,2,4-6, 8-13,15
E	<p>----- EP 2 612 663 A1 (WELLESLEY PHARMACEUTICALS LLC [US]) 10 July 2013 (2013-07-10) page 3, paragraph 9 page 4, paragraph 14 page 6, paragraph 39 - page 7, paragraph 40 page 10, paragraphs 73,75 page 13, paragraph 93 page 15, paragraphs 112,113 page 16, paragraph 120-123 page 18, paragraph 137</p>	1,2,4,5, 8-13,15, 17

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IN2013/000273

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005249806	A1	10-11-2005	
		AU 2005213472 A1	25-08-2005
		CA 2554271 A1	25-08-2005
		EP 1718303 A2	08-11-2006
		JP 2007522217 A	09-08-2007
		US 2005249806 A1	10-11-2005
		WO 2005076987 A2	25-08-2005

US 2007154542	A1	05-07-2007	
		EP 1965774 A2	10-09-2008
		US 2007154542 A1	05-07-2007
		US 2010227854 A1	09-09-2010
		WO 2007078874 A2	12-07-2007

US 3115441	A	24-12-1963	
		GB 1019146 A	02-02-1966
		US 3115441 A	24-12-1963

WO 2008069546	A1	12-06-2008	
		KR 20080052011 A	11-06-2008
		WO 2008069546 A1	12-06-2008

WO 0217877	A2	07-03-2002	
		AU 1220002 A	13-03-2002
		WO 0217877 A2	07-03-2002

WO 2008088808	A1	24-07-2008	
		JP 2010515773 A	13-05-2010
		WO 2008088808 A1	24-07-2008

EP 1101490	A1	23-05-2001	
		AT 292961 T	15-04-2005
		AU 4800999 A	21-02-2000
		CA 2338780 A1	10-02-2000
		CN 1311667 A	05-09-2001
		DE 69924735 D1	19-05-2005
		DE 69924735 T2	19-01-2006
		EP 1101490 A1	23-05-2001
		US 6638534 B1	28-10-2003
		WO 0006128 A1	10-02-2000

CN 102335145	A	01-02-2012	NONE

WO 2008141189	A1	20-11-2008	NONE

US 2011064813	A1	17-03-2011	NONE

WO 2012124973	A2	20-09-2012	
		KR 20120105317 A	25-09-2012
		WO 2012124973 A2	20-09-2012

EP 2612663	A1	10-07-2013	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/54 (2006.01)	A 6 1 K	9/54	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, H U, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 ジェイ・シャンティラル・コサリ
インド・グジャラート・アーメダバッド・308・015・サテライト・クロス・ローズ・(番地なし)・ザイダス・タワー・カディラ・ヘルスケア・リミテッド内

(72) 発明者 エサキムトゥ・カンナン・ムタイヤン
インド・グジャラート・アーメダバッド・308・015・サテライト・クロス・ローズ・(番地なし)・ザイダス・タワー・カディラ・ヘルスケア・リミテッド内

(72) 発明者 ガウラヴ・ナヴィンバイ・ミストリー
インド・グジャラート・アーメダバッド・308・015・サテライト・クロス・ローズ・(番地なし)・ザイダス・タワー・カディラ・ヘルスケア・リミテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA31 AA45 AA60 AA67 AA94 CC04 EE07J EE09J EE11J
EE12J EE24J EE32J FF25 FF31 GG12 GG14 GG16 GG33
4C084 AA19 MA02 NA05 ZC412
4C206 AA01 AA10 DB18 DB57 MA02 MA03 MA05 MA55 MA56 MA57
MA61 MA63 NA12 NA20 ZA96 ZB15