

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-504590

(P2009-504590A)

(43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2008-525468 (P2008-525468)	(71) 出願人	506382275 アボット ゲーエムペーハー ウント コ ンパニー カーゲー
(86) (22) 出願日	平成18年8月8日 (2006.8.8)		
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月10日 (2008.3.10)		
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/007840		ドイツ連邦共和国 6 5 2 0 5 ヴィース バデン マックス＝プランク＝リング 2
(87) 国際公開番号	W02007/017249	(74) 代理人	100116182 弁理士 内藤 照雄
(87) 国際公開日	平成19年2月15日 (2007.2.15)		
(31) 優先権主張番号	60/595,818	(72) 発明者	ベルンドル、ギェンター ドイツ連邦共和国、6 7 2 7 3 ヘルクス ハイム アム ベルグ、アム ドルルリン グ 7
(32) 優先日	平成17年8月8日 (2005.8.8)	(72) 発明者	デゲンハルト、マティアス ドイツ連邦共和国、6 7 1 1 7 リンブル ゲルホフ、ロメルヴェグ 5アー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された生物学的利用能をもつ剤型

(57) 【要約】

1 種以上の活性成分の有効量および 1 種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースの有効量を含み、

$$\text{式 } 0.35 > H_{tr}$$

(式中、 H_{tr} は約 240 で転移を伴う吸熱量 (J/g) を表す) を満たす固体分散体。該固体分散体は、それを必要とする患者への経口投与による、前記の 1 種以上の活性成分の改善された生物学的利用能を持つ剤型、の製造のために使用される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 1 種の活性成分または 2 種以上の活性成分の混合物の有効量および、

(i i) ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは 2 種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物の有効量を含む固体分散体であって、

前記の固体分散体が式

$$0.35 > H_{tr}$$

(式中、 H_{tr} は約 230 ~ 約 260 の範囲にある吸熱ピーク温度での転移を伴う吸熱量 (J / g) を表す) を満たす固体分散体。

【請求項 2】

式

$$0.20 > H_{tr}$$

(式中、 H_{tr} は約 230 ~ 約 260 の範囲にある吸熱ピーク温度での転移を伴う吸熱量 (J / g) を表す) を満たす、請求項 1 の固体分散体。

【請求項 3】

式

$$0.15 > H_{tr}$$

(式中、 H_{tr} は約 230 ~ 約 260 の範囲にある吸熱ピーク温度での転移を伴う吸熱量 (J / g) を表す) を満たす、請求項 1 の固体分散体。

【請求項 4】

該吸熱ピーク温度が約 240 ~ 約 250 の範囲にある、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項の固体分散体。

【請求項 5】

600 μ m 未満の重量平均粒径を持つ、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項の固体分散体。

【請求項 6】

該ヒドロキシプロピルメチルセルロース中のメトキシ基およびヒドロキシプロピル基の総含量が 23 ~ 42 重量% の範囲である、先行する請求項のいずれか 1 項の固体分散体。

【請求項 7】

該メトキシ基含量が 19 ~ 30 重量% の範囲であり、該ヒドロキシプロピル基含量が 4 ~ 12 重量% の範囲である、請求項 6 の固体分散体。

【請求項 8】

該ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、20 で 2 重量% の水溶液として測定されるとき、約 3 ~ 約 15 mPa · S の見掛け粘度を持つ、請求項 7 の固体分散体。

【請求項 9】

活性成分：ヒドロキシプロピルメチルセルロースの重量比が 1 : 1 ~ 1 : 17 の範囲である、先行する請求項のいずれか 1 項の固体分散体。

【請求項 10】

先行する請求項のいずれか 1 項の固体分散体の粒子、ならびに希釈剤と崩壊剤からなる群から選択された少なくとも 1 種の添加物を含む製剤型。

【請求項 11】

a) (i) 1 種の活性成分または 2 種以上の活性成分の混合物の有効量と (i i) ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは 2 種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物の有効量とを混合すること；

b) 均質な溶融物を得るために、予め設定された温度条件、剪断条件および処理速度の下で該混合物を加熱すること；

c) このようにして得られた溶融物を 1 個以上のノズルに強制的に通過させること；

d) 固体分散体を得るために溶融物を固化させること；

e) 得られた固体分散体の代表的な試料を示差走査熱量測定にかけること；および、必要ならば、

f) 固体分散体が式

10

20

30

40

50

$0.35 > H_{t,r}$ 、
好ましくは $0.20 > H_{t,r}$ 、

より好ましくは $0.15 > H_{t,r}$

(式中、 $H_{t,r}$ は、約 230 ~ 約 260 の範囲にある吸熱ピーク温度での遷移を伴う吸熱量 (J/g) を表す) を満たすように、工程 b) において使用される温度条件、剪断条件および処理速度を調節すること、を含む、固体分散体を調製する方法。

【請求項 12】

工程 b) が押出機内で遂行され、且つ、該混合物が押出機の混練セクションで混練作用にかけられる、請求項 11 の方法。

10

【請求項 13】

工程 b) が押出機内で遂行され、且つ、該押出機操作温度および該ノズル温度が約 195 ~ 約 300 の範囲である、請求項 11 または 12 の方法。

【請求項 14】

該ヒドロキシプロピルメチルセルロース中のメトキシ基およびヒドロキシプロピル基の総含量が 23 ~ 42 重量% の範囲である、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 15】

該メトキシ基含量が 19 ~ 30 重量% の範囲であり、該ヒドロキシプロピル基含量が 4 ~ 12 重量% の範囲である、請求項 14 の方法。

【請求項 16】

該ヒドロキシプロピルメチルセルロースが、20 で 2 重量% の水溶液として測定されるとき、約 3 ~ 約 15 mPa·s の見掛け粘度を持つ、請求項 15 の方法。

20

【請求項 17】

活性成分：ヒドロキシプロピルメチルセルロースの重量比が 1 : 1 ~ 1 : 17 の範囲である、請求項 11 ~ 16 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 18】

請求項 11 ~ 17 のいずれか 1 項の方法であって、さらに該固体分散体を磨砕することを含む方法。

【請求項 19】

請求項 18 の方法であって、さらに該磨砕した固体分散体をふるいにかけることを含む方法。

30

【請求項 20】

請求項 18 または 19 の方法であって、さらに該磨砕した固体分散体を圧縮して錠剤にすることを含む方法。

【請求項 21】

(i) 1 種の活性成分または 2 種以上の活性成分の混合物の有効量と、(ii) ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは 2 種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物の有効量とを含む固体分散体を、それを必要とする患者へ経口投与されることによる、前記 1 種以上の活性成分の改善された生物学的利用能を有する剤形、に加工するための使用であって、

40

前記固体分散体が式

$0.35 > H_{t,r}$

($H_{t,r}$ は約 230 ~ 約 260 の範囲にある吸熱ピーク温度での転移を伴う吸熱量 (J/g) を表す) を満たす、固体分散体の使用。

【請求項 22】

前記の固体分散体が式

$0.20 > H_{t,r}$

(式中、 $H_{t,r}$ は約 230 ~ 約 260 の範囲にある吸熱ピーク温度での転移を伴う吸熱量 (J/g) を表す) を満たす、請求項 21 の使用。

【請求項 23】

50

前記の固体分散体が、式

$$0.15 > H_{tr}$$

(式中、 H_{tr} は約 230 ~ 約 260 の範囲にある吸熱ピーク温度での転移を伴う吸熱量 (J/g) を表す) を満たす、請求項 21 の使用。

【請求項 24】

該吸熱ピーク温度が約 240 ~ 約 250 の範囲にある、請求項 21 ~ 23 のいずれか 1 項の使用。

【請求項 25】

該固体分散体が 600 μm 未満の重量平均粒径を持つ粒子を含む、請求項 21 ~ 24 のいずれか 1 項の使用。

10

【請求項 26】

該ヒドロキシプロピルメチルセルロース中のメトキシ基およびヒドロキシプロピル基の総含量が 23 ~ 42 重量% の範囲である、請求項 21 ~ 25 のいずれか 1 項の使用。

【請求項 27】

該メトキシ基含量が 19 ~ 30 重量% の範囲であり、該ヒドロキシプロピル基含量が 4 ~ 12 重量% の範囲にある、請求項 26 の使用。

【請求項 28】

20 で 2 重量% 水溶液として測定されるとき、該ヒドロキシプロピルメチルセルロースが約 3 ~ 約 15 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ の見掛け粘度を持つ、請求項 27 の使用。

【請求項 29】

活性成分：ヒドロキシプロピルメチルセルロースの重量配分比が 1 : 1 ~ 1 : 17 の範囲である、請求項 21 ~ 28 のいずれか 1 項の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、改善された生物学的利用能をもつ新規剤型、ならびにそれらの調製のためのプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

医薬品の経口剤型の潜在的有用性の尺度は、前記剤型の経口投与に続いて確認される生物学的利用能である。経口的に投与される際、種々の要因が、薬の生物学的利用能に影響を及ぼすことができる。これらの要因は、水溶解度、消化管全体での薬物吸収、用量強度および初回通過効果を含む。水溶解度は、これらの要因の最も重要なものの一つである。残念なことに、多くの活性成分は、通常、低い水溶解度という特性を有する。

30

【0003】

患者の服薬順守および味覚遮蔽のような、種々の理由のために、普通、液体の剤型より固体の剤型が好まれる。しかしながら、ほとんどの場合、一つの薬の固体経口剤型は、該薬の経口溶液より低い生物学的利用能を提供する。

【0004】

固体剤型によって提供される生物学的利用能を、薬の固体分散体または固溶体を形成させることによって改善する試みがあった。固溶体は、その中の成分が胃液のような液状媒体と接触するとき容易に溶液を形成する故に、好ましい物理システムである。この増大した溶解傾向は、固溶体から成分を溶解するために必要なエネルギーが、結晶性または微結晶性固相から成分を溶解させるために必要なエネルギーより小さいという事実になんとも一部は起因するのであろう。

40

【0005】

固溶体生成物を含めて、固体の製薬剤型を作成するための連続法は、しばらく前から知られていた；それは、活性成分を含み、溶媒を含まない高分子バインダーの溶融物を、射出成形または押出成形、およびそれに続く造形によって、必要とされる薬の形態に変換することを伴う（例えば、欧州特許出願公開第 240904 号明細書、欧州特許出願公開第

50

240906号明細書および欧州特許出願公開第337256号明細書を参照)。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、特に好ましい高分子バインダーの一例である。

【0006】

欧州特許出願第1323416号明細書は、活性成分およびヒドロキシプロピルメチルセルロースからの固体分散体の調製を示す。該資料は、固体分散体が粉碎されたとき、繊維状物質が生成したと報告している。おそらく、繊維状物質の生成は、その固体分散体の最適とまでは及ばない均質性を示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

さらに大きい生物学的利用能をもつ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをベースとした剤型を提供することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0008】

この目的は、

(i) 1種の活性成分または2種以上の活性成分の混合物の有効量、および

(ii) 1種のヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは2種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースの有効量を含み、

式

$$0.35 > H_{tr}$$

(式中、 H_{tr} は約230 ~ 約260 の範囲における吸熱ピーク温度での転移を伴う吸熱量 (J/g) を表す) を満たす固体分散体によって達成される。

【0009】

好ましくは、固体分散体は、式

$$0.20 > H_{tr}$$

を満たす。

【0010】

さらに好ましくは、固体分散体は、式

$$0.15 > H_{tr}$$

を満たす。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

H_{tr} は、示差走査熱量 (DSC) 測定によって求められる。より具体的には、溶融吸熱曲線が、まず示差走査熱量計を使用する以下の方法によって作成される。分散体の微細に磨砕された試料が示差走査熱量計の開放されたアルミニウムパンの中に置かれる。-20 と300 の間の吸熱量が、10 / 分の昇温速度で試料を加熱することによって得られる。最大のピークが、約230 から約260、好ましくは約240 から約250 の範囲の、このように作成された溶融吸熱曲線の中に観測され (以下 “約240での吸熱量” とも称する)、そして、それに関して観測されるエンタルピーの変化率 (固体分散体の1gあたりのジュールによる) が吸熱量 H_{tr} であると判断される。エンタルピーの変化率は、ピークと補間されたベースラインの間で囲まれた領域に相当する。

【0012】

用語 “固体分散” は、少なくとも2種の成分を含む (液体または気体状態とは対照的である) 固体状態における一つのシステム (ここでは、一つの成分が、他の単数成分あるいは他の複数成分全体におおよそ均一に分散している) を規定する。前記の成分の分散が、該システムが一貫して化学的かつ物理的に均一または均質である場合、または (熱力学で定義されているような) 一つの相からなっている場合には、そのような分散は “固溶体” と呼ばれる。固溶体は、その中の成分が胃液のような液状媒体と接触するとき容易に溶液を形成するので、好ましい物理システムである。この増大した溶解傾向は、固溶体から成分を溶解させるために必要なエネルギーが、結晶性または微結晶性固相から成分を溶解さ

10

20

30

40

50

せるために必要なエネルギーより小さいという事実になくとも一部は起因するのである。

【0013】

用語“固体分散体”は固溶体より一貫して均質さの劣る分散体をも含む。そのような分散体は、一貫して化学的および物理的に一様ではない、または一つを超える数の相を含む。これらは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのマトリックスに分散した活性成分の、通常直径1 μm未満の小さな粒子を持つシステム、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性成分の固溶体のマトリックスに分散した活性成分の小さな粒子を持つシステムを含む。好ましいシステムは、該活性成分が基本的に非結晶相の中にあるシステムである。その理由は、これが、活性成分の一部または全体が微結晶性または結晶性の形態であるシステムよりも本質的に速い溶解速度を持っているからである。微結晶性または結晶性活性成分形態の不在は、熱分析(DSC)またはX線回折解析(WAXS)によって確認される。

10

【0014】

理論に縛られることを望むことなく、我々は、結晶状態からネマティックな“液体”状態へのポリマー“溶融”は、中間(結晶性液体)段階を経る変化を含む経路を使用していると、考える。出発原料のヒドロキシプロピルメチルセルロースが不完全に“溶融”しているならば、いくらかの中間的な領域は高分子マトリックス中に残存する。この中間的な領域は、それを溶融物と結晶の中間に配置させる熱力学的性質を持ち、したがって、約240 で観測された吸熱量は、転移の潜熱、すなわち中間領域の溶融に起因する、と我々は考える。エンタルピーの変化率が小さくなればなるほど、製剤中の中間領域比率は小さくなり、かつ高分子マトリックスはより均質になる。高い生物学的利用能は、非常に均質なマトリックスと関連があると思われる。

20

【0015】

本発明を遂行するために使用される活性成分は、生理活性物質であり、経口投与の後、局所的生理作用を及ぼすそれら、ならびに全身作用を及ぼすそれらを含む。本発明は、特に水不溶性であるかまたは僅水溶性(または“親油性”)化合物に対して特に有用である。

化合物は、25 での水への溶解度が1 g / 100 ml 未満のとき、水不溶性であるかまたは僅水溶性であると考えられる。活性成分は、固体分散体の調製の間、すなわち、例えば約195 ~ 約300 の範囲の温度まで加熱されるとき、十分な程度の熱的安定度を示さなければならないし、過度の分解を受けてはならない。

30

【0016】

適当な活性物質の例は、以下を含むが、それらに限定されない：

【0017】

NSAID、フェンタニル、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、パラセタモール、ピロキシカム、メロキシカム、トラマドールのような鎮痛および抗炎症薬、およびセレコキシブおよびロフェコキシブのようなCOX-2阻害剤；

【0018】

プロカインアミド、キニジンおよびベラパミルのような抗不整脈薬；

40

【0019】

アモキシシリン、アンピシリン、ベンザチンペニシリン、ベンジルペニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セフプロジル、セフロキシムアクセチル、セファレキシン、クロラムフェニコール、クロロキン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、フルクロキサシリンナトリウム、ハロファントリン、イソニアジド、カナマイシン硫酸エステル、リンコマイシン、メフロキン、ミノサイクリン、ナフシリンナトリウム、ナリジキシン酸、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキサシリン、フェノキシメチルペニシリンカリウム、ピリメタミン-スルファドキシムおよびストレプトマイシンのような抗菌薬および抗原虫薬；

50

- 【0020】
ワルファリンのような抗凝血物質；
- 【0021】
アミトリプチリン、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミブラミン、デシブラミン、ドチエピン、ドキシセピン、フルオキシセチン、レボキシセチン、アミネプチン、セレジリン、ゲピロン、イミプラミン、炭酸リチウム、ミアンセリン、ミルナシبران、ノルトリプチリン、パロキシセチン、セルトラリンおよび3-[2-[3,4-ジヒドロベンゾフロ[3,2-c]ピリジン-2(1H)-イル]エチル]-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンのような抗鬱剤；
- 【0022】 10
グリベンクラミドおよびメトホルミンのような抗糖尿病薬；
- 【0023】
カルバマゼピン、クロナゼパム、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、レベチラセタム、フェノバルビトン、フェニトイン、プリミドン、チアガビン、トピラマート、バルプロミドおよびピガバトリンのような抗癲癇薬；
- 【0024】
アムホテリシン、クロトリマゾール、エコナゾール、フルコナゾール、フルシトシン、グリセオフルビン、ケトコナゾール、硝酸ミコナゾール、ナイスタチン、テルビナフィンおよびポリコナゾールのような抗真菌剤；
- 【0025】 20
アステミゾール、シンナリジン、シプロヘプタジン、デカルボエトキシロラタジン、フェキソフェナジン、フルナリジン、レボカバステチン、ロラタジン、ノラステミゾール、オキサトミド、プロメタジンおよびテルフェナジンのような抗ヒスタミン剤；
- 【0026】
カプトプリル、エナラプリル、ケタンセリン、リシノプリル、ミノキシジル、ブラゾシン、ラミプリル、レセルピン、テラゾシンおよびテルミサルタンのような降圧剤；
- 【0027】
アトロピン硫酸塩およびヒヨスチンのような抗ムスカリン剤；
- 【0028】 30
シスプラチンおよびカルボプラチン等の白金化合物のような抗腫瘍剤および代謝拮抗物質；パクリタキセルおよびドセタキセルのようなタキサン類；カンプトテシン、イリノテカンおよびトポテカンのようなテカン類；ピンブラスチン、ピンデシン、ピンクリスチンおよびビノレルビンのようなピンカルカロイド；5-フルオロウラシル、カベシタピン、ゲムシタピン、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリピンおよびメトトレキサートのようなヌクレオシド誘導体および葉酸拮抗薬；アルキル化剤であって、例えばシクロホスファミド、クロラムブシル、クロルメチン、イホスファミド、メルファランなどのナイトロジェンマスタード、または例えばカルムスチン、ロムスチンなどのニトロソ尿素、または例えばブスルファン、ダカルバジン、プロカルバジン、チオテバなどの他のアルキル化剤；ダウノルビシン、ドキシソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、プレオマイシン、ダクチノマイシンおよびマイトマイシンのような抗生物質；トラスツズマブのようなHER2抗体；エトポシドおよびテニポシドのようなポドフィロトキシン誘導体；ファメシルトランスフェラーゼ阻害剤；ミトキサントロンのようなアントラキノン誘導体；イマチニブのようなチロシンキナーゼ阻害剤；
- 【0029】 40
アルニジタン、ナラトリプタンおよびスマトリプタンのような抗片頭痛薬；
- 【0030】
メシル酸プロモクリプチン、レボドパおよびセレジリンのような抗パーキンソン病薬；
- 【0031】
アルプラゾラム、ブスピロン、クロルジアゼポキシド、クロルプロマジン、クロザピン、ジアゼパム、フルベンチキソール、フルフェナジン、フルラゼパム、9-ヒドロキシリ 50

スペリドン、ロラゼパム、マザペルチン、オランザピン、オキサゼパム、ピモジド、ピバンペロン、ピラセタム、プロマジン、リスペリドン、セルフォテル、セロクエル、セルチンドール、スルピリド、テマゼパム、チオチキセン、トリアゾラム、トリフルペリドール、ジプラシドンおよびゾルピデムのような抗精神病薬、催眠薬かつ鎮静剤；

【0032】

ルベルゾール、酸化ルベルゾール、リルゾール、アブチガネル、エリプロジルおよびレマセミドのような抗卒中剤；

【0033】

デキストロメトर्फアンおよびレボドロプロピジンのような鎮咳薬；

【0034】

アシクロビル、ガンシクロビル、ロビリド、チビラピン、ジドブジン、ラミブジン、ジドブジン/ラミブジン、ジダノシン、ザルシタピン、スタブジン、アバカビル、ロピナビル、アンプレナビル、ネビラピン、エファビレンツ、デラビルジン、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、アデフォビルおよびヒドロキシ尿素のような抗ウイルス薬；

10

【0035】

アテノロール、カルベジロール、メトプロロール、ネビボロ - ルおよびプロパノロールのような - アドレナリン受容体遮断剤；

【0036】

アムリノン、ジギトキシン、ジゴキシンおよびミルリノンのような心臓変力薬；

20

【0037】

ベクロメタゾンジプロピオネート、ベタメタゾン、ブデソニド、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プレドニゾンおよびトリアムシノロンのようなコルチコステロイド；

【0038】

クロルヘキシジンのような殺菌剤；

【0039】

アセタゾラミド、フロセミド、ヒドロクロロチアジドおよびイソソルビドのような利尿薬；

【0040】

酵素；

30

【0041】

アネトール、アニス油、キャラウエー、カルダモン、カッシア油、シネオール、ケイ皮油、丁字油、コリアンダー油、脱メントール化ミント油、ジラ油、ユーカリ油、ユジノール、ショウガ、レモン油、カラシ油、ネロリ油、ニクズク油、オレンジ油、ハッカ、セージ、スペアミント、テルピネオールおよびタイムのような精油；

【0042】

シメチジン、シサプリド、クレボプリド、ジフェノキシレート、ドンペリドン、ファモチジン、ランソプラゾール、ロペラミド、酸化ロペラミド、メサラジン、メトクロプラミド、モサプリド、ニザチジン、ノルシサプリド、オルサラジン、オメプラゾール、パントプラゾール、ペルプラゾール、ブルカロプリド、ラベプラゾール、ラニチジン、リドグレルおよびスルファサラジンのような胃腸薬；

40

【0043】

アミノカプロン酸のような止血剤；

【0044】

アトルバスタチン、フェノフィブレート、フェノフィブリン酸、ロバスタチン、プラバスタチン、プロブコールおよびシンバスタチンのような脂質調整剤；

【0045】

ベンゾカインおよびリグノカインのような局部麻酔薬；

【0046】

50

ブプレノルフィン、コデイン、デキストロモルアミド、ジヒドロコデイン、ヒドロコドン、オキシコドンおよびモルヒネのようなオピオイド鎮痛薬；

【0047】

AIT-082、エプタスチグミン、ガランタミン、メトリフォナート、ミラメリン、ネオスチグミン、フィゾスチグミン、タクリン、ドネペジル、リバスティグミン、サブコメリン、タルサクリジン、キサノメリン、メマンチンおよびラザベミドのような副交感神経興奮薬および抗痲呆薬；

【0048】

抗体、ベカプレルミン、サイクロスポリン、タクロリムス、エリスロポイエチン、イムノグロブリンおよびインスリンのようなペプチドおよびタンパク質；

10

【0049】

性ホルモンであって、例えば、エストロゲン：複合エストロゲン、エチニルエストラジオール、メストラノール、エストラジオール、エストリオール、エストロン；プロゲステロゲン；クロルマジノンアセテート、酢酸シプロテロン、17-デアセチルノルゲステメート、デソゲストレル、ジエノゲスト、ジドロゲステロン、エチノジオールジアセテート、ゲストデン、3-ケトデソゲストレル、レボノルゲストレル、リネストレノール、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲストロール、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、ノルエチノドレル、ノルゲステメート、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン、プロゲステロンおよび酢酸キングスタノール；

20

【0050】

シルденаフィルのような刺激剤；

【0051】

アムロジピン、ブフロメジル、亜硝酸アミル、ジルチアゼム、ジピリダモール、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、リドフラジン、モルシドミン、ニカルジピン、ニフェジピン、オキシベンチフィリンおよび四硝酸ペンタエリスリトールのような血管拡張薬；

【0052】

それらのN-酸化物、それらの薬学的に許容される酸または塩基付加塩およびそれらの立体化学異性体。

【0053】

薬学的に許容される酸付加塩類は、活性成分の塩基形態を適当な有機および無機の酸で処理することによって都合よく得ることができる酸付加塩の形態を含む。

30

【0054】

酸性のプロトンを含む活性成分は、適当な有機および無機の塩基による処理によって、それらの無毒性の金属またはアミンの付加塩の形態に変換されてもよい。

【0055】

付加塩との用語はまた、水和物や、活性成分が形成することが可能な溶媒付加形態を含む。そのような形態の例は、例えば、水和物、アルコラートなどである。

【0056】

活性成分のN-酸化物の形態は、活性成分中の1個又は数個の窒素原子が、いわゆるN-酸化物に酸化された形態のものを含む。

40

【0057】

用語“立体化学的異性体形態”は、活性成分が持ちうる、すべての可能な立体異性体の形態を定義する。特に、立体中心は、R-またはS-立体配置を持ち、1個以上の二重結合を含む活性成分はE-またはZ-立体配置を持つことがある。

【0058】

本発明を遂行する際に使用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（または、複数のHPMCの組合せ）は、当該化合物を水溶性にするのに十分な数のヒドロキシプロピル基およびメトキシ基を含む。

【0059】

50

メトキシ基とヒドロキシプロピル基の総含量（または、異なる複数のHPMCの組合せが使用されるならば、メトキシ基およびヒドロキシプロピル基の平均総含量）は、好ましくは23～42重量%の範囲である。より好ましくは、メトキシ基とヒドロキシプロピル基の総含量は30～42重量%の範囲である。好ましくは、メトキシ基含量は、19～30重量%（特に28～30重量%）の範囲であり、ヒドロキシプロピル基含量は、4～12重量%（特に7～12重量%）の範囲である。

【0060】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒプロメロース (hypromellose) としても知られている（マーチンデイル (Martindale)、The Extra Pharmacopoeia, 第29版 (Pharmaceutical Press, 1989) 1435頁) を参照)。HPMCに関しては、3種のタイプが市販されている：メトキシおよびヒドロキシプロピル基の含量に依存して、HPMC 2208、HPMC 2906およびHPMC 2910の3種。マーチンデイルによって記述されているように、HPMCに付随する4桁の数字において、最初の2桁はメトキシ基のおよそのパーセンテージを表し、3番目と4番目の桁はヒドロキシプロピル基の配合のおよそのパーセンテージを表す。ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208は、トータル23～36重量%中、メトキシ基19～24重量%およびヒドロキシプロピル基4～12重量%を含む；ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906は、トータル31～37.5重量%中、メトキシ基27～30重量%およびヒドロキシプロピル基4～7.5重量%を含み、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロース2910は、トータル35～42重量%中、メトキシ基28～30重量%およびヒドロキシプロピル基7～12重量%を含む、ことが規定されている。これらのセルロースのいずれも本発明の実施において使用されてもよく、HPMC 2910が特に好ましい。

10

20

【0061】

HPMCの分子量は、通常、粉碎された押出物の放出特性 (release profile) ならびにその物理的性状の両方に影響する。こうして、適切な分子量のHPMCを選択することによって、望ましい放出特性を設計することが可能である。粒子からの活性成分の即時放出のためには、低分子量のポリマーが好ましい。高分子量HPMCは、徐放性製剤型を生産するのに向いている。HPMCのような水溶性セルロースエーテルの分子量は、通常、前記セルロースエーテル2重量パーセントを含む水溶液の20における見掛け粘度によって表現される。適当なHPMCは、約1～約100 mPa・s、より好ましくは約3～約15 mPa・s、最も好ましくは、約5 mPa・sの粘度を有するそれらを挙げることができる。5 mPa・sの粘度を持つHPMCの最も好ましいタイプは、市販のHPMC 2910 5 mPa・sである。

30

【0062】

HPMC出発原料の粒径分布は固体分散体の性質に対して二次的に影響すると考えられているが、HPMC出発原料は、 $d_{0.5}$ が好ましくは、125 μm より大きくない、より好ましくは100より大きくない粒径分布（レーザー光回折；マルベルン・マスターサイザー (Malvern Mastersizer) を使用して測定される) を有する。好ましくは、 $d_{0.9}$ は300 μm より大きくなく、より好ましくは245 μm より大きくない。

40

【0063】

好ましくは、活性成分：ヒドロキシプロピルメチルセルロースの重量比は、1：1～1：17、より好ましくは1：1～1：5の範囲である。（活性成分）：（HPMC 2910 5 mPa・s）の場合、この比率は、約1：1から約1：2まで変動する可能性があり、最適には、約1：1.5（すなわち2：3）である。下限値は、実際的な考慮事項によって決定される。実際に、活性成分の治療上有効量が1日につき約50 mg～約400 mg、好ましくは1日につき200 mgであるとすると、最低限界比率は、実際のサイズの一つの剤型に加工することができる混合物の最大量によって決定される。水溶性高分子の相対量が上の許容可能な範囲を超えると、治療レベルに達成するために必要とされる混合物の絶対量があまりに大きすぎて、1個のカプセルまたは錠剤に加工することができない。錠剤は、例えば、約1グラムの最大重量を持つことができ、その最高90%

50

(w/w) が押出物になることができる。この場合、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと比較した活性成分の量の下限值は、約 1 : 17 (すなわち活性成分 50 mg およびポリマー 50 mg) となる。

【0064】

活性成分：ヒドロキシプロピルメチルセルロースの比が増す(すなわち活性成分の量がポリマーの量に比して大きくなる)と、活性成分がポリマーに十分溶解せず、したがって求められる生物学的利用能が得られないという危険性が存在する。化合物が水溶性高分子に溶解する度合いは、しばしば視覚的にチェックすることができる。押出物が透明であるならば、化合物は水溶性高分子に完全に溶解したと考えられる。1 : 1 という活性成分：ヒドロキシプロピルメチルセルロース上限値は、この比率で、HPMC 2910 5 mPa · S とともに活性成分を押出すことにより得られる押出物が、おそらく活性成分の全てが HPMC に溶解しなかったという事実が原因のせいで“澄んで”いないことが確認されたという事実によって決定される。1 : 1 という上限値は他のタイプの HPMC にとっては過少評価である可能性があるということが認識されるであろう。

10

【0065】

本発明の固体分散体は、溶融 - 押し出しプロセスによって調製される。

【0066】

溶融 - 押し出しプロセスは、通常以下の工程を含む：

- a) 活性成分とヒドロキシプロピルメチルセルロースを混合すること、
- b) 均質な溶融物を得るために該混合物を加熱すること；
- c) こうして得られた溶融物を 1 個以上のノズルに強制的に通過させること；および
- d) 固体分散体を得るために該溶融物を固化させること。

20

【0067】

具体的には、該方法は以下の工程を含む：

- a) (i) 1 種の活性成分または 2 種以上の活性成分の混合物の有効量と、(ii) 1 種のヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは 2 種以上のヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合物の有効量とを混合すること；
- b) 均質な溶融物を得るために、予め設定された温度条件、剪断条件および処理速度の下で、該混合物を加熱すること；
- c) このようにして得られた溶融物を 1 個以上のノズルに強制的に通過させること；
- d) 固体分散体を得るために溶融物を固化させること；
- e) 得られた固体分散体の代表的な試料を示差走査熱量測定にかけること；および、必要ならば、

30

- f) 固体分散体が、式

$$0.35 > H_{tr},$$

好ましくは $0.20 > H_{tr}$ 、

より好ましくは $0.15 > H_{tr}$

(式中、 H_{tr} は約 230 ~ 約 260、好ましくは約 240 ~ 約 250 の範囲にある吸熱ピーク温度での転移を伴う吸熱量 (J/g) を表す) を満たすように、工程 b) で使用される温度条件、剪断条件および処理速度を調節すること。

40

【0068】

用語“溶融物”および“溶融 (melting)”は、広く解釈されるべきである。我々の目的のためには、これらの用語は、固体状態から液体状態への変化を意味するだけでなく、ガラス状態またはゴム状態への転移をも指すことができ、そこにおいては、混合物の成分が他の成分中におおよそ均一に組み込まれることが可能である。

特別な場合には、一つの成分が溶融し、他の成分 (類) がその溶融物に溶解して溶液を形成し、それが、冷却する際、有利な溶解特性を有する固溶体を形成することがある。

【0069】

溶融および/または混合は、この目的のために通例使用される装置内で行われる。押し出し機または混練機が特に適している。適切な押し出し機は、単軸スクリュウ押し出し機、噛合いスク

50

リユ-押出機あるいは多軸スクリュ-押出機、好ましくは、共回転あるいは逆回転が可能であるとともに任意に混練ディスクを具備した二軸スクリュ-押出機である。あらゆる二軸スクリュ-配合押出機の中心はそのスクリュ-である。通常、スクリュ-は、原料を運ぶために前方送り用素子 (forward-flighted elements) を含む ; さらに、それらは、圧力場を創るために後方送り用素子 (reverse-flighted elements) を、そして溶融物に混練作用を及ぼすために混練機および剪断素子を含む。スクリュ-は、スクリュ-プログラムに組み込まれた剪断素子の数およびタイプに基づいて、剪断を強力にしたり、弱めたりすることができる。

【0070】

本発明の方法では、溶融物は、押出機の混練セクションにおいて混練作用にかけられることが好ましい。混練セクションは、混練ディスクまたは回転羽根を備えている。

10

【0071】

溶融物は、糊状から粘り気のある状態まで変動する。溶融物が固化される前に、溶融物は実質的にあらゆる望ましい形にでも成形される。押出物の成型は、それらの表面に相互に適合する窪みをもつ2個の逆回転ローラーを有する圧延カレンダーによって都合よく遂行される。幅広い範囲の錠剤形態が、窪みの異なる形のローラーを使用することによって達成することができる。あるいは、押出物は、固化の前 (ホットカット) またはその後 (コールドカット) のいずれかで、粉々に切断される。

【0072】

一つの態様では、溶融物は、フィルムを得るためにスロットダイを通して押出される。このようにして得られたフィルムは、任意に、軸方向または二軸方向に延伸される。フィルムは、望ましいサイズに切断することができる。

20

【0073】

溶融 - 押出製造の間のエネルギー導入量が良好な生物学的利用能にとって重要であることが分かっている。あとに続く実施例の結果に基づいて、押出プロセスにおけるエネルギー導入量が高くなればなるほど、マトリックス中の活性成分の分散は良くなることが想定される。約240 での低い吸熱量は、より良好な分散を示唆する。

【0074】

溶融 - 押出プロセスの間のエネルギー導入量を支配する最も重要なパラメータの一つは、溶融 - 押出機が作動している温度および溶融物を強制的に押し出すノズルまたはダイが保持する温度である。温度は、押出機パレルの長さに沿って異なることがある。本明細書における目的にとって、“操作温度”とは、混合物が押出機を通るその通過の間で接する最高温度である。操作温度およびノズル温度は約195 ~ 約300 の範囲にあるべきであると判った。195 より低い温度では、押出物は、必要とされる生物学的利用能を持たない。そのうえ、該プロセスは、混合物の高い粘度のために困難である。300 を超える温度では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが許容外のレベルまで分解することがある。作業温度はまた、使用される押出機の中の押出機の種類または配置の種類によって決定される。

30

【0075】

処理速度もまた重要である。混合物が発熱素子とより長く接触したままであるほど、エネルギー導入量はより高くなる。

40

【0076】

押出機中において成分を溶融し、混合し、溶解するために必要とされるエネルギーの大部分は、普通発熱素子によって供給されるが、押出機中での原料の摩擦もまたエネルギーのかなりの量を混合物に供給し、成分の均質な溶融物の生成を助ける。こうして、押出機のスクリュ-回転数の変化は、エネルギー導入量に影響を与える。我々は、通常、毎分80回転を超えるスクリュ-回転数、好ましくは、毎分100回転超毎分350回転までの、スクリュ-回転数が十分な混合および剪断をもたらすために必要であることを確認した。

【0077】

50

当業者は、上記の説明およびあとに続く実施例に基づいて、 H_{tr} に関係する上記の式を満たす押出物を作るために溶融押出プロセスにとって適当なパラメータを選択することができるであろうこと、が察知されるであろう。

【0078】

固体分散体は、1種以上の薬学的に許容される賦形剤、例えば可塑剤、界面活性剤、香料、着色剤、防腐剤などをさらに含むことがある。前記賦形剤は熱に過敏であってはならない、言い換えると、それらは溶融 - 押出機の作業温度で確認されるいかなる劣化または分解も示してはならない。

【0079】

可塑剤の量は好ましくは少量であり、0% ~ 15% (W/W)、好ましくは5% (W/W) 未満のオーダーである。特に、可塑剤は固体分散体の中には存在しない。以下に言及される可塑剤は、活性成分、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび可塑剤の溶融物が形成される温度を低下させる；この融点の低下は、時には好都合である。適当な可塑剤は薬学的に許容されたものであり、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 2 - ブチレングリコール、2, 3 - ブチレングリコール、スチレングリコールのような低分子量多価アルコール；ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコールのようなポリエチレングリコール；1, 000 g/mol より低い分子量を持つ、他のポリエチレングリコール；200 g/mol 未満の分子量を持つ、ポリプロピレングリコール；モノプロピレングリコールモノイソプロピルエーテルのようなグリコールエーテル；プロピレングリコールモノエチルエーテル；ジエチレングリコールモノエチルエーテル；ソルビトールラクテート (sorbitol lactate)、乳酸エチル、乳酸ブチル、グリコール酸エチル、グリコール酸アリルのようなエステル型可塑剤；およびモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モノイソプロパノールアミンのようなアミン；トリエチレントトラアミン、2 - アミノ - 2 - メチル - 1, 3 - プロパンジオールなどを含む。これらの中で、低分子量ポリエチレングリコール、エチレングリコール、低分子量ポリプロピレングリコール、そして特にプロピレングリコール、が好ましい。

【0080】

用語“薬学的に許容される界面活性剤”とは、薬学的に許容される非イオン性界面活性剤を指す。界面活性剤は、剤型から離れた活性成分の即座の乳化に影響し、消化管の水性流体中での活性成分の沈殿を防止する可能性がある。好ましい界面活性剤は、以下から選択される：ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えばポリオキシエチレン(3)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(5)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン(5)ステアリルエーテル；ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル、例えばポリオキシエチレン(2)ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(3)ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン(4)ノニルフェニルエーテルまたはポリオキシエチレン(3)オクチルフェニルエーテル；ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、例えばPEG - 200モノラウレート、PEG - 200ジラウレート、PEG - 300ジラウレート、PEG - 400ジラウレート、PEG - 300ジステアリン酸またはPEG - 300ジオレイン酸；アルキレングリコール脂肪酸モノエステル、例えばプロピレングリコールモノラウレート (Lauroglycol (登録商標))；シヨ糖脂肪酸エステル、例えばモノステアリン酸スクロース、ジステアリン酸スクロース、モノラウリン酸スクロースまたはジラウリン酸スクロース；ソルビタンモノラウレート (Span (登録商標) 20)、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート (Span (登録商標) 40) またはソルビタンステアレートのようなソルビタン脂肪酸モノエステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、例えばポリオキシエチレングリセロールトリリシノレートまたはポリオキシシル35ヒマシ油 (Cremophor (登録商標) EL；BASF社)、あるいはポリエチレングリコール40水素添加ヒマシ油 (Cremophor (登録商標) RH40) またはポリエチレングリコール60水素添加ヒマシ油 (Cremophor (登録商標) RH60) のようなポリオキシエチレ

10

20

30

40

50

ングリセロールオキシステアレート；あるいは、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーまたはポリオキシエチレンポリプロピレングリコールとして知られるエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであって、例えば Poloxamer（登録商標）124，Poloxamer（登録商標）188，Poloxamer（登録商標）237，Poloxamer（登録商標）388またはPoloxamer（登録商標）407（BASFワイアンドット社）；あるいは、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンのモノ脂肪酸エステル、例えばポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレート（Tween（登録商標）80）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート（Tween（登録商標）60）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノパルミテート（Tween（登録商標）40）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート（Tween（登録商標）20）、またはそれらの1個以上の混合物）。

【0081】

固体分散体は、好ましくは、600 μ m未満、好ましくは400 μ m未満、最も好ましくは125 μ m未満の粒子サイズを持つ粒子に粉碎されるか、または磨砕される。該粒径は、十分な硬度を持つ錠剤が大規模に製造されることが出来る速度を決定することにおいて重要な要素であることが判っている；粒子が小さければ小さいほど、その品質に対して有害な影響なく、錠剤成形速度をより高くすることができる。粒径分布は、粒子（重量で測定された）の70%超が約50 μ m～約500 μ m、特に約50 μ m～約200 μ m、更に特に約50 μ m～約125 μ mの範囲にある直径を持っているようなものである。本明細書に記載されている大きさをもつ粒子は、CRCハンドブック、第64版、F-114頁に記載された公称標準試験ふるいを通してふるい別することによって得ることができる。公称標準ふるいは、メッシュ/孔幅（ μ m）、DIN 4188（mm）、ASTM E11-70（番号）、Tyler（登録商標）（メッシュ）値、あるいはBS 410（メッシュ）値によって特性づけられる。本明細書全般にわたって、粒径は、 μ mでのメッシュ/孔幅およびASTM E11-70基準における対応のふるい番号を参照することによって示される。

【0082】

一旦押出物が得られると、それは、粉碎され、ふるい別され、そして“標準”成分として製剤型を作るために使用される。

【0083】

固体分散体の粒子は、粒子を治療効果が発現する有効量で含む製剤型に形作られることができる。主に、錠剤およびカプセルのような経口投与のための製剤型が構想されるが、本発明の粒子は、例えば直腸内投与のための製剤型を調製するためにも使用することができる。

好ましい剤型は、錠剤として形づくられた経口投与に適したものである。それらは、従来の成分または賦形剤と従来の成形機械とを用いた従来の錠剤成形技術によって生産することができる。そのうえ、それはフィルムコートされたコアより実質的に低いコストで生産することができる。好ましくは、（粉碎された）固体分散体が、最終的剤型の重量の少なくとも40重量%を、特に45～90重量%を占める。

【0084】

そのような剤型の哺乳類による嚥下を容易にするために、剤型、特に錠剤に、適切な形を与えることは好都合である。そこで、気持ちよく飲み込むことができる錠剤は、好ましくは、形が丸いよりはむしろ細長い形状である。両凸面の扁平な錠剤が特に好ましい。以下に更に詳細に記すように、錠剤の上のフィルムコートはさらに、それが飲み込まれる容易さに貢献する。

【0085】

経口摂取の際に活性成分の即時放出を与え、かつ良好な生物学的利用能をもつ錠剤は、該錠剤が胃の中で速く崩壊し（即時放出）、その間、そのプロセスで遊離した複数の粒子がお互いから離れていて、それらが合体せず、活性成分の局所高濃度を生み、そして薬剤

が沈降する機会（生物学的利用能）を増すような風に設計される。所望の効果は、崩壊剤と希釈剤との混合物の全体にわたって前記の粒子を均質に分散させることによって得ることができる。

【0086】

適切な崩壊剤は、大きな膨張係数を持っているものである。その例は、親水性の、不溶性または僅水溶性の架橋ポリマーであって、例えばクロスポビドン（架橋ポリビニルピロリドン）およびクロスカルメロース（架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）である。本発明における即時放出錠剤の中の崩壊剤の量は、約3～約15%（W/W）の範囲であることが都合よく、好ましくは約7～9%、特に約8.5%（W/W）である。この量は、摂取の際、粒子が大量の胃内容物の至る所に拡散することを確実にするために、錠剤ではさらに大きくなる傾向がある。崩壊剤は、本来、大量に使用されると、徐放性薬剤を生じるので、希釈剤または充填剤と呼ばれる不活性物質でそれらを希釈することが有益である。

10

【0087】

種々の材料が希釈剤または充填剤として使用される。例は、噴霧乾燥のあるいは無水のラクトース、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、澱粉、セルロース（例えば微結晶性セルロース Avicel（登録商標））、二水和物化のあるいは無水の第二リン酸カルシウム、および本技術において知られている他のもの、ならびにそれらの混合物である。Microcelac（登録商標）として市販されている、ラクトース一水和物（75%）と微結晶性セルロース（25%）との市販噴霧乾燥混合物が好ましい。錠剤の中の希釈剤または充填剤の量は、約20%～約40%（W/W）の範囲であることが都合よく、好ましくは、約25%～約32%（W/W）の範囲である。

20

【0088】

錠剤は、バインダー、緩衝剤、潤滑剤、流動促進剤、糊料、甘味剤、香料および着色剤のような、1種以上の他の慣用賦形剤を含むことがある。賦形剤には、複数の目的を果たすものがある。

【0089】

潤滑剤および流動促進剤は、特定の剤型の製造において使用することができ、通常、錠剤を作るときに使用される。潤滑剤および流動促進剤の例は、水素添加植物油であって、例えば、水素添加綿実油、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、コロイダルシリカ、タルク、それらの混合物、および本技術において知られている他のものである。興味深い潤滑剤および流動促進剤は、ステアリン酸マグネシウム、およびコロイダルシリカとステアリン酸マグネシウムとの混合物である。好ましい潤滑剤は、水素添加植物油I型、最も好ましくは、水素添加消臭化綿実油（Akofine NF（登録商標）（以前は、Sterotex（登録商標）と呼ばれた）としてカールシャム（Karls Hamns）から商業的に入手可能）である。潤滑剤および流動促進剤は、一般に総錠剤重量の0.2～7.0%を占める。

30

【0090】

着色剤および顔料のような他の賦形剤もまた、本発明の錠剤に添加されることがある。着色剤および顔料は、二酸化チタンおよび食品に適した染料を含む。着色剤は、本発明の錠剤の中の任意成分であるが、使用される場合、着色剤は、総錠剤重量に基づいて3.5%の量まで存在することができる。

40

【0091】

香料は、組成物中で任意であり、合成の香料油や香味芳香剤、または天然油、植物の葉、花、果実などからの抽出物、およびそれらの組合せから選択される。これらは、ケイ皮油、ウィンターグリーン油、ハッカ油、ベイ油、アニス油、ユーカリ、タイム油を含む。また、パニラ、レモン、オレンジ、ブドウ、ライムおよびグレープフルーツを含む柑橘油、ならびにリンゴ、バナナ、西洋ナシ、モモ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、パイナップル、アプリコットなどを含む果実エッセンスが香料として有用である。香料の量は、望まれる感覚刺激効果を含む多くの要因に依存する。通常、香料は約0%～約3

50

% (W/W) の量で存在する。

【0092】

本技術において知られているように、錠剤混合体は、成形の前に乾式粒状化または湿式粒状化される。錠剤成形プロセスそのものは、他の点では標準であり、普通の錠剤プレスを使用して希求する成分のブレンドまたは混合物から適切な形に錠剤を成形することによって、容易に実行される。

【0093】

本発明の錠剤は、味覚を改善するため、または嚥下の容易さおよび上品な外観を提供するために、さらにフィルムコートされることもある。多くの適当な高分子フィルムコート材料が、本技術において知られている。好ましいフィルムコート材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースHPMCであり、特にHPMC2910 5mPa・Sである。ヒドロキシプロピルセルロースおよびアクリル酸エステル-メタクリル酸エステルコポリマーを含む、他の適切なフィルム形成性ポリマーもまたここにおいて使用されることがある。フィルム形成性ポリマーの他に、フィルムコートは、さらに可塑剤（例えばプロピレングリコール）および、任意に顔料（例えば二酸化チタン）を含むことがある。フィルムコート用懸濁液はまた、抗粘着剤としてタルクを含むことがある。本発明による即時放出錠剤においては、フィルムコートは少量であり、重量で総錠剤重量の約3% (W/W) 未満を占める。

【0094】

好ましい剤型は、該粒子の重量が総剤型の総重量の少なくとも40%であり、希釈剤の重量が20~40%の範囲であり、そして、崩壊剤の重量が3~10%の範囲であって、残りは上述の賦形剤の1種以上によって占められた剤型である。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/007840

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/14		
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) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VERRECK GEERT ET AL: "Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion: Part I." INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (KIDLINGTON), vol. 251, no. 1-2, 30 January 2003 (2003-01-30), pages 165-174, XP002406057 ISSN: 0378-5173 the whole document	1-29
X	US 2005/084529 A1 (ROSENBERG JOERG [DE] ET AL) 21 April 2005 (2005-04-21) paragraphs [0010], [0049], [0051], [0060] - [0069], [0083] -/-	1-29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 10 November 2006		Date of mailing of the International search report 20/11/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Spröll, Susanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2006/007840

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/24184 A2 (KNOLL GMBH [DE]; ROSENBERG JOERG [DE]; BREITENBACH JOERG [DE]) 28 March 2002 (2002-03-28) page 4, line 20 - page 5, line 15 page 6, line 27 - line 37 page 10, line 15 - page 13, line 46	1-10, 21-29
X	EP 1 323 416 A1 (NIPPON SHINYAKU CO LTD [JP]) 2 July 2003 (2003-07-02) cited in the application abstract paragraphs [0002] - [0008], [0046] - [0059] example 1	1-10, 21-29
A	WO 2004/054568 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; ROSENBERG JOERG [DE]; DEGENHARDT MATTHIAS [D]) 1 July 2004 (2004-07-01) abstract page 10, line 41 - line 46 examples 1,2,13,14	1-29
A	LEUNER C ET AL: "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 1, 3 July 2000 (2000-07-03), pages 47-60, XP004257179 ISSN: 0939-6411 the whole document	1-29
A	US 2004/197398 A1 (FRIESEN DWAYNE T [US] ET AL) 7 October 2004 (2004-10-07) paragraph [1148]	1-29
A	EP 0 240 906 A2 (BASF AG [DE]) 14 October 1987 (1987-10-14) cited in the application abstract	1-29
A	EP 0 240 904 A2 (BASF AG [DE]) 14 October 1987 (1987-10-14) cited in the application the whole document	1-29
A	EP 0 337 256 A2 (BASF AG [DE]) 18 October 1989 (1989-10-18) cited in the application the whole document	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/007840

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005084529	A1	21-04-2005	US 2005143404 A1	30-06-2005
WO 0224184	A2	28-03-2002	AU 8989601 A DE 10046541 A1 EP 1318799 A2 US 2004014817 A1	02-04-2002 28-03-2002 18-06-2003 22-01-2004
EP 1323416	A1	02-07-2003	WO 0224168 A1 US 2004013736 A1	28-03-2002 22-01-2004
WO 2004054568	A	01-07-2004	AU 2003290060 A1 CA 2510261 A1 CN 1726024 A EP 1572190 A1 JP 2006511541 T MX PA05005736 A	09-07-2004 01-07-2004 25-01-2006 14-09-2005 06-04-2006 16-08-2005
US 2004197398	A1	07-10-2004	NONE	
EP 0240906	A2	14-10-1987	AR 241630 A1 AU 590697 B2 AU 7140087 A CA 1303501 C CN 87102755 A CS 8702531 A2 DE 3612211 A1 FI 871538 A GR 3002559 T3 HU 55218 A2 JP 1977258 C JP 7008293 B JP 62240061 A KR 9405302 B1 NO 871512 A PT 84660 A US 4880585 A YU 59087 A1	30-10-1992 09-11-1989 15-10-1987 16-06-1992 28-10-1987 13-10-1989 15-10-1987 12-10-1987 25-01-1993 28-05-1991 17-10-1995 01-02-1995 20-10-1987 16-06-1994 12-10-1987 01-05-1987 14-11-1989 31-12-1989
EP 0240904	A2	14-10-1987	AU 587897 B2 AU 7141387 A CA 1308353 C CN 87103409 A CS 8702532 A2 DE 3612212 A1 ES 2037020 T3 FI 871539 A GR 3005866 T3 HU 43958 A2 JP 2103892 C JP 8009551 B JP 62242630 A KR 9203575 B1 NO 871513 A PT 84661 A SU 1731037 A3 US 4801460 A YU 59187 A1	31-08-1989 15-10-1987 06-10-1992 09-12-1987 14-04-1989 15-10-1987 16-06-1993 12-10-1987 07-06-1993 28-01-1988 06-11-1996 31-01-1996 23-10-1987 04-05-1992 12-10-1987 01-05-1987 30-04-1992 31-01-1989 31-08-1988

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/007840

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0337256	A2	18-10-1989	CA 1338929 C 25-02-1997
			DE 3812567 A1 26-10-1989
			ES 2036737 T3 01-06-1993
			GR 3007096 T3 30-07-1993
			JP 1305955 A 11-12-1989
			JP 2839544 B2 16-12-1998
			US 4957681 A 18-09-1990

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 メーゲルライン、マルクス

ドイツ連邦共和国、68167 マンハイム、アイヒェンドルフシュトラッセ 8

Fターム(参考) 4C076 AA31 AA36 BB01 EE33C