



County of Kings, City of New York, State of New York

Translation Certificate

I, Philip Schnell, am fluent in the Japanese and English languages and have personal knowledge of the facts stated herein.

Attached hereto is a document entitled "WO 01/76557 A1" and a true and accurate translation of "WO 01/76557 A1" from Japanese into English.

Philip Schnell

Sworn to before me this

1st day of November 2019

Signature, Notary Public

GENE ROBERTS
Notary Public, State of New York
No. 01RO47364
Qualified in Kings County
Commission Expires Sept 30, 20²²

Stamp, Notary Public

LANGUAGE AND TECHNOLOGY SOLUTIONS FOR GLOBAL BUSINESS
THREE PARK AVENUE, 39TH FLOOR, NEW YORK, NY 10016 | T 212.689.5555 | F 212.689.1059 |
WWW.TRANSPERFECT.COM

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年10月18日 (18.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/76557 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 9/14, 9/16, 9/36, 47/32, 47/38, 31/4178, 31/496, 31/506, 31/5377
- (74) 代理人: 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio); 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03024
- (22) 国際出願日: 2001年4月9日 (09.04.2001)
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (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2000-107671 2000年4月10日 (10.04.2000) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西井宏行 (NISHII, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒569-1029 大阪府高槻市安岡寺町4丁目51-11 Osaka (JP). 小林浩久 (KOBAYASHI, Hirohisa) [JP/JP]; 〒567-0824 大阪府茨木市中津町12-10 Osaka (JP). 菅田和也 (OTODA, Kazuya) [JP/JP]; 〒665-0877 兵庫県宝塚市中山桜台5丁目1-10 Hyogo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SUSTAINED RELEASE PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 徐放性製剤

(57) Abstract: pH-independent sustained release preparations capable of releasing a drug independently from the pH value in the gastric tract. These sustained release preparations are characterized in that a drug-containing core is coated with 1) a first layer made of a water-insoluble polymer, and 2) a second layer made of an enteric polymer and a water-soluble polymer.

(57) 要約:

薬物の放出が消化管内のpHに左右されることのないpH非依存型徐放性製剤を提供する。薬物を含有する内核が、1) 水不溶性高分子からなる第一層、2) 腸溶性高分子及び水溶性高分子からなる第二層により被覆されていることを特徴とする徐放性製剤。

WO 01/76557 A1

1
明細書
徐放性製剤

技術分野

本発明は、腸液での溶解度が胃液でのそれより低い塩基性薬物またはその塩のpH
5 非依存型徐放性製剤に関する。

背景技術

塩基性薬物やその塩の多くは溶出液のpHや液組成に依存して多様な溶解性を示す。
従って、これら薬物の徐放性製剤は消化管内のpH変動や消化液pHの個体差等により、
10 放出性が不規則になる場合が多い。かかる問題点を解決するため、これまでに多くの試
みが行われてきた。例えば、胃液pH付近で溶解度が高く、腸液pH側へ移行するにつ
れて溶解度が減少するような薬物では、腸溶性成分中に薬物を分散させる方法や製剤中
に酸性成分を主薬と共存させる方法（特開平2-223533、特開平3-20481
0等）等が開示されている。

15 しかし、これらの技術では、マトリックスは放出制御をするために錠剤等のシングル
ユニットの製剤とせざるを得ず、また酸性成分との共存は、概して主薬の安定性を損な
う場合が想定される。一方、より確実に広範囲の薬物に適用される方法として、浸透圧
ポンプ（特開昭58-16259等）が知られているが、これらは、製造上非常に複雑
な工程を必要とする場合が多い。また、内核に水不溶性高分子と腸溶性高分子を二層に
20 コーティングする技術（特許第2657057号）も開示されているが、これは腸内での
選択的な溶出を達成するものであり、pHに依存しない溶出を示す製剤からはほど遠
いものであった。

従って、通常の方法により製造可能であり、かつ薬物の放出が消化管内のpHに左右
されることのないpH非依存型徐放性製剤の開発が望まれている。

25

発明の開示

本発明者らは前記課題を解決するため鋭意検討を行った結果、薬物を含有する内核に
徐放性高分子からなる第一層、及び腸溶性高分子及び水溶性高分子からなる第二層をコ

ーティングすることで、pH非依存の溶出プロファイルを示す徐放性製剤が得られることを見だし本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

5 [1] 薬物を含有する内核が、1) 水不溶性高分子からなる第一層、2) 腸溶性高分子及び水溶性高分子からなる第二層により被覆されていることを特徴とする徐放性製剤。

[2] 薬物が塩基性薬物又はその塩である [1] 記載の徐放性製剤。

[3] 第一層が水不溶性高分子及び水溶性物質からなる請求項 [1] ~ [2] のいずれか記載の徐放性製剤。

10 [4] 第一層の水不溶性高分子がエチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーもしくは酢酸セルロースである [1] ~ [3] のいずれか記載の徐放性製剤。

[5] 第二層の腸溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、メタクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、メ

15 製剤

[6] 第一層及び第二層の水溶性高分子が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、ポリビニルピロリドンもしくはポリビニルアルコールである [1] ~ [5] のいずれか記載の徐放性製剤。

20 [7] 第一層の水不溶性高分子と水溶性高分子の重量比が1 : 0 ~ 1 : 1である [1] ~ [6] のいずれか記載の徐放性製剤。

[8] 第二層の腸溶性高分子と水溶性高分子の重量比が1 : 0.05 ~ 1 : 1である [1] ~ [7] のいずれか記載の徐放性製剤。

[9] 第一層と第二層の重量比が1 : 0.1から1 : 2である [1] ~ [8] のいずれか記載の徐放性製剤。

25 [10] 内核が顆粒、細粒もしくは錠剤である [1] ~ [9] のいずれか記載の徐放性製剤。

[11] 薬物としてタンドスピロン、ペロスピロン、アロチノロール、(1R, 2R, 3R, 4S) -N- [(1R, 2R) -2- [4- (1, 2-ベンズイソチアゾル-3

ール) - 1 - ピペラジニル - メチル] - 1 - シクロヘキシルメチル] - 2, 3 - ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタンジカルボキシミド (以下 SM-13496 と略す)、3 - [1S - 1 - 2 - フルオロビフェニル - 4 - イル] エチル) - 5 - { [アミノ (モルホリン - 4 - イル) メチレン] アミノ } イソキサゾール (以下 SMP-114 と略す)、

5 ニフェジピン、レボフロキサシン又はそれらの塩を含む [1] ~ [10] のいずれか記載の徐放性製剤。

[12] 薬物としてタンドスピロン、ペロスピロン、アロチノロール、SM-13496、SMP-114 又はそれらの塩を含む [1] ~ [10] のいずれか記載の徐放性製剤。

10 [13] 薬物としてタンドスピロン又はその塩を含む [1] ~ [10] のいずれか記載の徐放性製剤。

詳細な説明

薬効成分としては、経口投与を目的とするものであれば特に限定されないが、胃液より腸液で低い溶解度を示す薬剤、すなわち塩基性薬物又はその塩が特に好ましい。利用価値の高い薬剤として、例えば、塩酸フルラゼパム、アルプラゾラム、クエン酸タンドスピロン、塩酸リルマザホン等の抗不安薬、塩酸ジフェニルピラリン、マレイン酸ク

15 10 ルフェニラミン、シメチジン、塩酸イソチペンジル等の抗ヒスタミン剤、塩酸フェニレフリン、塩酸プロカインアミド、硫酸キニジン、硝酸イソソルビド、ニコランジル等の循環器用剤、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、ニルパジピン、塩酸アロチノロール等の高血圧用剤、塩酸ペロスピロン (cis-N-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]cyclohexane-1,2-dicarboximide · HCl · H₂O) 等の精神安定剤、レボフロキサシン等の抗菌剤、セファレキシム、塩酸セフカペン

20 25 ピボキシム、アンピシリン等の抗生物質、その他塩酸チクロピジン、クエン酸カルベタペンタン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸セチリジン等の薬物が挙げられる。

水不溶性高分子及び必要に応じて水溶性高分子からなる第一層は皮膜の内層を形成し、この層で基本的な溶出速度の調整を行う。即ち、水不溶性高分子及び水溶性高分子の配合比や被覆する皮膜総量を調整することで薬物の目的とする溶出速度を達成する

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.