

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年3月14日(14.03.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/035423 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4184 (2006.01) A61K 47/42 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/067428

(22) 国際出願日: 2012年7月9日(09.07.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2011-196631 2011年9月9日(09.09.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東洋カプセル株式会社 (TOYO CAPSULE Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒4180046 静岡県富士宮市中里東町560番地 Shizuoka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋 雅人 (TAKAHASHI Masato) [JP/JP]; 〒4180046 静岡県富士宮市中里東町560番地 東洋カプセル株式会社内 Shizuoka (JP). 後藤 正浩 (GOTO Masahiro) [JP/JP]; 〒4180046 静岡県富士宮市中里東町560番地 東洋カプセル株式会社内 Shizuoka (JP).

0番地 東洋カプセル株式会社内 Shizuoka (JP). 遠藤 隆浩 (ENDO Takahiro) [JP/JP]; 〒4180046 静岡県富士宮市中里東町560番地 東洋カプセル株式会社内 Shizuoka (JP). 吉野 愛 (YOSHINO Ai) [JP/JP]; 〒4180046 静岡県富士宮市中里東町560番地 東洋カプセル株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 赤岡 迪夫, 外 (AKAOKA Michio et al.); 〒5410047 大阪府大阪市中央区淡路町2丁目1番13号 弘栄ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING CANDESARTAN CILEXETIL

(54) 発明の名称: カンデサルタンシレキセチル含有医薬組成物

[図9]

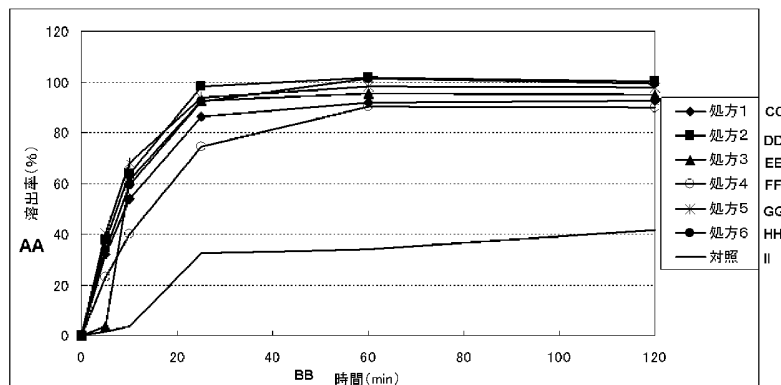


FIG. 9:
AA Elution rate (%)
BB Time (min)
CC Formula 1
DD Formula 2
EE Formula 3
FF Formula 4
GG Formula 5
HH Formula 6
II Control

(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical composition containing candesartan cilexetil, in which the stability and elution rate of the drug are increased compared with those achieved in conventional pharmaceutical compositions. A pharmaceutical composition comprising: a hydrogel of a gelling agent; and candesartan cilexetil which is in a crystalline form and is supported on the hydrogel.

(57) 要約: 薬物の安定性と溶出率が従来可能であったよりも高められたカンデサルタンシレキセチル含有医薬組成物を提供する。ゲル化剤の含水ゲルに結晶状態のカンデサルタンシレキセチルを担持させてなる医薬組成物。



ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ 添付公開書類:

(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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： カンデサルタンシレキセチル含有医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、カンデサルタンシレキセチルを活性成分として含み、活性成分の溶出率と安定性が高められた医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] カンデサルタンシレキセチルは、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）受容体拮抗作用を示す高血圧治療薬である。市販されている製剤は、経口投与用の錠剤であるが、カンデサルタンシレキセチルは水に極めて難溶性である。（溶解度0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満）

[0003] 溶出率を高めるため、実質的に非晶質の形態のこの化合物を含んでいる経口投与用固形製剤が提案されている。特表2010-502698（特許文献1）参照。具体的には、この化合物をポリビニルピロリドン（PVP）、またはこの化合物とPVPと非イオン界面活性剤をエタノールに溶かし、この溶液を結合液として用いて賦形成分を造粒し、錠剤へ圧縮成形することによりなる。この文献では、実質的に非晶質のカンデサルタンシレキセチルの固体分散体を得る目的で化合物とエチレンオキシドとプロピレンオキシドの共重合体（ポロキサマー）またはポリエチレングリコール6000の混合物を溶融し、冷却固化して固体分散体とする実験を行っているが、いずれの場合も分散体中の薬剤は結晶質であったことを報告している。

[0004] カンデサルタンシレキセチルは単独で固体状態では、温度、湿度、光に対して安定であるが、製剤化において安定性が低下することが知られている。特に製造過程に加えられる圧力、摩擦、熱等により結晶の歪みが生じることがあり、経日的な含量低下が加速される。特許第2682353号（特許文献2）は、カンデサルタンシレキセチル（化合物V）を含む錠剤等の固形製剤において、有効成分の経時的分解を抑制する安定剤としてポリエチレングリコール6000を使用することを提案している。しかしながらこの技術は

溶出率の改良については十分に考慮されていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表2010-502698号公報

特許文献2：特許第2682353号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 実質的に非晶質形態のカンデサルタンシレキセチルおよび可溶化剤を含む前述の経口投与用固形製剤は、エタノールのような有機溶媒の使用を含む複雑な工程が必要である上、熱などに対して不安定なこの化合物の製剤化工程および貯蔵時の安定性について十分に考慮されていない。また、カンデサルタンシレキセチルの安定性を改善した前述の固形製剤では、溶出率については十分に考慮されていない。それ故本発明の課題は、これらの欠点が改良されたカンデサルタンシレキセチルの新しい経口投与用製剤、特に溶出率と安定性の両面に関して先行技術によって可能であったよりもさらに高められた製剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明によれば、本発明の医薬組成物はゲル化剤を含む担体にカンデサルタンシレキセチルを結晶状態のまま均一に分散させることにより提供される。ゲル化剤を含む担体には薬物の溶出速度および／または製剤の粘度調節および／または薬物の安定化等の機能を兼ね備えることができる補助剤（アジュバント）を含むことができる。

[0008] 従って本発明との医薬組成物は、医薬分野で使用されるゲル化剤の含水ゲルに結晶状態のカンデサルタンシレキセチルを担持させてなる医薬組成物である。

[0009] 本発明の医薬組成物は、常法の製剤化技術により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口ゼリー剤等の固形製剤とすることができる。特に、粒子状製

剤、カプセル剤、多層カプセル剤とすることが望ましい。粒子状剤とは、医薬組成物を医薬組成物と相溶性のない冷却媒体に滴下し、固化することにより製した固形剤である。カプセル剤とは、医薬組成物をカプセルに充てん又はカプセル皮膜で被包成形する方法や、医薬組成物をカプセル皮膜として用いる方法により製した固形剤である。多層カプセル剤とは、医薬組成物を少なくとも三重以上の順次増大する同心円状の多重ノズルを用い、最外層より滴下される溶液と相溶性のない冷却媒体に滴下し、固化することによって製した固形剤である。

[0010] カンデサルタンシレキセチルを均一に分散させた医薬組成物を粒子状剤若しくはカプセル剤、多層カプセル剤とした場合、製造工程中に圧力、摩擦、熱等の負荷がかからないため、製造工程においても安定性が保たれた剤を提供することが可能である。また、本発明の医薬組成物はカンデサルタンシレキセチルを均一に分散させているため、含量均一性が高い剤を提供することができる。さらに、本発明の医薬組成物を用いて調製した固形剤は、カンデサルタンシレキセチルを均一に分散させる工程と製剤化工程のみからなり、極めて簡単な製造工程で剤を提供することができる。

[0011] 本発明の医薬組成物は血圧降下剤もしくは高脂血症用剤に分類される配合成分を配合することが可能である。配合成分はカンデサルタンシレキセチルを含む医薬組成物中に含有することができる。また、カンデサルタンシレキセチルと一緒に配合すると安定性が低下する場合や、配合成分が液体・半固形成分である場合など、一緒に配合することが難しい場合は、カプセル剤若しくは多層カプセル剤などとし、カンデサルタンシレキセチルと配合成分とを同一の剤中に別々に配合することもできる。これにより安定性に優れた配合剤を提供することが可能となる。

発明の効果

[0012] 本発明により、カンデサルタンシレキセチル原体よりも高い溶出率が得られる。これは、ゲル化剤を含む担体にカンデサルタンシレキセチルを均一に分散させることにより、カンデサルタンシレキセチルの濡れ性を大幅に改善

させたためである。また、カンデサルタンシレキセチルを均一に分散させたことにより、溶出のバラツキが軽減され、安定した溶出率を有する。

[0013] カンデサルタンシレキセチルは熱や圧力、摩擦等に起因する結晶の歪みにより不安定化することが知られているが、カンデサルタンシレキセチルをゲル化剤を含む担体に結晶状態のまま均一に分散させることにより製剤中での安定性が確保され、貯蔵安定性も確保される。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]医薬組成物を医薬組成物と相溶性のない冷却媒体に滴下し、固化することによって製した粒子状製剤の例。

[図2]医薬組成物をカプセル内容物としたカプセル製剤の例。

[図3]医薬組成物をカプセル皮膜としたカプセル製剤の例。

[図4]医薬組成物を少なくとも三重以上の順次増大する同心円状の多重ノズルを用い、最外層より滴下される溶液と相溶性のない冷却媒体に滴下し、固化することによって製した多層カプセル製剤の例。

[図5]医薬組成物と配合成分を含む配合製剤の例。

[図6]試験例2においてテストした検体1～検体6の組成物の溶出率を測定したグラフ。

[図7]試験例2においてテストした検体7～検体12の組成物の溶出率を測定したグラフ。

[図8]試験例2においてテストした検体13～検体18の組成物の溶出率を測定したグラフ。

[図9]試験例3においてテストした処方1～処方6の組成物の溶出率を対照（カンデサルタンシレキセチル原体）の溶出率と比較したグラフ。

[図10]試験例3においてテストした処方7～処方11の組成物の溶出率を対照（カンデサルタンシレキセチル原体）の溶出率と比較したグラフ。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の医薬組成物の製造は、使用するゲル化剤の含水ゾルをあらかじめ調製し、これに結晶状態のカンデサルタンシレキセチルを担持させる工程か

ら出発するのが便利である。その際グリセリンのような可塑剤を含む各種添加剤もゲル化剤と共に水に溶解し、添加剤を含んでいる含水ゾルを調製し、これにカンデサルタンシレキセチルを均一に分散させる。カンデサルタンシレキセチルを担持させた含水ゾルはその後粒子状製剤、カプセル製剤、多層カプセル製剤、カプセル皮膜などの経口投与製剤に加工することができる。

[0016] ゲル化剤は液体をゲル化して固化する化学物質である。医薬分野で用いられるものが選ばれるが、具体的には寒天、カラギーナン、アルギン酸塩、ペクチン、セルロース、ゼラチン、マンナン、グルコマンナン、アラビアガム、トラガントガム、タマリンドガム、修飾デンプン系高分子、デキストリン、大豆タンパク質、コラーゲン、卵白アルブミン、カゼイン、フィブリン、エラスチン、ケラチン、キトサン、カードラン、ジェランガム、キサンタンガム、ヒアルロン酸などが挙げられる。好ましくはゼラチンである。

[0017] ゲル化剤を含む担体には上記ゲル化剤を単独で使用するほか、それらの混合物を使用することができる。ゲル化剤を含む担体には可塑剤や防腐剤などを使用することができる。

[0018] ゲル化剤は、カンデサルタンシレキセチル1重量部に対して0.01～10000重量部、好ましくは0.1～1000重量部、より好ましくは1～100重量部である。

[0019] カンデサルタンシレキセチルは結晶状態のままゲル化剤を含む担体に均一に分散させる。このとき、カンデサルタンシレキセチルを均一に分散させるため、予めゲル化剤は可塑剤や防腐剤などと共に加温、溶解、混合しておくことが好ましい。

[0020] カンデサルタンシレキセチルを担体に分散させるため、担体に対して任意の比率で分散することが可能である。

[0021] 本発明の組成物には可塑性、防腐剤以外の補助添加剤を用いることができる。補助添加剤は、薬物溶出率の制御、粘度の調節、薬物の安定化などの機能を兼ね備えることができる。使用可能な補助添加剤の例は以下のものを含む。

[0022] ショ糖脂肪酸エステル、ポリビニルピロリドン、クロスポビドン、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、メチルセルロースなど。ショ糖脂肪酸エステルとしては、たとえばDKエステル（SS、F-160、F-140、F-110、F-90、F-70、F-50、F-20W、F-10）（第一工業製薬製）などが挙げられる。ポリビニルピロリドンとしては、たとえばコリドンK25、コリドンK30、コリドンK90（BASFジャパン製）などが挙げられる。クロスポビドンとしては、たとえばコリドンCL-M（BASFジャパン製）などが挙げられる。結晶セルロースとしては、たとえばセオラス（三栄源エフ・エフ・アイ製）などが挙げられる。ポリエチレングリコールとしては、マクロゴール200、マクロゴール300、マクロゴール400、マクロゴール600、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール1540、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000、マクロゴール35000（三洋化成工業製）などが挙げられる。酸化チタンとしては、たとえば酸化チタン（堺化学工業製）、酸化チタンA-HR（フロイント産業製）などが挙げられる。軽質無水ケイ酸としては、たとえばアドソリダー-101（フロイント産業製）などが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムとしては、たとえばステアリン酸マグネシウム（三栄源エフ・エフ・アイ製、日本油脂製）などが挙げられる。ヒドロキシプロピルセルロースとしては、たとえばTC-5（三栄源エフ・エフ・アイ製）などが挙げられる。メチルセルロースとしては、たとえばMETOLOSE SM（信越化学工業）などが挙げられる。

[0023] 添加する場合、補助添加剤は、カンデサルタンシレキセチル1重量部に対して0.1～100重量部、好ましくは20重量部まで添加することができる。

[0024] 含水ゲルに結晶状態のカンデサルタンシレキセチルを担持させてなる本発明の医薬組成物（以下単に「本発明の医薬組成物」という。）は、常法の製剤化技術により、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口ゼリー剤等の固形製剤となることができる。

- [0025] 本発明の医薬組成物を医薬組成物と相溶性のない冷却媒体に滴下し、固化することにより粒子状製剤とすることも可能である。この方法により、粒単位の質量が極めて均一な製剤とすることができる。製剤の具体例を図1に示す。
- [0026] 本発明の医薬組成物をカプセル内容物若しくはカプセル皮膜とすることによりカプセル製剤とすることもできる。カプセル製剤は、常法の軟カプセル剤又は硬カプセル剤の製造方法により製造することができる。軟カプセル剤は、シームレス方式、平板方式、ロータリーダイ方式のいずれかにより製造することができる。また硬カプセル剤は、顆粒、液体、ペースト状のカプセル内容物を充てんする手法により製造することができる。製剤の具体例を図2、図3に示す。
- [0027] 本発明の医薬組成物を少なくとも三重以上の順次増大する同心円状の多重ノズルを用い、最外層より滴下される溶液と相溶性のない冷却媒体に滴下し、固化することにより多層カプセル製剤とすることも可能である。多層カプセル製剤は、多重ノズルの各ノズルから滴下されて形成された層により構成され、中心から第1層、第2層、第3層、（以降同様）とあらわされる。本発明の医薬組成物を含む多層カプセル製剤は、医薬組成物を多重ノズルのいずれかのノズルより滴下し形成される。また、この時いずれかのノズルより配合成分を滴下することにより配合製剤とすることもできる。製剤の具体例を図4に示す。
- [0028] 例えばゲル化剤がゼラチンの場合、熱水には良く溶け、35℃以下でゲル化する。従って薬物を均一に分散させるためにはゼラチン溶液のゲル化前に添加する必要がある。また薬物を担持させたゲルの粒子状製剤を望む場合には、薬物を分散させた熱いゼラチン溶液を植物油や中鎖脂肪酸トリグリセリドのような冷たい疎水性液体中へ液滴として滴下し、ゲル化させて製造することができる。ゼラチンを溶かすための熱水の量は必要最低限であることが望ましいが、一般に可塑剤として添加されるグリセリンと合計してゼラチン重量と同量～5倍が適当である。

[0029] 薬物を担持させたカプセル皮膜の場合も同じであるが、薬物の担持させたゲルよりなる粒子製剤は、スティッキングや微生物増殖等の防止のため、乾燥してゲルの水分を減らす必要がある。乾燥の方法は任意であるが、40℃以上の高温は避けた方がよい。可塑剤を含む場合、原料の乾燥ゼラチンの水分9～12%と同程度まで乾燥しても脆くなることはない。ゲルの乾燥の程度を測定する簡便な方法として、ゲルの水分活性を測定する方法がある。「水分活性」は、試料を入れた密閉容器内の平衡相対湿度の1/100と考えることができ、微生物が増殖に利用できる食品中の自由水の量を示す数値として利用されており、そのための測定器具が市販されている。本発明の場合、粒状製剤またはカプセル皮膜の乾燥の程度は水分活性が0.8を下廻れば十分である。

[0030] 本発明の医薬組成物は、血圧降下剤もしくは高脂血症用剤に分類される1種又は2種以上の配合成分をも配合することができる。

血圧降下剤には、例えば、アムロジピンベシル酸塩、アゼルニジピン、アラニジピン、エホニジピン塩酸塩、シルニジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、塩酸バルニジピン、フェロジピン、ベニジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、アゼルニジピン、ジルチアゼム塩酸塩、ベニジピン塩酸塩などのカルシウム拮抗作用を有する化合物や、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、メチ克蘭、インダパミド、クロルタリドン、メフルシド、フロセミド、ピレタニド、ブメタニド、スピロノラクトン、トリウムテレン、カンレノ酸カリウムなどの利尿作用を有する化合物、カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩、アラセプリル、デラプリル塩酸塩、シラザプリル、リシノプリル、ベナゼプリル塩酸塩、イミダプリル塩酸塩、テモカプリル塩酸塩、キナプリル塩酸塩、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミンなどのアンジオテンシン転換酵素阻害作用を有する化合物や、プロプラノロール塩酸塩、ナドロール、ピンドロール、ニプラジロール、チリソロール塩酸塩、インデノロール塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、ピンドロール、

塩酸ブニトロロール、硫酸ペンブトロール、ボピンドロールマロン酸塩、アテノロール、ビソプロロールフマル酸塩、ベタキソロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、塩酸ベバントロール、アセブトロール塩酸塩、セリプロロール塩酸塩などの β 受容体遮断作用を有する化合物などが挙げられる。

高脂血症用剤には、例えば、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、などのスタチン系化合物、コレスチミラン、コレスチミドなどの陰イオン交換樹脂、クロフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、などのフィブラート系化合物、ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセリトロール、などのニコチン酸誘導体、コレステロール吸収阻害薬のエゼチミブ、プロブコール、イコサペント酸エチルなどが挙げられる。

[0031] 配合成分はカンデサルタンシレキセチルを含む医薬組成物に配合することも可能であり、また、カンデサルタンシレキセチルと一緒に配合すると安定性が低下する場合や、配合成分が液体・半固形成分である場合など、一緒に配合することが難しい場合は、カプセル製剤又は多層カプセル製剤などとしカンデサルタンシレキセチルと配合成分とを別々に配合することもできる。製剤の具体例を図5に示す。

[0032] 現在国内では、1錠あたりのカンデサルタンシレキセチル含有量が2、4、8、12mgの4規格の製剤が販売されている。しかしながら、同一製剤に対して複数の規格が存在する場合、投与の際に製剤の取り違いが起こりやすく薬物の過少投与または過量投与の危険がある。このような危険を回避するため、医薬組成物の薬物濃度を一定とした1種類の製剤のみを用意し、製剤の個数によって各規格に対応することが好ましい。

[0033] また、本発明の医薬組成物を用いて調製した固形製剤を1回投与量ごと分包包装することも可能である。カンデサルタンシレキセチルは2mg～12mgの間で細かい投与量の調節が行われているため、患者の1回投与量を分包化した製剤を提供することは服用量の間違いの防止や、服用しやすさの観

点からも利点となる。包装形態については特に限定されないが、服用しやすさを考慮した包装形態が望ましく、スティック形状などが好ましい。

[0034] 以下に試験例および実施例により、本発明を例証する。これらにおいて、特記しない限り、部および％は重量基準による。

[0035] 試験例 1

最初に各種補助添加剤中のカンデサルタンシレキセチル（以下単に「薬物」という。）の貯蔵安定性を調べるため、以下の苛酷安定性試験を行った。

薬物 30 mg と、各種添加成分 0.9 g とをそれぞれ透明ガラス容器に秤取りし、約 80℃ で 30 分間加温し、薬物がこれらの成分に溶解するか否かを目視により観察した。次に液体をガラス瓶に移して密栓し、温度 50℃ 湿度 75% RH の環境で 2 週間保管し、保管後の薬物含量を HPLC により定量し、残存率を算出した。結果を表 1 に示す。

[0036] [表1]

添加剤の種類	溶解性	残存率 (%)
ポリエチレングリコール 4000	不溶	98%
ポリエチレングリコール 6000	不溶	96%
プロピレングリコール	不溶	94%
濃グリセリン	不溶	97%
シヨ糖脂肪酸エステル (SS)	不溶	96%
シヨ糖脂肪酸エステル (F-160)	不溶	100%
シヨ糖脂肪酸エステル (F-140)	不溶	95%
シヨ糖脂肪酸エステル (F-110)	不溶	87%
シヨ糖脂肪酸エステル (F-90)	不溶	97%
シヨ糖脂肪酸エステル (F-70)	不溶	99%
シヨ糖脂肪酸エステル (F-50)	不溶	99%
シヨ糖脂肪酸エステル (F-20W)	不溶	95%
シヨ糖脂肪酸エステル (F-10)	不溶	56%
ゼラチン水溶液 (30%)	不溶	99%
D-ソルビトール	不溶	98%
コリドン K30	不溶	99%
コリドン K90	不溶	99%
コリドン CL-M	不溶	98%

[0037] 試験例 2

次に補助添加剤による薬物の溶出性を確認するため、倍散末による溶出試験を行った。薬物 50 mg に対し、表 2 に示す各種補助添加剤 0.95 g を均一になるよう混合し検体 1～検体 18 とした。薬物 2 mg に対応する量の各検体を取り、硬カプセルに充てんし、溶出試験を行った。溶出試験は日本薬局方・一般試験法・溶出試験法のパドル法により試験を行い、試験液には 1.0% ポリソルベート 20 溶液、900 mL を用い、回転数は 50 回転／分とした。なお、シンカーを用いた。規定の時間に 20 mL をサンプリングし、薬物含量を HPLC により測定した。結果を図 6、図 7、図 8 に示す。

[0038] [表2]

	補助添加剤の種類
検体 1	シヨ糖脂肪酸エステル (SS)
検体 2	シヨ糖脂肪酸エステル (F-160)
検体 3	シヨ糖脂肪酸エステル (F-140)
検体 4	シヨ糖脂肪酸エステル (F-110)
検体 5	シヨ糖脂肪酸エステル (F-90)
検体 6	シヨ糖脂肪酸エステル (F-70)
検体 7	シヨ糖脂肪酸エステル (F-50)
検体 8	シヨ糖脂肪酸エステル (F-20W)
検体 9	シヨ糖脂肪酸エステル (F-10)
検体 10	ポリエチレングリコール 6000
検体 11	コリドン K30
検体 12	コリドン K90
検体 13	コリドン CL-M
検体 14	軽質無水ケイ酸
検体 15	結晶セルロース
検体 16	酸化チタン
検体 17	低置換 HPC
検体 18	ヒプロメロース

[0039] 以上の結果から、各種補助添加剤により薬物の溶解性の制御が可能であることが確かめられた。

[0040] 試験例 3

試験例 2 により溶出性の向上が見られた検体につき、薬物の溶出性に与える影響を観察するため、表 3 に示す処方 1 ～ 11 について、粒子状製剤を調製し薬物の溶出性に与える影響を観察した。

薬物を除く成分に適量の水を加えて混合し、約 70℃ で加温してゼラチンを溶解させた。溶解後薬物を加え、均一になるよう分散させ、医薬組成物とした。医薬組成物をこの場合は中鎖脂肪酸トリグリセリドである相溶性のない冷却媒体に滴下し、固化させて得た粒子を水分活性 0.3 になるまで乾燥し、含水ゲルの形の粒子状製剤を調製した。溶出試験は日本薬局方・一般試験法・溶出試験法のパドル法により試験を行い、試験液には 1.0% ポリソルベート 20 溶液、900mL を用い、回転数は 50 回転/分とした。各粒子状製剤につき薬物 2mg に相当する量を取り試験を行った。なお、対照については採取量の都合上 10mg で試験を行った。規定の時間に 20mL をサンプリングし、薬物含量を HPLC により測定した。それぞれの結果については、有効成分量に対する溶出率に換算し溶出性を比較した。

[0041] [表3]

	対照	処方1	処方2	処方3	処方4	処方5	処方6	処方7	処方8	処方9	処方10	処方11
カンデサルタンシレキセチル	10mg	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg	2mg
ゼラチン	—	80mg	80mg	80mg	80mg	80mg	80mg	80mg	80mg	80mg	80mg	80mg
濃グリセリン	—	24mg	24mg	24mg	24mg	24mg	24mg	24mg	24mg	24mg	24mg	24mg
ショ糖脂肪酸エステル(F-160)	—	—	40mg	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ショ糖脂肪酸エステル(F-140)	—	—	—	40mg	—	—	—	—	—	—	—	—
ショ糖脂肪酸エステル(F-110)	—	—	—	—	40mg	—	—	—	—	—	—	—
ショ糖脂肪酸エステル(F-90)	—	—	—	—	—	40mg	—	—	—	—	—	—
ショ糖脂肪酸エステル(F-70)	—	—	—	—	—	—	40mg	—	—	—	—	—
ショ糖脂肪酸エステル(F-50)	—	—	—	—	—	—	—	40mg	—	—	—	—
ポリエチレングリコール6000	—	—	—	—	—	—	—	—	40mg	—	—	—
ポリビニルピロリドンK30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40mg	—	—
ポリビニルピロリドンCL-M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40mg	—
ヒプロメース	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40mg

[0042] 結果を図 9、図 10 に示す。処方例 1 ～ 処方例 11 は対照と比べて、溶出率曲線の AUC において少なくとも 2 倍に増加した。

[0043] 試験例 4

試験例 3 で調製した粒子状製剤の貯蔵安定性を調べるため、以下の苛酷安定性試験を行った。

粒子状製剤をガラス瓶に入れて密栓し、温度 50℃湿度 75%RH の環境で保管し、2 週間、4 週間後に取り出し薬物含量を HPLC により定量し、残存率を算出した。結果を表 4 に示す。

[0044] [表4]

	保存期間 (50℃75%)	残存率(%)
処方1	試験開始時	100
	保存2週間	99
	保存4週間	98
処方2	試験開始時	100
	保存2週間	95
	保存4週間	91
処方3	試験開始時	100
	保存2週間	95
	保存4週間	95
処方4	試験開始時	100
	保存2週間	96
	保存4週間	88
処方5	試験開始時	100
	保存2週間	91
	保存4週間	85
処方6	試験開始時	100
	保存2週間	95
	保存4週間	88
処方7	試験開始時	100
	保存2週間	101
	保存4週間	62
処方8	試験開始時	100
	保存2週間	97
	保存4週間	98
処方9	試験開始時	100
	保存2週間	100
	保存4週間	99
処方10	試験開始時	100
	保存2週間	100
	保存4週間	101
処方11	試験開始時	100
	保存2週間	100
	保存4週間	101

実施例

[0045] 以下に限定の意図しない実施例により本発明を説明する。なお処方例中の

各種成分の数値は重量部を意味する。

[0046] 〔処方例 1〕

粒子状製剤

薬物を除く下記の成分を混合し、約 70℃で加温してゼラチンを溶解させた。溶解後薬物を加え、均一に分散させ、医薬組成物とした。

医薬組成物を相溶性のない冷却媒体（例えば、中鎖脂肪酸トリグリセリド）に滴下し、水分活性が0.3となるよう乾燥して粒子状製剤を製造した。この時、1粒当たりの薬物含量が例えば0.125～1mgになるように製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
ゼラチン	47
濃グリセリン	14
水	138

[0047] 〔処方例 2〕

粒子状製剤

処方例 1 に準じ粒子状製剤を製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
ゼラチン	40
濃グリセリン	12
ポリエチレングリコール 6000	20
水	127

[0048] 〔処方例 3〕

粒子状製剤

処方例 1 に準じ粒子状製剤を製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
ゼラチン	4 0
濃グリセリン	1 2
ポリビニルピロリドンK 3 0	1 0
水	1 3 7

[0049] [処方例4]

粒子状製剤

処方例1に準じ粒子状製剤を製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
ゼラチン	4 0
濃グリセリン	1 2
ポリビニルピロリドンCL-M	1 0
水	1 3 7

[0050] [処方例5]

粒子状製剤

処方例1に準じ粒子状製剤を製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
ゼラチン	4 0
濃グリセリン	1 2
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0
水	1 3 7

[0051] [処方例6]

粒子状製剤（配合剤）

薬物及び配合成分を除く下記の成分を混合し、約70℃で加温してゼラチンを溶解させた。溶解後薬物及び配合成分を加え、均一に分散させることによ

り医薬組成物とした。

医薬組成物を相溶性のない冷却媒体（例えば、中鎖脂肪酸トリグリセリド）に滴下し、水分活性が0.3となるよう乾燥して粒子状製剤を製造した。この時、1粒当たりの薬物含量が例えば0.125～1mgになるように製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
マニジピン塩酸塩（配合成分）	1
ゼラチン	47
濃グリセリン	14
水	137

[0052] [処方例7]

粒子状製剤（配合剤）

処方例6に準じ粒子状製剤を製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
ヒドロクロチアジド（配合成分）	1.5
ゼラチン	47
濃グリセリン	14
水	137

[0053] [処方例8]

粒子状製剤（配合剤）

処方例6に準じ粒子状製剤を製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
アムロジピンベシル酸塩（配合成分）	0.3
ゼラチン	47
濃グリセリン	14
水	138

[0054] [処方例 9]

粒子状製剤（配合剤）

処方例 6 に準じ粒子状製剤を製造した。

カンデサルタンシレキセチル	1
フェノフィブラート（配合成分）	1 4
ゼラチン	4 7
濃グリセリン	1 4
ポリビニルピロリドン K 3 0	1 0
水	1 1 4

[0055] [処方例 1 0]

カプセル製剤

薬物を除くカプセル内容物成分を混合し、約 7 0℃で加温して溶解させた。

溶解後薬物を加え、均一に分散させることにより医薬組成物を製造した。

医薬組成物を常法の軟カプセル剤の製造方法によりカプセル皮膜に充てんしカプセル製剤を製造した。この時 1 カプセル当たりの薬物含量が例えば 2 m g になるような分量で充てんした。また、カプセル製剤は水分活性が 0.5 となるよう乾燥した。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	4 0
	濃グリセリン	8
	水	1 5 1

[0056] [処方例 1 1]

カプセル製剤

処方例 1 0 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	4 0
	濃グリセリン	8
	ポリビニルピロリドン K-30	1 0
	水	1 4 1

[0057] [処方例 1 2]

カプセル製剤

処方例 1 0 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	ヒドロキシプロピルスターチ	3 2
	カラギーナン	1 0
	濃グリセリン	2 5
	リン酸水素ナトリウム	2 . 3
	水	1 3 0

[0058] [処方例 1 3]

カプセル製剤

処方例 1 0 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	デキストリン	2 7
	寒天	2
	カラギーナン	3
	濃グリセリン	6
	リン酸水素ナトリウム	2 . 3
	水	1 0 9

[0059] [処方例 1 4]

カプセル製剤 (配合剤)

薬物及び配合成分を除くカプセル内容物成分を混合し、約 70℃で加温して溶解させた。溶解後薬物及び配合成分を加え、医薬組成物を製造した。医薬組成物を常法の軟カプセル剤の製造方法によりカプセル皮膜に充てんしカプセル製剤を製造した。この時 1 カプセル当たりの薬物含量が例えば 2 mg になるような分量で充てんした。また、カプセル製剤は水分活性が 0.5 となるよう乾燥した。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	マニジピン塩酸塩（配合成分）	1
	ゼラチン	40
	濃グリセリン	8
	水	150

[0060] [処方例 15]

カプセル製剤（配合剤）

処方例 14 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	ヒドロクロロチアジド（配合成分）	1.5
	ゼラチン	40
	濃グリセリン	8
	水	150

[0061] [処方例 16]

カプセル製剤（配合剤）

処方例 14 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	アムロジピンベシル酸塩（配合成分）	0.3
	ゼラチン	40
	濃グリセリン	8
	水	150

[0062] [処方例 17]

カプセル製剤

薬物を除くカプセル内容物成分を混合し、約 70℃で加温して溶解させた。

溶解後薬物を加え、均一に分散させることにより医薬組成物を製造した。

医薬組成物を常法の硬カプセル剤の製造方法により 1 カプセル当たりの薬物含量が例えば 2 mg になるような分量で硬カプセルに充てんしカプセル製剤とした。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	40
	濃グリセリン	8
	水	72

[0063] [処方例 18]

カプセル製剤

処方例 17 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	40
	濃グリセリン	8
	ポリビニルピロリドン K-30	10
	水	72

[0064] [処方例 19]

カプセル製剤

薬物を除くカプセル内容物成分を混合し、約 70℃で加温して溶解させた。

溶解後薬物を加え、均一に分散させたものを顆粒状とし、水分活性が 0.3 となるよう乾燥させることにより医薬組成物を製造した。

医薬組成物を常法の硬カプセル剤の製造方法により 1 カプセル当たりの薬物

含量が例えば 2 m g になるような分量で硬カプセルに充てんした。

カプセル内容物	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	4 0
	濃グリセリン	8
	水	7 2

[0065] [処方例 2 0]

カプセル製剤

薬物を除くカプセル皮膜成分を混合し、約 7 0 °C で加温して溶解させた。溶解後薬物を加え、均一に分散させることにより医薬組成物を製造した。

常法の軟カプセル剤の製造方法によりカプセル皮膜（医薬組成物）にカプセル内容物を充てんしカプセル製剤を製造した。この時 1 カプセル当たりの薬物含量が例えば 2 m g になるように製造した。また、カプセル製剤は水分活性が 0.5 となるよう乾燥した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	1
	ヒドロキシプロピルスターチ	3 2
	カラギーナン	1 0
	濃グリセリン	2 5
	リン酸水素ナトリウム	2. 3
	水	6 0
カプセル内容物	d - α - トコフェロール	2 5
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	2 5

[0066] [処方例 2 1]

カプセル製剤

処方例 2 0 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	4 5
	濃グリセリン	1 3
	パラオキシ安息香酸エチル	0. 1
	パラオキシ安息香酸プロピル	0. 1
	水	4 5
カプセル内容物	d- α -トコフェロール	2 5
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	2 5

[0067] [処方例 2 2]

カプセル製剤

処方例 2 0 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	4 5
	濃グリセリン	1 3
	ポリエチレングリコール 6 0 0 0	1 0
	パラオキシ安息香酸エチル	0. 1
	パラオキシ安息香酸プロピル	0. 1
	水	4 5
カプセル内容物	d- α -トコフェロール	2 5
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	2 5

[0068] [処方例 2 3]

カプセル製剤 (配合剤)

処方例 2 0 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	5.7
	コハク化ゼラチン	1.5
	濃グリセリン	1.7
	パラオキシ安息香酸エチル	0.1
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.1
	水	5.7
カプセル内容物	イコサペント酸エチル（配合成分）	150

[0069] [処方例 24]

カプセル製剤（配合剤）

処方例 20 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	4.8
	濃グリセリン	1.1
	パラオキシ安息香酸エチル	0.07
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.07
	水	4.8
	ニコチン酸トコフェロール（配合成分）	50
カプセル内容物	中鎖脂肪酸トリグリセリド	50

[0070] [処方例 25]

カプセル製剤（配合剤）

処方例 20 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	1
	ゼラチン	4.8
	濃グリセリン	1.1
	パラオキシ安息香酸エチル	0.07
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.07
	水	4.8
カプセル内容物	アドルバスタチンカルシウム水和物 (配合成分)	0.9
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	9.0
	ミツロウ	2.7
	グリセリン脂肪酸エステル	2.7

[0071] [処方例 26]

カプセル製剤

薬物を除くカプセル皮膜成分を混合し、約 70℃で加温してゼラチンを溶解させた。溶解後薬物を加え、均一に分散させることにより医薬組成物を製造した。

中心ノズルからカプセル内容物、外側ノズルから医薬組成物を同時に滴下し、常法のシームレスカプセルの製造方法に従ってカプセル製剤を製造した。この時、カプセル製剤は水分活性が0.5となるよう乾燥した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	0.5
	ゼラチン	1.3
	濃グリセリン	4
	水	1.3
カプセル内容物	中鎖脂肪酸トリグリセリド	1.0

[0072] [処方例 27]

カプセル製剤

処方例 26 に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	0.5
	ゼラチン	11.4
	濃グリセリン	3.2
	ポリビニルピロリドンK30	2.4
	水	11.4
カプセル内容物	中鎖脂肪酸トリグリセリド	10

[0073] [処方例28]

カプセル製剤（配合剤）

処方例26に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	0.5
	ゼラチン	11.4
	濃グリセリン	3.2
	ポリビニルピロリドンK30	2.4
	水	11.4
カプセル内容物	アドルバスタチンカルシウム水和物 （配合成分）	0.4
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	10

[0074] [処方例29]

カプセル製剤（配合剤）

処方例26に準じカプセル製剤を製造した。

カプセル皮膜	カンデサルタンシレキセチル	0.5
	ゼラチン	11.4
	濃グリセリン	3.2
	ポリビニルピロリドンK30	2.4
	水	11.4
カプセル内容物	プラバスタチンナトリウム（配合成分）	0.4
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	10

[0075] [処方例 30]

多層カプセル製剤

薬物を除く第3層成分を混合し、約70℃で加温してゼラチンを溶解させた。溶解後薬物を加え、均一に分散させることにより医薬組成物を製造した。中心から第1層、第2層、第3層（医薬組成物）を同時に滴下し、常法のシームレスカプセルの製造方法に従って多層カプセル製剤を製造した。この時、多層カプセル製剤は水分活性が0.3となるよう乾燥した。

第3層	カンデサルタンシレキセチル	0.5
	ゼラチン	13
	濃グリセリン	4
	水	46
第2層	ショ糖脂肪酸エステル	32
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	8
第1層	ニフェジピン（配合成分）	1
	マクロゴール400	40

[0076] 1製剤当り有効成分0.125mg～1mgを含むよう調製した処方例1～9及び処方例26～30の製剤は、表5に示す1回投与量に対応した個数に計数し、分包包装する。包装形態は例えばスティック形状の分包に包装する。

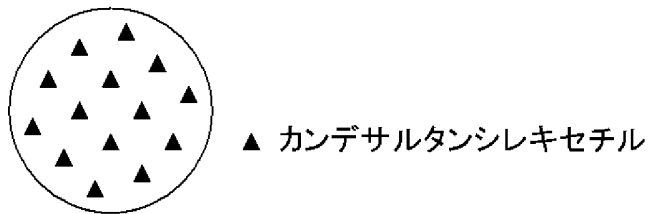
[0077] [表5]

1回 投与量	1包装あたりの製剤の数			
	カンデサルタン シレキセチル 含有量：1mg ／粒	カンデサルタン シレキセチル 含有量：0.5mg ／粒	カンデサルタン シレキセチル 含有量：0.25mg ／粒	カンデサルタン シレキセチル含 有量：0.125mg ／粒
2mg	2粒	4粒	8粒	16粒
4mg	4粒	8粒	16粒	32粒
8mg	8粒	16粒	32粒	64粒
12mg	12粒	24粒	48粒	96粒

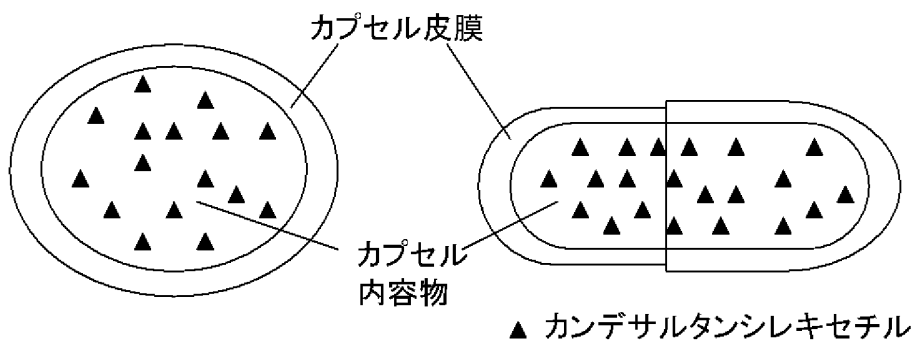
請求の範囲

- [請求項1] ゲル化剤の含水ゲルに結晶状態のカンデサルタンシレキセチルを担持させてなる医薬組成物。
- [請求項2] ゲル化剤は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、カラギーナン、デキストリン、寒天、またはそれらの混合物から選ばれる請求項1の医薬組成物。
- [請求項3] 含水ゲルが可塑剤を含んでいる請求項1または2の医薬組成物。
- [請求項4] ゲル化剤がゼラチンであり、可塑剤がグリセリンおよび／またはD-ソルビトールである請求項3の医薬組成物。
- [請求項5] カンデサルタンシレキセチルを担持させた含水ゲルは、含水ゲル中のカンデサルタンシレキセチルの貯蔵安定性および／または溶出性を向上させるための補助添加剤をさらに含んでいる請求項1ないし4のいずれかの医薬組成物。
- [請求項6] 補助添加剤は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールまたはヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる請求項5の医薬組成物。
- [請求項7] 粒子状製剤、カプセル製剤の内容物もしくはカプセル皮膜、または多層カプセル製剤の最外層の形にある請求項1ないし6のいずれかの医薬組成物。
- [請求項8] 血圧降下剤または高脂血症用剤が請求項7の医薬組成物と同じ製剤に含まれている固形製剤。
- [請求項9] 請求項7の医薬組成物または請求項8の固形製剤が投与量ごとに分包包装されてなる医薬品。

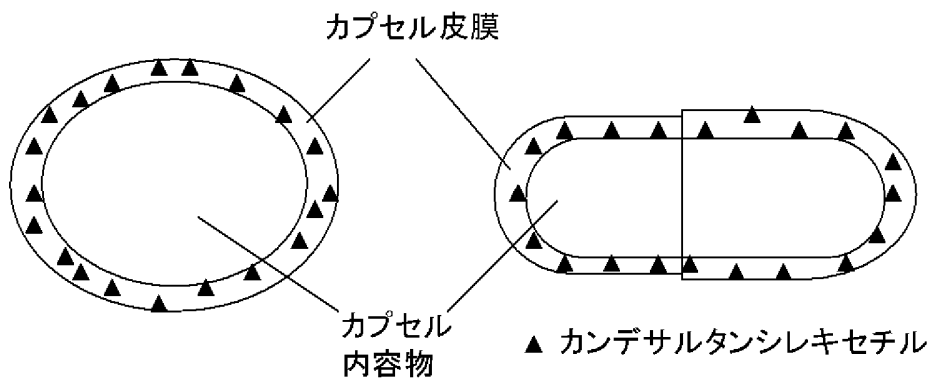
[図1]



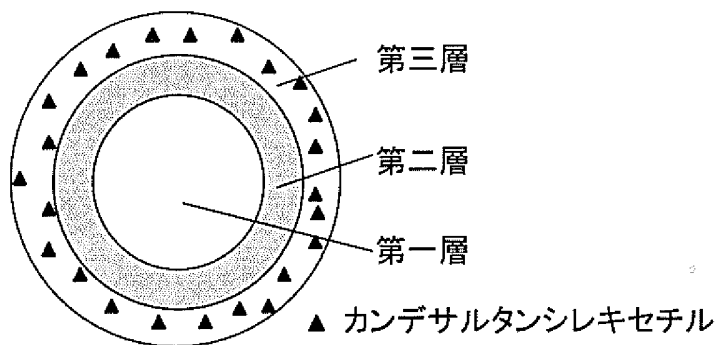
[図2]



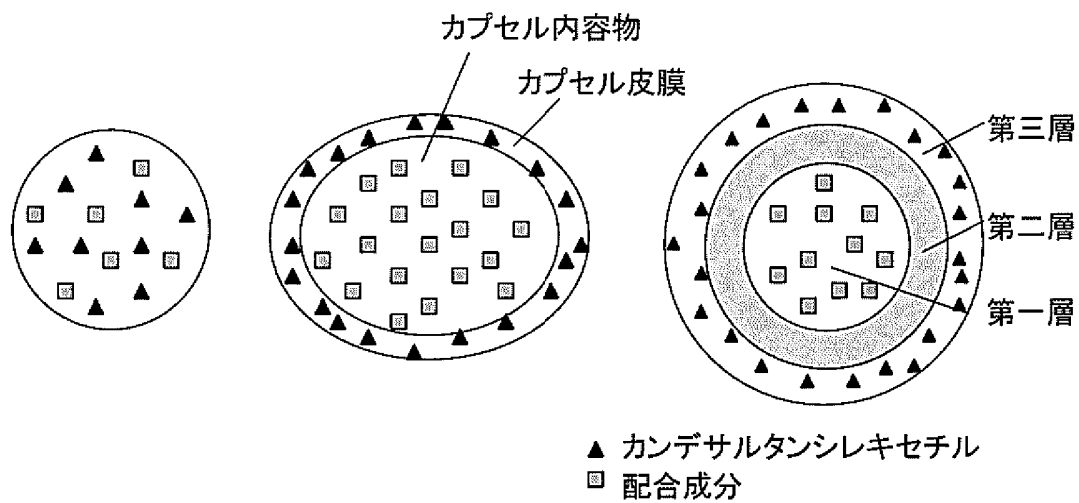
[図3]



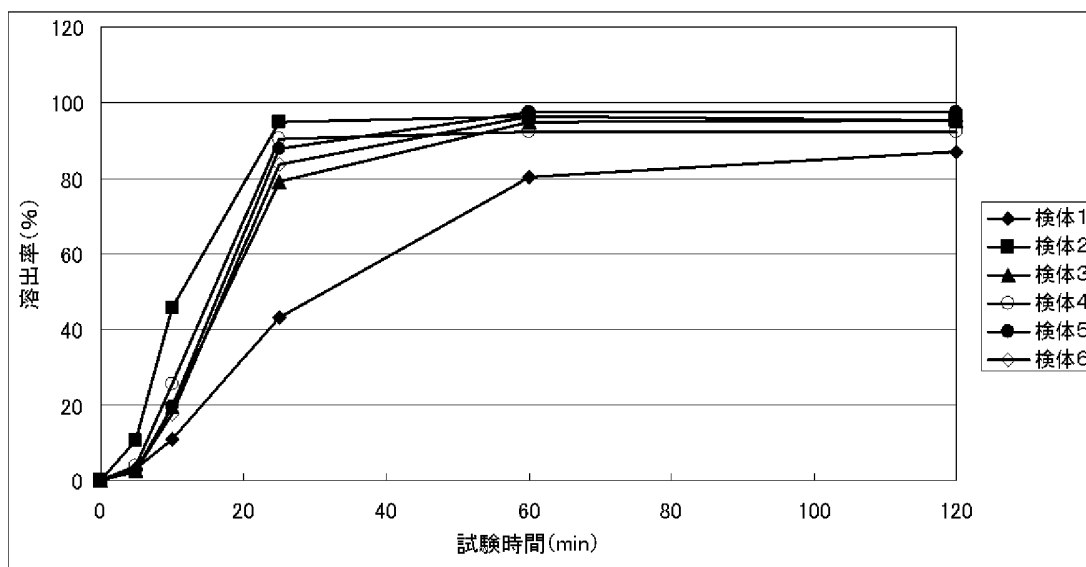
[図4]



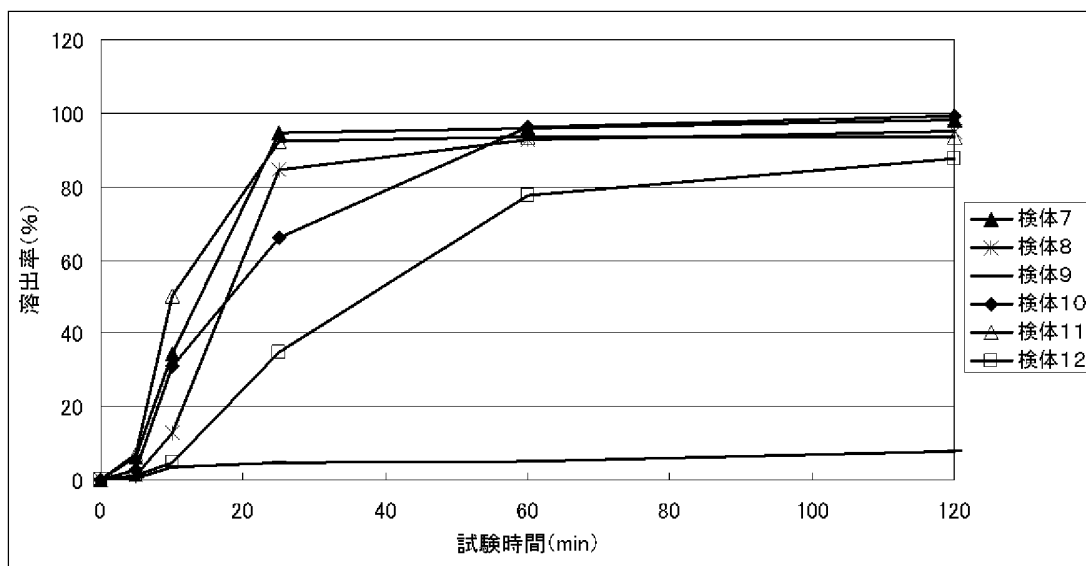
[図5]



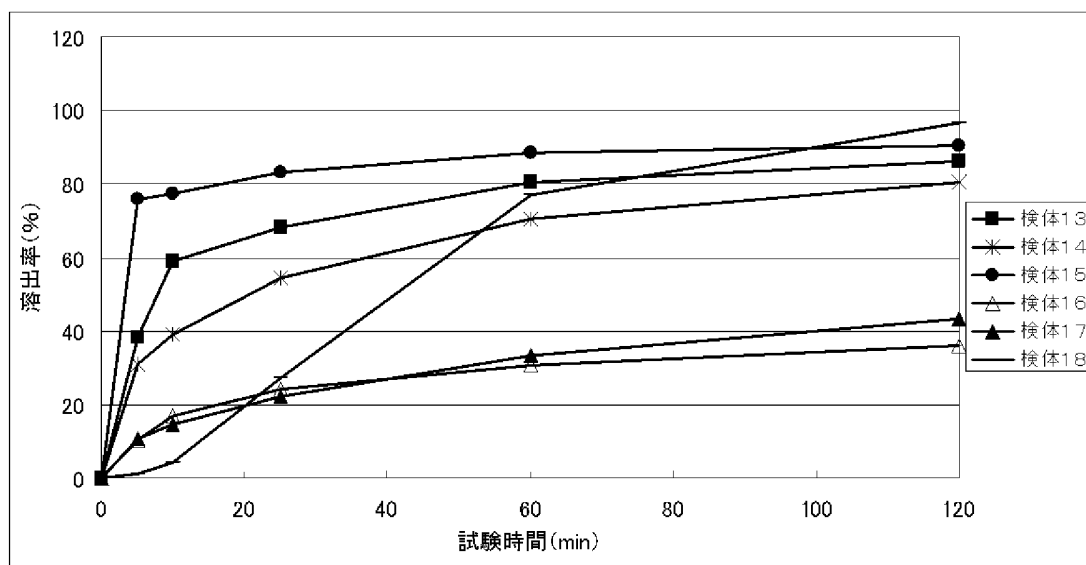
[図6]



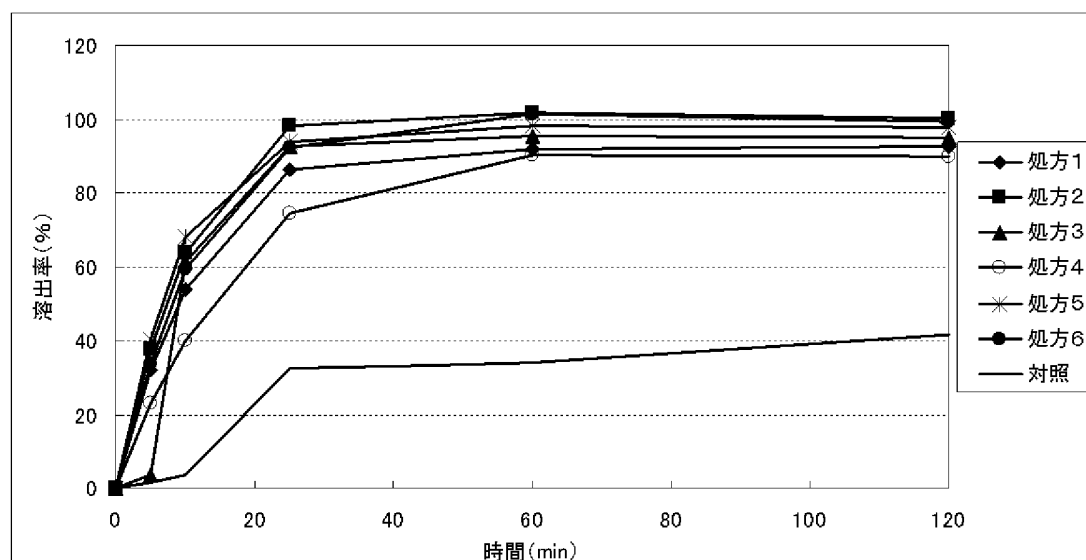
[図7]



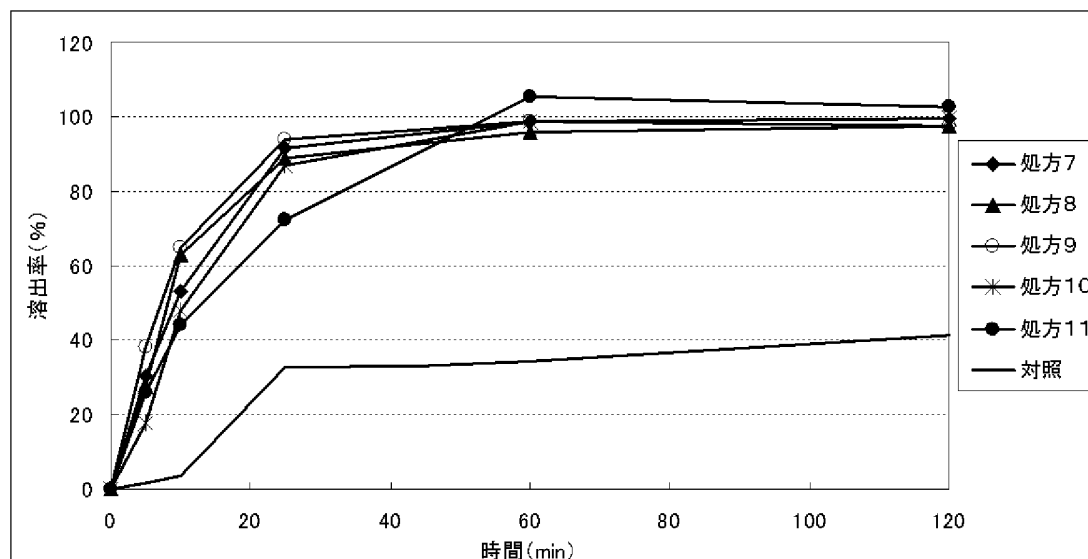
[図8]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/067428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4184(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i,
A61K47/36(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P9/12
(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/4184, A61K47/10, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/42, A61P3/06,
A61P9/12

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-514688 A (Elan Pharma International Ltd.), 11 May 2006 (11.05.2006), claims 1, 7, 8, 18, 24, 28 & US 2005/0031691 A1 & EP 1553927 A & WO 2005/000265 A2 & DE 60334924 D & CA 2498207 A & AT 487470 T & PT 1553927 E & AU 2003304237 A & SI 1553927 T & DK 1553927 T & ES 2355723 T	1-9
A	JP 2009-007262 A (Toyo Capsule Co., Ltd.), 15 January 2009 (15.01.2009), claim 1 (Family: none)	1-9



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
24 September, 2012 (24.09.12)

Date of mailing of the international search report
02 October, 2012 (02.10.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/067428

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 2008-526732 A (Hanmi Pharm. Co., Ltd.), 24 July 2008 (24.07.2008), claims 1, 18 & US 2008/0096866 A1 & EP 1835903 A & WO 2006/071077 A1 & KR 10-0582347 B1 & CA 2592287 A & CN 101090718 A & IL 183920 D & BRA PI0519684 & RU 2007128948 A & AU 2005320361 A & MX 2007007843 A	1-9
A	JP 2008-150306 A (Air Water Inc.), 03 July 2008 (03.07.2008), claim 1 (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4184(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P9/12(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. A61K31/4184, A61K47/10, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/42, A61P3/06, A61P9/12

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	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2006-514688 A (エラン ファーマ インターナショナル, リミ テッド) 2006.05.11, 請求項 1、7、8、18、24、28 & US 2005/0031691 A1 & EP 1553927 A & WO 2005/000265 A2 & DE 60334924 D & CA 2498207 A & AT 487470 T & PT 1553927 E & AU 2003304237 A & SI 1553927 T & DK 1553927 T & ES 2355723 T	1-9
A	JP 2009-007262 A (東洋カプセル株式会社) 2009.01.15, 請求項 1 (ファミリーなし)	1-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。

 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.09.2012

国際調査報告の発送日

02.10.2012

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)

深草 亜子

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

4U

9548

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2008-526732 A (ハンミ ファーム. シーオー., エルディー ディー.) 2008.07.24, 請求項 1、1 8 & US 2008/0096866 A1 & EP 1835903 A & WO 2006/071077 A1 & KR 10-0582347 B1 & CA 2592287 A & CN 101090718 A & IL 183920 D & BRA PI0519684 & RU 2007128948 A & AU 2005320361 A & MX 2007007843 A	1 - 9
A	JP 2008-150306 A (エア・ウォーター株式会社) 2008.07.03, 請求 項 1 (ファミリーなし)	1 - 9