

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7624444号

(P7624444)

(45)発行日 令和7年1月30日(2025.1.30)

(24)登録日 令和7年1月22日(2025.1.22)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/30 (2006.01)	A 6 1 K	9/30
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32

請求項の数 14 (全35頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-535763(P2022-535763)

(86)(22)出願日 令和2年9月17日(2020.9.17)

(65)公表番号 特表2023-505882(P2023-505882
A)

(43)公表日 令和5年2月13日(2023.2.13)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/075962

(87)国際公開番号 WO2021/115650

(87)国際公開日 令和3年6月17日(2021.6.17)

審査請求日 令和5年9月1日(2023.9.1)

(31)優先権主張番号 201941051259

(32)優先日 令和1年12月11日(2019.12.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)

(73)特許権者 519414848

エボニック オペレーションズ ゲーエム
ベーハーEvonik Operations G
mbHドイツ連邦共和国 4 5 1 2 8 エッセン
レリングハウザー シュトラッセ 1 - 1 1
Rellinghauser Stra
sse 1 - 1 1, 4 5 1 2 8 Ess
en, Germany

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラ
インハルト

(74)代理人 100098501

弁理士 森田 拓

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 病気の治療又は予防において使用するための剤形

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

動物又はヒトの身体における病気の治療又は予防において使用するための生物学的有効成分を含む医薬製剤であって、その治療又は予防は、3から5.5までのpH範囲内の小腸における生物学的有効成分の50%以上の放出を必要とし、医薬製剤は、

a) 生物学的有効成分を含むコア、

b) アルカリ剤を含む、コア上に又はその上にある中間コーティング層(ICL)、及び

c) 腸溶性ポリマーを含む、中間コーティング層上に又はその上にある腸溶性コーティング層(ECL)

を含み、その際、アルカリ剤と腸溶性ポリマーとの関係は、次の式：

【数1】

$$\frac{\text{ICL中のグラムでのアルカリ剤の量}}{\text{ICL中のグラムでのアルカリ剤の量} + \text{ECL中のグラムでの腸溶性ポリマーの量}} \times 100$$

で計算して5～95%であり、

生物学的有効成分の放出は、120分間pH1.2で10%以下、及び45分間pH3～5.5で50%以上であり、かつ、

置換したベンズイミダゾール化合物の分類に属するプロトンポンプ阻害剤である生物学的有効成分は除外される、前記医薬製剤。

10

20

【請求項 2】

病気と病気の治療又は予防のための生物学的有効成分の分類が、胃腸洗浄と下剤、炎症性腸疾患とコルチコステロイド、高コレステロール血症又は高トリグリセリド血症とスタチン、CHFとグリコシド、不整脈とキニジンの立体異性体、癌と植物アルカロイド、細菌感染症と抗生物質、HIVとヌクレオシド、膵臓機能不全とリパーゼ、大うつ病性障害(MDD)又は季節性情動障害(SAD)又は禁煙とノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤(NDR1)の補助、痛み又は炎症とNSAID、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎とNSAID、パーキンソン病とドーパミン前駆体、マラリアと抗マラリア薬、高血圧とベータ遮断薬、糖尿病とビッグアニド、浮腫又は慢性腎不全、と安息香酸スルホンアミドフラン、軽度から重度の心不全、心室駆出率 40%の高血圧を伴う心筋梗塞後の左心室機能不全とベータアドレナリン受容体遮断薬、全身性真菌感染症と抗真菌剤、高リポタンパク血症又は高トリグリセリド血症とフィブラート抗脂質血症、心不全と鉍質コルチコイドホルモン、癌とアントラサイクリン系抗生物質、高血圧、狭心症又は群発頭痛の予防とカルシウムチャネル遮断薬、心房細動とベータ遮断薬から選択される、請求項 1 に記載の医薬製剤。

10

【請求項 3】

病気と病気の治療又は予防に関連する生物学的有効成分が、胃腸洗浄とピサコジル、炎症性腸疾患とブデソニド、高コレステロール血症又は高トリグリセリド血症とフルバスタチン、CHFとジゴキシン、不整脈とキニジン、癌とエトポシド、細菌感染症とエリスロマイシン、ペニシリンG、アンピシリン、ストレプトマイシン、クラリスロマイシン又はアジスロマイシン、HIVとジデオキシイノシン(ddI又はジダノシン)、ジデオキシアデノシン(ddA)又はジデオキシシトシン(ddC)、膵臓機能不全とリパーゼ、大うつ病性障害(MDD)又は季節性情動障害(SAD)、又は禁煙とブプロピオン、痛みと炎症の補助、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎とアセチルサリチル酸(アスピリン(登録商標))、ジクロフェナク又はインドメタシン、パーキンソン病とレボドパ、マラリアとヒドロキシクロロキン硫酸塩、高血圧とアテノロール、糖尿病と塩酸メトホルミン、浮腫又は慢性腎不全と安息香酸スルホンアミドフラン、軽度から重度の心不全、心室駆出率 40%の高血圧を伴う心筋梗塞後の左心室機能不全とフロセミド、全身性真菌感染症とケトコナゾール、高リポタンパク血症又は高トリグリセリド血症とフェノフィブラート、心不全とアルドステロン、癌とドキソルビシン、高血圧、狭心症又は群発頭痛の予防とベラパミル、並びに心房細動とソタロールから選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

20

30

【請求項 4】

病気が心房細動であり、かつ病気を治療又は予防するための生物学的有効成分がソタロールである、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

コアが、マトリックス構造中で分布されているか又は内側コア上のコーティング中のバインダーに結合されている、生物学的有効成分を含む、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

アルカリ剤が、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩である、請求項 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

40

【請求項 7】

アルカリ剤が、酸化カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム及び水酸化ナトリウム、又はそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

アルカリ剤が、炭酸マグネシウム又は酸化マグネシウムである、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

50

中間コーティング層が、可塑剤及び／又はポリマー結合剤をさらに含む、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

腸溶性コーティング層における腸溶性ポリマーが、アニオン性（メタ）アクリレートコポリマー、アニオン性セルロース、アニオン性多糖及びポリ酢酸ビニルフタレート又はそれらの任意の混合物から選択される、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

アニオン性（メタ）アクリレートコポリマーが、メタクリル酸及びエチルアクリレートの、メタクリル酸及びメチルアクリレートの、並びにメタクリル酸、メチルアクリレート及びメチルメタクリレートの重合単位を含むコポリマー、又はそれらの任意の混合物から選択される、請求項 10 に記載の医薬製剤。

10

【請求項 12】

アニオン性セルロースが、カルボキシメチルエチルセルロース及びその塩、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はそれらの任意の混合物から選択される、請求項 10 に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

中間コーティング層が、コアの質量に対して算出して 5 ～ 100 質量％、好ましくは 7.5 ～ 50 質量％の量で存在する、請求項 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

20

【請求項 14】

腸溶性コーティング層が、コア及び中間層の質量に対して算出して 5 ～ 50 質量％の量で存在する、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、動物又はヒトの身体における病気の治療又は予防において使用するための、生物学的有効成分を含む、剤形の分野に、特に医薬品及び栄養補助食品の分野にある。

【0002】

30

背景技術

米国特許第 4,786,505 号明細書は、(a) オメプラゾールとアルカリ性反応化合物、アルカリ性オメプラゾール塩とアルカリ性化合物、及びアルカリ性オメプラゾール塩のみの群から選択される有効量の材料を含むコア領域、(b) 前記コア上に配置した水中で可溶な又は急速に崩壊する不活性サブコーティングであって、錠剤賦形剤及び高分子フィルム形成化合物の中から選択される材料の 1 つ以上の層を含む不活性サブコーティング、及び(c) 腸溶性コーティングを含む前記サブコーティング上に配置した外層を含む経口医薬製剤を記載している。サブコーティング層は、pH 緩衝域としても機能する。サブコーティング層の pH 緩衝特性は、制酸剤配合物において通常使用される化合物、例えば、マグネシウムの酸化物、水酸化物又は炭酸塩、アルミニウムもしくはカルシウムの水酸化物、炭酸塩又はケイ酸塩、複合アルミニウム／マグネシウム化合物、例えば $[Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O]$ 又は $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot n \cdot H_2O$ (式中、n は整数ではなく、2 未満である) の群から選択される物質を導入することによってさらに強化されう。米国特許第 4,786,505 号明細書の目的は、酸性の媒体中での溶解に耐性があり、かつ中性からアルカリ性の媒体中で急速に溶解し、かつ長期保存中に良好な安定性を有する、腸溶性コーティングしたオメプラゾールの剤形を提供することである。米国特許第 4,786,505 号の実施例 1 及び 6 において、腸溶性コーティング層におけるアルカリ剤及び腸溶性ポリマー（ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）の質量に対して計算した、サブコーティング層中のアルカリ性物質（酸化マグネシウム又は水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウム）のパーセンテージは、それぞれ約 4.1

40

50

又は 6 . 6 質量%である。

【 0 0 0 3 】

米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 2 1 4 3 7 1 号明細書は、a) 酸に不安定な薬物を有する内核、b) アルカリ安定剤及び酸に不安定な薬物を含まない第 1 の中間コーティング、c) アルカリ安定剤を含む第 2 の中間コーティング、及び d) 酸に不安定な薬物が pH 3 で分解しうる外側腸内層を含む、酸に不安定な薬物の安定した組成物を記載している。

「酸に不安定な薬物」という用語は、pH 3 で分解する任意の薬物又は医薬品又は医薬品有効成分 (API) をいう。「酸に不安定な薬物」の例は、製剤学的に活性のある置換ベンズイミダゾール化合物、スタチン (例えば、プラバスタチン、フルバスタチン及びアトルバスタチン)、抗生物質 (例えば、ペニシリン G、アンピシリン、ストレプトマイシン、クラリスロマイシン及びアジスロマイシン)、ジデオキシシトシン (ddC)、ジゴキシン、パンクレアチン、プロピオン、及びそれらの製剤学的に認容性の塩、例えばブプリオン HCl を含む。「製剤学的に活性のある置換したベンズイミダゾール化合物」という用語は、任意の製剤学的に活性のある置換した 2 - (2 - ピリジルメチル) - スルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール化合物 (例えば、ランソプラゾール、オメプラゾール、ヒドロキシオメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、プレプラゾール、パリプラゾール、ラベプラゾール及びテナトプラゾール) 並びに製剤学的に活性のある置換した 2 - (フェニルメチル) - スルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール化合物 (例えば、レミノプラゾール) をいう。米国特許出願第 2 0 0 5 / 0 2 1 4 3 7 1 号明細書は、低い pH 値での酸に不安定な薬物の予期しない放出について言及又は示唆していない。

【 0 0 0 4 】

米国特許出願第 2 0 0 5 / 0 2 1 4 3 7 1 号明細書は、病気で苦しめられている被験者、好ましくは治療を必要としている被験者に対する該発明の安定な医薬組成物の有効量を含む、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、重度のびらん性食道炎、Zolinger - Ellison 症候群、胃食道逆流、及びピロリ菌感染症から選択される疾患を治療する方法を提供し、その際、安定な医薬組成物における酸に不安定な薬物は、ランソプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ヒドロキシオメプラゾール、エソメプラゾール、パリプラゾール、プレプラゾール、テナトプラゾール、レミノプラゾール、及びそれらの認容性の塩から選択される。

【 0 0 0 5 】

IPC OM 0 0 0 0 0 9 7 5 7 D (IP.com Prior Art Database Technical Disclosure IP.com Number IPCOM000009757D, IP.com electronic publication date September 17, 2002, Authors: Disclosed Anonymously) は、「Stabilized Pharmaceutical Formulation of an Acid labile Benzimidazole Compound and its Preparation (酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の安定化した配合物及びその調製)」を記載している。一般的な開示 IPC OM 0 0 0 0 0 9 7 5 7 D は、「b) アルカリ安定剤及び酸に不安定な薬物を欠く最初の中間コーティング」が言及されていないことを除いて、米国特許出願第 2 0 0 5 / 0 2 1 4 3 7 1 号明細書の開示と非常に類似している。IPC OM 0 0 0 0 0 9 7 5 7 D は、含まれている医薬品有効成分の予期しない早期放出について言及していない。

【 0 0 0 6 】

米国特許第 7 , 9 3 2 , 2 5 8 号明細書は、低減した pH 値で活性物質を放出する医薬剤形を製造するためのコーティングとしての部分的に中和した (メタ) アクリレートコポリマーの使用を記載している。

【 0 0 0 7 】

国際公開 2 0 0 8 / 1 3 5 0 9 0 号は、部分的に中和したアニオン性 (メタ) アクリレートコポリマー又は水溶性中性ポリマーを C₂ ~ C₁₆ カルボン酸との組合せで含む内側コーティング、及び内側コーティングの材料よりも中和されていないか又はまったく中和されていないアニオン性 (メタ) アクリレートコポリマーを含む外側コーティングを含んで

10

20

30

40

50

よい、2つの個々のコーティングを含む剤形を記載している。意図した効果は、*in vivo*で固形剤形がその活性物質を「より早く」、すなわち早くも腸の入口で放出することである。ここでの「より早い」という用語は、該発明による固体剤形が、腸の通常のpHと比較してすでに低いpH値で、すなわち、固体剤形が、低いpHを有する胃から、胃と比較してより高いpHを有するが腸のより遠位の部位の場合ほど高くはない腸の入口に移される場合に（例えばpH5.6）、活性物質を放出し始めることを意味する。pH5.6で有効成分の放出をほとんど示さない、標準のEUDRAGIT（登録商標）L100-55コーティングと比較して、二重コーティングシステムは、45分で同一のpHで有効成分の約30%を放出する。

【0008】

発明の要約

米国特許第4,786,505号明細書、米国特許出願第2005/0214371号明細書及びIPCOM000009757Dは、酸に不安定な物質、例えば置換したベンズイミダゾール化合物、特にオメプラゾール又はパントプラゾール物質ファミリーについて安定した医薬組成物を提供する。貯蔵条件の間のpH安定性を提供するために、緩衝アルカリ性物質が、中間コーティング層に含まれる。外側の腸溶性コーティング層は、前記物質を胃酸との接触から保護しなければならない。米国特許第4,786,505号明細書、米国特許出願第2005/0214371号明細書及びIPCOM000009757Dは、胃通過後に存在するpH値での生物学的有効成分の放出についてのデータはない。これは、選択した物質の酸に不安定な特性に向けられた教示によって推論されてよく、既に3~5.5のpH値で放出を試みることはあまり意味がない。

【0009】

国際公開2008/135090号は、部分的に中和したアニオン性（メタ）アクリレートコポリマー又は水溶性中性ポリマーをC₂~C₁₆カルボン酸との組合せで含む内側コーティング、及び内側コーティングの材料よりも中和されていないか又はまったく中和されていないアニオン性（メタ）アクリレートコポリマーを含む外側コーティングを含んでよい、2つの個々のコーティングを含む剤形を記載している。意図した効果は、*in vivo*で固形剤形がその活性物質を「より早く」、すなわち早くも腸の入口で放出することである。効果は、約pH5.6以下のpH値に限定されているように思われる。

【0010】

米国特許第7,932,258号明細書は、低減したpH値で活性物質を放出する医薬剤形を製造するためのコーティングとしての部分的に中和した（メタ）アクリレートコポリマーの使用を記載している。しかしながら、実際は、単一コーティングシステムの報告された効果は、組成物を最初に酸性媒体pH1.2で2時間試験し、次に3~5.5の低pHを有する媒体で試験する場合に軽減されるように思われる。

【0011】

動物又はヒトの身体における病気の治療又は予防において使用するための剤形が必要であり、その治療又は予防は、3~5.5のpH範囲内の小腸における生物学的有効成分の50%以上の放出が必要である。本発明の目的は、請求したように解決される。

【0012】

詳細な説明

剤形

本発明は、動物又はヒトの身体における病気の治療又は予防において使用するための生物学的有効成分を含む剤形に関し、その治療又は予防は、3~5.5のpH範囲内の小腸における生物学的有効成分の50%以上の放出を提供し、剤形は、

- a) 生物学的有効成分を含むコア、
- b) アルカリ剤を含む、コア上に又はその上にある中間コーティング層（ICL）、及び
- c) 腸溶性ポリマーを含む、中間コーティング層上に又はその上にある腸溶性コーティング層（ECL）

を含み、その際、剤形中のアルカリ剤と腸溶性ポリマーとの関係は、次の式：

10

20

30

40

50

【数 1】

$$\frac{\text{ICL中のグラムでのアルカリ剤の量}}{\text{(ICL中のグラムでのアルカリ剤の量 + ECL中のグラムでの腸溶性ポリマーの量)}} \times 100$$

で計算して 5 ~ 95 % であり、かつ

置換したベンズイミダゾール化合物の分類に属するプロトンポンプ阻害剤である生物学的有効成分が除外される。

【0013】

10

剤形は、通常、コアの形を有しうるが、開示されているように、中間コーティング層及び腸溶コーティング層でさらにコーティングされており、例えば（コーティングされた）ペレット（コア）の形である。さらに、いくつかの単一剤形は、複数単位剤形の一部として複数に含まれてよく、例えば、複数の本発明の剤形が、例えば、（コーティングされた）ペレット（コア）の形で含まれるカプセル又は錠剤に含まれてよい。

【0014】

剤形は、例えば、錠剤、ミニ錠剤、ペレット、ピル、顆粒、サシェ又はカプセルの形を有してよい。剤形は、好ましくは複数単位、例えば、錠剤、サシェ、又はカプセルに含まれてもよい。

【0015】

20

生物学的有効成分の放出

好ましくは、生物学的有効成分の放出は、120分間 pH 1.2 で 10 % 以下、及び 45分間 pH 3 ~ 5.5 で、好ましくは pH 3.2 で 50 % 以上（50 ~ 100 %）、好ましくは 60 ~ 100 % である。pH 1.2 の試験媒体は、USP、例えば USP 42 による 0.1N HCl であってよく、pH 3 ~ 5.5 の媒体は、USP、例えば USP 42（2019）による緩衝媒体であってよい。

【0016】

コア

剤形のコアは、生物学的有効成分を含む。

【0017】

30

剤形のコアは、マトリックス構造で分布されているか、又は内部コア構造上のコーティング中のバインダーに結合されているか、又はカプセルに封入されている、生物学的有効成分を含んでよい。

【0018】

コアは、顆粒化、押し出し、球形化又はホットメルト押し出しのような方法によって調製されうる。

【0019】

コアは、ペレット、ピル、顆粒、錠剤又はカプセルであってよい。コアは、ペレット、ピル、顆粒、錠剤又はカプセルであってよい。コアは、有効成分を含有する錠剤、ペレットを含有する圧縮錠剤、ミニ錠剤又はカプセルであってよく、これらは、有効成分を含有するペレット又は顆粒で、薬剤の溶液又は分散液で、ミニ錠剤又は粉末で、又はそれらの組み合わせで満たされてよい。

40

【0020】

コアは、例えば、コーティングされていないペレット、中性キャリアーペレット、例えば、糖球又は非パレイル（non-pareilles）を含んでよく、その上に、生物学的有効成分が、バインダー、例えばラクトース、ポリビニルピロリドン又は中性セルロース誘導体、例えば HPC 又は HPMC に結合される。生物学的有効成分を有するバインダーコーティング層は、本明細書においてコアの一部と見なされる。コアのバインダーコーティング層は、中間コーティング層及び腸溶性コーティング層とは対照的に、生物学的有効成分の制御された放出にたいして本質的に影響を及ぼさない。コアは、結晶化させた

50

生物学的有効成分からなるコーティングされていないペレットを含んでもよい。

【 0 0 2 1 】

コアは、生物学的有効成分の 1 ~ 1 0 0 質量%、2 ~ 9 0 質量%、5 ~ 8 5 質量%、1 0 ~ 7 0 質量%、1 5 ~ 5 0 質量%を含んでよい。コアは、製剤学的に又は栄養補助食品の認容性の賦形剤の 0 ~ 9 9 質量%、1 0 ~ 9 8 質量%、1 5 ~ 9 5 質量%、3 0 ~ 9 0 質量%又は 5 0 ~ 8 5 質量%を含んでよい。生物学的有効成分及び医薬品又は栄養補助食品の認容性の賦形剤は、合計で 1 0 0 % であってよい。

【 0 0 2 2 】

生物学的有効成分は、コアの 0 . 1 ~ 1 0 0 質量%の量で剤形のコアに含まれてよい。

【 0 0 2 3 】

生物学的有効成分

生物学的有効成分は、生物学的に有効な医薬成分及び生物学的に有効な栄養補助食品成分を含んでよい。

【 0 0 2 4 】

置換したベンズイミダゾール化合物の分類に属するプロトンポンプ阻害剤である生物学的有効成分は、本発明の範囲から除外される。プロトンポンプ阻害剤という用語は、薬学分野の当業者に周知である。プロトンポンプ阻害剤の製剤学的な主な作用は、胃酸産生の顕著で長期にわたる減少である。したがって、製剤学的に活性のある分類に属するプロトンポンプ阻害剤という用語は、製剤学的にプロトンポンプ阻害剤活性を有する置換したベンズイミダゾール化合物を意味する。特に、製剤学的に活性のある置換したベンズイミダゾール化合物の分類に属するプロトンポンプ阻害剤という用語は、製剤学的に活性のある置換した 2 - (2 - ピリジルメチル) - スルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール化合物 (例えば、ランソプラゾール、オメプラゾール、ヒドロキシオメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、プレプラゾール、パリプラゾール、ラベプラゾール及びテナトプラゾール) 並びに製剤学的に活性のある置換した 2 - (フェニルメチル) - スルフィニル - 1 H - ベンズイミダゾール化合物 (例えば、レミノプラゾール) をいう。

【 0 0 2 5 】

病気

病気及び病気の治療又は予防に関連する生物学的有効成分の分類は、胃腸洗浄及び下剤、炎症性腸疾患及びコルチコステロイド、高コレステロール血症又は高トリグリセリド血症及びスタチン、C H F 及びグリコシド、不整脈及びキニジンの立体異性体、癌及び植物アルカロイド、細菌感染症及び抗生物質、H I V 及びヌクレオシド、膵臓機能不全及びリパーゼ、大うつ病性障害 (M D D) 又は季節性情動障害 (S A D) 又は禁煙及びノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤 (N D R I) の補助、痛み及び炎症及び N S A I D 、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎及び N S A I D 、パーキンソン病及びドーパミン前駆体、マラリア及び抗マラリア薬、高血圧及びベータ遮断薬、糖尿病及びビッグアニド、浮腫又は慢性腎不全、及び安息香酸スルホンアミドフラン、軽度から重度の心不全、心筋梗塞後の左心室機能不全、心室駆出率 4 0 % の高血圧、ベータアドレナリン受容体遮断薬、全身性真菌感染症及び抗真菌剤、高リポタンパク血症又は高トリグリセリド血症及びフィブラート抗脂質血症、心不全及び鉱質コルチコイドホルモン、癌及びアントラサイクリン系抗生物質、高血圧、狭心症又は群発頭痛の予防及びカルシウムチャネル遮断薬、心房細動及びベータ遮断薬から選択されてよい。

【 0 0 2 6 】

病気及び病気の治療又は予防に関連する生物学的有効成分は、胃腸洗浄及びピサコジル、炎症性腸疾患及びブデソニド、高コレステロール血症又は高トリグリセリド血症及びフルバスタチン、C H F 及びジゴキシン、不整脈及びキニジン、癌及びエトポシド、潰瘍及び胃食道逆流症 (G E R D) 、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール又はラベプラゾール、細菌感染症及びエリスロマイシン、ペニシリン G 、アンピシリン、ストレプトマイシン、クラリスロマイシン又はアジスロマイシン、H I V 及びジデオキシイ

10

20

30

40

50

ノシン（*ddI*又はジダノシン）、ジデオキシアデノシン（*ddA*）又はジデオキシシトシン（*ddC*）、脾臓機能不全及びリパーゼ、大うつ病性障害（*MDD*）又は季節性情動障害（*SAD*）、又は禁煙及びブプロピオン、痛み及び炎症の補助、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎及びアセチルサリチル酸（アスピリン（登録商標））、ジクロフェナク又はインドメタシン、パーキンソン病及びレボドパ、マラリア及びヒドロキシクロロキン硫酸塩、高血圧及びアテノロール、糖尿病及び塩酸メトホルミン、浮腫又は慢性腎不全、及び安息香酸スルホンアミドフラン、軽度から重度の心不全、心筋梗塞後の左心室機能不全、心室駆出率 40%の高血圧及びフロセミド、全身性真菌感染症及びケトコナゾール、高リポタンパク血症又は高トリグリセリド血症及びフェノフィブラート、心不全及びアルドステロン、癌及びドキソルピシン、高血圧、狭心症又は群発頭痛の予防及びベラパミル、並びに心房細動及びソタロールから選択されてよい。

10

【0027】

好ましくは、病気は心房細動であってよく、かつ治療又は予防に関連する生物学的有効成分はソタロールである。

【0028】

本出願によるさらなる生物学的有効成分は、バイオテクノロジー由来の生成物又は微生物学的に由来する生成物であってよく、例えば、酵素、ホルモン、液体又は固体の天然抽出物、オリゴヌクレオチド、DNA、RNA、mRNA、siRNA、Protac（標的タンパク質分解キメラ）、ペプチドホルモン、治療用細菌、プレバイオティクス、プロバイオティクス、ペプチド、タンパク質、泌尿器科薬、オメガ-3-脂肪酸、アントシアニンジンから、例えば、抗酸化物質、ビタミン及びワクチンとしてのビルベリー、ブルーベリー又はブラックカラントから選択されてよい。

20

【0029】

中間コーティング層

中間コーティング層（*ICL*）は、内側のコア上又はその上にあり、アルカリ剤を含んでいる。中間コーティング層は、5～75質量%、好ましくは10～50質量%のアルカリ剤を含んでよい。中間層は、25～95質量%、好ましくは90～50質量%の、さらに製剤学的又は栄養学的に認容性の賦形剤、例えばポリマー結合剤、例えば中性水溶性セルロース、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（*HPMC*）又はヒドロキシプロピルセルロース（*HPC*）又はポリビニルピロリドン（*PVP*）、又は可塑剤又は粘着防止剤又はそれらの組み合わせを含んでよい。ポリマー結合剤は、中性又はアニオン性（メタ）アクリレートコポリマーであってもよく、後者は、任意に部分的又は完全に中和されてよい。好ましくは、中間層は、間に他のコーティング層がない状態でコア上にある。中間コーティング層は、コアの質量に対して算出して、5～100質量%、好ましくは7.5～50質量%の量で存在してよい。

30

【0030】

アルカリ剤

アルカリ剤は、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩であってよい。アルカリ剤は、例えば、酸化カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム及び水酸化ナトリウム、又はそれらの任意の混合物から選択されてよい。好ましいアルカリ剤は、酸化マグネシウム又は炭酸マグネシウムである。腸溶性コーティング層（*ECL*）における腸溶性ポリマーに対する中間コーティング層（*ICL*）におけるアルカリ剤の関係は、式：

40

【数2】

$$\frac{\text{ICL中のグラムでのアルカリ剤の量}}{(\text{ICL中のグラムでのアルカリ剤の量} + \text{ECL中のグラムでの腸溶性ポリマーの量})} \times 100$$

で算出した場合に、5～95、好ましくは7～80%である。

50

【 0 0 3 1 】

可塑剤

可塑剤は、ポリマーとの物理的相互作用を介して、添加量に応じて、ガラス転移温度における低下を達成してフィルム形成を促進することで定義されうる。適した物質は、通常、100～20,000の分子量を有し、かつ分子内に1つ以上の親水性基、例えばヒドロキシエステル又はアミノ基を含む。

【 0 0 3 2 】

中間コーティング層又は腸溶性コーティング層は、クエン酸アルキル、グリセロールエステル、フタル酸アルキル、セバシン酸アルキル、スクロースエステル、ソルビタンエステル及びポリエチレングリコールの群から選択されてよい可塑剤を含んでよい。中間コーティング層は、例えば、クエン酸トリエチル（TEC）、クエン酸アセチルトリエチル（ATEC）、セバシン酸ジエチル及びセバシン酸ジブチル（DBS）、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール200～12,000、及びヒマシ油から選択されてよい、好ましくは約2～50質量%、好ましくは5～25質量%の可塑剤を含んでよい。中間コーティング層について好ましい可塑剤は、グリセリン又はクエン酸トリエチルであってよい。腸溶性コーティング層について好ましい可塑剤は、クエン酸トリエチルであってよい。

10

【 0 0 3 3 】

腸溶性コーティング層

腸溶性コーティング層は、腸溶性ポリマー及び任意に製剤学的又は栄養学的に認容性の賦形剤を含む中間コーティング層の上又はその上にある。腸溶性コーティング層は、10～100質量%、好ましくは20～80質量%の腸溶性ポリマーを含んでよい。腸溶性コーティング層は、製剤学的又は栄養学的に認容性の賦形剤、例えば可塑剤の90～0質量%、好ましくは80～20質量%を含んでよい。好ましくは、腸溶性コーティング層は、間に他のコーティング層がない中間コーティング層上にある。腸溶性コーティング層は、コア及び中間層の質量に対して算出して、5～50質量%の量で存在してよい。

20

【 0 0 3 4 】

腸溶性ポリマー

中間コーティング層の上又はその上のさらなるコーティング層における腸溶性ポリマーは、アニオン性（メタ）アクリレートコポリマー、アニオン性セルロース、アニオン性多糖及びポリ酢酸ビニルフタレート又はそれらの任意の混合物から選択されてよい。腸溶性コーティング層は、コア及び中間層の質量に対して算出して、10～50質量%の量で存在してよい。

30

【 0 0 3 5 】

アニオン性（メタ）アクリレートコポリマー

腸溶性コーティング層は、メタクリル酸及びエチルアクリレートの、メタクリル酸及びメチルメタクリレートの、エチルアクリレート及びメチルメタクリレートの、又はメタクリル酸、メチルアクリレート及びメチルメタクリレートの重合単位を含むコポリマーから、メタクリル酸及びエチルアクリレートの重合単位を含むコポリマーとメチルメタクリレート及びエチルアクリレートの重合単位を含むコポリマーとの混合物、並びにメタクリル酸、メチルアクリレート及びメチルメタクリレートの重合単位を含むコポリマーとメチルメタクリレート及びエチルアクリレートの重合単位を有するコポリマーとの混合物、並びにそれらの任意の混合物から選択される（メタ）アクリレートコポリマーを含んでよい。

40

【 0 0 3 6 】

コーティング層は、メタクリル酸40～60質量%及びエチルアクリレート60～40質量%の重合単位を含む（メタ）アクリレートコポリマーを含んでよい（EUDRAGIT（登録商標）L100-55のタイプ）。適した第二のポリマーは、メタクリル酸50質量%及びエチルアクリレート50質量%の重合単位を含むコポリマーである、EUDRAGIT（登録商標）L100-55（Evonik Nutrition & Care GmbH, Darmstadt, Germany）である。EUDRAGIT（登録商標）

50

L 3 0 D - 5 5 は、E U D R A G I T (登録商標) L 1 0 0 - 5 5 の 3 0 質量%水性分散液である。E U D R A G I T (登録商標) L 1 0 0 - 5 5 のガラス転移温度 T_{gm} は約 1 1 0 である。

【 0 0 3 7 】

コーティング層は、メタクリル酸 5 ~ 1 5 質量%、メチルアクリレート 6 0 ~ 7 0 質量%及びメチルメタクリレート 2 0 ~ 3 0 質量%の重合単位を含む(メタ)アクリレートコポリマーを含んでよい(E U D R A G I T (登録商標) F S のタイプ)。適したコポリマーは、メチルメタクリレート 2 5 質量%、メチルアクリレート 6 5 質量%及びメタクリル酸 1 0 質量%を重合させたコポリマーである E U D R A G I T (登録商標) F S である。E U D R A G I T (登録商標) F S 3 0 D は、3 0 質量% E U D R A G I T (登録商標) F S を含む。E U D R A G I T (登録商標) F S のガラス転移温度 T_{gm} は約 4 5 である。

10

【 0 0 3 8 】

コーティング層は、メタクリル酸 4 0 ~ 6 0 質量%及びメチルメタクリレート 6 0 ~ 4 0 質量%の重合単位を含む(メタ)アクリレートコポリマーを含んでよい(E U D R A G I T (登録商標) L 1 0 0 のタイプ)。E U D R A G I T (登録商標) L 1 0 0 は、メチルメタクリレート 5 0 質量%及びメタクリル酸 5 0 質量%を重合させたコポリマーである。E U D R A G I T (登録商標) L 1 0 0 のガラス転移温度 T_{gm} は約 1 5 0 又はそれ以上である。

【 0 0 3 9 】

20

コーティング層は、メタクリル酸 2 0 ~ 4 0 質量%及びメチルメタクリレート 6 0 ~ 8 0 質量%の重合単位を含む(メタ)アクリレートコポリマーを含んでよい(E U D R A G I T (登録商標) S 1 0 0 のタイプ)。E U D R A G I T (登録商標) S 1 0 0 は、メチルメタクリレート 7 0 質量%及びメタクリル酸 3 0 質量%を重合させたコポリマーである。E U D R A G I T (登録商標) S 1 0 0 のガラス転移温度 T_{gm} は約 1 6 0 又はそれ以上である。

【 0 0 4 0 】

コーティング層は、2つの(メタ)アクリレートコポリマーからのコアシェルポリマーの形でのアニオン性(メタ)アクリレートコポリマーも含んでもよい。コーティング層は、エチルアクリレート 6 0 ~ 8 0 質量%、好ましくは 6 5 ~ 7 5 質量%及びメチルメタクリレート 4 0 ~ 2 0 質量%、好ましくは 3 5 ~ 2 5 質量%の重合単位を含むコア 5 0 ~ 9 0 質量%、好ましくは 7 0 ~ 8 0 質量%と、エチルアクリレート 4 0 ~ 6 0 質量%、好ましくは 4 5 ~ 5 5 質量%及びメタクリル酸 6 0 ~ 4 0 質量%、好ましくは 5 5 ~ 4 5 質量%の重合単位を含むシェル 5 0 ~ 1 0 質量%、好ましくは 3 0 ~ 2 0 質量%とを含む、コアシェルポリマーである、(メタ)アクリレートコポリマーを含んでよい。

30

【 0 0 4 1 】

適したコアシェルポリマーは、エチルアクリレート約 7 0 質量%及びメチルメタクリレート 3 0 質量%の重合単位を含むコア約 7 5 質量%と、エチルアクリレート 5 0 質量%及びメタクリル酸 5 0 質量%の重合単位を含むシェル約 2 5 質量%とを有する、2段階の乳化重合プロセスからのコポリマーの市販の 3 0 質量%水性分散液である、E U D R A G I T (登録商標) F L 3 0 D - 5 5 (E v o n i k N u t r i t i o n & C a r e G m b H、D a r m s t a d t、G e r m a n y)である。E U D R A G I T (登録商標) F L 3 0 D - 5 5 のポリマーのガラス転移温度 T_{gm} は約 8 である。

40

【 0 0 4 2 】

アニオン性セルロース

アニオン性セルロース(化学改質セルロース)は、カルボキシメチルエチルセルロース及びその塩、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はそれらの任意の混合物から選択されてよい。

【 0 0 4 3 】

50

アニオン性多糖

腸溶性を有するアニオン性多糖（セルロースに基づかない）は、ポリマー、例えばシェラック、キトサン、アルギン酸及びアルギン酸の塩、例えばアルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム又はアルギン酸アンモニウムから選択されてよい。

【0044】

製剤学的に又は栄養補助食品として認容性の賦形剤

中間層又は腸溶性コーティング層におけるコアは、任意に、製剤学的に又は栄養補助食品として認容性の賦形剤を含んでよい。かかる製剤学的に又は栄養補助食品として認容性の賦形剤は、酸化防止剤、光沢剤、結合剤、例えばラクトース、ポリビニルピロリドンもしくは中性セルロース、フレーバー付与剤、流動助剤、流動化剤（glidant）、浸透促進剤、顔料、可塑剤、さらなるポリマー、増孔剤及び安定剤、又はそれらの任意の組み合わせから選択されてよい。

【0045】

項目

本発明は、以下の項目により特徴付けられてよい。

【0046】

1. 動物又はヒトの身体における病気の治療又は予防において使用するための生物学的有効成分を含む剤形であって、その治療又は予防は、3～5.5のpH範囲内の小腸における生物学的有効成分の50%以上の放出を要求し、剤形は、

a) 生物学的有効成分を含むコア、

b) アルカリ剤を含む、コア上に又はその上にある中間コーティング層（ICL）、及び

c) 腸溶性ポリマーを含む、中間コーティング層上に又はその上にある腸溶性コーティング層（ECL）

を含み、その際、アルカリ剤と腸溶性ポリマーとの関係は、次の式：

【数3】

$$\frac{\text{ICL中のグラムでのアルカリ剤の量}}{(\text{ICL中のグラムでのアルカリ剤の量} + \text{ECL中のグラムでの腸溶性ポリマーの量})} \times 100$$

で計算して5～95%であり、かつ

置換したベンズイミダゾール化合物の分類に属するプロトンポンプ阻害剤である生物学的有効成分が除外される、前記剤形。

【0047】

2. 生物学的有効成分の放出が、120分間pH1.2で10%以下、及び45分間pH3～5.5で50%以上である、項目1に記載の剤形。

【0048】

3. 病気及び病気の治療又は予防のための生物学的有効成分の分類が、胃腸洗浄及び下剤、炎症性腸疾患及びコルチコステロイド、高コレステロール血症又は高トリグリセリド血症及びスタチン、CHF及びグリコシド、不整脈及びキニジンの立体異性体、癌及び植物アルカロイド、細菌感染症及び抗生物質、HIV及びヌクレオシド、膵臓機能不全及びリパーゼ、大うつ病性障害（MDD）又は季節性情動障害（SAD）又は禁煙及びノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害剤（NDRI）の補助、痛み又は炎症及びNSAID、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎及びNSAID、パーキンソン病及びドーパミン前駆体、マラリア及び抗マラリア薬、高血圧及びベータ遮断薬、糖尿病及びビグアニド、浮腫又は慢性腎不全、及び安息香酸スルホンアミドフラン、軽度から重度の心不全、心筋梗塞後の左心室機能不全、心室駆出率40%の高血圧、ベータアドレナリン受容体遮断薬、全身性真菌感染症及び抗真菌剤、高リポタンパク血症又は高トリグリセリド血症及びフィブラート抗脂質血症、心不全及び鉍質コルチコイドホルモン、癌及びアントラサイクリン系抗生物質、高血圧、狭心症又は群発頭痛の予防及びカルシウムチャネル遮断薬、心房細動及びベータ遮断薬から選択される、項目1又は2に記載の剤形。

【 0 0 4 9 】

4 . 病気及び病気の治療又は予防に関連する生物学的有効成分が、胃腸洗浄及びピサコジル、炎症性腸疾患及びブデソニド、高コレステロール血症又は高トリグリセリド血症及びフルバスタチン、C H F 及びジゴキシン、不整脈及びキニジン、癌及びエトポシド、細菌感染症及びエリスロマイシン、ペニシリンG、アンピシリン、ストレプトマイシン、クラリスロマイシン又はアジスロマイシン、H I V 及びジデオキシイノシン（d d I 又はジダノシン）、ジデオキシアデノシン（d d A ）又はジデオキシシトシン（d d C ）、膵臓機能不全及びリパーゼ、大うつ病性障害（M D D ）又は季節性情動障害（S A D ）、又は禁煙及びブプロピオン、痛み及び炎症の補助、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎及びアセチルサリチル酸（アスピリン（登録商標））、ジクロフェナク又はインドメタシン、パーキンソン病及びレボドパ、マラリア及びヒドロキシクロロキン硫酸塩、高血圧及びアテノロール、糖尿病及び塩酸メトホルミン、浮腫又は慢性腎不全、及び安息香酸スルホンアミドフラン、軽度から重度の心不全、心筋梗塞後の左心室機能不全、心室駆出率 4 0 % の高血圧及びフロセミド、全身性真菌感染症及びケトコナゾール、高リポタンパク血症又は高トリグリセリド血症及びフェノフィブラート、心不全及びアルドステロン、癌及びドキシソルピシン、高血圧、狭心症又は群発頭痛の予防及びベラパミル、並びに心房細動及びソタロールから選択される、項目 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

10

【 0 0 5 0 】

5 . 病気が心房細動であり、かつ病気を治療又は予防するための生物学的有効成分がソタロールである、項目 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

20

【 0 0 5 1 】

6 . コアが、マトリックス構造中で分布されているか又は内側コア上のコーティング中のバインダーに結合されている、生物学的有効成分を含む、項目 1 から 5 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【 0 0 5 2 】

7 . アルカリ剤が、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩である、項目 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【 0 0 5 3 】

8 . アルカリ剤が、酸化カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム及び水酸化ナトリウム、又はそれらの任意の組み合わせから選択される、項目 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

30

【 0 0 5 4 】

9 . アルカリ剤が、炭酸マグネシウム又は酸化マグネシウムである、項目 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【 0 0 5 5 】

1 0 . 中間コーティング層が、可塑剤及び / 又はポリマー結合剤をさらに含む、項目 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【 0 0 5 6 】

1 1 . 腸溶性コーティング層における腸溶性ポリマーが、アニオン性（メタ）アクリレートコポリマーアニオン性、アニオン性多糖及びポリ酢酸ビニルフタレート又はそれらの任意の混合物から選択される、項目 1 から 1 0 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

40

【 0 0 5 7 】

1 2 . アニオン性（メタ）アクリレートコポリマーが、メタクリル酸及びエチルアクリレートの、メタクリル酸及びメチルアクリレートの、並びにメタクリル酸、メチルアクリレート及びメチルメタクリレートの重合単位を含むコポリマー、又はそれらの任意の混合物から選択される、項目 1 から 1 1 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【 0 0 5 8 】

1 3 . アニオン性セルロースが、カルボキシメチルエチルセルロース及びその塩、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセ

50

ルコース又はそれらの任意の混合物から選択される、項目 1 から 12 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0059】

14. 腸溶性ポリマーに対するアルカリ剤の関係が、7～80%である、項目 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0060】

15. 生物学的有効成分の放出が、120分間 pH 1.2 で 10%以下、及び 45 分間 pH 3.2～5.0 の範囲内で 60～100%である、項目 1 から 14 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0061】

16. コアが、生物学的有効成分の 0.1～100質量%、1～100質量%、2～90質量%、5～85質量%、10～70質量%又は 15～50質量%を含む、項目 1 から 15 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0062】

17. コアが、製剤学的に又は栄養補助食品として認容性の賦形剤の 0～99.9質量%、0～99質量%、10～98質量%、15～95質量%、30～90質量%又は 50～85質量%を含む、項目 1 から 16 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0063】

18. 生物学的有効成分が、アセチルサリチル酸、ペナゼプリル、ビスアスコジル、ブデソニド、カルベジオール、エトプサイド、キニジン、ケトコナゾール又はソタロール、酵素、ホルモン、液体又は固体の天然抽出物、オリゴヌクレオチド、DNA、RNA、mRNA、siRNA、Protac（標的タンパク質分解キメラ）、ペプチドホルモン、治療用細菌、プレバイオティクス、プロバイオティクス、ペプチド、タンパク質、泌尿器科薬、オメガ-3-脂肪酸、アントシアニンから、例えば、ビルベリー、ブルーベリー又はクロスグリ、ビタミン及びワクチンから選択される、項目 1 から 17 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0064】

19. 中間コーティング層（ICL）が、コアの質量に対して算出して 5～100質量%の量で存在する、項目 1 から 18 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0065】

20. 中間コーティング層（ICL）が、コアの質量に対して算出して 7.5～50質量%の量で存在する、項目 1 から 19 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0066】

21. 中間コーティング層（ICL）が、アルカリ剤 5～75質量%を含む、項目 1 から 20 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0067】

22. 中間コーティング層（ICL）が、アルカリ剤 10～50質量%を含む、項目 1 から 21 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0068】

23. 腸溶性コーティング層（ECL）が、コア及び中間層の質量に対して算出して 10～50質量%の量で存在する、項目 1 から 22 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0069】

24. 腸溶性コーティング層（ECL）が、腸溶性ポリマー 10～100質量%を含む、項目 1 から 23 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0070】

25. 腸溶性コーティング層（ECL）が、腸溶性ポリマー 20～80質量%を含む、項目 1 から 24 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【0071】

26. 腸溶性ポリマーが、メタクリル酸 40～60質量%及びエチルアクリレート 60～40質量%の重合単位を含む（メタ）アクリレートコポリマーを含む、項目 1 から 2

10

20

30

40

50

5 までのいずれか 1 項に記載の剤形。

【 0 0 7 2 】

実施例：

A . コアの調製：

1 . ベナゼプリル（コア）錠剤：

1 . 1 ベナゼプリル錠剤の組成：

【表 1 】

第3表: ベナゼプリル錠剤の組成:

実験 ID	I1 & I2	I1
成分	組成 (% w/w)	組成 (mg/錠剤)
顆粒内材料		
ベナゼプリル ヒドロクロリド	20	40.00
微結晶セルロース PH101	30	60.00
ラクトースー水和物	10	20.00
HPMC 6cps	2.4	4.80
水	q.s.*	q.s.*
顆粒外材料		
微結晶セルロース PH102	29.9	59.80
Aerosil® 200 Pharma	1.1	2.20
クロスカルメロースナトリウム	5.5	11.00
ステアリン酸マグネシウム	1.1	2.20
合計	100	200.00
バインダー溶液の固体含有率	5.5%w/w	5.5%w/w
水の取り込み	33%w/w	33%w/w

*顆粒化の終了点を達成するためのq.s.
* 注意：実験 I1 の組成は、アルカリ及び腸溶性ポリマーの計算に対するアルカリのパーセンテージを示すためにmgで表される。続く実験における成分の量も同様に算出できる。

略語：
HPMC：ヒドロキシプロピルセルメチルロース；

【 0 0 7 3 】

1 . 2 ベナゼプリル錠剤のための方法：

I . 処方において規定した全ての成分を秤量する。

I I . ベナゼプリルヒドロクロリド及びラクトースー水和物を均一に混合し、# 4 0 メッシュを通してふるいにかけた。

I I I . 微結晶性セルロース P H 1 0 1 及び半分の量の H P M C 6 c p s 、を # 4 0 メッシュを通してふるいにかける、ステップ I I に添加した。

I V . ステップ I I I の粉末ブレンドを、急速混合造粒機に添加し、低速で 5 分間混合した。

V . 別のピーカー中で、残りの半分量の H P M C 6 c p s を精製水中で連続攪拌下でゆっくりと添加して、透明な溶液を得た。

V I . 次に、ステップ V のバインダー溶液を使用して、ステップ I V の乾燥混合物を造粒した。

V I I . 造粒後に、湿った材料を 1 0 # (2 . 0 m m) のふるいにかける。

V I I I . 顆粒を、L O D が 5 % (w / w) 未満になるまで、5 0 のトレイドライヤーで乾燥させた。

I X . 乾燥した顆粒を 3 0 # (5 9 5 μ m) のふるいに通した。

X . 全ての顆粒外 (extra-granular) 材料を正確に秤量した。

X I . M C C P H 1 0 2 、クロスカルメロースナトリウム及び A e r o s i l 2 0 0

をポリバッグ中で混合し、＃４０メッシュでふるいにかけた。
X I I . ステップ I X のベナゼプリル顆粒及びステップ X I のふるいにかけた材料を、
ダブルコーンブレンダーで 1 5 R P M で 1 5 分間混合した。
X I I I . ふるいにかけたステアリン酸マグネシウム（ 6 0 ｾﾞ ）を、ダブルコーンブレ
ンダーで 1 5 R P M で 3 分間ブレンドを潤滑するためにステップ X I I に添加した。
X I V . 潤滑したブレンドを錠剤圧縮のために使用した。

【表 2】

第4表:ベナゼプリル錠剤の調製のための一般的なプロセスパ
ラメータ:

一般的なプロセスパラメータ		実験 I1 & I2
顆粒化		
装置		急速混合造粒機
プロセスデータ		
乾式混合	時間	10 分
	インペラー速度	遅い
	チョッパー速度	..
バインダー添 加	時間	3 分
	インペラー速度	遅い
	チョッパー速度	..
湿式混合	時間	45 秒
	インペラー速度	遅い
	チョッパー速度	遅い
圧縮		
装置		Parle Elisabeth Tablet 圧縮機器 (ElizaPress-200)
装置の設定		
パンチの形状		円形、標準の凹状
パンチのサイズ		8.0 mm
上部のパンチ		平ら
下部のパンチ		平ら
プロセスデータ		
錠剤の質量	mg	200.0
硬度	N	70 – 90
厚さ	Mm	3.90 – 4.10
破砕性	%	0.
崩壊時間	分	4 – 6

【 0 0 7 4 】

- 2 . ソタロール（コア）錠剤：
2 . 1 ソタロールの錠剤の組成：

10

20

30

40

50

【表 3】

第5表: ソタロール錠剤の組成:

実験 ID	I3
成分	組成 (% w/w)
顆粒内材料	
ソタロール ヒドロクロリド	40
微結晶セルロース PH101	30
Ac-Di-Sol® (クロスカルメロースナトリウム)	2.5
HPMC 3cps	1.5
水 (q.s. ~ % w/w 固体)	q.s.*
顆粒外材料	
微結晶セルロース PH102	22.0
Aerosil® 200 Pharma	1.0
クロスカルメロースナトリウム	2.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計	100
バインダー溶液の固体含有率	6.5%w/w
水の取り込み	30%w/w

* 顆粒化の終了点を達成するためのq.s.

【 0 0 7 5 】

2 . 2 ソタロール錠剤のための方法 :

I . 処方において規定した全ての成分を秤量する。

II . ソタロールヒドロクロリド、微結晶性セルロース及びAc-Di-Sol (登録商標) を均一に混合し、そして# 30 メッシュでふるいにかけた。

III . ステップIIの粉末ブレンドを、急速混合造粒機に添加し、低速で3分間混合した。

IV . 別のピーカー中で、HPMC 3cpsを精製水中で連続攪拌下でゆっくりと添加して、透明な溶液を得た。

V . 次に、ステップIVの溶液を使用して、ステップIIIの乾燥混合物を造粒した。

VI . 顆粒を、トレイ乾燥機中で60 で2時間乾燥し、そして30 #ふるいに通し、そしてLODが5 % (w / w) 未満になるまでさらに60 で4時間乾燥した。

VII . 乾燥した顆粒を30 # (595 μm) のふるいに通した。

VIII . 全ての顆粒外 (extra-granular) 材料を正確に秤量した。

IX . 微結晶性セルロースPH101、Ac-Di-Sol (登録商標) 及びAerosil 200をポリバッグ中で混合し、そして# 30 メッシュでふるいにかけた。

X . ステップVIIのソタロール顆粒及びステップIXのふるいにかけた材料を、ダブルコーンブレンダーで15 RPMで15分間混合した。

XI . ステアリン酸マグネシウム (60 # を通過させた) をステップXのブレンドに添加し、ダブルコーンブレンダーで15 RPMで5分間潤滑した。

XII . 潤滑したブレンドを錠剤圧縮のために使用した。

10

20

30

40

50

【表 4】

第6表: ソタロール錠剤調製のための一般的なプロセスパラメータ:

一般的なプロセスパラメータ		実験 I3
顆粒化		
装置		急速混合造粒機
プロセスデータ		
乾式混合	時間	15 分
	インペラー速度	遅い
	チョッパー速度	..
バインダー添加	時間	5 分
	インペラー速度	遅い
	チョッパー速度	..
湿式混合	時間	1 分
	インペラー速度	遅い
	チョッパー速度	遅い
圧縮		
装置		Parle Elisabeth Tablet 圧縮機器 (ElizaPress-200)
装置の設定		
パンチの形状		円形、標準の凹状
パンチのサイズ		8.0 mm
上部のパンチ		平ら
下部のパンチ		平ら
プロセスデータ		
錠剤の質量	mg	200.0
硬度	N	60 – 90
厚さ	Mm	4.10 – 4.30
破砕性	%	0.0 - 0.1
崩壊時間	分	2 - 4

10

20

【 0 0 7 6 】

B . コーティング :

1 . 本発明の実験のためのコーティングの組成 :

30

40

50

【表 5】

第9表:本発明の実験の中間及び腸溶性コーティングのためのコーティング組成:

実験番号.	組成 (%w/w)			組成 (グラム)*
	I1	I2	I3	I1
コア	BT	BT	ST	600.00
中間コーティングステップ				
HPMC (3 cps)	40.0	40.0	40.0	15.66
グリセリン	20.0	20.0	20.0	7.83
酸化マグネシウム	40.0	..	40.0	15.66
炭酸マグネシウム	..	40.0	..	..
水 (q.s ~ %w/w 固体)	q.s.~ 10%	q.s.~ 10%	q.s.~ 10%	352.35
合計	100	100	100	639.15
コアペレット/錠剤に 関して堆積したポリ マー	3 mg/cm ²	3 mg/cm ²	15 mg/cm ²	3 mg/cm ²
腸溶性コーティングステップ				
EUDRAGIT L30D-55	62.5	62.5	62.5	26.55
TEC	6.25	6.25	6.25	2.65
タルク	31.25	31.25	31.25	13.27
水 (q.s ~ %w/w 固体)	q.s~ 20%	q.s.~ 20%	q.s.~ 20%	q.s.~ 20%
合計	100	100	100	681.62
中間コーティングし たコアペレット/錠剤 関して堆積したポリ マー	5 mg/cm ²	5 mg/cm ²	4 mg/cm ²	5 mg/cm ²

* 注意: 実験 I1 の組成は、アルカリ及び腸溶性ポリマーの計算に対するアルカリのパーセンテージを示すためにグラムで表される。続く実験における成分の量も同様に算出できる。

略語:

PP: パントプラゾールペレット; BT: ベナゼプリル錠剤; ST: ソタロール錠剤; PT: パントプラゾール錠剤; HPMC: ヒドロキシプロピルメチルセルロース; TEC: クエン酸トリエチル;

【0077】

2. 本発明の実験のためのコーティング方法:

2.1 中間コーティング:

2.1.1 実験 I 1 及び I 3 の中間コーティング:

I. 全ての材料を必要量で秤量した。

II. HPMC [3 cps] を、オーバーヘッド攪拌機を使用して、透明な溶液を得るまでグリセリンを含む水に溶解した。

III. 酸化マグネシウムを攪拌しながら上記の溶液にゆっくりと添加し、そして得られた懸濁液を 30 分間混合させた。

IV. 懸濁液を、100 # のふるいに通し、中間コーティングのために使用した。

【0078】

2.1.2 実験 I 2 の中間コーティング:

I. 全ての材料を必要量で秤量した。

II. HPMC [3 cps] を、オーバーヘッド攪拌機を使用して、透明な溶液を得るまでグリセリンを含む水に溶解した。

III. 炭酸マグネシウムを攪拌しながら上記の溶液にゆっくりと添加し、そして得ら

10

20

30

40

50

れた懸濁液を 30 分間混合させた。

I V . 懸濁液を、40 # のふるいに通し、中間コーティングのために使用した。

【表 6】

第10表: 本発明の実験 I1 ~ I3の中間コーティングのための一般的なプロセスパラメータ:

一般的なプロセスパラメータ for 中間コーティング		実験 I1 - I3
使用した装置		Neocota
装置の設定		
シリコンチューブの内径	mm	3.0
パンサイズ	inch	14
バッフルの数	No.s	6
プロセスデータ		
パンRPM	RPM	2 - 8
入口温度	°C	70 - 73
生成物温度	°C	40 - 42
噴霧圧力	bar	1.5
スプレー速度	g/分	3 - 5

10

【0079】

2.2 腸溶性コーティング:

20

2.2.1 実験 I 1 ~ I 3 の腸溶性コーティング:

I . 全ての材料を必要量で秤量した。

I I . T E C 及びタルクを水中で 15 分間均質化し、そして攪拌しながら E U D R A G I T (登録商標) L 30 D - 55 分散液にゆっくりと添加し、得られた懸濁液をオーバーヘッド攪拌機を使用して 30 分間混合した。

I I I . 懸濁液を、40 # のふるいに通し、シールコーティングのために使用した。

【表 7】

第11表:本発明の実験 I1 ~ I3の腸溶性コーティングのための一般的なプロセスパラメータ:

一般的なプロセスパラメータ for 腸溶性コーティング		実験 I1 - I3
使用した装置		Neocota
装置の設定		
シリコンチューブの内径	mm	3.0
パンサイズ	inch	14
バッフルの数	No.s	6
プロセスデータ		
パンRPM	RPM	8 - 9
入口温度	°C	45 - 50
生成物温度	°C	28 - 32
噴霧圧力	bar	1.2
スプレー速度	g/分	3 - 4

30

40

【0080】

C . 腸溶性コーティングしたペレット / 錠剤の分析:

分析方法

1 . ベナゼプリル錠剤

A) 溶解条件

1) 溶解パラメータ

装置 : U S P タイプ I I

溶解媒体 : 酸性段階の媒体で 2 時間、続いてバッファー段階の媒体 (1 時間)

50

媒体量 : 酸性段階で 750 mL、緩衝段階で 1000 mL

速度 : 50 rpm

温度 : 37 ± 0.5

採取量 : 10 mL。

【0081】

2) 溶解媒体

I. 酸性段階の媒体 - 0.1 N HCl ; 緩衝段階の媒体 - pH 5.5 バッファー

II. 酸性段階の媒体 - 0.1 N HCl ; 緩衝段階の媒体 - pH 4.5 バッファー

III. 酸性段階の媒体 - 0.1 N HCl ; 緩衝段階の媒体 - pH 3.0 バッファー。

【0082】

3) 溶解媒体の組成

1) バッファー pH 5.5 -

リン酸二水素カリウム約 1 g、リン酸水素二カリウム 2 g、塩化ナトリウム 8.5 g を正確に秤量し、1 リットルのビーカーに移した。これに水 500 mL を添加し、塩を溶解させ、体積を水で 1000 mL にした。オルトリン酸を使用して pH を 5.5 (± 0.05) に調整した。

2) バッファー pH 4.5 -

リン酸二水素カリウム約 1 g、リン酸水素二カリウム 2 g、塩化ナトリウム 8.5 g を正確に秤量し、1 リットルのビーカーに移した。これに水 500 mL を添加し、塩を溶解させ、体積を水で 1000 mL にした。オルトリン酸を使用して pH を 4.5 (± 0.05) に調整した。

3) バッファー pH 3.0 -

リン酸二水素カリウム約 1 g、リン酸水素二カリウム 2 g、塩化ナトリウム 8.5 g を正確に秤量し、1 リットルのビーカーに移した。これに水 500 mL を添加し、塩を溶解させ、体積を水で 1000 mL にした。オルトリン酸を使用して pH を 3.0 (± 0.05) に調整した。

【0083】

4) 溶解手順 :

酸性段階 : ベナゼプリルヒドロクロリド錠剤を、異なる溶解ジャーに移し、そして前記方法 (酸性段階) における所与のパラメータに従って溶解試験を実施した。2 時間後に、アリコート 10 mL を取り出し、酸性段階の試料溶液として分析した。

緩衝段階 : 酸性段階後の錠剤を緩衝段階の媒体に移した。溶解試験を、前記方法 (緩衝段階) における所与のパラメータに従って続けた。それぞれの間隔のアリコートを、0.45 µm ナイロンメンブレンシリンジフィルターを介してろ過し、最初の数 mL のろ液を廃棄し、そして緩衝段階の試料溶液として分析した。

【0084】

B) クロマトグラフィーの条件

カラム : Agilent Zorbax Eclipse XDB C18 カラム、150 × 4.6 mm、5 µm 又は同等のもの

移動相 : バッファー : MeOH (36 : 64)

波長 : 240 nm

カラム温度 : 25

注入体積 : 20 µL

流速 : 1 mL / 分

移動相のためのバッファーの調製 :

正確に秤量したテトラブチルアンモニウムブロミド 2.25 g を水 500 mL に移し、溶解させた。氷酢酸 0.55 mL をそれに添加し、水で 1000 mL にした。バッファーを 0.45 µm ナイロン膜フィルターでろ過した。

【0085】

2. ソタロール錠剤 :

A) 溶解条件

1) 溶解パラメータ

装置 : USPタイプII

溶解媒体 : 酸性段階の媒体で2時間、続いてバッファー段階の媒体(1時間)

媒体量 : 酸性段階で750mL、緩衝段階で1000mL

速度 : 50rpm

温度 : 37 ± 0.5

採取量 : 10mL。

【0086】

2) 溶解媒体

IV. 酸性段階の媒体 - 0.1N HCl; 緩衝段階の媒体 - pH 5.5 バッファー

V. 酸性段階の媒体 - 0.1N HCl; 緩衝段階の媒体 - pH 4.5 バッファー

VI. 酸性段階の媒体 - 0.1N HCl; 緩衝段階の媒体 - pH 3.0 バッファー。

【0087】

3) 溶解媒体の組成

1) バッファー pH 5.5 -

リン酸二水素カリウム約1g、リン酸水素二カリウム2g、塩化ナトリウム8.5gを正確に秤量し、1リットルのビーカーに移した。これに水500mLを添加し、塩を溶解させ、体積を水で1000mLにした。オルトリン酸を使用してpHを5.5(±0.05)に調整した。

2) バッファー pH 4.5 -

リン酸二水素カリウム約1g、リン酸水素二カリウム2g、塩化ナトリウム8.5gを正確に秤量し、1リットルのビーカーに移した。これに水500mLを添加し、塩を溶解させ、体積を水で1000mLにした。オルトリン酸を使用してpHを4.5(±0.05)に調整した。

3) バッファー pH 3.0 -

リン酸二水素カリウム約1g、リン酸水素二カリウム2g、塩化ナトリウム8.5gを正確に秤量し、1リットルのビーカーに移した。これに水500mLを添加し、塩を溶解させ、体積を水で1000mLにした。オルトリン酸を使用してpHを3.0(±0.05)に調整した。

【0088】

4) 溶解手順:

酸性段階: ソタロール錠剤を、異なる溶解ジャーに移し、そして前記方法(酸性段階)における所与のパラメータに従って溶解試験を実施した。2時間後に、アリコート10mLを取り出し、酸性段階の試料溶液として分析した。

緩衝段階: 酸性段階後の錠剤を緩衝段階の媒体に移した。溶解試験を、前記方法(緩衝段階)における所与のパラメータに従って続けた。それぞれの間隔のアリコートを、0.45µmナイロンメンブレンシリンジフィルターを介してろ過し、最初の数mLのろ液を廃棄し、そして緩衝段階の試料溶液として分析した。

B) クロマトグラフィーの条件

カラム: Agilent Zorbax Eclipse XDB C18カラム、150 × 4.6mm、5µm又は同等のもの

移動相: バッファー: ACN(90:10)

波長: 238nm

カラム温度: 25

注入体積: 20µL

流速: 1.5mL/分

移動相のためのバッファーの調製:

正確に秤量したオルトリン酸二水素カリウム6.8gを水1000mLに溶解した。バッファーを0.45µmナイロン膜フィルターでろ過した。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 9 】

D . まとめ :

【表 8 】

第12表: 本発明の実験の性能:

実験番号.	I1	I2	I3
目的	酸に安定な薬剤及び錠剤の剤形上の中 間層における異なるアルカリでの実験		中間層における非 常に高濃度のアル カリでの実験
コア	BT	BT	ST
内側層 (中間コー ティング)	3mg/cm ² の HPMC 3 cps + グ リセロール (50%) + MgO(100%)のコー ーティング	3mg/cm ² の HPMC 3cps + グ リセロール (50%) + MgCO ₃ (100%) のコーティング	15mg/cm ² の HPMC 3cps + グリ セロール (50%) + MgO (100 %)のコー ーティング
外側層 (腸溶性コー ーティング)	5mg/cm ² の EUDRAGIT L30D-55 + TEC (10%) + タルク (50%)のコーティ ーティング	5mg/cm ² の EUDRAGIT L30D- 55 + TEC (10%) + タルク (50%)のコー ーティング	4mg/cm ² の EUDRAGIT L30D- 55 + TEC (10%) + タルク (50%)のコー ーティング
酸性媒体中での溶 解試験			
腸の保護 #	パス	パス	パス
それぞれのpHの緩 衝液での溶解試験			
pH 5.5*	92.5	92.2	98.7
pH 4.5*	..	86.4	89.2
pH 4.0*	90.2	..	..
pH 3.0*	97.6	..	99.3
アルカリ+腸溶性ポリ マーにおけるアル カリの%**	37% w/w***	37% w/w	77% w/w
推論	pH3.0、4.0及び 5.5での放出に伴 う腸溶性の耐性 が、錠剤の剤形 について酸に安 定性な薬剤物で 実証された	pH4.及び5.5での 放出に伴う腸溶性 の耐性が、中間層 におけるアルカリ としてMgCO ₃ で 実証された	性能に影響を与え ることなく、より 高濃度のアルカリ を使用できる

0.1N HClに2時間曝した後の腸の保護; * Drug release after 45分後の薬剤の放出;

** アルカリ+腸溶性ポリマーにおけるアルカリの% =

$$\frac{\text{中間コーティング中のアルカリの量(g)}}{[\text{中間コーティング中のアルカリの量(g)} + \text{腸溶性コーティング中の乾燥腸溶性ポリマーの量(g)}]} \times 100$$

*** 実験I1のアルカリ+腸溶性ポリマーにおけるアルカリの% = $\frac{15.66}{[15.66 + 26.55]} \times 100$
= 37.1%w/w

略語:

BT: ペナゼプリル錠剤; ST: ソタロール錠剤; MgO: 酸化マグネシウム; MgCO₃: 炭酸マグネシウム; TEC: クエン酸トリエチル; cps: センチポアズ

【 0 0 9 0 】

E . コアの調製:

1 . ソタロール錠剤:

実験 C 1 及び C 2 のソタロール錠剤の組成及び方法: 実験 I 3 のコア調製を参照されたい。

【 0 0 9 1 】

2 . パントプラゾールペレット:

2.1 パントプラゾールペレットの組成（薬物層化法）：

【表 9】

第13表: パントプラゾールペレットの組成:

実験 ID	C3
成分	組成 (% w/w)
NPS 20/25# (707 - 841 μm)	73.42
パントプラゾール20%に対するパントプラゾールナトリウムセスキハイドレート当量	22.58
HPMC 6cps	4.00
水 (q.s. ~ % w/w 固体)	q.s. ~ 20.0%
合計	100

10

【0092】

2.2 パントプラゾールペレットのための方法：

I. 全ての材料を必要量で秤量した。

II. HPMC [6cps] を、オーバーヘッド攪拌機を使用して、透明な溶液を得るまで水に溶解した。

III. パントプラゾールナトリウムセスキハイドレートを40# (400 μm) のふるいを通してふるいにかかけ、連続的な攪拌下でステップIIの溶液に添加した。透明な溶液が得られるまで攪拌を続けた。

20

IV. ステップIIIの薬物溶液を40#ふるいを通してふるいにかかけ、NPS 20 / 25 # での薬剤の層状化に使用した。

【表 10】

第14表:パントプラゾールペレットの薬剤の層化のための一般的なプロセスパラメータ:

GPCG 1.1における一般的なプロセスパラメータ, 薬剤の層化のためのボトムスプレー		実験 C3
装置の設定		
シリコンチューブの内径	mm	3.0
空気分配プレート	-	C
カラムの高さ	mm	20
ノズルの口径	mm	0.8
プロセスパラメータの設定		
フィルター振盪モード	-	非同期
フィルター振盪	秒	5
フィルター振盪ポーズ	秒	50
エアフローモード	-	自動
プロセスデータ		
エアフロー	CFM	30 - 90
噴霧圧力	bar	1.0 - 1.4
入口温度	°C	45 - 50
生成物温度	°C	32 - 38
スプレー速度	g/分	3 - 8

30

40

【0093】

3. ベナゼプリルペレット：

3.1 ベナゼプリル（コア）ペレットの組成：

50

【表 1 1】

第15表:実験 C4 & C5のためのベナゼプリル ペレットの組成:

処方 →	ベナゼプリル ペレット	ベナゼプリル ペレット
実験 ID	C4	C5
成分	組成 (% w/w)	組成 (% w/w)
NPS 18/20# (850 - 1000μm)	64.05	..
NPS 20/25# (707 - 841 μm)	..	64.78
ベナゼプリル	20.52	20.11
HPMC [3 cps]	10.33	10.12
ラクトース	2.55	2.50
Aerosil 200	2.55	2.50
水 (q.s. ~ % w/w 固体)	q.s. ~ 20%	q.s. ~ 25%
合計	100	100

略語:

NPS: ノンパレイユシード, HPMC: ヒドロキシプロピルメチルセルロース, cps: センチポアズ

10

【 0 0 9 4】

3 . 2 実験 C 4 及び C 5 のベナゼプリルペレットの調製のプロセス:

20

I . 全ての材料を正確に秤量した。

I I . ベナゼプリル塩酸塩及び乳糖一水和物を、連続ストリング下で十分な量の精製水に溶解した。

I I I . のビーカー中で、H P M C 3 c p s を攪拌下で精製水に溶解した。

I V . A e r o s i l (登 録 商 標) 2 0 0 を、1 5 分間精製水中で均質化した。

V . ステップ I I の溶液を攪拌下でステップ I I I に添加した。

V I . そしてステップ I V の分散液を攪拌下でステップ V に添加した。

V I I . そして、ステップ V I の懸濁液を # 6 0 メッシュを通してろ過し、N P S での薬物の層化に使用した。

【表 1 2】

30

第16表:比較実験 C4 & C5のベナゼプリルペレット(コア)の調製のための一般的なプロセスパラメータ:

GPCG 1.1における一般的なプロセスパラメータ, ボトムスプレー		C4	C5
装置の設定			
シリコンチューブの内径	mm	3.0	3.0
空気分配プレート	-	B	B
カラムの高さ	mm	20	20
ノズルの口径	mm	0.8	0.8
プロセスパラメータの設定			
フィルター振盪モード	-	非同期	非同期
フィルター振盪	秒	5	5
フィルター振盪ポーズ	秒	100	100
エアフローモード	-	自動	自動
プロセスデータ			
エアフロー	CFM	50 - 75	60 - 80
噴霧圧力	bar	1.0 - 1.1	1.2
入口温度	°C	25 - 35	50 - 60
生成物温度	°C	20 - 25	40 - 44
スプレー速度	g/分	2 - 8	3 - 13

40

50

【 0 0 9 5 】

F . コーティング :

1 . 比較実験のシールコーティング、中間コーティング及び腸溶性コーティングのコーティング組成 :

【表 1 3 】

第17表: 実験 C1 ~C5についてのシールコーティング、中間コーティング及び腸溶性コーティングのためのコーティング組成:

組成 (%w/w)					
実験番号.	C1	C2	C3	C4	C5
コア	ST	ST	PP	BP	BP
シールコーティング					
HPMC (6 cps)	NA	NA	40.61	NA	NA
タルク			59.39		
水 (q.s ~ %w/w 固体)			q.s.~ 15%		
合計			100		
ポリマー堆積			コア ペレットに関して 1.7%w/w		
中間コーティング					
HPMC 3cps	NA	..	..	NA	74.07
EUDRAGIT® L30D-55		56.50	..		..
Pharmacoat 606		..	40.0		..
クエン酸トリエチル		2.82	..		..
グリセリン		..	..		18.52
Tween 80		1.13	..		..
タルク		28.25	..		..
クエン酸		11.30	..		..
ク水酸化ナトリウム		q.s.*	..		..
酸化マグネシウム		..	..		7.41
炭酸マグネシウム		..	60.0		..
水 (q.s ~ %w/w 固体)		q.s.~ 10%	q.s.~ 10%		q.s.~ 10%
合計		100	100		100
ポリマー堆積		コアペレットに関して 5 mg/cm ²	シールコーティングしたペレットに関して 3.16%w/w		コアペレットに関して10% w/w
腸溶性コーティング					
EUDRAGIT L30D-55	62.5	62.5	64.0	62.5	62.5
TEC	6.25	6.25	6.08	6.25	6.25
タルク	31.25	31.25	26.88	31.25	31.25
二酸化チタン	..	..	3.04	..	..
ク水酸化ナトリウム	..	..	..	q.s. #@	..
水 (q.s ~ %w/w 固体)	q.s.~ 20%	q.s.~ 10%	q.s.~ 20%	q.s.~ 20%	q.s.~ 20%
合計	100	100	100	100	100
ポリマー堆積	コア錠剤に関して5 mg/cm ²	中間コーティングしたペレットに関して5 mg/cm ²	中間コーティングしたペレットに関して 20%w/w	コアペレットに関して 15%w/w	中間コーティングしたペレットに関して 20% w/w

30%中和について; @ 1N NaOH溶液の形で使用した

略語:

ST: ソタロール錠剤; PP: パントプラゾールペレット; BP: ペナゼプリルペレット; NA: 適用できず

【 0 0 9 6 】

2 . シールコーティング、中間コーティング及び腸溶性コーティングの方法 :

2 . 1 シールコーティング :

2 . 1 . 1 実験 C 3 のシールコーティングのプロセス :

I . 全ての材料を必要量で秤量した。

ⅠⅠ． ＨＰＭＣ〔６ｃｐｓ〕を、オーバーヘッド攪拌機を使用して、透明な溶液を得るまで水に溶解した。

ⅠⅠⅠ． タルクを攪拌しながらステップⅠⅠの溶液にゆっくりと添加し、得られた懸濁液を３０分間混合させた。

ⅠⅤ． 懸濁液を、４０＃のふるいに通し、シールコーティングのために使用した。

【表１４】

第18表: 比較実験 C3のシールコーティングのための一般的なプロセスパラメータ:

GPCG 1.1における一般的なプロセスパラメータ, シールコーティングのためのボトムスプレー		実験 C3
装置の設定		
シリコンチューブの内径	mm	3.0
空気分配プレート	-	C
カラムの高さ	mm	15
ノズルの口径	mm	0.8
プロセスパラメータの設定		
フィルター振盪モード	-	非同期
フィルター振盪	秒	5
フィルター振盪ポーズ	秒	250
エアフローモード	-	自動
プロセスデータ		
エアフロー	CFM	50 - 70
噴霧圧力	bar	1.0 - 1.4
入口温度	°C	45 - 50
生成物温度	°C	33 - 37
スプレー速度	g/分	3 - 8

【 0 0 9 7 】

２．２ 中間コーティング：

２．２．１ 実験 C 2 の中間コーティングのプロセス：

Ⅰ． 全ての成分を正確に秤量した。

ⅠⅠ． 秤量したタルクを３０分間ホモジナイザー下で精製水に分散させた。

ⅠⅠⅠ． 別に調製したクエン酸溶液をステップⅠⅠで添加した。

ⅠⅤ． ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５の中和のために必要な１Ｎ ＮａＯＨ溶液を調製した。

Ⅴ． 別のガラスビーカーに、ＴＥＣ及びＴｗｅｅｎ ８０を温めた精製水に添加して透明な溶液を形成した。

ⅤⅠ． そしてステップⅤの溶液を１０～１５分間オーバーヘッド攪拌機下でステップⅠⅠの分散液に添加した。

ⅤⅠⅠ． 必要な量のＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５をステップⅠⅠの分散液に添加し、混合した。

ⅤⅠⅠⅠ． ステップⅤⅠⅠの分散液を、連続的に攪拌しながらステップⅠⅤの溶液で中和して、必要なｐＨを有する透明な分散液を形成した。

ⅠⅩ． 懸濁液を、４０＃のふるいに通し、中間コーティングのために使用した。

10

20

30

40

50

【表 1 5】

第19表: 比較実験 C2の中間コーティングのための一般的なプロセスパラメータ:

中間コーティングのための一般的なプロセスパラメータ		実験 C2
使用した装置		Neocota
装置の設定		
シリコンチューブの内径	mm	3.0
パンサイズ	inch	14
パッフルの数	No.s	6
プロセスデータ		
パンRPM	RPM	2 - 10
入口温度	°C	55 - 65
生成物温度	°C	30
噴霧圧力	bar	1.5
スプレー速度	g/分	1 - 6

10

【0 0 9 8】

2 . 2 . 2 実験 C 3 の中間コーティングのプロセス :

I . 全ての材料を必要量で秤量した。

II . Ph a r m a c o a t 6 0 6 を、オーバーヘッド攪拌機を使用して精製水に溶解した。

20

III . 炭酸マグネシウムを攪拌しながら上記の溶液にゆっくりと添加し、そして得られた懸濁液を 3 0 分間混合させた。

IV . 懸濁液を、4 0 # のふるいに通し、中間コーティングのために使用した。

【表 1 6】

第20表: 比較実験 C3の中間コーティングのための一般的なプロセスパラメータ:

GPCG 1.1における一般的なプロセスパラメータ, 中間コーティングのためのボトムスプレー		実験 C3
装置の設定		
シリコンチューブの内径	mm	3.0
空気分配プレート	-	C
カラムの高さ	mm	20
ノズルの口径	mm	0.8
プロセスパラメータの設定		
フィルター振盪モード	-	非同期
フィルター振盪	秒	5
フィルター振盪ポーズ	秒	250
エアフローモード	-	自動
プロセスデータ		
エアフロー	CFM	50 - 70
噴霧圧力	bar	1.0 - 1.4
入口温度	°C	41 - 45
生成物温度	°C	33 - 37
スプレー速度	g/分	3 - 8

30

40

【0 0 9 9】

2 . 2 . 3 実験 C 5 の中間コーティングについてのプロセス :

I . 全ての材料を必要量で秤量した。

II . グリセリンを精製水に溶解した。

50

III. HPMC (3 cps) を、透明な溶液を得るまで、オーバーヘッド攪拌機を使用してステップ I で溶解した。

IV. 酸化マグネシウムを攪拌しながら上記の溶液にゆっくりと添加し、得られた懸濁液を 30 分間混合させた。

V. 懸濁液を 40 # ふるいに通し、薬物の層状ペレットの中間コーティングに使用した。

【0100】

2.3 腸溶性コーティング：

2.3.1 実験 C 1 及び 2 の腸溶性コーティングのプロセス：

I. 処方において規定した全ての成分を秤量する。

II. 秤量したタルクを 30 分間ホモジナイザー下で精製水に分散させた。

10

III. 別のガラスビーカーに、TEC を温めた精製水に添加して透明な溶液を形成した。

IV. ステップ III の溶液を 15 分間オーバーヘッド攪拌機下でステップ II の分散液に添加した。

V. 秤量した EUDRAGIT (登録商標) L30D-55 分散液をステップ IV の分散液に添加し、混合した。

V. 調製した分散液を、40 # のふるいに通し、シールコーティングのために使用した。

【0101】

2.3.2 実験 C 3 の腸溶性コーティングのプロセス：

I. 全ての材料を必要量で秤量した。

20

II. TEC 及びタルクを水中で 15 分間均質化し、そして攪拌しながら EUDRAGIT (登録商標) L30D-55 分散液にゆっくりと添加し、得られた懸濁液をオーバーヘッド攪拌機を使用して 30 分間混合した。

III. 懸濁液を、40 # のふるいに通し、シールコーティングのために使用した。

【0102】

2.3.3 実験 C 4 の腸溶性コーティングのプロセス：

I. 全ての材料を必要量で秤量した。

II. 攪拌下で EUDRAGIT L30D-55 を 60 % 量の水に添加する。

III. 残りの水の一部を使用して 1N 水酸化ナトリウム溶液を調製する。

IV. 攪拌下でステップ III をステップ II にゆっくりと添加する。

30

V. TEC 及びタルクを残りの水に添加し、30 分間それを均質化する。

VI. ステップ V ~ ステップ IV を攪拌下で添加し、20 分間攪拌し続ける。

VII. 懸濁液を 40 # ふるいに通し、中間に被覆した腸溶性コーティングに使用した。

【0103】

2.3.4 実験 C 5 の腸溶性コーティングのプロセス：

I. 全ての材料を必要量で秤量した。

II. TEC 及びタルクを水中で 15 分間均質化し、そして攪拌しながら EUDRAGIT (登録商標) L30D-55 分散液にゆっくりと添加し、得られた懸濁液をオーバーヘッド攪拌機を使用して 30 分間混合した。

III. 懸濁液を 40 # ふるいに通し、中間に被覆した腸溶性コーティングに使用した。

40

【表 1 7】

第21(a)表: 比較実験 C1& C2の腸溶性コーティングのための

一般的なプロセスパラメータ:

一般的なプロセスパラメータ for 腸溶性コーティング		実験 C1 – C2
使用した装置		Neocota
装置の設定		
シリコンチューブの内径	mm	3.0
パンサイズ	inch	14
バッフルの数	No.s	6
プロセスデータ		
パンRPM	RPM	6 – 14
入口温度	°C	55 – 65
生成物温度	°C	28 – 32
噴霧圧力	bar	1.5
スプレー速度	g/分	1 - 8

10

【表 1 8】

第 21(b)表: 比較実験 C3 & C4の腸溶性コーティングのための一般的なプロセスパラメータ:

20

GPCG 1.1における一般的なプロセスパラメータ, 腸溶性コーティングのためのボトムスプレー		実験 C3	実験 C4	実験 C5
装置の設定				
シリコンチューブの内径	mm	3.0	3.0	3.0
空気分配プレート	-	B	B	B
カラムの高さ	mm	15	15	15 - 20
ノズルの口径	mm	0.8	0.8	0.8
プロセスパラメータの設定				
フィルター振盪モード	-	非同期	非同期	非同期
フィルター振盪	秒	5	5	5
フィルター振盪ポーズ	秒	250	100	250
エアフローモード	-	自動	自動	自動
プロセスデータ				
エアフロー	CFM	40 - 70	63 - 76	70 - 80
噴霧圧力	bar	1.0 – 1.4	1.5	1.0
入口温度	°C	35 - 39	52 - 55	38 – 41
生成物温度	°C	29 – 32	39 - 44	29 – 31
スプレー速度	g/分	3 - 8	1 - 7	3 - 9

30

40

【 0 1 0 4】

G . 腸溶性コーティングした錠剤 / ペレットの分析 :

分析方法

1 . ソタロール錠剤 : ステップ D (2) の分析方法を参照されたい。

【 0 1 0 5】

2 . パントプラゾールペレット :

A) 溶解条件

1) 溶解パラメータ

装置 : U S P タイプ I I

50

溶解媒体：酸性段階の媒体で2時間、続いてバッファー段階の媒体（1時間）

媒体量：酸性段階で1000mL、緩衝段階で1000mL

速度：50rpm

温度：37 ± 0.5

採取量：10mL

試料希釈：アリコート10mLを0.5N水酸化ナトリウム溶液2mLで直ちに希釈する。

【0106】

2) 溶解媒体

I. 酸性段階の媒体 - 0.1N HCl ; 緩衝段階の媒体 - pH 5.5 バッファー

II. 酸性段階の媒体 - 0.1N HCl ; 緩衝段階の媒体 - pH 4.5 バッファー。

10

【0107】

3) 溶解媒体の組成

1) バッファー pH 5.5 -

リン酸二水素カリウム約1g、リン酸水素二カリウム2g、塩化ナトリウム8.5gを正確に秤量し、1リットルのビーカーに移した。これに水500mLを添加し、塩を溶解させ、体積を水で1000mLにした。オルトリン酸を使用してpHを5.5 (± 0.05) に調整した。

2) バッファー pH 4.5 -

酢酸ナトリウム三水和物約2.99gを正確に秤量し、1リットルのビーカーに移した。これに水を添加して溶解し、容量を1000mLにする。氷酢酸を使用してpHを4.5 (± 0.05) に調整する。

20

3) バッファー pH 3.0 -

無水クエン酸約8.98gラム及びクエン酸三ナトリウム二水和物2.13gラムを正確に秤量して水1000mLに移す。超音波処理して溶解する。希釈NaOHを使用してpH3.5 (± 0.05) に調整する。

【0108】

4) 溶解手順：

酸性段階：正確に秤量したパントプラゾールのペレットを、異なる溶解ジャーに移し、そして前記方法（酸性段階）における所与のパラメータに従って溶解試験を実施した。2時間後に、アリコート10mLを取り出し、0.45µm PVDFメンブレンシリンジフィルターでろ過した。1mLを直ちに0.5N水酸化ナトリウム溶液1mLで希釈し、酸性段階の試料溶液として分析した。

30

緩衝段階：酸性段階後のペレットを緩衝段階の媒体に移した。溶解試験を、前記方法（緩衝段階）における所与のパラメータに従って続けた。それぞれの間隔のアリコートを、0.45µm PVDFメンブレンシリンジフィルターを介してろ過し、最初の数mLのろ液を廃棄した。1mLを直ちに0.5N水酸化ナトリウム溶液1mLで希釈し、緩衝段階の試料溶液として分析した。

【0109】

B) クロマトグラフィーの条件

クロマトグラフィーの条件

40

カラム : Agilent Zorbax XDB Eclipse C8カラム、150 × 4.6mm、5µm

移動相 : 水：アセトニトリル：トリエチルアミン（60：40：1）、オルトリン酸でpHを7.0 (+ 0.05) に調製

波長 : 290nm

カラム温度 : 30

注入体積 : 10µL

流速 : 1.0mL / 分。

【0110】

3. ペナゼプリルペレット：

50

A) 溶解条件

1) 溶解パラメータ

装置：USPタイプII

溶解媒体：酸性段階の媒体で2時間、続いてバッファー段階の媒体（1時間）

媒体量：酸性段階で750mL、緩衝段階で1000mL

速度：50rpm

温度：37 ± 0.5

採取量：10mL。

【0111】

2) 溶解媒体

I. 酸性段階の媒体 0.1NHCl；緩衝段階の媒体 - pH 5.5 バッファー

II. 酸性段階の媒体 0.1NHCl；緩衝段階の媒体 - pH 4.5 バッファー

III. 酸性段階の媒体 0.1NHCl；緩衝段階の媒体 - pH 3.0 バッファー。

【0112】

3) 溶解媒体の組成

1) バッファー pH 5.5 -

リン酸二水素カリウム約1g、リン酸水素二カリウム2g、塩化ナトリウム8.5gを正確に秤量し、1リットルのビーカーに移した。これに水500mLを添加し、塩を溶解させ、体積を水で1000mLにした。オルトリン酸を使用してpHを5.5 (± 0.05) に調整した。

2) バッファー pH 4.5 -

リン酸二水素カリウム約1g、リン酸水素二カリウム2g、塩化ナトリウム8.5gを正確に秤量し、1リットルのビーカーに移した。これに水500mLを添加し、塩を溶解させ、体積を水で1000mLにした。オルトリン酸を使用してpHを4.5 (± 0.05) に調整した。

3) バッファー pH 3.0 -

リン酸二水素カリウム約1g、リン酸水素二カリウム2g、塩化ナトリウム8.5gを正確に秤量し、1リットルのビーカーに移した。これに水500mLを添加し、塩を溶解させ、体積を水で1000mLにした。オルトリン酸を使用してpHを3.0 (± 0.05) に調整した。

【0113】

4) 溶解手順：

酸性段階：正確に秤量した塩酸ベナゼプリルのペレットを、異なる溶解ジャーに移し、そして前記方法（酸性段階）における所与のパラメータに従って溶解試験を実施した。2時間後に、アリコート10mLを取り出し、酸性段階の試料溶液として分析した。

緩衝段階：酸性段階後のペレットを緩衝段階の媒体に移した。溶解試験を、前記方法（緩衝段階）における所与のパラメータに従って続けた。それぞれの間隔のアリコートを、0.45µmナイロンメンブレンシリンジフィルターを介してろ過し、最初の数mLのろ液を廃棄し、そして緩衝段階の試料溶液として分析した。

【0114】

B) クロマトグラフィーの条件

カラム：Agilent Zorbax Eclipse XDB C18カラム、150 × 4.6mm、5µm又は同等のもの

移動相：バッファー：MeOH (36 : 64)

波長：240nm

カラム温度：25

注入体積：20µL

流速：1mL / 分

移動相のためのバッファーの調製：

正確に秤量したテトラブチルアンモニウムブロミド2.25gを水500mLに移し、溶

10

20

30

40

50

解させた。氷酢酸 0.55 mL をそれに添加し、水で 1000 mL にした。バッファを 0.45 μm ナイロン膜フィルターでろ過した。

【0115】

H. まとめ：

【表19】

第 22(a)表: 比較実験 C1-C3の性能:

実験番号.	C1	C2	C3
目的	標準の EUDRAGIT L30D-55 コーティング	国際公開第 2008/135090号による“Duocoat Technology”	ランソプラゾールの代わりにAPIとしてパントプラゾールを使用した米国特許明細書第 2005214371号明細書の実施例1に類似した比較実験
コア	ST	ST	PP
内側層(シールコーティング)	..	..	1.7% w/w HPMC 6cps + タルク (146.25%)
内側層 (中間コーティング)	..	5mg/cm ² の 20% クエン酸でpH6.0 で中和した EUDRAGIT L30D-55 + TEC (5%) + タルク (50%)のコーティング	3.16% w/w HPMC 6cps + 炭酸マグネシウム (150%)
外側層 (腸溶性コーティング)	5mg/cm ² の EUDRAGIT L30D-55 + TEC (10%) + タルク (50%)のコーティング	5mg/cm ² の EUDRAGIT L30D-55 + TEC (10%) + タルク (50%)のコーティング	20% w/w EUDRAGIT L30D-55 + TEC (9.5%) + タルク (42%) + TiO ₂ (4.75%)
酸性媒体中での溶解試験			
腸の保護 #	パス#	パス#	パス!
それぞれのpHの緩衝液での溶解試験			
pH 5.5	4.4@	9.4@	26.29*
pH 5.8@	8.2	83.5	..
pH 6.2@	85.5	93	..
アルカリ+腸溶性ポリマーにおけるアルカリの%**	NA	NA	18% w/w
推論	非常に遅く不完全な放出を、pH 5.8、5.5及びそれ以下で観察した。	非常に遅く不完全な放出を、pH 5.5以下で観察した。	遅く不完全な薬物放出を、ランソプラゾールの代わりにパントプラゾールをAPIとして使用した米国特許明細書第 2005214371号明細書の実施例1と同様の比較例で得られる。

0.1N HClに2時間曝した後の腸の保護; * 45分後の薬剤の放出; @ 30分後の薬剤の放出
** アルカリ+腸溶性ポリマーにおけるアルカリの% =

$$\frac{\text{中間コーティング中のアルカリの量(g)}}{[\text{中間コーティング中のアルカリの量(g)} + \text{腸溶性コーティング中の乾燥腸溶性ポリマーの量(g)}]} \times 100$$

pH 5.5、4.5及び3.0のような低pH条件でのランソプラゾールの急速な分解のための、実施例においてパントプラゾールをAPIとして使用した。

! 腸溶性ポリマーの堆積11.85%（米国特許明細書第2005214371号明細書の実施例1と同様の堆積）では、2時間の腸の保護が得られず（酸性媒体への2時間の曝露後に分解が観察された — バックアッセイ法を使用して評価）、その結果、20%の腸溶性ポリマーが堆積し、2時間の酸曝露後に腸の保護を通過した。

略語：

ST：ソタロール錠剤; PP：パントプラゾールペレット; HPMC：ヒドロキシプロピルメチルセルロース; TEC：クエン酸トリエチル; TiO₂：二酸化チタン

10

20

30

40

50

【表 2 0】

第22(b)表: 比較実験 C4 & C5の性能:

実験番号.	C4	C5
目的	30% 中和した EUDRAGIT L30D-55 コーティング (米国特許第7932258号明細書による)	中間層の厚さを一定に保ちながら内側層における非常に低濃度のアルカリでの実験
コア	BP	BP
内側層 (中間コーティング)	..	10% w/w HPMC + グリセロール (25%) + MgO (10%)
外側層 (腸溶性コーティング)	15% w/w EUDRAGIT L 30D55 (NaOHで30%中和した) + TEC (10%) + タルク (50%)	20% w/w EUDRAGIT L30D-55 + TEC (10%) + タルク (50%)
酸性媒体中での溶解試験		
腸の保護 #	パス	パス
それぞれのpHの緩衝液での溶解試験		
pH 5.5*	22.1	7.1
pH 4.5*	..	6.8
pH 3.0*	..	7.8
アルカリ+腸溶性ポリマーにおけるアルカリの%**	NA	4.22% w/w**
推論	バッファーpH5.5での遅く不完全な放出に伴う腸溶性の耐性を観察した。	10%酸化マグネシウムの使用（中間コーティングの乾燥バインダー量に関して）は、pH バッファー5.5及びそれより低いpHでの10%未満の放出に伴い腸溶性の耐性を示す。

0.1N HClに2時間曝した後の腸の保護; * 45分後の薬剤の放出;

** アルカリ+腸溶性ポリマーにおけるアルカリの% =

$$\frac{\text{中間コーティング中のアルカリの量(g)}}{[\text{中間コーティング中のアルカリの量(g)} + \text{腸溶性コーティング中の乾燥腸溶性ポリマーの量(g)}]} \times 100$$

略語:

BP: ベナゼプリルペレット; TEC: クエン酸トリエチル; NA: 適用できず

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	31/18	(2006.01)	A 6 1 K	31/18
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10

(74)代理人 100116403

弁理士 前川 純一

(74)代理人 100134315

弁理士 永島 秀郎

(74)代理人 100162880

弁理士 上島 類

(72)発明者 ブリヤンカ ハクサル

インド国 ターネー (ウエスト) コルシェット ロード ハイランド パーク イー・エム・アイ
コンパウンド ビルディング ナンバー 8 8 0 4

(72)発明者 シュラッダ ジョシ

インド国 ターネー エアオリ プロット 1 セクター 2 0 エイ フェイズ 1 ビー ウィング ネット
ガーデン サーティーンズ フロア フラット ナンバー 1 2 0 3

(72)発明者 ウメーシュ カパレ

インド国 ショーラーブル (マハラシュトラ) ディー・イー・ヴィー カレッジ ロード プハワニ
ペス 1 0 エー

(72)発明者 ニーラム バランベ

インド国 ドンビバリ ウエスト アナンド・ナガー ヒマラヤ ダーラ シー・エイチ・エス リミテ
ッド エー / 1 0 2

(72)発明者 アシシュ グハ

インド国 ムンバイ ドンビヴリ イースト カルヤン シル ロード パラヴァ ロドハ カサ ベラ マ
ジェスティカ - イー 1 0 4

(72)発明者 ヴィナイ ヤイン

インド国 ムンバイ チャーニ ロード イースト ロイ ロード ラジャ ラム モハン タラバウグ エ
ステイト イー 1 9 2 0

審査官 原口 美和

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 1 9 3 3 4 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 2 6 1 1 0 (J P , A)

特表 2002-520350 (JP, A)

特開 2005-239737 (JP, A)

国際公開第 2005/092336 (WO, A1)

化学と生物, 1982年, 20, [11], p.717-726

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 9/30

A61K 45/00

A61P 9/00

A61K 47/02

A61K 47/32

A61K 47/38

A61K 47/36

A61K 31/18

A61K 31/55

A61P 1/10

A61P 1/04

A61P 3/06

A61P 9/04

A61P 9/06

A61P 35/00

A61P 31/04

A61P 31/18

A61P 1/18

A61P 25/24

A61P 25/34

A61P 29/00

A61P 19/02

A61P 25/16

A61P 33/06

A61P 9/12

A61P 3/10

A61P 13/12

A61P 31/10

A61P 9/10

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)