

明 細 書

放出制御固形製剤

技術分野

[0001] 本発明は、固形製剤に関する。より詳細には、本発明は、活性成分の安定性に優れ、投与後に薬理効果が安定にかつ速やかに発現し、かつ当該薬理効果が長期間にわたって持続する放出制御固形製剤に関する。

背景技術

[0002] ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、イラプラゾールなどのベンズイミダゾール系化合物のプロトンポンプインヒビター(以下PPIと称することがある)は、胃酸分泌抑制作用や胃粘膜防御作用などを有していることから消化性潰瘍治療剤として、広く使用されている。

しかし、これらの化合物の安定性は悪く、湿度、温度、光、酸などに対して不安定である。特に、これらの化合物は酸に対して不安定であり、水溶液または懸濁液では、pHが低くなるに従って極めて不安定となる。従って、これらの化合物は、経口投与した場合に胃酸などにより分解されてその活性を十分に発揮できない場合がある。

また、これらの化合物の錠剤、散剤、細粒剤、カプセル剤などのような製剤中での安定性は、化合物単独以上に製剤処方中の他成分との相互作用が強いため不安定となり、製造時および保存時に着色変化または分解が観察されることがある。

これらの化合物を活性成分とする製剤において、化合物の不安定性を克服するための試みが種々なされている。例えば、PPIもしくはその塩またはその光学活性体を活性成分として含有する核粒と、特定のpH依存溶解性放出制御被膜(腸溶性被覆)とを有する錠剤、顆粒または細粒が開示されている(特許文献1)。このような製剤は、腸溶性被覆によって胃酸などによる活性成分の分解を抑制することはできるが、消化管内で腸溶性被膜が溶解し薬物が吸収されるまでに時間を要するため、投与初期における速やかな薬理効果の発現が期待しにくい。

一方、酸に不安定な活性成分と、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の成分とを含有する、腸溶性被覆を有しない胃崩壊性固形製剤が開示さ

れている(特許文献2)。また、酸に不安定な活性成分と、アルカリ土類金属の炭酸塩、金属酸化物および金属水酸化物から選ばれる少なくとも1種の成分が配合された、腸溶性被覆を有しないチュアブル錠が開示されている(特許文献3)。このような製剤は、投与したときに胃酸などによる活性成分の分解を抑制することができ、投与後の速やかな薬理効果の発現には適しているが、長期間にわたって薬理効果を持続させることは難しい。

また、製剤中で活性成分を安定化させるために塩基性無機塩を用いることが開示されている(特許文献4～6、非特許文献1)。

さらに、投与後の速やかな薬理効果の発現と、長期間にわたる薬理効果の持続との両立を目的として、複数の異なる放出制御システムを組み合わせた製剤が種々開示されている(特許文献7～11)。

特許文献1:特開2004-292427号公報

特許文献2:特開2003-327533号公報

特許文献3:特開2005-154431号公報

特許文献4:特開昭62-277322号公報

特許文献5:特開2000-281564号公報

特許文献6:特開2000-103731号公報

特許文献7:特開2004-292442号公報

特許文献8:特開2004-300149号公報

特許文献9:米国特許第6610323号明細書

特許文献10:国際公開第01/51050号パンフレット

特許文献11:国際公開第03/61584号パンフレット

非特許文献1:「ドラッグ デベロップメント アンド インダストリアル ファーマシー(DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY)」, 18(13), 1437-1447(1992)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 活性成分の安定性が高く、投与後に活性成分の薬理効果が安定にかつ速やかに

発現し、かつ当該薬理効果が長期間にわたって持続する固形製剤の開発が望まれている。

本発明者らは鋭意検討した結果、(1)制酸剤、(2)酸に不安定な化合物および塩基性物質を含有してなる速放部、ならびに(3)酸に不安定な化合物およびpH非依存性基材を含有してなる徐放部を組み合わせる固形製剤では、活性成分の安定性が高く、投与後に活性成分の薬理効果が安定にかつ速やかに発現し、かつ当該薬理効果が長期間にわたって持続することを見出し、本発明を完成するに至った。

課題を解決するための手段

[0004] すなわち、本発明は、

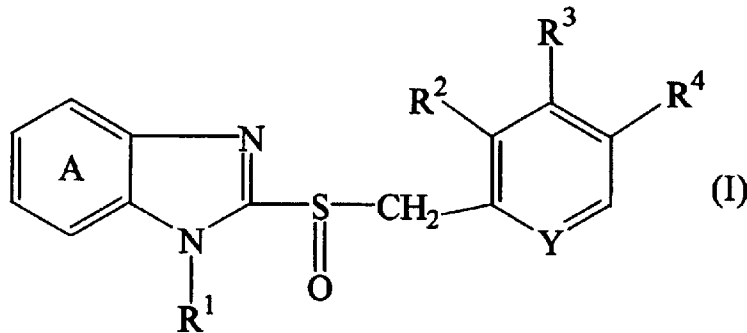
- [1] (1)制酸剤、(2)酸に不安定な化合物および塩基性物質を含有してなる速放部、ならびに(3)酸に不安定な化合物およびpH非依存性基材を含有してなる徐放部を組み合わせる放出制御固形製剤；
- [2] 徐放部にさらに塩基性物質を含有してなる上記[1]記載の製剤；
- [3] pH非依存性基材が、親水性高分子である上記[1]記載の製剤；
- [4] 親水性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体および酢酸ビニル・ポリビニルピロリドンポリマーマトリックスからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物である上記[3]記載の製剤；
- [5] 親水性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記[3]記載の製剤；
- [6] 親水性高分子が、ポリエチレンオキシドである上記[3]記載の製剤；
- [7] 徐放部における親水性高分子の含有量が約5重量%～約95重量%である上記[3]記載の製剤；
- [8] 徐放部が、pH非依存性拡散制御被膜を有する錠剤、顆粒または細粒である上記[1]記載の製剤；

[9] pH非依存性拡散制御被膜が、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体およびエチルセルロースからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物を含有する上記[8]記載の製剤；

[10] 酸に不安定な化合物がプロトンポンプインヒビター (PPI) である上記[1]記載の製剤；

[11] PPIが式(I)：

[0005] [化1]



[0006] [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R²、R³およびR⁴は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す]で表される化合物またはその光学活性体あるいはその塩である上記[10]記載の製剤；

[12] PPIが、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、イラプラゾールまたはその光学活性体あるいはその塩である上記[10]記載の製剤；

[13] 制酸剤が、金属酸化物、金属水酸化物およびアルカリ土類金属の炭酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種の成分である上記[1]記載の製剤；

[14] 制酸剤が、1%水溶液または1%水懸濁液としたときに8.0以上のpHを示す上記[1]記載の製剤；

[15] 金属酸化物が、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲルおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種

である上記〔13〕記載の製剤；

〔16〕金属水酸化物が、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムの共沈物および水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムの共沈物からなる群から選ばれる少なくとも1種である上記〔13〕記載の製剤；

〔17〕アルカリ土類金属の炭酸塩が、炭酸カルシウムまたは炭酸マグネシウムである上記〔13〕記載の製剤；

〔18〕制酸剤の含有量が5mEq～50mEqである上記〔1〕記載の製剤；

〔19〕速放部および徐放部における酸に不安定な化合物の含量の重量比が10:1～1:10である上記〔1〕記載の製剤；

〔20〕哺乳動物に経口投与後0.5時間以内に胃内平均pHが4以上に上昇し、1日のpH4以上保持時間が14時間以上である上記〔1〕記載の製剤；ならびに

〔21〕哺乳動物に経口投与後0.5時間以内に胃内平均pHが4以上に上昇し、1日のpH4以上保持時間が14時間以上である固形製剤

を提供する。

[0007] 以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明の放出制御固形製剤は、(1)制酸剤、(2)酸に不安定な化合物および塩基性物質を含有してなる速放部、ならびに(3)酸に不安定な化合物およびpH非依存性基材を含有してなる徐放部を組み合わせてなる。

[0008] なお、本明細書中、用語「本発明の放出制御固形製剤」と「本発明の固形製剤」とは、特に断りがない限り、互換可能に用いられるものとする。

[0009] (1)制酸剤

本発明の固形製剤は、制酸剤を含む。制酸剤は、活性成分である酸に不安定な化合物が胃中で放出されるに先立って胃内のpHを中和して当該化合物の残存率を高め、当該化合物の安定にかつ速やかな薬理効果の発揮に寄与する。本発明で用いる制酸剤としては、金属酸化物、金属水酸化物およびアルカリ土類金属の炭酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種の成分が好ましい。

上記金属酸化物としては、医薬用の酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム(2Mg

$O \cdot 3SiO_2 \cdot xH_2O$)、乾燥水酸化アルミニウムゲル($Al_2O_3 \cdot xH_2O$)およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム($Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 2SiO_2 \cdot xH_2O$)からなる群から選ばれる少なくとも1種を用いることが好ましい。

なかでも、酸化マグネシウムがより好ましい。酸化マグネシウムとしては、医療用として使用可能なもので、酸反応性に優れ、中和力のあるものが好適である。このような酸化マグネシウムとしては、通常の製造法で得られるものや市販品が使用できるが、低温で焼成されたいわゆる軽焼マグネシアが好ましい。約500～約1000℃の温度で焼成されたものが一般に好ましく、とりわけ中和力の点から、約600～約900℃で焼成したもの、最も好ましくは800℃程度で焼成されたものがよい。このような酸化マグネシウムのなかでも、BET比表面積が一般に10～50m²/g、好ましくは20～50m²/gであるものが最も好ましい。

ここで、BET比表面積とは、チツソガス吸着法により測定する比表面積であり、一定の量の酸化マグネシウムの表面およびチツソガスが入っていく範囲内の細孔をも含めて、チツソガスの吸着した量により比表面積を測定する。

酸化マグネシウムとしては、例えば、市販されている重質酸化マグネシウム(協和化学工業(株)製)、重質酸化マグネシウム(富田製薬(株)製)、重質N酸化マグネシウム(協和化学工業(株)製)、軽質酸化マグネシウム(協和化学工業(株)製)などが挙げられる。とりわけ重質N酸化マグネシウム(協和化学工業(株)製)などが好ましい。

[0010] 金属水酸化物としては、例えば、医薬用の水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト($Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$)、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムとの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムとの共沈物および水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムとの共沈物からなる群から選ばれる少なくとも1種を用いることが好ましい。これらのうちとりわけ水酸化マグネシウムが、製剤の崩壊性、酸に不安定な化合物の溶出性の点などで好ましい。

[0011] 上記アルカリ土類金属の炭酸塩としては、医薬用の炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

[0012] 上記金属酸化物、金属水酸化物およびアルカリ土類金属の炭酸塩は単独でも、2種類以上を組み合わせても良い。

なお、金属酸化物、金属水酸化物の中には、製造時に製剤機器の表面を研磨して錠剤の表面を全体的または部分的に黒くしたり、黒い点や線、面としたり、製錠時の杵に付着したりするものがある。これらの物性は、製造性を著しく損なうものであるため、研磨性、杵付着性を有する金属酸化物、金属水酸化物を選択する場合、このような特性を持たない金属酸化物と金属水酸化物との組み合わせとして用いるか、あるいは、医薬品として使用可能な添加剤（例えば、後述の(4)で説明する賦形剤、結合剤、崩壊剤など）と共に湿式または乾式造粒を行うことにより、研磨作用や杵付着性を抑制することができることを見出された。

[0013] 上記制酸剤は、1%水溶液または1%水懸濁液としたときに8.0以上のpHを示すことが好ましく、8.0~12.0の範囲内のpHを示すことがより好ましい。

[0014] 上記制酸剤は、酸に不安定な化合物が胃酸に曝されて不安定化するのを防ぐために、胃内における固形製剤の崩壊と共に、好ましくは、酸に不安定な化合物の溶出に先立ち、速やかに溶出して胃酸を中和する量で配合される。当該量は、個々の制酸剤の胃酸中和能力にもよるが、本発明の固形製剤中で、5mEq~50mEqであることが好ましく、10mEq~50mEqであることがより好ましい。

[0015] (2)速放部

本発明の固形製剤の速放部は、酸に不安定な化合物および塩基性物質を含有してなる。

速放部では、活性成分である酸に不安定な化合物の放出特性が速放性である。ここで、速放性とは、日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)を、適当な試験液500mLもしくは900mLを用いてパドルの回転数100rpmの条件で実施した場合の、試験開始30分後における活性成分の溶出率が85%以上であることを意味する。速放部における酸に不安定な化合物の試験液としては、例えば、試験液に活性成分が100%溶出したときの濃度が、該酸に不安定な化合物の飽和溶解度の1/3以下となるような試験液が用いられ、好ましくは、日本薬局方溶出試験法の第2液または水が用いられる。

[0016] (2-1)酸に不安定な化合物

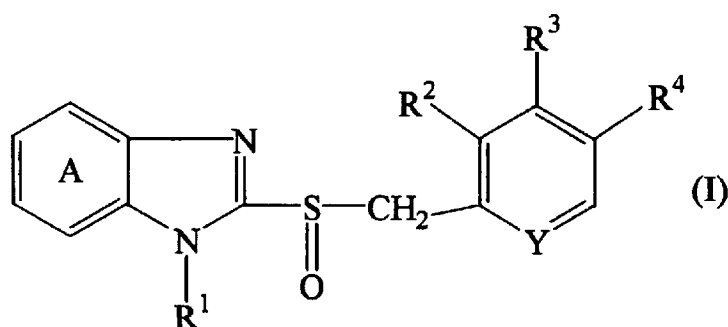
上記酸に不安定な化合物は特に限定されず、胃酸に曝されると不安定になるはず

れの化合物でもよい。かかる酸に不安定な化合物としては、例えば、PPI、エリスロマイシン系抗菌性化合物、セラペプターゼ、セミアルカリプロテイナーゼなどのような消炎酵素剤などが挙げられ、PPIが好ましい。

PPIとしては、例えば、以下の式(I)で表される化合物〔以下、単に化合物(I)と称することがある〕が好ましい。

[0017] 化合物(I)としては、式(I)：

[0018] [化2]



[0019] [式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R²、R³およびR⁴は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す]で表される化合物またはその光学活性体あるいはその塩が挙げられる。

[0020] 上記化合物(I)中、環Aで示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、カルボキシ基、アシル基、アシルオキシ基、5ないし10員複素環基などが挙げられ、これらの置換基はベンゼン環に1ないし3個程度置換していてもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。これらの置換基のうち、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基などが好ましい。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素原子などが挙げられる。なかでもフッ素

原子が好ましい。

「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基など)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、カルバモイル基などが例示でき、これらの置換基の数は1ないし3個程度であってもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「アルコキシ基」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシなど)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様のものが例示でき、置換基の置換数も同様である。

「アリール基」としては、例えば、 C_{6-14} アリール基(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリルなど)などが挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、 C_{6-14} アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなど)などが挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルなどが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」としては、例えば、 C_{1-6} アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなど)などが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど)などが挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」としては、例えば、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基

(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基など)、N, N-ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基(例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど)などが挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、C₁₋₇アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルなど)などが挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、C₁₋₇アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニルなど)などが挙げられる。

「アシルオキシ基」としては、例えば、アルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、カルバモイルオキシ、アルキルカルバモイルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシなどが挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ基」としては、例えば、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど)などが挙げられる。

「アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ基(例えば、メキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)などが挙げられる。

「アルキルカルバモイルオキシ基」としては、例えば、C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。

「アルキルスルフィニルオキシ基」としては、例えば、C₁₋₇アルキルスルフィニルオキシ基(例えば、メチルスルフィニルオキシ、エチルスルフィニルオキシ、プロピルスルフィニルオキシ、イソプロピルスルフィニルオキシなど)などが挙げられる。

「アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えば、C₁₋₇アルキルスルホニルオキシ基(例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシなど)などが挙げられる。

「5ないし10員複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~3個)を含む5ない

し10員(好ましくは5または6員)複素環基などが挙げられ、具体例としては、2-または3-チエニル基、2-、3-または4-ピリジル基、2-または3-フリル基、1-、2-または3-ピロリル基、2-、3-、4-、5-または8-キノリル基、1-、3-、4-または5-イソキノリル基、1-、2-または3-インドリル基などが挙げられる。このうち好ましくは、1-、2-または3-ピロリル基などの5または6員複素環基である。

好ましくは、環Aは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環である。

[0021] R¹で示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、例えば、C₇₋₁₆アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチルなどのC₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基など)などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様の置換基が例示でき、置換基の数は1ないし4個程度である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R¹で示される「アシル基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシル基」などが挙げられる。

R¹で示される「アシルオキシ基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシルオキシ基」などが挙げられる。

好ましいR¹は、水素原子である。

[0022] R²、R³またはR⁴で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルキル基」などが挙げられる。

R²、R³またはR⁴で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルコキシ基」などが挙げられる。

R²、R³またはR⁴で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノなど)、モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ基(例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ)

など)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、ジ- C_{6-14} アリールアミノ基(例えば、ジフェニルアミノなど)などが挙げられる。

好ましい R^2 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基である。さらに好ましい R^2 は、 C_{1-3} アルキル基または C_{1-3} アルコキシ基である。

好ましい R^3 は、水素原子、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基である。さらに好ましい R^3 は、ハロゲン化されているかまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基である。

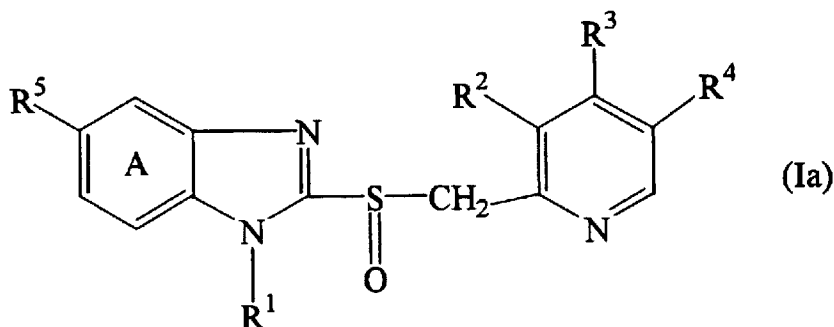
好ましい R^4 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。さらに好ましい R^4 は、水素原子または C_{1-3} アルキル基(特に水素原子)である。

好ましいYは、窒素原子である。

[0023] 好ましい式(I)の化合物は、環Aが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれた置換基を有していてもよいベンゼン環であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基であり、 R^3 が水素原子、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 が水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、Yが窒素原子である化合物である。

[0024] 化合物(I)のなかでも、式(Ia)：

[0025] [化3]



[0026] [式中、 R^1 は水素原子、 R^2 は C_{1-3} アルキル基または C_{1-3} アルコキシ基、 R^3 はハロゲン化されているかまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基

、 R^4 は水素原子または C_{1-3} アルキル基、 R^5 は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基またはピロリル基(例えば、1-、2-または3-ピロリル基)を示す]で表される化合物である。

式(Ia)において、 R^1 が水素原子、 R^2 が C_{1-3} アルキル基、 R^3 がハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、 R^4 が水素原子、 R^5 が水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基である化合物が特に好ましい。

[0027] 化合物(I)の具体例としては、下記の化合物が挙げられる。

2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール、2-[[[(3, 5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、2-[[[4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール・ナトリウム塩、5-ジフルオロメトキシ-2-[[[(3, 4-ジメトキシ-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールなど。

これらの化合物のうち、2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(ランソプラゾール)が好ましい。

[0028] 化合物(I)はラセミ体であってもよいし、R-体、S-体などの光学活性体であってもよい。例えば、化合物(I)は、(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(ランソプラゾール R体と呼ぶことがある)などの光学活性体であってもよく、また当該光学活性体は好ましい。

[0029] 化合物(I)またはその光学活性体の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、化合物(I)またはその光学活性体の無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、アルキルアミン(トリメチルアミン、トリ

エチルアミンなど)、複素環式アミン(ピリジン、ピコリンなど)、アルカノールアミン(エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなど)、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

これらの塩のうち好ましくは、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である。とりわけナトリウム塩が好ましい。

化合物(I)は、自体公知の方法により製造でき、例えば、特開昭61-50978号公報、米国特許4,628,098号明細書、特開平10-195068号公報、国際公開第98/21201号パンフレットなどに記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。

化合物(I)の光学活性体は、光学分割法(分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法、微生物または酵素を用いる方法など)、不斉酸化などの方法で得ることができる。例えばランソプラゾール R体の場合、国際公開第00/78745号パンフレット、国際公開第01/83473号パンフレット、国際公開第01/87874号パンフレットおよび国際公開第02/44167号パンフレット記載の方法に従って製造することもできる。

[0030] 本発明で用いるPPIとしては、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、イラプラゾールのような抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物およびそれらの光学活性体ならびにそれらの薬学的に許容される塩から選ばれるものが好ましく、より好ましくはランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾールである。

[0031] (2-2)塩基性物質

本発明では、上記酸に不安定な化合物を製剤中で安定化させるため、速放部に塩基性物質を加える。

上記塩基性物質としては、例えば、アルカリ土類金属の炭酸塩(例、医薬用の炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムなど)、トロメタモール、コハク酸二ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二カリウム、L-アルギニンなどが挙げられ、

好ましくはアルカリ土類金属の炭酸塩、より好ましくは炭酸カルシウムである。これらの塩基性物質は、単独でも、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

塩基性物質の添加量は、上記酸に不安定な物質を安定化させるのに十分な量であれば特に限定されないが、通常、速放部の全体量に対して1.0重量%~60重量%、好ましくは3.0重量%~50重量%である。

なお、上記塩基性物質は、上記(1)で説明した制酸剤とは区別されるべきである。例えば、上記塩基性物質として用いられる物質が、上記(1)の制酸剤としても用いられる場合があるが(例えば、上記「アルカリ土類金属の炭酸塩」)、そのような物質が制酸剤として用いられた場合には胃内のpHを中和するよう作用し、一方、塩基性物質として速放部に添加された場合は、製剤中の酸に不安定な化合物を安定化させるように作用する。

[0032] 上記速放部の形態はいかなるものであってもよいが、速放性の観点から、顆粒、細粒などであることが好ましい。

上記速放部を製造する方法は自体公知の方法でよく、例えば、酸に不安定な化合物および塩基性物質、ならびに必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、着色剤、香料などの添加剤を適量組み合わせ造粒することにより製造できる。

上記造粒は、湿式造粒法により行うことが好ましい。湿式造粒法とは、活性成分および賦形剤などのその他の成分の混合物を、水、結合剤または溶媒に分散または溶解した分散物または溶液を造粒し、その後乾燥して顆粒、細粒などの造粒物を得る方法である。湿式造粒法は製剤分野で公知の方法に従って行うことができ、造粒機構としては、例えば、押出し、流動、転動、遠心、攪拌、噴霧などの公知の方法を用いることができる。

[0033] (3)徐放部

本発明の固形製剤における徐放部は、酸に不安定な化合物およびpH非依存性基材を含有してなる。

徐放部では、活性成分である酸に不安定な化合物の放出特性が徐放性である。徐放性とは、日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)を、適当な試験液500mLもしくは

は900mLを用いてパドルの回転数100rpmの条件で実施した場合の、試験開始30分後における活性成分の溶出率が85%未満であることを意味する。ここで、試験液としては、上記(2)速放部の説明で挙げたものと同様のものを用いることができる。

[0034] (3-1)酸に不安定な化合物

上記酸に不安定な化合物としては、上記(2-1)で説明した酸に不安定な化合物と同様のものが挙げられ、好ましくはPPIである。なお、徐放部中に含まれる酸に不安定な化合物は、速放部中に含まれる酸に不安定な化合物と同一であってもよいし、異なってもよい。

[0035] (3-2)pH非依存性基材

本発明の固形製剤の徐放部に用いるpH非依存性基材とは、例えば、消化管内を移動することなどによって外部環境のpHが変化しても活性成分の放出特性が変化することなく、活性成分を持続的に放出し得る基材である。このようなpH非依存性基材としては、例えば、親水性高分子、疎水性高分子および両親媒性高分子から選ばれる1種または2種以上の混合物が挙げられ、特に親水性高分子がより好ましい。

[0036] 上記親水性高分子とは、水を吸収することによりハイドロゲルとなり、徐放部中の活性成分の放出を制御し得るか、またはそれ自身が水に溶解することにより、徐放部中の活性成分の放出を制御し得る高分子を意味する。

上記疎水性高分子とは、水には不溶であるが水と混和する有機溶媒に溶解し、徐放部中の活性成分の放出を制御し得る高分子を意味する。

上記両親媒性高分子とは、親水性基と疎水性基とを併せ持ち、徐放部中の活性成分の放出を制御し得る高分子を意味する。

本発明の固形製剤においては、親水性高分子、疎水性高分子および両親媒性高分子の粘度や配合量を調節することによって、徐放部からの酸に不安定な化合物の放出速度を任意に調節することができる。

上記親水性高分子の粘度は、例えば2重量%水溶液の粘度(測定温度:20℃)として、好ましくは1mPa・s以上、より好ましくは4mPa・s以上である。

また、上記親水性高分子の徐放部中の含有量は、通常約5重量%～約95重量%、好ましくは約10重量%～約50重量%、より好ましくは約20重量%～約40重量%

である。

- [0037] 上記親水性高分子は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体および酢酸ビニル・ポリビニルピロリドンポリマーマトリックスからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物であることが好ましい。
- [0038] 上記ヒドロキシプロピルセルロースとしては、例えば、HPC-SSL(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:2.0~2.9mPa・s)、HPC-SL(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:3.0~5.9mPa・s)、HPC-L(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:6.0~10.0mPa・s)、HPC-M(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:150~400mPa・s)、HPC-H(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:1000~4000mPa・s)などが挙げられる。
- [0039] 上記ヒドロキシプロピルメチルセルロースとしては、例えば、TC-5S(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約15mPa・s)、TC-5R(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約6mPa・s)、TC-5E(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約3mPa・s)、TC-5MW(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約4mPa・s)、メトローズ60SH-50(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約50mPa・s)、メトローズ65SH-50(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約50mPa・s)、メトローズ90SH-100(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約100mPa・s)、メトローズ65SH-400(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約400mPa・s)、メトローズ90SH-400(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約400mPa・s)、メトローズ65SH-1500(商品名、信越化学工業(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度:約1500mPa・s)、メトローズ60SH-4000(商品名、信越化学工

業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約4000mPa・s)、メローズ65SH-4000(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約4000mPa・s)、メローズ90SH-4000(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約4000mPa・s)、メローズ90SH-30000(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約30000mPa・s)などが挙げられる。

[0040] 上記メチルセルロースとしては、例えば、メローズSM15(商品名、信越化学工業(株)製) (粘度:約15mPa・s、2重量%水溶液、20°C)、メローズSM25(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約25mPa・s)、メローズSM100(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約100mPa・s)、メローズSM400(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約400mPa・s)、メローズSM1500(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約1500mPa・s)、メローズSM4000(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約4000mPa・s)、メローズSM8000(商品名、信越化学工業(株)製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:約8000mPa・s)などが挙げられる。

[0041] 上記ポリエチレンオキシドとしては、例えば、POLYOX(ポリオックス)WSR N-12K(商品名、ユニオンカーバイド社製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:400~800mPa・s)、POLYOX(ポリオックス)WSR N-60K(商品名、ユニオンカーバイド社製) (20°Cにおける2重量%水溶液の粘度:2000~4000mPa・s)、POLYOX(ポリオックス)WSR 301(商品名、ユニオンカーバイド社製) (25°Cにおける1重量%水溶液の粘度:1500~4500mPa・s)、POLYOX(ポリオックス)WSR Coagulant(商品名、ユニオンカーバイド社製) (25°Cにおける1重量%水溶液の粘度:4500~7500mPa・s)、POLYOX(ポリオックス)WSR 303(商品名、ユニオンカーバイド社製) (25°Cにおける1重量%水溶液の粘度:7500~10000mPa・s)、POLYOX(ポリオックス)WSR 308(商品名、ユニオンカーバイド社製) (25°Cにおける1重量%水溶液の粘度:10000~15000mPa・s)などが挙げられる。

[0042] 上記カルボキシメチルセルロースナトリウムとしては、例えば、サンローズF-150M

C(商品名、日本製紙社製)(25℃における1重量%水溶液の粘度:1200~1800mPa·s)、サンローズF-300MC(商品名、日本製紙社製)(25℃における1重量%水溶液の粘度:2500~3000mPa·s)、サンローズF-1000MC(商品名、日本製紙社製)(25℃における1重量%水溶液の粘度:8000~12000mPa·s)などが挙げられる。

[0043] 上記アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体としては、例えば、Eudragit(オイドラギット)RLPO(商品名、Rohm社製)、Eudragit(オイドラギット)RL100(商品名、Rohm社製)、Eudragit(オイドラギット)RL30D(商品名、Rohm社製)、Eudragit(オイドラギット)RSPO(商品名、Rohm社製)、Eudragit(オイドラギット)RS100(商品名、Rohm社製)、Eudragit(オイドラギット)RS30D(商品名、Rohm社製)などが挙げられる。

[0044] 上記メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体としては、例えば、Eudragit(オイドラギット)NE30D(商品名、Rohm社製)などが挙げられる。

[0045] 上記酢酸ビニル・ポリビニルピロリドンポリマーマトリックスとしては、例えば、コリドンVA64(商品名、BASF武田ビタミン社製)などが挙げられる。

[0046] これらの親水性高分子は、単独で用いても、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0047] 上記親水性高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリエチレンオキッドがより好ましい。

[0048] 上記疎水性高分子は、エチルセルロース、セルロースアセテートおよびポリビニルアセテートからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物であることが好ましい。

上記エチルセルロースとしては、例えば、エトセル4P(商品名、日新化成(株)製)(25℃における5重量%(80%トルエン/20%アルコール)溶液の粘度:約3-5.5cP)、エトセル7P(商品名、日新化成(株)製)(25℃における5重量%(80%トルエン/20%アルコール)溶液の粘度:約6-8cP)、エトセル10P(商品名、日新化成(株)製)(25℃における5重量%(80%トルエン/20%アルコール)溶液の粘度:約9-11cP)、エトセル20P(商品名、日新化成(株)製)(25℃における5重量%(80%ト

ルエン／20%アルコール)溶液の粘度:約18-22cP)、エトセル45P(商品名、日新化成(株)製)(25℃における5重量%(80%トルエン／20%アルコール)溶液の粘度:約41-49cP)、エトセル100P(商品名、日新化成(株)製)(25℃における5重量%(80%トルエン／20%アルコール)溶液の粘度:約90-110cP)などが挙げられる。

上記セルロースアセテートとしては、例えば、セルロースアセテートCA-398-3(商品名、イーストマン社製)などが挙げられる。

上記ポリビニルアセテートとしてはコリコートSR30D(商品名、BASF社製)などが挙げられる。

これらの疎水性高分子は、単独で用いても、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記疎水性高分子としては、エチルセルロースまたはポリビニルアセテートがより好ましい。

[0049] 上記両親媒性高分子は、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール共重合体からなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物であることが好ましい。

上記ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール共重合体としては、例えば、プルロニックF-68(商品名、BASF社製)、プルロニックF-127(商品名、BASF社製)などが挙げられる。これらの両親媒性高分子は、単独で用いても、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記両親媒性高分子としては、プルロニックF-127がより好ましい。

[0050] 上記徐放部の形成方法は特に限定されず、製剤分野で通常用いる方法により形成することができる。例えば、酸に不安定な化合物およびpH非依存性基材、ならびに必要なに応じて後述する塩基性物質、各種添加剤などを製剤分野における通常の方法で混合し、これを製剤分野における通常の方法、例えば、日本薬局方第14改正の製剤総則に記載されている方法により打錠、顆粒化または細粒化することにより、錠剤、顆粒または細粒の形態を有する徐放部を得ることができる。

特に、顆粒または細粒の徐放部を得るためには、湿式造粒法による造粒が好ましい。湿式造粒法とは、活性成分および他の成分(賦形剤など)を含む混合物を、水、

結合剤または溶媒に分散または溶解した分散物または溶液を造粒し、その後乾燥して顆粒、細粒などの造粒物を得る方法である。湿式造粒法は製剤分野で公知の方法に従って行うことができ、造粒機構としては、例えば、押出し、流動、転動、遠心、攪拌、噴霧などの公知の方法を用いることができる。

[0051] 上記徐放部は、pH非依存性拡散制御被膜を有する錠剤、顆粒または細粒であることが好ましい。

ここで、本明細書中で用いる「拡散制御被膜」とは、一般に、膜自体は溶解しないが、膜自体を通じて、あるいは膜に生じた細孔を通じて、拡散により活性成分の放出が制御される被膜を意味する。

上記pH非依存性拡散制御被膜としては、上記pH非依存性基材から構成され、pHに依存することなく酸に不安定な化合物の放出を安定に制御し得る拡散制御被膜であれば特に限定されない。かかるpH非依存性拡散制御被膜としては、例えば、上記親水性高分子として説明したアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体および疎水性高分子としてエチルセルロースからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物を含有する被膜が好ましい。

[0052] また、本発明では、酸に不安定な化合物を製剤中で安定化するため、必要に応じて徐放部に塩基性物質を加えてもよい。上記塩基性物質としては、上記(2-2)で説明した塩基性物質と同様のものが挙げられ、好ましくは炭酸マグネシウムである。なお、徐放部中に含まれる塩基性物質は、速放部中に含まれる塩基性物質と同一であってもよいし、異なってもよい。

[0053] このような徐放部の形態としては、例えば、酸に不安定な化合物および必要に応じて塩基性物質を含む核粒の表面上に、pH非依存性拡散制御被膜を含む形態が挙げられる。

このような核粒としては、例えば、不活性担体[例えば、ノンパレル(ノンパレルー101(粒径850-710、710-500、500-355)、ノンパレルー103(粒径850-710、710-500、500-355)、ノンパレルー105(粒径300-180)、フロイント産業株式会社製)、セルフィア(CP-507(粒径500-710)、CP-305(粒径300-500)、CP

−203(粒径150−300)、CP−102(粒径106−212)、SCP−100(粒径75−212)、旭化成(株)製)などを核とし、その表面上に酸に不安定な化合物および必要に応じて塩基性物質を含むコーティング溶液をコーティングした錠剤、顆粒または細粒;これらの顆粒もしくは細粒を用いて調製した錠剤;あるいは活性成分と通常製剤化に用いられる賦形剤とを用いて造粒することにより得られた粒子などが挙げられる。

当該核粒は、例えば、特開昭63−301816号公報に記載の方法によって製造することができる。例えば、不活性担体の核上に上記コーティング溶液をコーティングすることにより核粒を得る場合には、転動流動層コーティング装置(SPIR−A−FLOW、フロイント産業株式会社製)、遠心転動造粒機(CF−mini、CF−360、フロイント産業株式会社製)、転動造粒装置(パウレック MP−10)などを用いて湿式造粒することにより、酸に不安定な化合物および必要に応じて塩基性物質を含む核粒を調製することができる。あるいは、結合剤などを含む溶液を不活性担体の核上に噴霧しながら上記コーティング溶液を散布してコーティングしてもよい。この場合、製造装置は限定されないが、遠心転動造粒機などを用いることが好ましい。あるいは、上記の2種の装置によるコーティングを組み合わせ、酸に不安定な化合物および必要に応じて塩基性物質を2段階でコーティングしてもよい。

あるいは、核粒は、ローラーコンパクターなどによる乾式造粒により調製してもよい。

一方、不活性担体核を用いない場合には、酸に不安定な化合物、ならびに必要に応じて塩基性物質および乳糖、白糖、マンニトール、コーンスターチ、結晶セルロースなどの賦形剤を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、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、マクロゴール、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などの結合剤に、必要ならばカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム(Ac-Di-Sol、FMC International社製)、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤を加えて、攪拌造粒機、湿式押し出し造粒機、流動層造粒機などで造粒することにより、酸に不安定な化合物を含む核粒が得られる。

得られた核粒は、必要に応じて篩い分けすることにより、所望の粒径を有する粒子

を得ることができる。粒径は特に限定されないが、通常約50 μm ～約5mm、好ましくは約100 μm ～約3mm、より好ましくは約100 μm ～約2mmである。

続いて、上記核粒の表面に、pH非依存性基材を含むコーティング溶液を製剤分野で公知の方法でコーティングして、酸に不安定な化合物を含む核粒の表面上にpH非依存性拡散制御被膜を含む徐放部を得る。

[0054] なお、上記被膜を「有する」とは、フィルム状の被膜のみならず、より大きな厚みを持つ被膜を有する場合も含み、さらに、酸に不安定な化合物および塩基性物質を含む核粒の表面を全体的に被覆する被膜を有する場合のみならず、当該核粒の表面の一部を被覆する被膜を有する場合（例えば、部分的には被覆しない部分はあるが、当該核粒の表面の大部分（80%以上）を被覆する被膜を有する場合）をも含む。

[0055] また、上記徐放部では、酸に不安定な化合物を含む核粒とpH非依存性拡散制御被膜との間に、必要に応じて中間層を設けてもよい。当該中間層により核粒と被膜との直接の接触を遮断することにより、活性成分である酸に不安定な化合物の安定性をより向上させることができる。

上記中間層用の材料としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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（例えば、TC-5など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースなどの高分子基材に、ショ糖〔精製白糖（粉碎したもの（粉糖）や粉碎しないもの）など〕、コーンスターチなどの澱粉糖、乳糖、蜂蜜および糖アルコール（D-マンニトール、エリスリトールなど）などの糖類を適宜配合したものなどが挙げられる。さらに、中間層には、必要により賦形剤（例、隠蔽剤（酸化チタンなど）、静電気防止剤（酸化チタン、タルクなど））などを適宜加えてもよい。

中間層の被覆量は、核粒1重量部に対して、通常、約0.02重量部～約1.5重量部、好ましくは約0.05～約1重量部である。中間層の被覆は常法によって行うことができる。例えば、これらの中間層の成分を精製水などで希釈し、液状として散布して被覆することが好ましい。この際、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤を噴霧しながら被覆することがより好ましい。

また、中間層は1層のみならず、複数の層で形成されていてもよい。

[0056] (4) 添加剤

本発明の固形製剤において、速放部および／または徐放部に必要に応じて含まれていてもよい添加剤としては、例えば、賦形剤(例えば、ぶどう糖、果糖、乳糖、蔗糖、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、トレハロース、ソルビトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース(microcrystalline cellulose)、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、無定形コロイド状二酸化ケイ素(例、エアロジルなど)など); 結合剤(例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、部分 α 化デンプン、 α 化デンプン、アルギン酸ナトリウム、プルラン、アラビアゴム末、ゼラチンなど); 崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチなど); 矯味剤(例えば、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウムなど); 界面活性剤(例えば、ポリソルベート、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、ラウリル硫酸ナトリウムなど); 香料(例えば、レモン油、オレンジ油、メントール、はっか油など); 滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールなど); 着色剤(例えば、食用黄色5号、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄など); 抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸ナトリウム、L-システイン、亜硫酸ナトリウムなど)などが挙げられる。なお、これら添加剤の粒子径については特に制限がないが、製造性や服用性の観点から500 μ m以下の粒子が好ましい。

[0057] (5) 固形製剤の製造方法

上記制酸剤、速放部および徐放部を組み合わせて、本発明の固形製剤を得ることができる。

本発明の固形製剤は、製剤分野で公知の任意の方法によって製造することができる。また、上記制酸剤、速放部および徐放部の組み合わせ方は任意であり、例えば、

以下のような組み合わせ方が挙げられる。

(i) 徐放部が錠剤である場合、制酸剤および速放部造粒末(顆粒または細粒)の混合物を臼に充填し、その上に徐放部の錠剤を置き、続いてその上から制酸剤および速放部造粒末(顆粒または細粒)の混合物を充填し、これらを合わせて製剤分野で公知の方法で打錠することにより、徐放部を内核マトリックスとして含み、制酸剤および速放部を外層として含む本発明の固形製剤(錠剤)を得ることができる。

(ii) 徐放部が錠剤である場合、制酸剤および速放部造粒末(顆粒または細粒)を臼に充填し、その上に徐放部の錠剤を置き、これらを合わせて製剤分野で公知の方法で打錠することにより、制酸剤および徐放部を含む層と速放部層との二層錠の形態を有する本発明の固形製剤(錠剤)を得ることができる。なお、当該錠剤は二層錠に限定されず、必要に応じて制酸剤および徐放部を含む層および速放部層を追加して多層錠としてもよい。多層錠の場合も二層錠の場合と同じ方法で打錠することができる。

(iii) 徐放部が顆粒または細粒である場合、制酸剤、徐放部造粒末(顆粒または細粒)および速放部造粒末(顆粒または細粒)を製剤分野で公知の方法で混合することにより、制酸剤、速放部および徐放部が均一に分散した本発明の固形製剤(顆粒または細粒)を得ることができる。

(iv) 上記(iii)で得られた固形製剤(顆粒または細粒)をさらに打錠することにより、制酸剤、速放部および徐放部が錠剤内で均一に分散した本発明の固形製剤(錠剤)を得ることもできる。

(v) 上記(iii)で得られた固形製剤(顆粒または細粒)をカプセルに充填して、本発明の固形製剤(カプセル剤)を得ることもできる。

なかでも、上記(i)で得られる本発明の固形製剤(錠剤)が好ましい。

[0058] 本発明の固形製剤における酸に不安定な化合物の合計量は、酸に不安定な化合物の種類、投与量などによっても異なるが、通常、本発明の固形製剤の全体量に対して1.0重量%~60重量%、好ましくは10重量%~40重量%である。

また、本発明の固形製剤においては、速放部および徐放部における酸に不安定な化合物の含量の重量比は、好ましくは10:1~1:10であり、より好ましくは5:1~1:5

であり、最も好ましくは2:1~1:5である。

[0059] (6)本発明の固形製剤の適用疾患、投与形態、投与量など

本発明の固形製剤が、酸に不安定な化合物として、式(I)で表される化合物のようなPPIを含む場合、これらの化合物は優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用などを有し、また、毒性は低い。従って、このような本発明の固形製剤は、医薬として有用である。この場合、本発明の固形製剤は、哺乳動物(例えば、ヒト、サル、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど)において、消化性潰瘍(例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、ゾリンジャー・エリソン(Zollinger-Ellison)症候群など)、胃炎、GERD(Gastroesophageal Reflux Diseases;逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症(Symptomatic GERD)など)、NUD(Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌(インターロイキン-1の遺伝子多形によるインターロイキン-1 β の産生促進に伴う胃癌を含む)、胃MALTリンパ腫などの治療および予防、ヘリコバクター・ピロリ除菌あるいは除菌の補助、消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃、侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス)による上部消化管出血の抑制、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防;手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍の治療および予防などを目的として経口投与できる。ヘリコバクター・ピロリ除菌あるいは除菌の補助のためには、本発明の固形製剤と、ペニシリン系抗生物質(例えば、アモキシシリンなど)およびエリスロマイシン系抗生物質(例えば、クラリスロマイシンなど)とを併用して用いるのが好ましい。

本発明の固形製剤は、とりわけ、GERD(Symptomatic GERDや逆流性食道炎など)の治療や予防剤に好適に適用される。

本発明の固形製剤は、そのまま経口投与することができる。また、水、ジュース、ヨーグルトなどであらかじめ分散ないし溶解させた後、液状または半固体状で投与することも可能である。

本発明の固形製剤の1日の投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、投与の時期、間隔、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、例

例えば、逆流性食道炎 (GERD) の治療薬として、成人 (60kg) に対し、経口的に投与する場合、有効成分として約10~200mg/日、好ましくは約30~120mg/日である。また、本発明の固形製剤は、1日1回または2~3回に分けて投与してもよい。

[0060] 上記のように得られた本発明の固形製剤は、哺乳動物に投与後約0.5時間以内に、胃内平均pHが4以上に上昇し、かつ1日のpH4以上保持時間が14時間以上であることが好ましい。

[0061] 本発明の固形製剤における酸に不安定な化合物の消化管からの吸収は、速放部における酸に不安定な化合物の速放性および徐放部における酸に不安定な化合物の徐放性(消化管内滞留延長)を利用した2種類のシステムにより調節される。本発明の固形製剤を経口投与すると、投与後すぐに胃において速放部から酸に不安定な化合物が放出され、速やかに薬理効果を発揮する。このとき、酸に不安定な化合物の放出に先立って胃中に制酸剤が放出されるため、胃酸による酸に不安定な化合物の分解が抑えられ、薬理効果を安定にかつ速やかに発揮することができる。一方、徐放部における酸に不安定な化合物は、消化管内を移動するにつれてpH非依存性基材から徐々に放出され、各消化管(胃、小腸、大腸など)で順次吸収される。その結果、本発明の固形製剤では、投与後の速やかな薬理効果および長期間にわたって持続する薬理効果を共に達成することができる。また、本発明の固形製剤は、速放部および所望により徐放部に塩基性物質を含んでいるため、製剤の製造中および保存中の安定性にも優れている。

従って、本発明の固形製剤は、種々の経口投与用製剤として有用である。

実施例

[0062] 以下、調製例、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0063] 調製例1

徐放部(内核マトリックス錠)の製造

ランソプラゾール(以下、化合物Aともいう;6.0g)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(商品名:メトローズ90SH-100SR、信越化学工業(株)製)(6.67g)、D-マンニトール(5.07g)、結晶セルロース(商品名:セオラスPH-101、旭化成ケミカル

ズ社製) (4. 59g)、ステアリン酸マグネシウム(0. 23g)およびエアロジル(1. 1g)を乳鉢で混合した。得られた混合物のうち170mgを油圧ポンプ式プレス機(理研精機製)を用いて打錠(打錠圧:1ton/cm²)し、直径7mmの内核マトリックス錠を得た。これを本発明の固形製剤の徐放部として用いた。

[0064] 調製例2

速放部造粒末の製造

化合物A(10g)、炭酸カルシウム(166. 67g)およびD-マンニトール(155. 8g)を流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース(13. 87g)を精製水(231. 11g)に溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して速放部造粒末(340g)を得た。

[0065] 調製例3

制酸剤含有造粒末の製造

水酸化マグネシウム(96. 67g)、酸化マグネシウム(133. 33g)、D-マンニトール(121. 87g)およびクロスポビドン(10. 68g)を流動層造粒機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース(13. 42g)を精製水(223. 67g)に溶解した水溶液を噴霧して造粒し、乾燥して制酸剤含有造粒末(370g)を得た。

[0066] 調製例4

徐放部(内核マトリックス錠)の製造

化合物A(6. 0g)、HPMC(商品名:メトローズ90SH-400SR、信越化学工業(株)製)(6. 67g)、D-マンニトール(5. 07g)、結晶セルロース(商品名:セオラスPH-101、旭化成ケミカルズ社製)(4. 59g)、ステアリン酸マグネシウム(0. 23g)およびエアロジル(1. 1g)を乳鉢で混合した。得られた混合物のうち170mgを油圧ポンプ式プレス機(理研精機製)を用いて打錠(打錠圧:1ton/cm²)し、直径7mmの内核マトリックス錠を得た。これを本発明の固形製剤の徐放部として用いた。

[0067] 調製例5

徐放部(内核マトリックス錠)の製造

化合物A(6. 0g)、HPMC(商品名:メトローズ90SH-4000SR、信越化学工業(株)製)(6. 67g)、D-マンニトール(5. 07g)、結晶セルロース(商品名:セオラスP

H-101、旭化成ケミカルズ社製) (4. 59g)、ステアリン酸マグネシウム(0. 23g)およびエアロジル(1. 1g)を乳鉢で混合した。得られた混合物のうち170mgを油圧ポンプ式プレス機(理研精機製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて打錠し、直径7mmの内核マトリックス錠を得た。これを本発明の固形製剤の徐放部として用いた。

[0068] 調製例6

徐放部(内核マトリックス錠)の製造

化合物A(22. 5g)、POLYOX WSR 303(商品名、ユニオンカーバイド社製)(20. 0g)およびPEG6000(57. 5g)を乳鉢で混合した。得られた混合物のうち200mgを油圧ポンプ式プレス機(理研精機製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて打錠し、直径7mmの内核マトリックス錠を得た。これを本発明の固形製剤の徐放部として用いた。

[0069] 調製例7

徐放部(内核マトリックス錠)の製造

化合物A(22. 5g)、POLYOX WSR 303(商品名、ユニオンカーバイド社製)(30. 0g)およびPEG6000(47. 5g)を乳鉢で混合した。得られた混合物のうち200mgを油圧ポンプ式プレス機(理研精機製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて打錠し、直径7mmの内核マトリックス錠を得た。これを本発明の固形製剤の徐放部として用いた。

[0070] 調製例8

徐放部(内核マトリックス錠)の製造

化合物A(22. 5g)、POLYOX WSR 303(商品名、ユニオンカーバイド社製)(40. 0g)およびPEG6000(37. 5g)を乳鉢で混合した。得られた混合物のうち200mgを油圧ポンプ式プレス機(理研精機製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて打錠し、直径7mmの内核マトリックス錠を得た。これを本発明の固形製剤の徐放部として用いた。

[0071] 調製例9

核粒の調製

徐放部の核となる核粒の調製を以下のように行った。精製水(640g)にヒドロキシブ

ロピルセルロース(HPC-SL、50g)を添加して溶解し、この溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、25g)および炭酸マグネシウム(50g)を添加して分散した。得られた分散液に化合物A(150g)を均一に分散させコーティング液を得た。この化合物A含有コーティング液(610g)を、乳糖・結晶セルロース粒(ノンパレル105、100g)に、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約60°C、スプレー圧を約1kgf/cm²、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約6g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた顆粒を40°Cで16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μm～500 μmの核粒を得た。

[0072] [表1]

[核粒85mg中の組成]	
乳糖・結晶セルロース粒(ノンパレル105)	30mg
化合物A	30mg
炭酸マグネシウム	10mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
計	85mg

[0073] 調製例10

徐放部細粒の調製

徐放部細粒の調製を以下のように行った。精製水(109.4g)にポリソルベート80(0.45g)およびクエン酸トリエチル(4.5g)を添加して溶解した後、モノステアリン酸グリセリン(1.13g)を添加し、70°Cで加温しながら分散した。分散液を室温まで放冷後、オイドラギットRL30D(75g)と混合してコーティング液を得た。このコーティング液(127g)を、調製例9で得られた核粒(100g)に対し、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35°C、スプレー圧を約1kgf/cm²、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約2.7g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた

細粒を40℃で24時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μm～500 μmの徐放部細粒を得た。

[0074] [表2]

[徐放部細粒101. 2mg中の組成]	
調製例9で得られた核粒	85mg
オイドラギットRL30D	12.75mg
ポリソルベート80	0.26mg
モノステアリン酸グリセリン	0.64mg
クエン酸トリエチル	2.55mg
計	101.2mg

[0075] 調製例11

徐放部細粒の調製

徐放部細粒の調製を以下のように行った。精製水(127.5g)にタルク(22.5g)を添加して分散し、得られた分散液をオイドラギットNE30D(75g)と混合してコーティング液を得た。このコーティング液(50g)を、調製例9で得られた核粒(100g)に対し、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約30℃、スプレー圧を約1kgf/cm²、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約2.3g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40℃で24時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μm～500 μmの徐放部細粒を得た。

[0076] [表3]

[徐放部細粒93.5mg中の組成]	
調製例9で得られた核粒	85mg
オイドラギットNE30D	4.25mg
タルク	4.25mg
計	93.5mg

[0077] 調製例12

核粒の調製

徐放部の核となる核粒の調製を以下のように行った。精製水(640g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5EW、50g)を添加して溶解し、この溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、25g)および炭酸マグネシウム(50g)を添加して分散した。得られた分散液に化合物A(150g)を均一に分散させコーティング液を得た。この化合物A含有コーティング液(793g)を、乳糖・結晶セルロース粒(ノンパレル105T、130g)に、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約40℃、スプレー圧を約1kgf/cm²、exhaust air目盛100、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約6g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125μm～500μmの核粒を得た。

[0078] [表4]

[核粒85mg中の組成]

乳糖・結晶セルロース粒(ノンパレル105T)	30mg
化合物A	30mg
炭酸マグネシウム	10mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5mg
<u>ヒドロキシプロピルメチルセルロース</u>	<u>10mg</u>
計	85mg

[0079] 調製例13

徐放部細粒の調製

徐放部細粒の調製を以下のように行った。精製水(109.4g)にポリソルベート80(0.45g)およびクエン酸トリエチル(4.5g)を添加して溶解した後、モノステアリン酸グリセリン(1.13g)を添加し、70℃で加温しながら分散した。分散液を室温まで放冷後、オイドラギットRS30D(75g)と混合しコーティング液を得た。このコーティング液(127g)を、調製例12で得られた核粒(100g)に対し、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35℃、スプレー圧を約1kgf/cm²、exhaust air目盛10

0、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約300rpm、スプレー注入速度を約2.7g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40℃で24時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μ m～500 μ mの徐放部細粒を得た。

[0080] [表5]

[徐放部細粒101.2mg中の組成]	
調製例12で得られた核粒	85mg
オイドラギットRS30D	12.75mg
ポリソルベート80	0.26mg
モノステアリン酸グリセリン	0.64mg
<u>クエン酸トリエチル</u>	<u>2.55mg</u>
計	101.2mg

[0081] 調製例14

核粒の調製

徐放部の核となる核粒の調製を以下のように行った。精製水(460.8g)にヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5EW、36g)を添加して溶解し、この溶液に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC-32W、18g)および炭酸マグネシウム(36g)を添加して分散した。得られた分散液に化合物A(108g)を均一に分散させコーティング液を得た。この化合物A含有コーティング液(549g)を、結晶セルロース粒(セルフィアSCP-100、165g)に対し、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約45℃、スプレー圧を約1kgf/cm²、exhaust air目盛40、BED圧を約120mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約5g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40℃で16時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125 μ m～500 μ mの核粒を得た。

[0082] [表6]

[核粒 330mg 中の組成]

結晶セルロース粒 (セルフィア SCP-100)	165mg
化合物A	90mg
炭酸マグネシウム	30mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	15mg
<u>ヒドロキシプロピルメチルセルロース</u>	<u>30mg</u>
計	330mg

[0083] 調製例15

徐放部細粒の調製

徐放部細粒の調製を以下のように行った。精製水(105g)にクエン酸トリエチル(4.5g)を添加して溶解した後、タルク(11.3g)を添加分散した。分散液をオイドラギットRL30D(15g)およびオイドラギットRS30D(60g)と混合してコーティング液を得た。このコーティング液(131g)を、調製例14で得られた核粒(100g)に対し、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35℃、スプレー圧を約1kgf/cm²、exhaust air目盛40、BED圧を約120mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2.9g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40℃で24時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125μm～500μmの徐放部細粒を得た。

[0084] [表7]

[徐放部細粒 414.2mg 中の組成]

調製例14で得られた核粒	330mg
オイドラギットRL	9.9mg
オイドラギットRS	39.6mg
タルク	24.8mg
<u>クエン酸トリエチル</u>	<u>9.9mg</u>
計	414.2mg

[0085] 調製例16

徐放部細粒の調製

徐放部細粒の調製を以下のように行った。精製水(105g)にクエン酸トリエチル(4.5g)を添加して溶解した後、タルク(11.3g)を添加して分散した。分散液をオイドラギットRS30D(75g)と混合してコーティング液を得た。このコーティング液(87g)を、調製例14で得られた核粒(100g)に対し、転動流動層コーティング装置(SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製)を用いてコーティングした。コーティング条件は、inlet温度を約35°C、スプレー圧を約1kgf/cm²、exhaust air目盛40、BED圧を約120mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2.7g/分、スプレー位置を下部側方とした。コーティング操作終了後、得られた細粒を40°Cで24時間真空乾燥し、丸篩で篩過して、粒径125μm~500μmの徐放部細粒を得た。

[0086] [表8]

[徐放部細粒386.1mg中の組成]	
調製例14で得られた核粒	330mg
オイドラギットRS30D	33mg
タルク	16.5mg
クエン酸トリエチル	6.6mg
計	386.1mg

[0087] 実施例1

固形製剤(錠剤)の製造

上記調製例2で得た速放部造粒末(51.95g)、上記調製例3で得た制酸剤含有造粒末(37.60g)、結晶セルロース(商品名:セオラスKG-801、旭化成ケミカルズ社製)(10.96g)、クロスポビドン(3.93g)およびステアリン酸マグネシウム(1.61g)を乳鉢で混合し、混合末を得た。この混合末を秤量し(530mg)、14mmφ隅丸平面の臼に充填し、軽く圧縮した。中心位置に調製例1で調製した内核マトリクス錠を置き、その内核マトリクスの約半分が埋まるようにピンセットで軽く抑えた。この上に秤量した上記混合末(530mg)をさらに充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて、化合物A(60mg)を含有する本発明の固形製剤(錠剤)(1230mg)を調製した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

[0088] 実施例2

固形製剤(錠剤)の製造

上記調製例2で得た速放部造粒末(51.95g)、上記調製例3で得た制酸剤含有造粒末(37.60g)、結晶セルロース(商品名:セオラスKG-801、旭化成ケミカルズ社製)(10.96g)、クロスポビドン(3.93g)およびステアリン酸マグネシウム(1.61g)を乳鉢で混合し、混合末を得た。この混合末を秤量し(530mg)、14mmφ隅丸平面の臼に充填し、軽く圧縮した。中心位置に調製例4で調製した内核マトリクス錠を置き、この内核マトリクスの約半分が埋まるようにピンセットで軽く抑えた。この上に秤量した上記混合末(530mg)をさらに充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて、化合物A(60mg)を含有する本発明の固形製剤(錠剤)(1230mg)を調製した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

[0089] 実施例3

固形製剤(錠剤)の製造

上記調製例2で得た速放部造粒末(51.95g)、上記調製例3で得た制酸剤含有造粒末(37.60g)、結晶セルロース(商品名:セオラスKG-801、旭化成ケミカルズ社製)(10.96g)、クロスポビドン(3.93g)およびステアリン酸マグネシウム(1.61g)を乳鉢で混合し、混合末を得た。この混合末を秤量し(530mg)、14mmφ隅丸平面の臼に充填し、軽く圧縮した。中心位置に調製例5で調製した内核マトリクス錠を置き、その内核マトリクスの約半分が埋まるようにピンセットで軽く抑えた。この上に秤量した上記混合末(530mg)をさらに充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて、化合物A(60mg)を含有する本発明の固形製剤(錠剤)(1230mg)を調製した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

[0090] 実施例4

固形製剤(錠剤)の製造

上記調製例2で得た速放部造粒末(51.95g)、上記調製例3で得た制酸剤含有造粒末(37.60g)、結晶セルロース(商品名:セオラスKG-801、旭化成ケミカルズ社製)(10.96g)、クロスポビドン(3.93g)およびステアリン酸マグネシウム(1.61g)を乳鉢で混合し、混合末を得た。この混合末を秤量し(530mg)、14mmφ隅丸平面

の臼に充填し、軽く圧縮した。中心位置に調製例6で調製した内核マトリクス錠を置き、その内核マトリクスの約半分が埋まるようにピンセットで軽く抑えた。この上に秤量した上記混合末(530mg)をさらに充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて、化合物A(60mg)を含有する本発明の固形製剤(錠剤)(1260mg)を調製した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

[0091] 実施例5

固形製剤(錠剤)の製造

上記調製例2で得た速放部造粒末(51.95g)、上記調製例3で得た制酸剤含有造粒末(37.60g)、結晶セルロース(商品名:セオラスKG-801、旭化成ケミカルズ社製)(10.96g)、クロスポビドン(3.93g)およびステアリン酸マグネシウム(1.61g)を乳鉢で混合し、混合末を得た。この混合末を秤量し(530mg)、14mmφ 隅丸平面の臼に充填し、軽く圧縮した。中心位置に調製例7で調製した内核マトリクス錠を置き、その内核マトリクスの約半分が埋まるようにピンセットで軽く抑えた。この上に秤量した上記混合末(530mg)をさらに充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて、化合物A(60mg)を含有する本発明の固形製剤(錠剤)(1260mg)を調製した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

[0092] 実施例6

固形製剤(錠剤)の製造

上記調製例2で得た速放部造粒末(51.95g)、上記調製例3で得た制酸剤含有造粒末(37.60g)、結晶セルロース(商品名:セオラスKG-801、旭化成ケミカルズ社製)(10.96g)、クロスポビドン(3.93g)およびステアリン酸マグネシウム(1.61g)を乳鉢で混合し、混合末を得た。この混合末を秤量し(530mg)、14mmφ 隅丸平面の臼に充填し、軽く圧縮した。中心位置に調製例8で調製した内核マトリクス錠を置き、その内核マトリクスの約半分が埋まるようにピンセットで軽く抑えた。この上に秤量した上記混合末(530mg)をさらに充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて、化合物A(60mg)を含有する本発明の固形製剤(錠剤)(1260mg)を調製した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

[0093] 実施例7

固形製剤(錠剤)の調製

調製例2で得た速放部造粒末(51.95g)、上記調製例3で得た制酸剤含有造粒末(37.60g)、結晶セルロース(商品名:セオラスKG-801、旭化成ケミカルズ社製)(10.96g)、クロスポビドン(3.93g)およびステアリン酸マグネシウム(1.61g)を乳鉢で混合し、混合末を得た。この混合末(10.6g)および調製例15で調製した徐放部細粒(2.06g)を乳鉢で軽く混合し混合末を得た。得られた混合末(1266mg)を、14mmφ隅丸平面の臼に充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて、化合物A(60mg)を含有する本発明の固形製剤(錠剤)(1266mg)を調製した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

[0094] 実施例8

固形製剤(錠剤)の調製

調製例2で得た速放部造粒末(51.95g)、上記調製例3で得た制酸剤含有造粒末(37.60g)、結晶セルロース(商品名:セオラスKG-801、旭化成ケミカルズ社製)(10.96g)、クロスポビドン(3.93g)およびステアリン酸マグネシウム(1.61g)を乳鉢で混合し、混合末を得た。この混合末(10.6g)および調製例16で調製した徐放性細粒(1.93g)を乳鉢で軽く混合し混合末を得た。得られた混合末(1253mg)を、14mmφ隅丸平面の臼に充填し、Autograph(商品名、島津製作所(株)社製、打錠圧:1ton/cm²)を用いて、化合物A(60mg)を含有する本発明の固形製剤(錠剤)(1253mg)を調製した。得られた錠剤に黒ずみは観察されなかった。

産業上の利用可能性

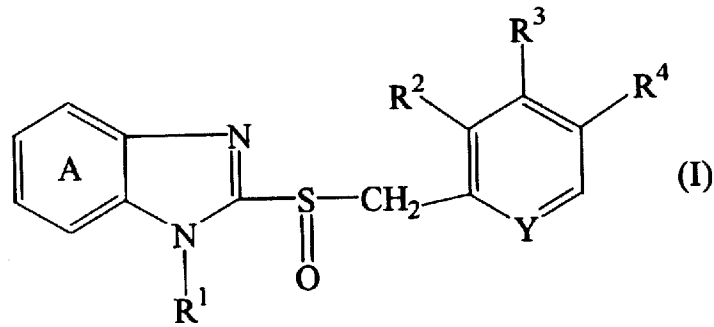
[0095] 本発明によれば、活性成分(酸に不安定な化合物)の安定性が高く、投与後に活性成分の薬理効果が安定にかつ速やかに発現し、かつ当該薬理効果が長期間にわたって持続する固形製剤を提供することができる。従って、本発明の固形製剤は、種々の経口投与用製剤として有用である。特に、酸に不安定な化合物がPPIである場合、本発明の固形製剤は、消化性潰瘍(例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、ゾリンジャー・エリソン(Zollinger-Ellison)症候群など)、胃炎、GERD(Gastroesophageal Reflux Diseases;逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症(Symptomatic GERD)など)、NUD(Non Ulcer Dyspepsia)、胃癌(インタ

ーロイキン-1の遺伝子多形によるインターロイキン-1 β の産生促進に伴う胃癌を含む)、胃MALTリンパ腫などの治療および予防、ヘリコバクター・ピロリ除菌あるいは除菌の補助、消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃、侵襲ストレス(手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス)による上部消化管出血の抑制、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防;手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍などの治療および予防などに有用であり得る。

[0096] 本出願は日本で出願された特願2005-378242を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。また、本明細書で引用した特許文献および非特許文献は、引用したことによってその内容の全てが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。

請求の範囲

- [1] (1)制酸剤、(2)酸に不安定な化合物および塩基性物質を含有してなる速放部、ならびに(3)酸に不安定な化合物およびpH非依存性基材を含有してなる徐放部を組み合わせる放出制御固形製剤。
- [2] 徐放部にさらに塩基性物質を含有してなる請求項1記載の製剤。
- [3] pH非依存性基材が、親水性高分子である請求項1記載の製剤。
- [4] 親水性高分子が、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、メチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体および酢酸ビニル・ポリビニルピロリドンポリマーマトリックスからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物である請求項3記載の製剤。
- [5] 親水性高分子が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項3記載の製剤。
- [6] 親水性高分子が、ポリエチレンオキシドである請求項3記載の製剤。
- [7] 徐放部における親水性高分子の含有量が約5重量%～約95重量%である請求項3記載の製剤。
- [8] 徐放部が、pH非依存性拡散制御被膜を有する錠剤、顆粒または細粒である請求項1記載の製剤。
- [9] pH非依存性拡散制御被膜が、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体およびエチルセルロースからなる群から選ばれる1種または2種以上の混合物を含有する請求項8記載の製剤。
- [10] 酸に不安定な化合物がプロトンポンプインヒビター (PPI) である請求項1記載の製剤。
- [11] PPIが式(I) :
- [化1]



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す]で表される化合物またはその光学活性体あるいはその塩である請求項10記載の製剤。

- [12] PPIが、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、イラプラゾールまたはその光学活性体あるいはその塩である請求項10記載の製剤。
- [13] 制酸剤が、金属酸化物、金属水酸化物およびアルカリ土類金属の炭酸塩からなる群から選ばれる少なくとも1種の成分である請求項1記載の製剤。
- [14] 制酸剤が、1%水溶液または1%水懸濁液としたときに8.0以上のpHを示す請求項1記載の製剤。
- [15] 金属酸化物が、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲルおよびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項13記載の製剤。
- [16] 金属水酸化物が、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの共沈物、水酸化アルミニウムと炭酸マグネシウムと炭酸カルシウムの共沈物および水酸化アルミニウムと炭酸水素ナトリウムの共沈物からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項13記載の製剤。
- [17] アルカリ土類金属の炭酸塩が、炭酸カルシウムまたは炭酸マグネシウムである請求項13記載の製剤。
- [18] 制酸剤の含有量が5mEq～50mEqである請求項1記載の製剤。

- [19] 速放部および徐放部における酸に不安定な化合物の含量の重量比が10:1~1:10である請求項1記載の製剤。
- [20] 哺乳動物に経口投与後0.5時間以内に胃内平均pHが4以上に上昇し、1日のpH4以上保持時間が14時間以上である請求項1記載の製剤。
- [21] 哺乳動物に経口投与後0.5時間以内に胃内平均pHが4以上に上昇し、1日のpH4以上保持時間が14時間以上である固形製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 A61K9/26(2006.01) i, A61K9/14(2006.01) i, A61K31/4439(2006.01) i, A61K47/02
 (2006.01) i, A61K47/32(2006.01) i, A61K47/34(2006.01) i, A61K47/38(2006.01) i,
 A61P1/04(2006.01) i, A61P35/00(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)
 A61K9/26, A61K9/14, A61K31/4439, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/34,
 A61K47/38, A61P1/04, A61P35/00

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 1996-2007
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-300149 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 October, 2004 (28.10.04), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0107], [0118], [0137] & WO 2004/082665 A1 & EP 1607088 A1 & US 2006/177509 A1	1-21
Y	JP 2003-327533 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 19 November, 2003 (19.11.03), Full text & WO 2003/017980 A1 & EP 1420763 A1 & US 2004/248939 A1 & AU 2002329055 A1	1-21

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 09 February, 2007 (09.02.07)	Date of mailing of the international search report 20 February, 2007 (20.02.07)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326269

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-154431 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 June, 2005 (16.06.05), Full text & WO 2005/044223 A1 & EP 1682087 A1	1-21
Y	JP 2004-521955 A (Curators of the University of Missouri), 22 July, 2004 (22.07.04), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0037]; formulation 39 & WO 2003/009846 A1 & US 2002/045646 A1 & US 6645988 B2 & EP 1414452 A1 & AU 2002330863 A & BR 200210971 A & KR 2004047771 A & ZA 200400241 A & CN 1551768 A & NO 200400072 A & MX 2004000223 A	1-21
Y	JP 2005-519901 A (The Curators of the University of Missouri), 07 July, 2005 (07.07.05), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0037]; formulation 39 & WO 2003/061584 A2 & US 2003/191159 A1 & US 6699885 B2 & EP 1538908 A2 & AU 2003214858 A & BR 200306965 A & NO 200403442 A & KR 2004099265 A & TW 200303220 A & MX 2004006912 A & CN 1735344 A	1-21
Y	JP 62-277322 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 December, 1987 (02.12.87), Full text & EP 237200 A2 & US 5045321 A & US 5093132 A & US 5246712 A & US 5639478 A & US 6017560 A & US 6123962 A & US 6296875 B1 & US 2002/039598 A1 & US 6380234 B1 & US 2002/137771 A1 & US 6521256 B2 & US 2003/211155 A1 & US 6749864 B2 & US 2004/209919 A1 & JP 3-163018 A & JP 10-36290 A & SG 50619 A1	1-21
Y	JP 2004-155773 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 June, 2004 (03.06.04), Full text & WO 2004/035052 A1 & AU 2003273000 A1 & EP 1552833 A1 & US 2006/057195 A1	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326269

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-523443 A (Andrx Pharmaceuticals Inc.), 30 July, 2002 (30.07.02), Full text & WO 2000/12064 A1 & US 6174548 B1 & EP 1107735 A1 & US 6733778 B1 & US 2004/131684 A1 & US 2004/175427 A1 & US 6855336 B2 & AU 9957937 A & CA 2251430 A1 & KR 2001074914 A & NZ 510231 A	1-21
A	JP 2000-281564 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 October, 2000 (10.10.00), Full text & WO 99/59544 A2 & JP 2000-302681 A & EP 1121103 A2 & US 6328994 B1 & US 2002/142034 A1 & AU 9937316 A & KR 2001042940 A & ZA 200004334 A & CN 1311669 A & KR 2005010070 A	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326269

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

i) The inventions of claims 1-20 relate to a controlled release solid preparation comprising a combination of a rapid release part and a controlled release part, wherein the rapid release part comprises an antacid (1), a compound unstable under acidic conditions (2) and a basic substance and the controlled release part comprising a compound unstable under acidic conditions (3) and a pH-independent base material.

ii) The invention of claim 21 relates to a solid preparation which can increase the average pH value in the stomach of a mammal to 4 or higher within 0.5 hour after administration to the mammal and can retain the pH value at 4 (continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326269

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

or higher for 14 hours or longer per day, wherein the components contained in the preparation or the structure of the preparation is not specified.

Thus, it does not appear that there is any technical relationship between these groups of inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features, and therefore these inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K9/26(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i,
 A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,
 A61P35/00(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 (IPC))
 Int.Cl. A61K9/26, A61K9/14, A61K31/4439, A61K47/02, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/38, A61P1/04, A61P35/00

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 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2007年
 日本国実用新案登録公報 1996-2007年
 日本国登録実用新案公報 1994-2007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)
 CAPlus(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 請求の範囲の番号
Y	JP 2004-300149 A (武田薬品工業株式会社) 2004. 10. 28, 全文、特に、特許請求の範囲、【0107】、【0118】、【0137】 段落 & WO 2004/082665 A1 & EP 1607088 A1 & US 2006/177509 A1	1-21
Y	JP 2003-327533 A (武田薬品工業株式会社) 2003. 11. 19, 全文 & WO 2003/017980 A1 & EP 1420763 A1 & US 2004/248939 A1 & AU 2002329055 A1	1-21

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 09.02.2007	国際調査報告の発送日 20.02.2007
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新 留 素 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	2939
---	--	-----	------

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 請求の範囲の番号
Y	JP 2005-154431 A (武田薬品工業株式会社) 2005. 06. 16, 全文 & WO 2005/044223 A1 & EP 1682087 A1	1-21
Y	JP 2004-521955 A (キュレーターズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・ オブ・ミズーリ) 2004. 07. 22, 全文、特に、特許請求の範囲、【0037】段落、製剤39 & WO 2003/009846 A1 & US 2002/045646 A1 & US 6645988 B2 & EP 1414452 A1 & AU 2002330863 A & BR 200210971 A & KR 2004047771 A & ZA 200400241 A & CN 1551768 A & NO 200400072 A & MX 2004000223 A	1-21
Y	JP 2005-519901 A (ザ・キュレーターズ・オブ・ザ・ユニバーシテ ィ・オブ・ミズーリ) 2005. 07. 07, 全文、特に、特許請求の範囲、【0037】段落、製剤39 & WO 2003/061584 A2 & US 2003/191159 A1 & US 6699885 B2 & EP 1538908 A2 & AU 2003214858 A & BR 200306965 A & NO 200403442 A & KR 2004099265 A & TW 200303220 A & MX 2004006912 A & CN 1735344 A	1-21
Y	JP 62-277322 A (武田薬品工業株式会社) 1987. 12. 02, 全文 & EP 237200 A2 & US 5045321 A & US 5093132 A & US 5246712 A & US 5639478 A & US 6017560 A & US 6123962 A & US 6296875 B1 & US 2002/039598 A1 & US 6380234 B1 & US 2002/137771 A1 & US 6521256 B2 & US 2003/211155 A1 & US 6749864 B2 & US 2004/209919 A1 & JP 3-163018 A & JP 10-36290 A & SG 50619 A1	1-21
Y	JP 2004-155773 A (武田薬品工業株式会社) 2004. 06. 03, 全文 & WO 2004/035052 A1 & AU 2003273000 A1 & EP 1552833 A1 & US 2006/057195 A1	1-21
A	JP 2002-523443 A (アンドルックス ファーマスーティカルズ イ ンコーポレーテッド) 2002. 07. 30, 全文 & WO 2000/12064 A1 & US 6174548 B1 & EP 1107735 A1 & US 6733778 B1 & US 2004/131684 A1 & US 2004/175427 A1 & US 6855336 B2 & AU 9957937 A & CA 2251430 A1 & KR 2001074914 A & NZ 510231 A	1-21

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 請求の範囲の番号
A	JP 2000-281564 A (武田薬品工業株式会社) 2000. 10. 10, 全文 & WO 99/59544 A2 & JP 2000-302681 A & EP 1121103 A2 & US 6328994 B1 & US 2002/142034 A1 & AU 9937316 A & KR 2001042940 A & ZA 200004334 A & CN 1311669 A & KR 2005010070 A	1-21

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

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

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

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

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

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

i) 請求の範囲1-20は、(1)制酸剤、(2)酸に不安定な化合物および塩基性物質を含有してなる速放部、(3)酸に不安定な化合物およびpH非依存性基剤を含有してなる徐放部を組み合わせる放出制御固形製剤に関するものである。

ii) 請求の範囲21は、哺乳動物に経口投与後0.5時間以内に胃内平均pHが4以上に上昇し、1日のpH4以上保持時間が14時間以上である固形製剤に関するものであり、含有成分や製剤の構造は特定されていないものである。

そして、これらの発明群は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。