

(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2006-505542

(P2006-505542A)

(43) 公表日 平成18年2月16日(2006.2.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C O 7 6
A 6 1 J 3/07 (2006.01)	A 6 1 J 3/07	D
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 J 3/07	K
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-541451 (P2004-541451)	(71) 出願人	504389670
(86) (22) 出願日	平成15年6月27日 (2003. 6. 27)		バナー ファーマキャプス, インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月26日 (2005. 4. 26)		BANNER PHARMACAPS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/020579		アメリカ合衆国 27265 ノースカロライナ州、ハイポイント、スイート 301、メンデンホール オークスパークウェイ 4100
(87) 国際公開番号	W02004/030658		4100 Mendenhall Oaks Parkway, Suite 301, High Point, NC 27265, U. S. A.
(87) 国際公開日	平成16年4月15日 (2004. 4. 15)		
(31) 優先権主張番号	60/415, 187	(74) 代理人	100097490
(32) 優先日	平成14年10月1日 (2002. 10. 1)		弁理士 細田 益稔
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腸溶性調製物

(57) 【要約】

【解決手段】 腸溶性ソフトカプセルおよびハードカプセル、あるいは腸溶性錠剤をコーティングなしに製造するのに有用なゲル材料を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- (a) 膜形成性の水溶性重合体；
- (b) 酸不溶性重合体；および
- (c) アルカリ性水性溶媒；および

任意成分として (d) 少なくとも一種の可塑剤；および

任意成分として (e) 着色剤

を含有するゲル材料組成物であって、前記ゲル材料の最終 pH が約 9 pH 単位以下である、ゲル材料組成物。

## 【請求項 2】

前記膜形成性の水溶性重合体がタンパク質性である、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 3】

前記タンパク質性の膜形成性の水溶性重合体がゼラチンである、請求項 2 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 4】

前記ゼラチンが動物の骨または皮膚から抽出されており、約 100 から約 250 ブルームを有する、請求項 3 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 5】

前記膜形成性の水溶性重合体が炭化水素である、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 6】

前記炭化水素が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびメチルセルロースからなる群より選択されている、請求項 5 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 7】

前記膜形成性の水溶性重合体が、アクリル酸 - メタクリル酸共重合体、フタレート、ブチレートのようなセルロースアセテートエステル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびこれらの塩類からなる群より選択されている、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 8】

更に、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭素数 3 ~ 6 個のポリアルコール、クエン酸、クエン酸エステル、クエン酸トリエチルおよびこれらの組み合わせからなる群より選ばれた少なくとも一種の可塑剤を含有する、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 9】

前記アルカリ性水性溶液が、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、エチレンジアミン、ヒドロキシルアミンおよびトリエタノールアミンからなる群より選ばれたアルカリを含有する、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 10】

前記アルカリ性水溶液が揮発性アルカリを含有する、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 11】

前記揮発性アルカリが、アンモニアおよびエチレンジアミンからなる群より選択されている、請求項 10 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 12】

前記アルカリ水溶液がヒドロアルコール性溶液である、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 13】

前記ゲル材料の最終 pH が約 8.5 以下である、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 14】

前記ゲル材料組成物が、約 2% から約 10% の水分含量を有する腸溶性ソフトカプセルシェルを生成することができる、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

## 【請求項 15】

10

20

30

40

50

前記水分含量が約 4 % から約 8 % である、請求項 14 記載のゲル材料組成物。

【請求項 16】

前記水分含量が約 8 % である、請求項 14 記載のゲル材料組成物。

【請求項 17】

酸不溶性重合体の膜形成性重合体に対する比率が重量比で約 20 : 80 から約 45 : 55 である、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

【請求項 18】

可塑剤を含有しており、可塑剤の膜形成性の水溶性重合体に対する比率が重量比で約 1 : 9 から約 1 : 1 である、請求項 1 記載のゲル材料組成物。

【請求項 19】

可塑剤の膜形成性の水溶性重合体に対する比率が重量比で約 1 : 3 である、請求項 18 記載のゲル材料組成物。

10

【請求項 20】

- (a) 膜形成性の水溶性重合体、
- (b) 酸不溶性重合体；および
- (c) アルカリ性水性溶媒

を含有するゲル材料組成物から形成した腸溶性ソフトカプセルシェルであって、

酸不溶性重合体の膜形成性重合体に対する比率が重量比で約 20 : 80 から約 45 : 55 であり、前記ゲル材料の最終 pH が約 9 pH 単位以下であり、前記ゲル材料組成物から形成した前記腸溶性ソフトカプセルシェルの水分含量が約 2 % から約 10 % である、腸溶性ソフトカプセルシェル。

20

【請求項 21】

シェル組成物からソフトカプセルを製造する方法であって、

- (a) 膜形成性の水溶性重合体および酸不溶性重合体を含有する溶液を調製し、適当な可塑剤と混合してゲル材料を生成させ；
- (b) このゲル材料を、熱制御されたドラムまたは面を使用して膜またはリボンへとキャストイングし；
- (c) 回転ダイ技術を使用してソフトカプセルを形成する方法。

【請求項 22】

前記膜またはリボンの厚さが約 0.015 インチ (0.038 cm) から約 0.050 インチ (0.127 cm) である、請求項 21 記載の方法。

30

【請求項 23】

前記膜またはリボンの厚さが約 0.020 インチ (0.051 cm) である、請求項 21 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は腸溶性調製物に関するものである。更に詳しくは、本発明は、膜形成性の水溶性重合体、酸不溶性重合体および必要に応じて可塑剤、着色剤および香料のような他の成分を含有するゲル材料を使用して製造された、腸溶性固体投与形態に関するものである。更に、本発明は、コーティングの必要性なしに腸溶性調製物を直接製造する方法を提供するものである。

40

【背景技術】

【0002】

腸溶性投与形態の使用および製造は当業者には良く知られている。このような腸溶性投与形態は、参考文献、例えば「レミントンの薬学」18 版、マックパブリッシング Co. , ペンシルバニア州イーストン (1990 年) において説明され、総覧されてきている。腸溶性投与形態は、胃の環境から投与形態の内容物を保護するためか、あるいは、腸溶性投与形態に含まれる刺激性物質から胃の組織を保護するために望ましい。腸溶性投与形態を使用することによって、更に、物質の消化に起因する継続性の受け入れがたい、ニン

50

ニクや魚油のような口臭を予防できる。腸溶性投与形態は、更に、物質の徐放あるいは遅延放出をもたらすように使用されている。

【0003】

腸溶性または耐胃性の調製物に対する要約された定義を満足するために、これらの調製物は特定の試験を通過しなければならない。この腸溶性または耐胃性の投与形態が特定時間にわたって胃の酸性条件下で（通常は0.1Nの塩酸中で37で2時間）崩壊したり溶解したりしない場合にのみ、腸溶性または耐胃性が得られる。更に、腸溶性投与形態は、腸内を模擬した環境下（例えば、pH 6.8の緩衝液中で所定時間）で内容物を放出しなければならない。詳細な評価技術は、米国薬局方のような国内および国際的な薬局方に記載されている。

10

【0004】

現在使用されている腸溶性投与形態のうち、すべてではないとしても大部分は、膜形成プロセスによって製造されており、ここで酸不溶性（腸溶性）重合体の薄膜を、あらかじめ製造した投与形態の表面上に堆積させている。このようにしてコーティングされた投与形態は、主として錠剤であり、より少ない度合いにおいてハードカプセルまたはソフトカプセルである。この腸溶性コーティング法では、腸溶性重合体の水溶液または有機溶液または懸濁液を、回転または移動中の錠剤やカプセル剤上に噴霧し、続いて熱空気を用いて乾燥する。

【0005】

コーティングによって製造される腸溶性投与形態には、種々の製法に関連する問題点と、効能や外観に影響する欠点とがある。例えば、「オレンジピール」表面の生成が生ずることがあり、これは表面粗さ、まだらあるいは表面均質性の欠如としても知られている。一層深刻な問題として、コーティングのクラックや剥落のような被膜一体性の欠陥が生ずることがある。すべてのコーティングには、コーティング成分の分布の不均一を含む問題が内在しており、これは複数の異なるコーティングプロセス下では容易に発生する。

20

【0006】

上記した腸溶性コーティングの問題点は、すべての腸溶性投与形態、例えば錠剤およびカプセル剤において共有されている。しかし、ソフト柔軟性カプセル殻の精密で熱感受性の性質に起因する、カプセル剤のコーティングの際に直面する問題点は一層根本的なものである。ハードカプセルもソフトカプセルも、熱感受性シェル組成物に起因する凝集と変形とを容易に被る。更に、カプセル表面のなめらかさと柔軟性とによって、コーティング表面性を改善するための注意深いサブコーティング形成工程なしでは、生着性の腸溶性被膜を形成することが難しい。ソフトカプセル用腸溶性コーティングの他の不利益点は、カプセルゼラチン殻の通常は光沢のある透明な外観が失われることである。この優美で透明なゼラチン殻は、ソフトカプセルの一般性と市場での受容との主な理由であった。コーティングによって通常起こるこの不所望な表面テクスチャの改変に加えて、ほとんどの受容された水溶性腸溶性重合体調製物は、不透明なカプセルをもたらす。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

コーティングによる腸溶性ソフトゼラチンカプセルの製造を向上させるために、異なる複数の試みがなされてきたけれども、前記コーティングプロセスに内在する欠点によって、理想的にはコーティングなしに腸溶性ソフトカプセルを製造する改善手法の必要性が高まっている。腸溶性コーティング（内側コーティングおよび外側コーティングの双方）および腸溶性重合体は、一般的には、特許文献1、特許文献2および特許文献3に議論および示唆されている。しかし、これらの文献のいずれにおいても、本明細書に記載する本発明は教示も示唆もされていない。

40

【特許文献1】米国特許第4,518,433号

【特許文献2】米国特許第4,516,259号

【特許文献3】米国特許第5,330,759号

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本発明の第一の態様は、コーティングの必要性なしに、錠剤やカプセル剤のような腸溶性経口投与形態を製造するのに使用できるゲル材料組成物である。

## 【0009】

本発明の第二の態様に係る充填された腸溶性ソフトカプセルは、その腸溶性を得るために腸溶性コーティングや架橋を必要としないものである。本発明のこの態様によれば、充填材料の性質は、疎水性または親水性であってよい。また、充填材料は液体、固体またはこれらの混合物であってよい。

## 【0010】

本発明の第三の態様は、膜形成性重合体、酸不溶性重合体および必要に応じて可塑剤、着色剤および/または他の通常受容されている薬剤添加剤を含有するソフトカプセル腸溶性シェル組成物である。本発明のゲル材料組成物によれば、膜形成性重合体の物理的強度や粘度の顕著な喪失を避けることができる。

## 【0011】

本発明の第四の態様は、腸溶性カプセルシェルを製造するためのゲル材料を調製する方法である。本発明のこの態様の方法によれば、膜形成性重合体の一体性、物理的強度または粘度に悪影響を与えることなしに、酸不溶性重合体の乖離を許容するレベルでアルカリを使用する。

## 【0012】

本発明の第五の態様に係る充填された腸溶性ソフトカプセル剤の製造方法では、キャストゲル材料および回転ダイカプセル収容機を使用し、この機械は例えば本出願の被譲渡人が所有する米国特許第5,146,730号および5,459,983号に記載されており、本明細書に参照して包含する。

## 【0013】

本発明の第六の態様は、透明な腸溶性ソフトカプセルを製造するものである。本発明の第七の態様は、透明で着色していない腸溶性ソフトカプセルを製造するものである。本発明の第八の態様は、食品および医薬品を送達するために前記した各態様の発明を利用することである。

## 【0014】

本発明のゲル材料組成物は、ハードカプセル、ソフトカプセル、錠剤のような腸溶性固体経口投与形態を、通常のコーティング技術なしに製造する際にも有用である。本発明によって腸溶性錠剤を製造するのに好適な方法は、米国特許第6,482,516号、5,459,983号および5,146,730号に記載の被覆および回転ダイを使用することであり、これら特許は参照して本明細書に包含する。本発明のゲル組成物は、本技術分野で既知の通常の機器を用いて透明あるいは不透明なハードカプセルを製造するのにも有用である。

## 【0015】

このように、本発明は、膜形成性の水溶性重合体、酸不溶性重合体および必要に応じて少なくとも一種の可塑剤、必要に応じて着色剤および水性溶媒を含有するゲル材料組成物に関するものである。このゲル材料は、腸溶性ソフトカプセルおよびハードカプセルあるいは腸溶性錠剤をコーティングなしに製造するのに有用である。

## 【0016】

膜形成性の水溶性重合体は、ゼラチンのようなタンパク質性のものであってよい。一実施形態においては、ゼラチンは、動物の骨または皮膚から抽出したものであり、約100~250ブルームである。

## 【0017】

他の実施形態においては、膜形成性の水溶性重合体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはメチルセルロースのような炭化水素質のものであってよい。この酸不溶性重合体も、アクリル酸およびメタクリル酸共重合体、フタレート、ブチレート、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

プロピルメチルセルロースフタレートのようなセルロースアセテートエステル類、およびこれらの塩類であってよい。

【0018】

本発明のシェル組成物は、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭素数3～6のポリアルコール類、クエン酸、クエン酸トリエチルのようなクエン酸エステル、およびこれらの組み合わせからなる群より選ばれた少なくとも一種の可塑剤を含有してよい。

【0019】

使用する溶媒は、水またはアルカリ、例えばアンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、エチレンジアミン、ヒドロキシアミン、トリエタノールアミンの水溶液、またはこれらのヒドロアルコール性溶液であってよい。このアルカリは、ゲル材料の最終的なpHが約9.0pH単位以下となるように調整できる。他の実施形態においては、このアルカリは、前記pHが8.5以下となるように調整する。更に他の実施形態においては、このアルカリは、前記pHが8.0以下となるように調整する。このアルカリは、アンモニアやエチレンジアミンのような揮発性のアルカリであってよい。

10

【0020】

一般には、注目すべきことに、本発明の組成物は、所望の処理時の取り扱い、例えばカプセル形成のための回転ダイ処理と適合性があることを特徴とする。特定の理論によって限定されることを望むものではないが、本発明の組成物は、膜形成性の水溶性重合体の不適当な劣化を、処理中の過剰なアルカリ条件を避けることによって回避できるようである。

20

【0021】

また、本発明は、シェル組成物からソフトカプセルを製造する方法に関するものである。この方法は、膜形成性の水溶性重合体および酸不溶性重合体を含有する溶液を調整し、適当な可塑剤と混合してゲル材料を調製すること；ゲル材料を熱制御されたドラムまたは表面を使用して膜またはリボンへとキャストすること；および回転ダイ技術を使用してソフトカプセルを製造することを含む。この膜またはリボンの厚さは、約0.015インチ(0.038cm)から約0.050インチ(0.127cm)である。一実施形態においては、この厚さは約0.020インチ(0.051cm)である。

【0022】

シェル組成物の水分含量は、約2%から約10%であってよい。この湿度は、約4%から約8%であってよい。一実施形態におけるこの湿度は約8%である。

30

【0023】

また、本発明は、約20:80から約45:55の腸溶性重合体対膜形成性重合体比率を有する腸溶性ゲル組成物に関するものである。

【0024】

また、本発明は、重合体重量の約10%から約50%の可塑剤の重合体に対する比率を有する腸溶性ゲル組成物に関するものである。一実施形態においては、この比率は約25%である。

【0025】

本発明方法によって調製したカプセルは、ポリエチレングリコールを含有する親水性充填溶液または懸濁液を含有するように使用できる。あるいは、この充填組成物は、疎水性溶液または懸濁液、例えば植物油やショートニングあるいはワックスあるいはこれらの組み合わせであってよい。

40

【発明の効果】

【0026】

本発明によれば、所望の腸溶性を達成するために、架橋反応を必要としない腸溶性ゲル材料組成物を提供できる。架橋処理は、毒性への懸念という可能性があり、制御されていないプロセスをもたらす、経時により劣化する製品をもたらす。更に、このような架橋反応は、製造プロセスに更に工程を追加するものである。

50

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0027】

本発明は、腸溶性を保有させるためにコーティングや架橋反応を必要としない、腸溶性経口固体投与形態、即ち錠剤およびハードおよびソフトカプセル組成物、その使用および製造方法を開示する。本発明のゲル材料は、膜形成性重合体を酸不溶性重合体と混合し、この材料を可塑化することによって均質な混合物を溶媒存在下に生成させることによって製造できる。

## 【0028】

一実施形態においては、本発明によって、全質量を腸溶性材料とする膜形成性材料中の酸不溶性重合体を提供し、この酸不溶性重合体の濃度は比較的到低く（全湿潤ゲル材料の約8%から約20%）、過剰量のアルカリを必要とせず、これによって膜形成性重合体の劣化や弱化を回避できる。一実施形態においては、酸不溶性重合体の膜形成性重合体に対する比率は、約1:4より大きい。

10

## 【0029】

この最終的に得られたゲル材料をキャストリングすることによって製造された膜は、シェル成分の過半部分（50%以上）が通常は酸に溶解するか、酸に相溶性であるという事実にもかかわらず、例えば0.1M塩酸のような酸中で溶解も崩壊もしない。ここに開示した組成物を使用して製造した腸溶性膜は、塩酸中でほぼ原型をとどめたままである。更に、本発明の腸溶性膜によって、酸性環境中においては、メチレンブルーのような小さな分子が膜を透過して移動することを抑制できる。他の実施形態においては、最終的に得られたゲル材料によって、実質的に膜柔軟性を損なわないで強度を向上させた膜が得られる。更に、本発明のキャストリング膜は、ソフトゲルカプセルを製造するのに典型的に使用される通常温度範囲（約80°Fから約105°F）で封止することができ、錠剤を被覆あるいは包囲することで錠剤を腸溶性とするのに使用できる。また、このゲル材料は、ピンの周りにキャストリングすることによって、「レミントンの薬学」18版、マックパブリッシング Co., ペンシルバニア州イーストン（1990年）に記載されているように、二片のハードカプセルを形成することができる。

20

## 【0030】

本発明で有用な膜形成性重合体の例は、天然源のもの、好ましくはゼラチンであってよく、あるいは合成質のもの、例えばヒドロキシメチルセルロースであってよい。酸不溶性重合体の例は、セルロースアセテートフタレート（CAP）、セルロースアセテートブチレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アルギン酸ナトリウムまたはカリウムのようなアルギン酸塩、シェラック、30%水性分散液または粉末として「EUDRAGIT」（ニュージャージー州ピスカタウエイ、ロームアメリカ株式会社）の商標名として入手可能なあるいは30%懸濁液として「EASTACRYL」（テネシー州キングSPORT、イーストマンケミカルカンパニー）の商標名で入手可能なアクリル酸-メタクリル酸共重合体、およびアルギン酸ナトリウムである。アクリル酸-メタクリル酸共重合体は特に安定であり、いくつかの実施形態において好ましい。酸不溶性重合体の仕様は、米国薬局方に詳細に記載されている。

30

## 【0031】

本発明で有用な可塑剤は、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、クエン酸、クエン酸トリエチルのようなクエン酸エステル、またはこれらの組み合わせである。膜形成性重合体および酸不溶性重合体の組成比率は、ゲル材料からソフトカプセルを製造できるように調整する。いかなる効能メカニズムにも限定するものではないが、本腸溶性カプセルは、湿潤シェル質量の全量の約8%もの少量で、また全湿潤シェル質量の約30%もの多量で、酸不溶性重合体を用いて製造可能であることを発見した。酸不溶性重合体/膜形成性重合体の重量比率範囲は、約25%から約50%である。この範囲は、約30%から約40%であってよい。

40

## 【0032】

本発明の態様の方法の一実施形態においては、酸不溶性重合体粉末を、アンモニア、水

50

酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのようなアルカリ水溶液中に、あるいはトリエタノールアミンやエチレンジアミンのような液状アミンの水溶液中に溶解させることによって、腸溶性ゲル材料を製造できる。アルカリの量は、ゲル材料の最終的な値が約 9.0 pH 以下となるように調製する。一実施形態においては、最終的な pH は 8.5 以下である。アンモニア、エチレンジアミンのような揮発性アルカリが好ましい。次いで、この膜形成剤を可塑剤によって揺らし、酸不溶性ゲルと混合することによって、最終的な均一な混合物を、熱制御された容器中で製造し、真空を利用して脱ガスできる。このアルカリ濃縮物は、加熱や、ゲル材料や最終的なカプセルを中和するための酸による中和のような追加の工程を必要としない。

## 【0033】

10

本発明の方法態様の他の実施形態においては、あらかじめ製造された酸不溶性重合体の水性懸濁液を使用して、酸不溶性重合体の溶解を生じさせるような、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、あるいはトリエタノールアミンやエチレンジアミンやこれらの組み合わせのような他のアルカリ類を添加することによって、腸溶性ゲルを製造できる。可塑剤によって湿潤させた膜形成性重合体を、次いでこの酸不溶性重合体の溶液と混合する。

## 【0034】

本発明的方法的態様の第三の実施形態においては、上記した塩基やアルカリの塩の形の酸不溶性重合体を水に直接に溶解させ、可塑剤で湿潤された膜形成性重合体と混合する。

## 【0035】

20

本発明の腸溶性組成物は、膜形成性重合体（例えばゼラチンや合成重合体）および少なくとも一種の腸溶性の酸不溶性重合体を含有しており、液体、半固形または固形の充填物を収容するために使用できる。

## 【実施例】

## 【0036】

（実施例 1：腸溶性ゲル材料）

ゲル材料を以下の組成に従って製造した。酸不溶性重合体である「EUDRAGIT L 100」を水-アルカリビヒクルに溶解させ、次いでクエン酸トリエチルを添加した。この膜形成性重合体、ゼラチン（ライムポーン 150 ブルーム）を可塑剤、グリセリンと混合し、腸溶性重合体溶液へと添加し、2 時間混合し、60 で終夜放置した。

30

ゼラチン	36.00%
EUDRAGIT L 100	9.00%
グリセリン	18.00%
クエン酸トリエチル	0.90%
水酸化アンモニウム (30 w/v%)	2.40%
水	33.70%

## 【0037】

（実施例 2：オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル）

実施例 1 のゲル材料を、冷ドラム上 (10 ~ 13 ) で厚さ 0.03 インチ (0.076 cm) のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7.5 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

40

## 【0038】

（実施例 3：オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル）

実施例 1 のゲル材料を、冷ドラム上 (10 ~ 13 ) で厚さ 0.03 インチ (0.076 cm) のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、12 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

## 【0039】

（実施例 4：オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル）

50

実施例 1 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 1 0 ~ 1 3 ) で厚さ 0 . 0 3 インチ ( 0 . 0 7 6 c m ) のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、2 0 長楕円形ダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、U S P の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【 0 0 4 0 】

( 実施例 5 : ビスホスホン酸を含有するオイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル )

アレンドロン酸ナトリウム	1 . 5 4 %	
水素添加大豆油	7 . 4 5 %	
大豆油	8 3 . 5 5 %	10

水素添加大豆油を 6 5 で大豆油と共に溶解させ、この混合物に対して、アレンドロン酸ナトリウムを添加し、ホモジナイザーを使用して 1 0 0 0 r p m で 5 分間混合した。

【 0 0 4 1 】

実施例 1 のゲル材料を厚さ 0 . 0 3 インチ ( 0 . 0 7 6 c m ) のリボンとして冷ドラム ( 1 0 ~ 1 3 ) 上でキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して上記充填物をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、U S P の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【 0 0 4 2 】

( 実施例 6 : 親水性充填物を含む腸溶性ソフトカプセル )

アレンドロン酸ナトリウム	1 . 2 6 %	20
ポリエチレングリコール ( 3 3 5 0 )	4 . 9 4 %	
ポリエチレングリコール ( 4 0 0 )	9 3 . 8 0 %	

ポリエチレングリコールを 5 5 でポリエチレングリコール ( 4 0 0 ) と共に溶解させ、この混合物に対して、アレンドロン酸ナトリウムを添加し、ホモジナイザーを使用して 1 0 0 0 r p m で 5 分間混合した。

【 0 0 4 3 】

実施例 1 のゲル材料を厚さ 0 . 0 3 インチ ( 0 . 0 7 6 c m ) のリボンとして冷ドラム ( 1 0 ~ 1 3 ) 上でキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して上記充填物をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、U S P の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

30

【 0 0 4 4 】

( 実施例 7 : 親水性 / 疎水性充填物を含む腸溶性ソフトカプセル )

アレンドロン酸ナトリウム	1 . 2 6 %	
水	1 0 . 0 0 %	
水素添加大豆油	7 . 4 7 %	
植物ショートニング	7 . 4 7 %	
大豆油	7 3 . 5 0 %	

アレンドロン酸ナトリウムを水に溶解した ( 第一部分 ) 。水素添加大豆油および植物ショートニングを 6 5 で大豆油と共に溶解させた ( 第二部分 ) 。第一部分および第二部分を混合し、「MICROFLUIFIZER」(登録商標)に 10000psi で 5 回通した。

40

【 0 0 4 5 】

実施例 1 のゲル材料を厚さ 0 . 0 3 インチ ( 0 . 0 7 6 c m ) のリボンとして冷ドラム ( 1 0 ~ 1 3 ) 上でキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して上記充填物をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、U S P の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【 0 0 4 6 】

( 実施例 8 : 腸溶性ゲル材料 )

ゲル材料を以下の組成に従って製造した。酸不溶性重合体である「E U D R A G I T L 1 0 0」を水 - アルカリビヒクルに溶解させ、次いでクエン酸トリエチルを添加した。膜形成性重合体のゼラチン ( ライムボーン 1 5 0 ブルーム ) を可塑剤、グリセリンと

50

混合し、腸溶性重合体溶液へと添加し、2時間混合し、60 で終夜放置した。

ゼラチン	36.00%
EUDRAGIT L 100	9.00%
グリセリン	18.00%
クエン酸トリエチル	0.90%
水酸化ナトリウム	2.80%
水	33.30%

【0047】

(実施例9： オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例6のゲル材料を、冷ドラム上(10 ~ 13 )で厚さ0.03インチ(0.076cm)のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、12オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USPの現行の要件による溶解/崩壊試験に供した。

【0048】

(実施例10： オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例6のゲル材料を、冷ドラム上(10 ~ 13 )で厚さ0.025インチ(0.063cm)のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、12オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USPの現行の要件による溶解/崩壊試験に供した。

【0049】

(実施例11： オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例6のゲル材料を、冷ドラム上(10 ~ 13 )で厚さ0.020インチ(0.051cm)のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、12オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USPの現行の要件による溶解/崩壊試験に供した。

【0050】

(実施例12： オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例6のゲル材料を、冷ドラム上(10 ~ 13 )で厚さ0.015インチのリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、12オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USPの現行の要件による溶解/崩壊試験に供した。

【0051】

(実施例13： 腸溶性ゲル材料)

ゲル材料を以下の組成に従って製造した。酸不溶性重合体である「EUDRAGIT L 100」を水-アルカリビヒクルに溶解させ、次いでクエン酸トリエチルを添加した。この膜形成性重合体、ゼラチン(ライムポーン 150ブルーム)を可塑剤、グリセリンと混合し、腸溶性重合体溶液へと添加し、2時間混合し、60 で終夜放置した。

ゼラチン	31.50%
EUDRAGIT L 100	13.50%
グリセリン	17.55%
クエン酸トリエチル	1.35%
水酸化アンモニウム(30% w/v)	3.60%
水	32.50%

【0052】

(実施例14： オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例13のゲル材料を、冷ドラム上(10 ~ 13 )で厚さ0.050インチ(0.127cm)のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7.5オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USPの現行の要件による溶解/崩壊試験に供した。

【0053】

10

20

30

40

50

(実施例 15 : オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例 13 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 10 ~ 13 ) で厚さ 0 . 0 4 5 インチのリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【 0 0 5 4 】

(実施例 16 : オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例 13 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 10 ~ 13 ) で厚さ 0 . 0 4 0 インチ ( 0 . 1 0 2 c m ) のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

10

【 0 0 5 5 】

(実施例 17 : オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例 13 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 10 ~ 13 ) で厚さ 0 . 0 3 5 インチ ( 0 . 0 8 9 c m ) のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【 0 0 5 6 】

(実施例 18 : オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例 13 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 10 ~ 13 ) で厚さ 0 . 0 3 0 インチ ( 0 . 0 7 6 c m ) のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

20

【 0 0 5 7 】

(実施例 19 : オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例 13 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 10 ~ 13 ) で厚さ 0 . 0 2 5 インチ ( 0 . 0 6 4 c m ) のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【 0 0 5 8 】

(実施例 20 : オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例 13 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 10 ~ 13 ) で厚さ 0 . 0 2 0 インチ ( 0 . 0 5 1 c m ) のリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

30

【 0 0 5 9 】

(実施例 21 : オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例 13 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 10 ~ 13 ) で厚さ 0 . 0 1 5 インチのリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

40

【 0 0 6 0 】

(実施例 22 : にんにく抽出物含有オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

プロペラミキサーを用いて 2 0 0 r p m で大豆油と共ににんにく抽出物を混合した。

にんにく抽出物 0 . 3 2 %

大豆油 9 9 . 6 8 %

実施例 13 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 10 ~ 13 ) で厚さ 0 . 0 3 インチのリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して前記ニンニク充填物をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USP の現行の要件によ

50

る溶解 / 崩壊試験に供した。

【0061】

(実施例23: オメプラゾール含有オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

「ビタミンE TPGS」および「CREMOPHOR RH40」を中間鎖トリグリセリドと共に40 で溶融させた。オメプラゾールをこの混合物へと添加し、よく混合した。

オメプラゾール	7.40%	
中間鎖トリグリセリド	63.00%	
ビタミンE TPGS	7.40%	10
CREMOPHOR RH40	22.20%	

実施例13のゲル材料を、冷ドラム上(10 ~ 13 )で厚さ0.03インチのリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、3オーバルダイを使用して前記オメプラゾール充填物をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USPの現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【0062】

(実施例24: 腸溶性ゲル材料)

ゲル材料を以下の組成に従って製造した。酸不溶性重合体である「EUDRAGIT L 100」を水 - アルカリピヒクルに溶解させ、次いでクエン酸トリエチルを添加した。膜形成性重合体のゼラチン(ライムポーン 150ブルーム)を可塑剤、グリセリンと混合し、腸溶性重合体溶液へと添加し、2時間混合し、60 で終夜放置した。

ゼラチン	27.00%	
EUDRAGIT L 100	18.00%	
グリセリン	17.10%	
クエン酸トリエチル	1.80%	
水酸化アンモニウム(30% w/v)	4.80%	
水	31.30%	

【0063】

(実施例25: オイルベース充填物を含む腸溶性ソフトカプセル)

実施例24のゲル材料を、冷ドラム上(10 ~ 13 )で厚さ0.030インチのリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7.5オーバルダイを使用して中間鎖トリグリセリド油をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USPの現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【0064】

(実施例26: ビサコジルを含む親水性腸溶性ソフトカプセル)

酢酸をポリエチレングリコール(400)へと添加し、よく混合した。ビサコジルをこのポリエチレングリコール / 酢酸混合物へと添加し、プロペラミキサーを使用して60 で30分間(完全に溶解するまで)混合した。

ビサコジル	1.40%	
酢酸	1.00%	40
ポリエチレングリコール(400)	97.60%	

実施例23のゲル材料を、冷ドラム上(10 ~ 13 )で厚さ0.03インチのリボンとしてキャストした。このリボンを使用して、7.5オーバルダイを使用して上記したビサコジル充填物をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、USPの現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【0065】

(実施例27: ビサコジルを含む疎水性腸溶性ソフトカプセル)

植物油ショートニング、水素添加植物油および蜜ろうを大豆油と共に65 で溶融させた。このろう混合物に対して、ビスコジルを添加し、プロペラミキサーを使用して混合し、この混合物を室温へと冷却した。

ピサコジル	1 . 4 0 %
植物油ショートニング	1 0 . 0 0 %
水素添加大豆油	2 . 5 0 %
蜜ろう	2 . 5 0 %
大豆油	8 3 . 6 0 %

実施例 2 4 のゲル材料を、冷ドラム上 ( 1 0 ~ 1 3 ) で厚さ 0 . 0 3 インチのリボンとしてキャストイングした。このリボンを使用して、7 . 5 オーバルダイを使用して上記したピサコジル充填物をカプセル収容した。このカプセルを乾燥し、U S P の現行の要件による溶解 / 崩壊試験に供した。

【 0 0 6 6 】

( 実施例 2 8 : 分離チャンパーを使用したメチレンブルー透過研究 )

このチャンパーの一方の側に配置された 0 . 1 N の H C l 中にメチレンブルー ( 水溶性染料 ) を溶解し、このチャンパーの他方の側に純粋な 0 . 1 N の H C l を配置し、これらを実施例 1 による腸内ゲル材料を使用して分離した。この設定物を振とう水浴中に 3 7 で配置し、試料を最大 2 時間、1 0、2 0、3 0、4 5、6 0、9 0、および 1 2 0 分間の周期的な経過時間ごとに除去した。

最大 6 0 分まで、メチレンブルーには顕著な放出は観測されなかった。6 0 分間後には、放出率は 1 0 % 未満であった。

【 0 0 6 7 】

( 実施例 2 9 : 種々の比率のゼラチン - 重合体と、異なるリボン厚さとを有するゲル材料 )

実施例 2 4 に基づいてゲル材料を製造し、ここで腸溶性重合体およびゼラチンは 4 5 重量 % を占めており、これらは、1 : 1 9 ( 5 % )、1 : 9 ( 1 0 % ) および 1 : 5 ( 1 5 % ) の重合体 : ゼラチン重量比率を有するように製造した。得られたゲル材料を膜状にキャストイングし、U S P 崩壊および溶解装置を用いて腸内での性質を特徴づけた。5、1 0 および 1 5 % の重合体膜は、この腸内崩壊試験で不合格であった。

【 0 0 6 8 】

これらの実験が示唆するところでは、5 % および 1 0 % の重合体濃度はいずれも酸性 p H ( 腸内特性 ) を耐えるのには充分ではなく、一方 2 0 % だと溶解試験は通るが、しかし崩壊するには実際には弱すぎる。従って、重合体 2 0 % が、許容可能な腸内特性を達成する上では、E U D R A G I T 重合体の最小有効量である場合がある。

【 0 0 6 9 】

8 0 : 2 0 のゼラチン : 重合体比率のゲル材料を製造し、パイロットゲル反応装置内での使用可能性を検証した。こうして得られたゲル材料は、0 . 0 1 5、0 . 0 2 5、および 0 . 0 3 0 インチのような異なるリボン厚さで、二種類の異なる速度、例えば 3 . 0 および 3 . 5 r p m でカプセル収容した。

【 0 0 7 0 】

この水酸化アンモニウムを含有し、E U D R A G I T 調整物を使用する 8 0 : 2 0 組成物は、腸内試験に合格した。3 カ月後、4 0 / 湿度 7 5 % での安定性を試験すると、この 8 0 : 2 0 組成物は境界品質であった。0 . 0 3 5、0 . 0 4 0、0 . 0 4 5 および 0 . 0 5 0 インチのリボン厚さを有する 7 0 : 3 0 水酸化アンモニウム調製物を試験したが、0 . 0 3 5 インチのリボン厚さのカプセルは S G F 中で膨潤を示さず、そのままの形で保持された。これらは S I F 中では 2 5 分間で溶解した。このリボン厚さ 0 . 0 4 0 インチのカプセルは、S G F 中で膨潤を示さず、そのままの形で保持された。これらは S I F 中では 3 0 ~ 6 0 分間で溶解した。表 1 に示すように、一層薄いリボン類も同じ調合で使用した。

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

【表 1】

		パラメーター				米国薬局方崩壊試験	
	ゼラチン Eudragit (登録商標) (A対B)	Eudragit (登録商標) 可溶化剤	カプセル サイズ	リボン厚さ	酸	pH 6.8	
1	70:30	NH <sub>4</sub> OH	7.5 オーバル	0.030 インチ	カプセルが そのまま通過	通過 30分間で消失	
2	70:30	NH <sub>4</sub> OH	7.5 オーバル	0.025 インチ	カプセルが そのまま通過	通過 30分間で消失	
3	70:30	NH <sub>4</sub> OH	7.5 オーバル	0.015 インチ	カプセルが そのまま通過	通過 15分間で消失	

10

20

30

## 【0072】

(実施例30: セルロースアセテートフタレート(CAP)を含有し、アルカリ可溶化剤として水酸化アンモニウムを使用した腸溶性ゲル材料)

40

ゲル材料を以下の組成に従って製造した。酸不溶性重合体(CAP)を水-アルカリピヒクルに溶解させ、次いでクエン酸トリエチルを添加した。膜形成性重合体のゼラチン(ライムボーン 150ブルーム)を可塑剤、グリセリンと混合し、腸溶性重合体溶液へと添加し、2時間混合し、60 で終夜放置した。

セルロースアセテートフタレート	30% W/V 懸濁液として
CPD-30	13.30%
ゼラチン	31.50%
クエン酸トリエチル	1.35%
グリセリン	17.55%
水酸化アンモニウム	1.48%

50

水 34.82%

【0073】

(実施例31: セルロースアセテートフタレート(CAP)を含有し、アルカリ可溶化剤として水酸化ナトリウムを使用した腸溶性ゲル材料)

ゲル材料を以下の組成に従って製造した。酸不溶性重合体(CAP)を水-アルカリピヒクルに溶解させ、次いでクエン酸トリエチルを添加した。この膜形成性重合体、ゼラチン(ライムボーン 150ブルーム)を可塑剤、グリセリンと混合し、腸溶性重合体溶液へと添加し、2時間混合し、60 で終夜放置した。

セルロースアセテートフタレート	30% W/V 懸濁液として	
CPD-30		13.18%
ゼラチン		31.50%
クエン酸トリエチル		1.35%
グリセリン		17.55%
水酸化ナトリウム		1.60%
水		34.82%

10

【0074】

(実施例32: シェラックを含む腸溶性ゲル)

ゲル材料を下記組成に従って製造した。酸不溶性重合体のシェラックを水-アルカリピヒクルに溶解させ、次いでクエン酸トリエチルを添加した。膜形成性重合体のゼラチン(ライムボーン 150ブルーム)を可塑剤、グリセリンと混合し、腸溶性重合体溶液へと

20

アンモニア化シェラック(25% W/V 溶液)		36.00%
ゼラチン		36.00%
グリセリン		18.00%
クエン酸トリエチル		0.90%
水		9.10%

【0075】

(腸溶性アスピリンの調製)

実施例24の腸溶性ゲル材料を使用し、米国特許第5,459,983号、5,146,730号および6,482,516号に記載の方法による回転ダイ装置を使用し、腸溶性アスピリン錠剤を製造した。

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 03/20579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K9/48	A61K31/4439 A61K31/00 A61K31/663 A61K31/4402 A61K35/78 A61K31/355 A61P1/10 A61P19/10 A61P1/04
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) IPC 7 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, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 24780 A (VENKATESWARA RAO PAVULURI ;KHADGAPATHI PODILI (IN); NATCO PHARMA L) 12 April 2001 (2001-04-12) the whole document page 1, line 5-15 page 3, line 6-11 page 5, line 20 -page 6, line 7 page 7, line 1-10 - line 35-40 examples 2,5,6,9 claims 1-4,6-8 --- -/-	1-26
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 10 October 2003		Date of mailing of the international search report 21/10/2003
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 Luangkhot, N

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 03/20579

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 32 22 476 A (WARNER LAMBERT CO) 15 December 1983 (1983-12-15) the whole document claims 1,2,5-9,11 page 6, line 20 -page 7, line 3 page 11 page 13, line 22 -page 14, line 25 examples 1B,2B,5	1-26
X	EP 1 184 033 A (WARNER LAMBERT CO) 6 March 2002 (2002-03-06) the whole document paragraphs '0004!', '0005!', '0009!', '0012!', '0015!'-'0019!'; claims 1,2,8,16; examples 1-4	1-26
X	EP 0 092 908 A (WARNER LAMBERT CO) 2 November 1983 (1983-11-02) the whole document page 2, paragraph 1 page 8, last paragraph -page 9, paragraph 6 page 28 page 31 page 35, line 9,10; example 7 claim 10 claims 1-9 figure 3	1-26
X	US 4 790 881 A (WITTEW FRITZ ET AL) 13 December 1988 (1988-12-13) the whole document example 7; table 7 claim 1; figure 1	1-26
A	WO 98 50019 A (CHEN JIVN REN ;SAGE PHARMACEUTICALS INC (US)) 12 November 1998 (1998-11-12) the whole document examples 5,6	1
A	WO 00 67723 A (BODMEIER ROLAND) 16 November 2000 (2000-11-16) the whole document examples 1,2	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 03/20579

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0124780	A	12-04-2001	AU 2878801 A	10-05-2001
			CA 2386277 A1	12-04-2001
			EP 1221947 A2	17-07-2002
			WO 0124780 A2	12-04-2001
			JP 2003510348 T	18-03-2003
DE 3222476	A	15-12-1983	DE 3222476 A1	15-12-1983
EP 1184033	A	06-03-2002	EP 1184033 A1	06-03-2002
			AU 1044902 A	13-03-2002
			CA 2420600 A1	07-03-2002
			WO 0217886 A1	07-03-2002
			EP 1315479 A1	04-06-2003
US 2003175335 A1	18-09-2003			
EP 0092908	A	02-11-1983	AU 552634 B2	12-06-1986
			AU 1277683 A	13-10-1983
			BG 42672 A3	15-01-1988
			BR 8301538 A	06-12-1983
			CA 1209910 A1	19-08-1986
			CS 8302125 A2	15-04-1988
			DD 210293 A5	06-06-1984
			DK 134183 A	14-11-1983
			EG 16027 A	30-12-1986
			EP 0092908 A2	02-11-1983
			ES 8404848 A1	01-09-1984
			FI 831001 A ,B,	27-09-1983
			GR 78492 A1	27-09-1984
			IL 68234 A	30-11-1986
			IN 159315 A1	02-05-1987
			JP 58185648 A	29-10-1983
			KR 9103739 B1	10-06-1991
			MX 162351 A	26-04-1991
			NO 831062 A ,B,	27-09-1983
			NZ 203783 A	11-06-1986
			PH 23356 A	14-07-1989
			PL 241173 A1	02-07-1984
			PT 76443 A ,B	01-04-1983
RO 86882 A1	20-05-1985			
US 4790881 A	13-12-1988			
US 4655840 A	07-04-1987			
ZA 8302104 A	28-12-1983			
US 4790881	A	13-12-1988	AU 552634 B2	12-06-1986
			AU 1277683 A	13-10-1983
			BG 42672 A3	15-01-1988
			BR 8301538 A	06-12-1983
			CA 1209910 A1	19-08-1986
			CS 8302125 A2	15-04-1988
			DD 210293 A5	06-06-1984
			DK 134183 A	14-11-1983
			EG 16027 A	30-12-1986
			EP 0092908 A2	02-11-1983
			ES 8404848 A1	01-09-1984
			FI 831001 A ,B,	27-09-1983
			GR 78492 A1	27-09-1984
			IL 68234 A	30-11-1986
			IN 159315 A1	02-05-1987

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 03/20579

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 4790881	A	JP 58185648 A	29-10-1983	
		KR 9103739 B1	10-06-1991	
		MX 162351 A	26-04-1991	
		NO 831062 A ,B,	27-09-1983	
		NZ 203783 A	11-06-1986	
		PH 23356 A	14-07-1989	
		PL 241173 A1	02-07-1984	
		PT 76443 A ,B	01-04-1983	
		RO 86882 A1	20-05-1985	
		US 4655840 A	07-04-1987	
		ZA 8302104 A	28-12-1983	
WO 9850019	A	12-11-1998	AU 7375598 A	27-11-1998
			JP 2001524131 T	27-11-2001
			WO 9850019 A1	12-11-1998
			US 2001006649 A1	05-07-2001
WO 0067723	A	16-11-2000	DE 19922537 A1	16-11-2000
			AU 5802800 A	21-11-2000
			WO 0067723 A2	16-11-2000
			DE 10081194 D2	25-04-2002
			EP 1178777 A2	13-02-2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 47/14</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	
<b>A 6 1 K 47/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/14	
<b>A 6 1 K 47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/18	
<b>A 6 1 K 47/34</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	
<b>A 6 1 K 47/42</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
		A 6 1 K 47/42	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100113354

弁理士 石井 総

(74) 代理人 100097504

弁理士 青木 純雄

(74) 代理人 100096633

弁理士 鳥海 哲郎

(72) 発明者 ハサン, エマデルディン, エム.

アメリカ合衆国 27410 ノースカロライナ州、 グリーンスボロ、 ストリート 8 クロ  
ア ナンバーエイチ

(72) 発明者 ファタミ, アキール エー.

アメリカ合衆国 27410 ノースカロライナ州、 グリーンスボロ、 キャンデン フォール  
ズ コート 3809

(72) 発明者 チダムバラム, ナチアッパン

アメリカ合衆国 27265 ノースカロライナ州、 ハイ ポイント、 アpartment 3デ  
ィー、 リバー ポアント プレース 4001

Fターム(参考) 4C076 AA09 AA56 AA58 BB05 DD31 DD38 DD43 DD44 DD49 DD50  
EE09 EE11 EE23 EE32 EE33 EE42 FF25