

(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2010-502591

(P2010-502591A)

(43) 公表日 平成22年1月28日 (2010.1.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 9/32</b> (2006.01)	A 6 1 K 9/32	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/12</b> (2006.01)	A 6 1 K 47/12	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/18</b> (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/20</b> (2006.01)	A 6 1 K 47/20	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/40</b> (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-526263 (P2009-526263)  
 (86) (22) 出願日 平成19年9月3日 (2007.9.3)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年5月7日 (2009.5.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IN2007/000392  
 (87) 国際公開番号 W02008/062440  
 (87) 国際公開日 平成20年5月29日 (2008.5.29)  
 (31) 優先権主張番号 1411/MUM/2006  
 (32) 優先日 平成18年9月4日 (2006.9.4)  
 (33) 優先権主張国 インド (IN)

(71) 出願人 500445631  
 パナセア バイオテック リミテッド  
 インド国 ニュー デリー 110 04  
 4, マサラ ロード, インダストリアル  
 エステート, モハン シーオー, オ  
 ペレイティブ, エイ-27, ビー-1  
 エクステンション  
 (74) 代理人 100080159  
 弁理士 渡辺 望 稔  
 (74) 代理人 100090217  
 弁理士 三和 晴子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プログラム可能な浮揚性送達技術

## (57) 【要約】

本発明は空間的および時間的にプログラム可能な活性薬剤の送達のためのシステムに関する。経口投与された時、該システムは胃部内に長期間滞留することができる。それは、コア (I)、コア上にコートされた1または複数の層 (II、IV、V) および予め形成された中空スペース (III) を含む。また、本発明は、該システムの調製方法およびそれを必要とする患者に本発明のシステムを投与することによる疾患の治療 / 予防方法に関する。

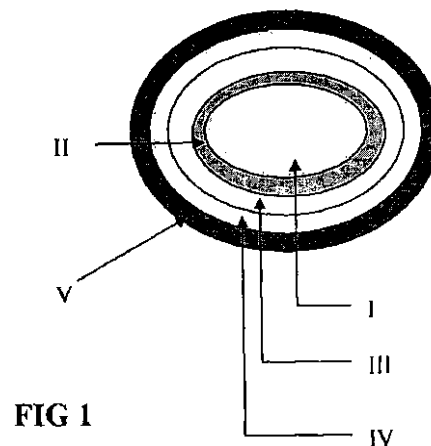


FIG 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

コア、コア上にコートされた 1 または複数の層および予め形成された中空スペースを含み、活性薬剤が該システムの前記コアまたは前記いずれかの層中に存在する、空間的および時間的にプログラム可能な活性薬剤の送達のためのシステム。

**【請求項 2】**

前記予め形成された中空スペースが、該システムの 2 以上の層の間またはコアと 1 以上の層との間に存在する、請求項 1 に記載のシステム。

**【請求項 3】**

コア、ポリマー層、該ポリマー層の上にコートされた活性薬剤含有層および予め形成された中空スペースを含む、請求項 2 に記載のシステム。

**【請求項 4】**

前記コアの上にコートされた付加的なポリマー層を含む請求項 3 に記載のシステム。

**【請求項 5】**

前記活性薬剤がコア中にも存在する、請求項 3 に記載のシステム。

**【請求項 6】**

前記活性薬剤含有層および前記コア中に存在する前記活性薬剤が同一であるかまたは異なる、請求項 5 に記載のシステム。

**【請求項 7】**

任意に活性薬剤を含むコア；  
親水性材料を含む第 1 ポリマー層；  
実質的に胃液に不溶なポリマーを含む第 2 ポリマー層；  
該第 2 ポリマー層の上にコートされた活性薬剤含有層；および  
実質的に第 1 ポリマー層と第 2 ポリマー層との間に存在する予め形成された中空スペースを含む、請求項 3 に記載のシステム。

**【請求項 8】**

前記活性薬剤含有層上にコートされた付加的な層をさらに含み、該付加的な層が親水性材料を含む、請求項 7 に記載のシステム。

**【請求項 9】**

コアまたは第 2 ポリマー層上にコートされた付加的な層をさらに含み、該付加的な層が親水性材料を含む、請求項 7 に記載のシステム。

**【請求項 10】**

前記コアが圧縮またはモールド成型で製造された錠剤である、請求項 7 に記載のシステム。

**【請求項 11】**

前記コアが、約 10 重量% ~ 約 99.5 重量% の希釈剤、約 0 重量% ~ 約 50 重量% のバインダーおよび約 0.05 重量% ~ 約 10 重量% の滑剤を含む、請求項 7 に記載のシステム。

**【請求項 12】**

前記コアが、活性薬剤および吸収促進剤を含み、該吸収促進剤が、細胞エンベロープ障害化合物、溶媒、ステロイド性洗剤、EDTA、クエン酸、サリチル酸ナトリウムなどのキレート剤；ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリオキシエチレン、23-ラウリルエーテルなどの界面活性剤；デオキシコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウムなどの胆汁酸塩；オレイン酸、カプリン酸、ラウリン酸などの脂肪酸；環状尿素、シクロデキストリンなどの非界面活性剤；ポリソルベート、アプロチニン、アゾン、アルキルグリコシド、キトサン、メントールおよび硫酸デキストランからなる群より選ばれる請求項 7 に記載のシステム。

**【請求項 13】**

前記第 1 ポリマー層の前記親水性材料が、セルロース、アルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースのアルカリ金属塩、多糖、ポリアクリル酸およびおよびそれらの塩

10

20

30

40

50

、ポリメタクリル酸およびそれらの塩、メタクリレート共重合体、ビニルポリマーおよび共重合体、ポリアルキレンオキサイドのポリマーおよび共重合体および吸湿性または融解性材料からなる群より選ばれる請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 1 4】

前記第 1 ポリマー層の前記親水性材料が、該層の約 1 0 重量% ~ 約 1 0 0 重量%の範囲で、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン - 酢酸ビニル共重合体およびヒドロキシアルキルセルロースからなる群より選ばれる、請求項 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記親水性材料が、該システムの約 2 重量% ~ 約 5 0 重量%の範囲でコートされる、請求項 7 に記載のシステム。

10

【請求項 1 6】

前記第 2 ポリマー層のポリマーが、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系ポリマーおよび共重合体、腸溶性マレイン酸系ポリマーおよび共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体、ゼイン、シェラック、セルロースエステル、エチルセルロース、酢酸セルロース、および酵素分解性ポリマーからなる群より選ばれる、請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 1 7】

前記第 2 ポリマー層のポリマーが、アクリルおよびメタクリル酸系ポリマーおよび共重合体、エチルセルロース、酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび酢酸フタル酸セルロースからなる群より選ばれる請求項 7 に記載のシステム。

20

【請求項 1 8】

前記第 2 ポリマー層が、該ポリマーの乾燥重量の約 5 0 重量%以下の可塑剤を含む、請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 1 9】

前記第 2 ポリマー層が、約 1 0 重量% ~ 約 1 0 0 重量%のポリマー、約 0 重量% ~ 約 4 0 重量%の可塑剤および約 0 重量% ~ 約 5 0 重量%の抗タッキング剤を含む請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 2 0】

前記第 2 ポリマー層の前記ポリマーが、前記システムの約 5 重量% ~ 約 5 0 重量%の範囲でコートされる、請求項 7 に記載のシステム。

30

【請求項 2 1】

前記活性薬剤含有層が、活性薬剤およびマトリックス材料の混合物を含む請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 2 2】

前記マトリックス材料が、天然もしくは合成ポリマー、植物、動物、鉱物もしくは合成源のガム、置換または非置換の炭化水素、脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱物、野菜油およびワックスからなる群より選ばれる速度制御材料である請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 2 3】

前記活性薬剤含有層が、活性薬剤および速度制御材料のコーティングを含む請求項 7 に記載のシステム。

40

【請求項 2 4】

前記速度制御材料が、天然もしくは合成ポリマー、植物、動物、鉱物もしくは合成源のガム、置換または非置換の炭化水素、脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱物、野菜油およびワックスからなる群より選ばれる請求項 2 3 に記載のシステム。

【請求項 2 5】

前記速度制御材料が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エチルセルロース、およびポリ(メタクリレート)共重合体からなる群より選ばれる請求項 2 2 および 2 4 に記載のシステム。

50

## 【請求項 26】

前記活性薬剤含有層が、粘膜接着物質を含む請求項 7 に記載のシステム。

## 【請求項 27】

前記活性薬剤が、アルツハイマー病に使用される活性薬剤、抗生物質、抗潰瘍薬、抗ムスカリン薬、抗ウィルス薬、麻酔薬、末端肥大症薬、ステロイド性もしくは非ステロイド性抗炎症薬、鎮痛薬、抗ぜんそく薬、抗がん薬、抗凝固ないし抗血栓症薬、抗けいれん剤、抗糖尿病薬、抗嘔吐剤、アルコール依存症剤、抗緑内障薬、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗感染薬、抗パーキンソン症薬、抗血小板薬、抗リウマチ薬、抗ケイレン性および抗コリン作用薬、咳止薬、炭酸脱水酵素阻害剤、心臓血管薬、コリンエステラーゼ阻害剤、CNS 疾患の治療薬、中枢神経系刺激薬、避妊薬、嚢胞性線維症管理剤、ドーパミン受容体アゴニスト、子宮内膜症管理剤、勃起障害治療薬、尿路殺菌剤、不妊治療薬、胃腸薬、免疫刺激剤および免疫抑制剤、ビタミン、栄養剤、記憶促進剤、片頭痛剤、筋弛緩薬、ヌクレオシド類似体、骨粗しょう症管理、呼吸器官のための活性薬剤、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン、P - g p 阻害剤、精神治療薬、鎮静剤、睡眠剤およびトランキライザー、早朝病に使用される薬剤、タンパク、ポリペプチドなどの高分子、多糖、ワクチン、抗原、抗体、皮膚病に使用される活性薬剤、ステロイドないしホルモンおよびこれらの組み合わせからなる群より選ばれる請求項 2 に記載のシステム。

10

## 【請求項 28】

前記活性薬剤が、ニメスリド、カルベジオール、フェノフィブラート、タクロリムス、バクロフェン、メトフェルミン、ロラチジン、硫酸シュドエフェドリン、ピカルタミド、トラマドールもしくはロイプロリドエナラプリルカプトプリル、ベナゼプリル、リシノプリル、ラニチジン、ファモチジン、ジルチアゼム、プロプラノロール、ベラパミル、ニフェジピン、アシクロビル、シプロフロキサシン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ダサチニブ、プラバスタチン、ロバスタチン、セレグリン、ミダロザム、グリムピリド、グリピジドおよびネファゾドンからなる群より選ばれる請求項 2 に記載のシステム。

20

## 【請求項 29】

前記活性薬剤が、胃の pH において溶解性が促進される活性薬剤の類より選ばれる請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 30】

前記活性薬剤が、消化管の近位領域を介して優先的に吸収される活性薬剤の類より選ばれる請求項 2 に記載のシステム。

30

## 【請求項 31】

前記活性薬剤が、消化管の近位領域で局所的に作用する活性薬剤の類より選ばれる請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 32】

前記活性薬剤が、腸の pH および / または酵素によって分解される活性薬剤の類より選ばれる請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 33】

前記活性薬剤が、該システムの約 0.5 重量% ~ 約 85 重量% の範囲の量で存在する請求項 2 に記載のシステム。

40

## 【請求項 34】

経口投与され、胃部内に約 1 時間 ~ 約 18 時間の間保持される請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 35】

前記システムが、即時放出システムである請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 36】

前記システムが、放出調節システムである請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 37】

前記システムが経口投与された時、前記活性薬剤含有層中に存在する前記活性薬剤が胃および / または上部腸管領域に送達され、前記コア内に存在する活性薬剤が下部腸管およ

50

び / または結腸領域に送達される請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 38】

前記システムが周期的パルス放出を示し、投与時に 1 パルス放出され、他のパルスが所定の遅延時間後に放出される請求項 37 に記載のシステム。

【請求項 39】

1 パルスが放出調節パルスである請求項 38 に記載のシステム。

【請求項 40】

どちらのパルスとも放出調節パルスである請求項 38 に記載のシステム。

【請求項 41】

コア、コア上にコートされた 1 または複数のポリマー層および予め形成された中空スペースを含み、活性薬剤がコア中に存在し、かつ該システムが経口投与された時、活性薬剤が下部腸管および / または結腸領域に送達される請求項 2 に記載のシステム。

10

【請求項 42】

前記活性薬剤が即時放出で送達される請求項 41 に記載のシステム。

【請求項 43】

前記活性薬剤が放出調節されて送達される請求項 41 に記載のシステム。

【請求項 44】

活性薬剤を含有するコア、該コア上にコートされた 1 または複数の層および予め形成された中空スペースを含み、該コアが速度制御材料をマトリックスまたはコーティングの形態で含む請求項 2 に記載のシステム。

20

【請求項 45】

親水性材料を含有するコア；

実質的に胃液に不溶なポリマーを含有するポリマー層；

活性薬剤含有層；および

予め形成された中空スペースを含み、該予め形成された中空スペースが実質的に前記コアとポリマー層との間に存在する請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 46】

前記システムが、錠剤、カプセル、ビーズまたはペレットの形態である請求項 2 に記載のシステム。

30

【請求項 47】

錠剤の形態において、該錠剤の形状は、丸、楕円、カプセル形、球体、円柱、三角、正方形、長方形または多角形である請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 48】

任意に活性薬剤を含有するコア；

疎水物質を含有する第 1 ポリマー層；

実質的に胃液に不溶なポリマーを含有する第 2 ポリマー層；

該第 2 ポリマー層上にコートされた活性薬剤含有層；および

実質的に第 1 ポリマー層と第 2 ポリマー層との間に存在する予め形成された中空スペースを含む請求項 3 に記載のシステム。

40

【請求項 49】

活性薬剤の空間的および時間的にプログラム可能な送達のためのシステムの製造方法であって、該システムが、コア、該コア上にコートされた 1 または複数の層および予め形成された中空スペースを含む、以下の工程を含む前記方法：

i . 任意に活性薬剤を含むコアを製造または予め形成されたコアを用いる工程；

i i . 任意に該コアを親水性材料でコーティングして第 1 ポリマー層を形成する工程；

i i i . さらに該システムを実質的に胃液に不溶なポリマーでコーティングして第 2 ポリマー層を形成する工程；

i v . 約数秒～約 5 時間の範囲にわたりエネルギー供給および / または真空にし、第 2 ポリマー層の膨張および中空スペースの発生を生起する工程；および

v . 任意に、工程 i v ) で製造された前記システムを活性薬剤でコーティングして活性薬

50

剤含有層を形成する工程。

【請求項 5 0】

以下の工程を含む請求項 4 9 に記載の方法：

- i . 任意に活性薬剤を含むコアを錠剤の形態で製造する工程；
- i i . 該コアを親水性材料でコーティングして第 1 ポリマー層を形成する工程；
- i i i . 工程 i i ) で製造された前記システムを、実質的に胃液に不溶なポリマーでコーティングして第 2 ポリマー層を形成する工程；
- i v . 工程 i i i ) の後、約 4 0 ～ 約 1 5 0 の範囲で加熱し、第 2 ポリマー層を膨張させた後中空スペースの発生を生じさせるため冷却する工程；および
- v . 工程 i v ) で製造された前記システムを活性薬剤でコーティングして活性薬剤含有層を形成する工程。

10

【請求項 5 1】

前記活性薬剤含有層の上に付加的な層をコーティングする工程をさらに含み、該付加的な層が親水性材料を含む請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

コアまたは第 2 ポリマー層を覆う付加的な層をコーティングする工程をさらに含み、該付加的な層が親水性材料を含む請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 3】

工程 i v ) 中、前記第 1 ポリマー層も膨張する請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記中空スペースが、空気、蒸気、ガス、ガス混合物を含むか部分的減圧である請求項 4 9 に記載の方法。

20

【請求項 5 5】

前記活性薬剤含有層が、活性薬剤および賦形剤の溶液または分散液としてコーティングされる請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記活性薬剤含有層が活性薬剤層のコーティングの後、速度制御材料層をコーティングすることにより作製される請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 7】

コア、該コア上にコートされた 1 または複数の層および予め形成された中空スペースを含むシステムであって、活性薬剤が該システムのコア中またはいずれかの層中に存在し、かつ該予め形成された中空スペースが実質的に該システムの 2 以上の層の間またはコアと 1 以上の層との間に存在する、胃部内に長期間保持されるシステム。

30

【請求項 5 8】

システム内に、1 または複数のその区画を膨張することによって中空スペースを形成する工程を含み、該膨張が該システム内に正圧または負圧の発生により生じる、胃液より小さい密度を有するシステムの製造方法。

【請求項 5 9】

前記正圧がエネルギーの供給により発生される蒸気圧である請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記負圧が減圧にすることにより発生される請求項 5 8 に記載の方法。

40

【請求項 6 1】

前記膨張がエネルギーの供給と減圧との組合わせで生じる請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記 1 または複数の区画の膨張が、前記中空スペースが除圧後に完全保形される塑性膨張である請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記エネルギーが加熱であり、約 4 0 ～ 約 1 5 0 の範囲で供される請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 4】

50

前記エネルギーが、約数秒～約５時間の間にわたり供される請求項５９に記載の方法。

【請求項６５】

コア、該コア上にコートされた１または複数の層および予め形成された中空スペースを含む、請求項５８の方法で製造されるシステム。

【請求項６６】

前記活性薬剤をその有効量で含む請求項１に記載のシステムを、それを必要とする患者に投与することを含む疾患の治療および／または予防方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は薬学分野に関する。空間的および時間的にプログラム可能な活性薬剤の送達システムに関する。経口投与された時、該システムは胃部に長期間滞留することができる。

【背景技術】

【０００２】

消化管の上部に活性薬剤を送達するための胃滞留システムはよく知られている。いくつかの活性薬剤は、胃または消化管の近位部での優先的溶解および／または吸収を示す。このような場合には、胃滞留システムは活性薬剤をそれらの吸収優先部位に送達することができ、それによって生物学的利用率を改善し、損耗を低減する。これらのシステムは、制酸剤、抗潰瘍剤などの胃および近位の腸領域で局部的に作用する活性物の送達のための応用も見られる。他の応用としては、狭い吸収域を示し、結腸で分解され、かつアルカリ pH 20

【０００３】

胃滞留の長期化を示す製剤システムにさまざまな試みが用いられてきた。これらの試みとしては、生体接着（非特許文献１、特許文献１～特許文献２）、膨潤（非特許文献２）、浮遊（非特許文献３）、沈降、ラフトないしアンフォールディングシステム（非特許文献４）および胃活性薬剤の同時投与などのメカニズムの利用が挙げられる。

【０００４】

胃部滞留時間を長引かせるための試みは、浮遊システムを生み出した。これらシステムは、胃液よりも密度が小さく、そのため浮揚性であり、つまり胃内で浮遊することを意図する。幽門すなわち腸への出口は胃の下部に位置し、それらは長期間腸内に排出されない 30

【０００５】

浮遊を生じるメカニズムは発泡システムを生む（非特許文献５～７）。これらシステムは炭酸塩などのガス発生材料を用いる。胃酸との反応では、該材料は該システムを膨張させ、それらを浮遊させる二酸化炭素を発生する。しかしながらこのようなシステムが十分に機能するためには、胃の酸性度などの状態が密接に依存する。胃酸と無関係にする試みは、製剤中に、製薬上許容しうる酸性物質を塩基性物質とともに含ませ、システムが胃液などの液体と接触した時それらを反応させることである。しかしながら、これらシステムは、通常感湿性となり、力学的かつ化学的安定性の問題があり、その製造および包装を扱いにくくする。 40

【０００６】

他の試みでは、システム内にそれを浮遊させるための浮揚性材料を含ませる。脂質、油およびワックスなどの疎水性材料がこの目的のために用いられる（非特許文献８～９）。

【０００７】

ポリマー、親水コロイドなどの膨潤性材料を用いるマトリックス型の二層システムが知られている（特許文献３）。アルギン酸塩、ポリマー、ガムなどの膨潤性材料は液体と接触すると膨潤し、システムの密度を小さくし、それを浮遊させる。システムのサイズ増大には、幽門を介する排除を阻害する力学的障害も存在しうる。しかしながら、実用上、これらシステムはしばしば不適切な挙動、再現性の問題を示し、またその解決処理が求められる。また、使用される機能性材料は生分解性ではないことも多い。結果として、そのま 50

まで腸を通過して許容しがたい閉塞を起こしやすいシステムの残骸が残存する。

【 0 0 0 8 】

上記メカニズムの多くはその浮遊特性を活性化するために液体の存在を必要とする。それらは、胃の条件に応じて効果的に機能させることを意図する。しかし胃腸の状態は、本質的に大きく変動しうる。その状態は、食事、水分摂取量、年齢、性別、ストレス状態および疾患状態などの多くの生理的な要因に応じて変化する。したがって、インビトロ条件で成功しても、多くのそのようなシステムはヒト生体において効果的に機能しない。

【 0 0 0 9 】

上記問題のいくつかを克服するため、中空または軽量のマイクロカプセルおよびビーズなどの剤形が製剤されてきた（非特許文献 10 ~ 13、特許文献 1）。これらシステムは胃の条件にあまり依存しないが、しかし、しばしば特殊でコストのかかる原材料を使用し、複雑な複合体、多様で、時間を要する手順を含み、高価であり、スケールアップが難しい。

【 0 0 1 0 】

エアロゲルおよび発泡材料は浮遊システムを生成するために用いられてきた。その中空スペース内に封入した空気およびガスにより、それらは本質的に密度が小さく、したがって胃液上に浮遊する。特許文献 4 は、低比重を得るために高い空隙率をもつ多孔質材料を用いる浮遊性経口治療システムを開示する。使用される材料は、熱可塑性ポリマー、天然ポリマーおよびガラスないしセラミック材料などの無機化合物である。該発明は、顆粒化、ホットメルト、圧縮または型成型などの方法による多孔質材料の調製に関する。特許文献 5 は、活性成分が空の球形殻体内または浮揚性の高い材料からなる小さな粒状塊に充填されている胃液内に浮遊性の固形治療剤を開示する。該発明の空の殻は、活性成分でコートされたゼラチンカプセルである。該発明はまた、活性成分でコートされたポップコーンまたはポップライス型の材料を開示する。多孔質材料の使用はシステムのかさ上げを意図する。これもまた、活性成分を含む剤形のデザイン上、柔軟性に乏しい。このようなシステムはまた、複雑で再現性に乏しい。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 1 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 6 2 0 7 1 9 7 号明細書

【 特許文献 2 】 米国特許出願公開第 2 0 0 5 0 0 6 4 0 2 7 号明細書

【 特許文献 3 】 米国特許第 5 2 3 2 7 0 4 号明細書

【 特許文献 4 】 米国特許第 5 6 2 6 8 7 6 号明細書

【 特許文献 5 】 米国特許第 3 9 7 6 7 6 4 号明細書

【 非特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 非特許文献 1 】 ジャクソン ( Jackson ) ら , Comparative scintigraphic assessment of the intragastric distribution and residence of cholestyramine , Carbopol 934P and sucralfate , Int J Pharm , 212 , 2001

【 非特許文献 2 】 シャヴァンパチル ( Chavanpatil ) M. ら , Development of sustained release gastroretentive drug delivery system for ofloxacin: in vitro and in vivo evaluation , Int J Pharm , 304 ( 1-2 ) , 2005

【 非特許文献 3 】 アローラ ( Arora ) S. ら , Floating Drug delivery systems: A review , AAPS PharmSciTech 6 , ( 3 ) , Art.47 , 2005

【 非特許文献 4 】 ハンプソン ( Hampson ) F. ら , Alginate rafts and their characterization , Int J Pharm.294 ( 1-2 ) , 2005

【 非特許文献 5 】 デイブ ( Dave ) ら , Gastroretentive Drug delivery system of Ranitidine Hydrochloride: Formulation and In Vitro Evaluation , AAPS PharmSciTech , 5 , 2 , Article 34 , 2004

【 非特許文献 6 】 イチカワ ( Ichikawa ) M. ら , A new multiple unit oral floating dos

10

20

30

40

50



age システム. 1: Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release kinetics, J Pharm Sci, 80, 1991

【非特許文献 7】オズデミル (Ozdemir) N ら, Studies of floating dosage forms of fu roseamide: in vitro and in vivo evaluation of bilayer tablet formulation, Drug D ev Ind Pharm. 26, 2000

【非特許文献 8】スリアモルンサク (Sriamornsak) P. ら, Morphology and Buoyancy of Oil-entrapped Calcium Pectinate Gel Beads, The AAPS Journal, 6, 3, 2004

【非特許文献 9】シンプリ (Shimpi) S. ら, Preparation and evaluation of diltiazem hydrochloride- Gelucire 43/01 floating granules prepared by melt granulation, A APS PharmSciTech. 5, E43, 2004

10

【非特許文献 10】カシマ (Kawashima) ら, Hollow microspheres for use as a floati ng controlled drug delivery system in the stomach, J P harm Sci, 81, (2), 1992

【非特許文献 11】パテル (Patel) ら, In vitro Evaluation and Optimization of Con trolled Release Floating Drug delivery system Of Metformin Hydrochloride, DARU, 14, 2, 2006

【非特許文献 12】タルクデル (Talukder) R ら, Gastroretentive delivery systems: H ollow Beads, Drug Development and Industrial Pharmacy, 30, 4, 2004

【非特許文献 13】スツリュベル (Streubel) A ら, Floating microparticles based on low density foam powder, Int J Pharm, 241 2002

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

当分野において、上記欠点をほぼ克服し、しかも簡単で、安全で、製造容易でかつ機能的に再現性のあるシステムの策定が求められている。特に、それが適切に機能するために胃の条件に依存しないシステムが求められている。

本発明は、上記要求に特に適したシステムを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の目的は次のシステムを提供することである：

30

- i . 所望タイプの活性薬剤の送達をもたらすのに適応することができ、
- i i . 経口投与時、胃滞留の長期化をもたらし、それによって消化管での長期的存在をもたらす、
- i i i . 経口投与時、その適切な機能が実質的に胃の条件と無関係である、
- i v . 製造容易で、大スケール生産に応じやすく、高度な設備を必要とせず、生分解性で、非毒性で生体適合性の普通の原材料を用いる。

【0015】

本発明のさらなる目的は、システムを提供することである。さまざまな種類の活性成分をその中に取り込むことができ；該成分は水溶解性でも不溶性でもよく、低用量でも高用量でもよい。

【0016】

40

本発明は、活性薬剤の送達をもたらすことができ、空間的にも時間的にもプログラム可能であるようなシステムを意図する。該システムは、コア、該コア上にコートされた 1 または複数の層および予め形成された中空スペースを含み、活性薬剤は、該システムのコア中、またはいずれかの層中に存在する。予め形成された、すなわち該システムの製造中に形成される中空スペースは、該システムの 2 以上の層間またはコアと 1 以上の層との間に存在する。

【0017】

該システムが経口投与された時、それは胃部に、約 1 時間～約 18 時間の長時間滞留することができる。

【0018】

50

ある態様において、該システムは、コア、ポリマー層、ポリマー層の上にコートされた活性薬剤含有層および予め形成された中空スペースを含む。

【0019】

好ましい態様において、該システムは、  
任意に活性薬剤を含有するコア；  
親水性材料を含有する第1ポリマー層；  
実質的に胃液に不溶なポリマーを含有する第2ポリマー層；  
第2ポリマー層上にコートされた活性薬剤含有層；および  
実質的に第1ポリマー層と第2ポリマー層との間に存在する予め形成された中空スペースを含む。

10

【0020】

ある態様において、該システムは、コア、コア上にコートされた1または複数のポリマー層および予め形成された中空スペースを含み、活性薬剤はコア中に存在し、該システムが経口投与された時、活性薬剤が下部腸管および/または結腸領域に送達される。

【0021】

別のある態様において、該システムは親水性材料を含有するコア；実質的に胃液に不溶なポリマーを含有するポリマー層；活性薬剤含有層；および予め形成された中空スペースを含み、予め形成された中空スペースは、実質的にコアと上記ポリマー層との間に存在する。

【0022】

一態様において、本発明は、コア、該コア上にコートされた1または複数の層および予め形成された中空スペースを含み、胃部に長期間保持されるシステムに関する。活性薬剤は、該システムのコア中、またはいずれかの層中に存在し、予め形成された中空スペースは、実質的に該システムの2以上の層の間またはコアと1以上の層との間に存在する。

20

【0023】

本発明は、以下の工程を含む本発明のシステムの製造方法をも意図する：  
任意に活性薬剤を含むコアを製造または予め形成されたコアを用いる工程；  
任意に該コアを親水性材料でコーティングして第1ポリマー層を形成する工程；  
さらに該システムを実質的に胃液に不溶なポリマーでコーティングして第2ポリマー層を形成する工程；  
約数秒～約5時間の範囲にわたりエネルギー供給および/または真空にし、第2ポリマー層の膨張および中空スペースの発生を生起する工程；および  
任意に上記システムを活性薬剤でコーティングして活性薬剤含有層を形成する工程。

30

【0024】

本発明の方法は、システム内に、1または複数のその区画を膨張することによって中空スペースを形成する工程を含み、胃液より小さい密度を有するシステムの製造方法である。上記膨張は、システム内での正圧または負圧の発生により生じる。正圧はエネルギー、好ましくは熱の供給により生じる蒸気圧である。負圧は、減圧にすることにより発生することができる。1または複数の区画の膨張は、好ましくは塑性膨張であり、中空スペースが除圧後に完全保形される。

40

【0025】

本発明は、活性薬剤をその有効量で含む本発明のシステムを、それを必要とする患者に投与する工程を含む疾患の治療および/または予防方法にも関する。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】本発明の態様を示す説明図である。次の区画を図示する：コア（I）、任意の第1ポリマー層（II）、予め形成された中空スペース（III）、第2ポリマー層（IV）、活性薬剤含有層（V）。

【図2】実施例16Cのカルベジオール（“試験”）の溶解プロファイルを示す。

【図3】実施例17Cのメトフェルミンの溶解プロファイル（“試験”）、グルメツア

50

(登録商標) 500mg の溶解プロファイル(“参照”)との比較で示す。

【図4】実施例18Cのフェノフィブラート(“試験”)の溶解プロファイルを示す。

【図5】実施例19Bのロラチジン(“試験”)の溶解プロファイルを示す。

【図6】実施例19Bのシュドエフェドリン(“試験”)の溶解プロファイルを示す。

【図7】実施例20Cのパクロフェン(“試験”)の溶解プロファイルを示す。

【図8】実施例21Aのピカルタミド(“試験I”)およびロイプロリド(“試験II”)の溶解プロファイルを示す。

【図9】実施例22Bのタクロリムス(“試験”)の溶解プロファイルを示す。

【図10】実施例24のニメスリドの試験IBおよび2Cおよび参照品(2錠のAulin(登録商標)100mg)の投与基準血漿濃度の時間プロファイル比較グラフを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明の組成物および方法を開示および記載するに先立って、本発明は、本明細書に開示される特定のシステム、手順工程、および材料に限定されず、当業者であればこれらの変更ができると理解されるべきである。また、本発明の範囲は特許請求の範囲およびその均等範囲によってのみ規定されるものであって、本明細書で用いられる用語は、特定の態様を記載する目的のみで使用され、限定することを意図するものではないと理解されるべきである。

【0028】

明細書および特許請求の範囲中で使用される単数は‘a’、‘an’の形であり、文脈上明らかに別意を示さない限り、‘the’は、複数の参照を含むことを留意しなければならない。したがって、たとえば、用語‘活性薬剤’の使用は、1または複数の活性薬剤への言及を含む。

20

【0029】

本明細書で用いられる‘活性薬剤’とは、動物、特にヒトに投与した時、有益な生理学的、予防的、薬理的、診断および/または治療特性をもつ薬剤、活性成分、物質または化合物を意味する。また、用語‘活性薬剤’は、溶媒和物、水和物、活性代謝物、プロドラッグ、誘導体、およびそれらのすべての製薬上許容しうる錯体もしくは塩を含む。

【0030】

本明細書で用いられる‘空間的および時間的にプログラム可能な活性薬剤の送達’は、本発明のシステムが活性薬剤を消化管の特定領域から(空間的制御)、かつ特定の期間にわたり(時間的制御)効果的に送達することに適応することを示す。該システムは、プログラム可能な送達を空間的および時間的の両方に適応することも、空間的送達または時間的のいずれかの送達に適応することもできる。

30

【0031】

本発明のシステムにおける上記予め形成された‘中空スペース’は、該システムの製造過程において生じる。該空間は、完全に保持され、安定であり、蒸気または空気またはどのようなガス状物質で満たされてもよく、または部分的減圧でもよい。該空間は、該システム内に正圧または負圧を発生し、次いで該システムの特定の区画が膨張することにより形成される。

40

【0032】

本明細書で用いられる‘浮揚性’とは、本発明のシステムが、胃液に対しその浮遊を生じさせる胃液の密度より小さい密度を有することができることを意味する。

【0033】

本明細書で用いられる‘長期化された胃滞留’または‘長期間の胃滞留’とは、数時間~約24時間、具体的に約1時間~約24時間、通常約1時間~約18時間、より一般的に約3~8時間までの胃内での持続的保持時間を意味する。

【0034】

本明細書で用いられる‘放出調節’とは、即時放出ではなく、制御放出、徐放(sustained 放出)、持続(prolonged)放出、持続(timed)放出、遅延(retarded)放出、持続

50

(extended) 放出、周期的パルス放出および遅延 (delayed) 放出を包含する範囲の放出を意味する。

【0035】

本明細書で用いられる「システム」は、患者に好ましくは経口的に投与することができ、かつ患者の体内に活性薬剤を送達するために用いることができる組成物、製剤、デバイスもしくは集合体を包含する。

【0036】

本発明は、活性薬剤の送達をもたらすことができ、空間的および時間的にプログラム可能なシステムおよびその製造方法に関する。該システムは、コア、該コア上にコートされた1または複数の層および予め形成された中空スペースを含み、活性薬剤が該システムの

10

【0037】

好ましくは該システムは経口投与され、それは胃部内に約1時間～約18時間の長期間滞留することができる。該システムは、錠剤、カプセル、ビーズまたはペレットなどのどのような形態でもよい。

【0038】

上記システムの構造および機能を、以下の本発明およびその態様の説明において示す。図1は、本発明の説明図および態様を示す。好ましくは、それは以下の区画：コア(I)、任意の第1ポリマー層(II)、中空スペース(III)、第2ポリマー層(IV)および活性薬剤含有層(V)を含む。

20

システム中に通常存在する各区画を、以下に具体的に説明する。

【0039】

コア：

システムの最内領域はコア(I)である。コアは、固形単位投薬形態の場合のように圧縮またはモールド成型システム(たとえば錠剤)であればよく、または多粒子形態の場合のようにノンパレルシード、予備形成ペレットもしくは圧縮システムであってもよい。一態様において、コアは、粒状化または押出球形化により多粒子システムとして調製することができる。または、ノンパレルシードなどの予め形成されたコアを用いることができる

30

【0040】

コアは、従来一般的にみられる1または複数の賦形剤、たとえばフィラー、希釈剤、バインダー、崩壊剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、緩衝剤、防腐剤、吸収促進剤、芯材、流動促進剤、滑剤などを含む。

【0041】

希釈剤は、フィラーとしても知られているが、典型的に担体として機能し、かつ錠剤圧縮およびビーズまたは顆粒の形成などの製造に適した実用サイズとなるようにシステムをかさ高くする。適切な希釈剤としては、たとえば、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、乾燥スターチ、加水分解スターチ、化でんぷん(ゼラチン化スターチ)、リン酸ジカルシウム、硫酸カルシウムおよび二酸化チタンが挙げられる。

40

【0042】

バインダーは、システムに結合力をもたせ、それを保形するために使用される。適切な例としては、スターチ、化でんぷん、ポリビニルピロリドン、エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースなどの誘導体化セルロース、ポリエチレングリコー

50

ル、ワックス、アカシア、トラガカント、アルギン酸ナトリウムおよびビーガムなどの天然もしくは合成ガムが挙げられる。

【 0 0 4 3 】

崩壊剤は、投与後にシステムの崩壊を促進するために使用される。適切な例としては、スターチ、スターチグリコーラートナトリウム、カルボボール、各種セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クレー、寒天、アラビア、グアー、ローカストビーンなどのガム、および架橋 P V P もしくは架橋カルボキシメチルセルロースなどの架橋ポリマーが挙げられる。

【 0 0 4 4 】

滑剤は粘着を防止し、システムの円滑な製造を促進する。適切な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびその製薬上許容しうるアルカリ金属塩、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、C a b - O - S i l、S y l o i d、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、野菜油およびタルクが挙げられる。

10

【 0 0 4 5 】

タンパク、ペプチドおよび他の高分子などの生物学的利用率の低い活性薬剤を含む場合には、吸収促進剤をコア中に含ませてもよい。このような促進剤は、胃腸粘膜を介した活性薬剤分子の吸収を高め、かつその生物学的利用率の改善を助長する。使用することができる吸収促進剤は、細胞エンベローブ障害化合物、溶媒、ステロイド性洗剤、胆汁酸塩、キレート剤、界面活性剤、非界面活性剤、脂肪酸などのカテゴリーに属する。例として、E D T A、クエン酸、サリチル酸ナトリウムなどのキレート剤；ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリオキシエチレン、2 3 - ラウリルエーテルなどの界面活性剤；デオキシコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウムなどの胆汁酸塩；オレイン酸、カプリン酸、ラウリン酸などの脂肪酸；環状尿素、シクロデキストリンなどの非界面活性剤；およびポリソルベート、アプロチニン、アゾン、アルキルグリコシド、キトサン、メントール、硫酸デキストラン等が挙げられる。

20

【 0 0 4 6 】

一態様において、コアを包囲する第 1 ポリマー層がない場合、コアは、付加的にセルロース、アルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、天然の、半合成の、もしくは合成の多糖、アクリル酸もしくはその塩、ポリメタクリル酸もしくはその塩、メタクリレート共重合体、ポリビニルアルコール、ビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体、ポリアルキレンオキサイドおよびこれらの組み合わせなどの親水性材料を含んでもよい。

30

【 0 0 4 7 】

賦形剤を具体的に記載する完全リストは、製薬賦形剤ハンドブック第 3 版 (A. H. Kibbe 編集, American Pharmaceutical Association, and Pharmaceutical Press ( 2 0 0 0 ) ) 中に見られる。

【 0 0 4 8 】

ある好ましい態様において、コアは、約 1 0 重量% ~ 約 9 9 . 5 重量%の希釈剤、約 0 重量% ~ 約 5 0 重量%のバインダーおよび約 0 . 0 5 重量% ~ 約 1 0 重量%の滑剤を含む。コアは当技術分野で周知の圧縮装置を用いる圧縮により製造される。どの所望形状の加工にも、圧縮を用いることができる。しかしながら、好ましくは、丸、楕円、カプセル形、球体、円柱、三角、正方形、長方形または多角形などの形状である。

40

【 0 0 4 9 】

コアは、任意に 1 または複数の活性薬剤を含むこともできる。もし存在するなら、該活性薬剤は、システムが下部腸管および / または結腸領域などの消化管の下方部分に達した時に送達することができる。また、コア中の活性薬剤は、特定の遅延時間後、胃部に送達することもできる。システムは、活性薬剤のすべてを一時に放出でも、放出調節様式でもプログラムすることができる。このような放出プロファイルを得る方法は、当技術分野においてよく知られている。たとえば、即時放出のために、コアは、システムの速やかな崩

50

壊および活性薬剤の送達を補助する崩壊剤を含んでいてもよい。放出調節のために、そのような目的で公知の速度制御ポリマーまたは他のなんらかの速度制御賦形剤の使用がなされる。速度制御ポリマーまたは賦形剤としては、たとえば、さまざまな天然もしくは合成ポリマー、植物、動物、鉱物もしくは合成源のガム、置換または非置換の炭化水素、脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸のグリセリルエステルなど、鉱物もしくは野菜油およびワックス。

【0050】

さまざまな天然もしくは合成ポリマーとしては、たとえば、当技術分野において公知の親水性および疎水性ポリマーが挙げられる。

【0051】

したがって、一態様において、本発明のシステムは、活性薬剤および速度制御材料をマトリックスまたはコーティング形態で含む。

【0052】

活性薬剤は、コアのマトリックス中に取り込むことができ、該マトリックスを介した浸食または拡散により放出することができる。また、活性剤は、適切なバインダーおよび溶媒システムを用いて、錠剤、多粒子、ビーズまたはノンパレルシード上に積層される。このような活性薬剤の負荷および取り込み方法は当技術分野においてよく知られている。

【0053】

第1ポリマー層：

コアに隣接するのは、任意の第1ポリマー層(II)である。第1ポリマー層は、実質的にコアをカプセル化する。それは、1または複数の親水性材料を含む。このような材料の例としては、ポリマー、セルロースもしくはメチルセルロースなどのアルキルセルロース；ヒドロキシアルキルセルロース、たとえば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシブチルセルロース；ヒドロキシエチルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシアルキルアルキルセルロース；カルボキシメチルセルロースなどのカルボキシアルキルセルロース；カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのカルボキシアルキルセルロースのアルカリ金属塩；カルボキシメチルエチルセルロースなどのカルボキシアルキルアルキルセルロース；カルボキシアルキルセルロースエステル；アルギン酸、そのアルカリ金属もしくはアンモニウム塩、カラギーナン、ガラクトマンナン、トラガカント、アガー - アガー、アラビアガム、グアーガム、キサンタンガム、スターチ（でんぶん）、カルボキシメチルアミロペクチンナトリウムなどのペクチン、キトサンなどのキチン誘導体、ポリフルクタン、イヌリンなどの他の天然、半合成または合成多糖；ポリアクリル酸およびその塩、ポリメタクリル酸およびその塩、メタクリレート共重合体；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体、ポリビニルアルコールとポリビニルピロリドンとの組み合わせなどのビニルポリマーおよび共重合体；ポリエチレンオキサイドおよびポリプロピレンオキサイドおよびエチレンオキサイドとプロピレンオキサイドとの共重合体などのポリアルキレンオキサイドが挙げられる。

【0054】

第1ポリマー層は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、塩化ナトリウムおよび他の無機塩、またはあらゆる適切な他の材料などの吸湿性または融解性材料も含むことができる。

【0055】

親水性材料はこの層への使用に特に好ましいが、本発明では、当業者エチルセルロース、酢酸セルロースおよびある一定のアクリレートなどの疎水物質を包含することも可能である；それ故、これおよびこのような他の変更は容易であり本発明の範囲に含まれることを理解するであろう。

【0056】

層は、また、コーティング組成物に有用な可塑剤、顔料、界面活性剤、フィラー、細孔形成剤、消泡剤、抗タッキング剤などの補助剤を含むことができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 7 】

ある好ましい態様において、層は、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン - 酢酸ビニル共重合体およびヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのヒドロキシアルキルセルロースなどの親水性材料を、該層の約 10 重量% ~ 約 100 重量% の範囲で含む。親水性材料は、適切な水性溶媒系中に溶解または分散され、約 2 重量% ~ 約 50 重量% の増量となるまでコアの表面に積層される。積層は、流動床コーターおよびパンコーターなどのスプレーコーティング装置の手段により行われる。任意に、円滑な操作および製造を促進するために、可塑剤、抗タッキング剤などの補助剤も、ポリマー層中に含ませることができる。

## 【 0 0 5 8 】

10

第 2 ポリマー層：

第 2 ポリマー層 (IV) は、第 1 ポリマー層の上にコートされ、実質的にそれをカプセル化する。それは、主として実質的に胃液に不溶性ポリマーからなる。そのようなポリマーの溶解性は、pH - 依存性でも pH - 非依存性でもよい。

## 【 0 0 5 9 】

pH - 依存性ポリマーの例としては、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系共重合体、腸溶性マレイン酸系共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体、ゼイン、シェラック、酵素分解性ポリマーなどが挙げられる。腸溶性ポリマーは、当業者に理解されるとおり、胃液の低 pH にはほとんど溶解せず、下部消化管の高めの pH 環境により溶解性となるかまたはシステムが器官を通過するにしたがって徐々に浸食される。酵素分解性ポリマーは、下部消化管、特に大腸に存在する微生物酵素によって分解される。このようなポリマーの例としては、ペクチン、アミラーゼ、キトサンおよびグアーガムが挙げられる。

20

## 【 0 0 6 0 】

腸溶性セルロース誘導体の特定例としては、特に限定するものではないが、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、安息香酸フタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、フタル酸メチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、フタル酸エチルヒドロキシエチルセルロースなどが挙げられる。

## 【 0 0 6 1 】

30

腸溶性アクリル酸系共重合体の特定例としては、特に限定するものではないが、スチレン - アクリル酸共重合体、メチルアクリレート - アクリル酸共重合体、メチルアクリレート - メタクリル酸共重合体、ブチルアクリレート - スチレン - アクリル酸共重合体、メタクリル酸 - メチルメタクリレート共重合体 (たとえば、製品名: E u d r a g i t L 100 (登録商標)、E u d r a g i t S (登録商標) など)、メタクリル酸 - エチルアクリレート共重合体 (たとえば、製品名: E u d r a g i t L 100 - 55 (登録商標) など) メチルアクリレート - メタクリル酸 - オクチルアクリレート共重合体などが挙げられる。

## 【 0 0 6 2 】

腸溶性マレイン酸系共重合体の特定例としては、特に限定するものではないが、酢酸ビニル - 無水マレイン酸共重合体、スチレン - 無水マレイン酸共重合体、スチレン - マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル - 無水マレイン酸共重合体、エチレン - 無水マレイン酸共重合体、ビニルブチルエーテル - 無水マレイン酸共重合体、アクリロニトリル - メチルアクリレート - 無水マレイン酸共重合体、ブチルアクリレート - スチレン - 無水マレイン酸共重合体などが挙げられる。

40

## 【 0 0 6 3 】

腸溶性ポリビニル誘導体の特定例としては、特に限定するものではないが、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセチルフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレートなどが挙げられる。

## 【 0 0 6 4 】

50

上記胃または腸の pH - 依存性ポリマーは、単一で用いても、2 以上のコーティングポリマーの組合せで用いてもよい。

【0065】

pH - 非依存性の胃不溶性ポリマーの非限定的な例としては、エチルセルロース、酢酸セルロース、特定のアクリレートおよび同様なポリマーが挙げられる。

【0066】

層は、また、コーティング組成物に有用な可塑剤、顔料、界面活性剤、フィラー、細孔形成剤、消泡剤、抗タッキング剤などの補助剤を含むことができ、また、該層は、1 または複数の活性薬剤を含んでもよい。

【0067】

ある好ましい態様において、上記層は、Eudragit (登録商標) の商品名で入手しうるものなどのアクリルおよびメタクリル酸系ポリマーおよび共重合体、エチルセルロース、酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび酢酸フタル酸セルロースなどのポリマーからなる。ポリマーは、該層の約 10 重量% ~ 約 99.9 重量% の範囲で存在する。可塑剤は、通常、該コーティングの脆弱性を低減するために存在し、通常、該ポリマーの乾燥重量に対して約 1 重量% ~ 約 50 重量% までの量で存在するであろう。使用される可塑剤の典型例としては、特に限定するものではないが、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、トリアセチン、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチルおよびセバシン酸ジブチルなどが挙げられる。任意に、安定剤、緩衝剤、着色剤、フィラー、流動促進剤および消泡剤などの補助剤を用いてもよい。すべての成分は適切な溶媒系に溶解 / 分散され、本発明のシステム上にコートされる。当業者に理解されるように、投薬システムのポリマーコーティングには、たとえば、従来のコーティングパン、無気スプレー技術、流動床コーティングおよびその他を用いる多くの方法が適用可能である。好ましい成分比および達成される増量分は、所望の空間的および / または時間的制御および求められる送達プロファイルの評価により、当業者であれば容易に決定することができる。好ましくは該ポリマーは、該システムの約 5 重量% ~ 約 50 重量% の範囲でコートすることができる。

【0068】

ある好ましい態様において、上記第 2 ポリマー層は、約 10 重量% ~ 約 100 重量% のポリマー、約 0 重量% ~ 約 40 重量% の可塑剤および約 0 重量% ~ 約 50 重量% の抗タッキング剤を含む。

【0069】

活性薬剤含有層：

活性薬剤含有層 (V) (以下、'活性層' と記す) は、第 2 ポリマー層の上にコートされる。この層は、活性薬剤の溶液または懸濁液を、システム上にスプレーすることによって適用される。その目的のために使用される溶媒としては、水性溶媒、有機溶媒またはそれらの混合物。このシステムに含まれる 1 または複数の活性薬剤の候補は、単一層として適用される。また、この層は、別々の活性薬剤が別々の層として適用されるかまたは別々の賦形剤を含む層が交互に積層される多重層によって構成される。

【0070】

活性層は、空間的にも時間的にもプログラム可能な、活性薬剤のあらゆる所望タイプの送達プロファイルの提供にも適応することができる。システムは即時放出送達プロファイルまたは放出調節送達プロファイルを提供しうる。

【0071】

ある態様において、上記層は、活性薬剤がマトリックス材料を含む混合物中に存在するマトリックス型システムとして形成される。使用される賦形剤は、当技術分野で周知であり、通常、希釈剤、バインダー、安定剤などを含む。放出調節プロファイルが望まれる場合には、速度制御材料が好ましく使用される。速度制御材料としては、たとえば、さまざまな天然もしくは合成ポリマー、植物、動物、鉱物もしくは合成源のガム、置換または非置換の炭化水素、などの脂肪酸、脂肪族アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱物

10

20

30

40

50



もしくは野菜油およびワックス。使用される材料のタイプおよび量は、所望する放出調節の性質に応じて、当業者により容易に決定される。たとえば、使用することができる典型的な速度制御材料は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、エチルセルロース、およびポリ(メタクリレート)共重合体を含む。

【0072】

即時放出が所望されるある態様において、賦形剤たとえばラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤、クロスカルメロースナトリウムなどの崩壊剤などを使用することができる。

【0073】

製造中、水性または製薬上許容しうる溶媒媒体が、活性薬剤および1または複数の賦形剤をシステムコーティングするために使用される。コーティングは、一般的に工業的に使用されるどのようなコーティング技術を用いても行うことができるが、流動床コーティングは特に有用である。

【0074】

ある態様において、放出調節は、活性薬剤放出プロファイルを変更する速度制御材料の機能性膜とともに活性薬剤層のコーティングにより達成される。このような態様では、速度制御材料の機能性膜は、活性層の一部とみなされると理解すべきである。

【0075】

活性層は、特に胃内の液レベルが低いときの胃腸粘膜表面への接着性効果により、システムのその胃部内滞留をより助長することができる粘膜接着物質を含んでもよい。含有しうる粘膜接着性の非限定的な例は、カルボポール(各種グレード)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリカルボフィル(NOVEON AA-I)、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、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、およびこれらの組合わせである。

【0076】

一態様において、付加的な層は活性層の上にコートされる。それは親水性材料を含む。このような層は、ハンドリング特性を改善し、物理的および化学的安定性、バリヤー特性、外観などの向上する役目を果たす。ある態様において、このような親水性材料を含む付加的な層もまた、コアまたは第2ポリマー層上にコートされる。ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(たとえばOpadry Clear(登録商標))などのポリマーの薄膜はその目的のために使用することができる。HPMCは典型的に好ましいが、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)などの他のポリマーも使用することができる。任意に、この層は、粘膜接着性ポリマーを含んでもよい。

【0077】

活性薬剤：

本発明に包含される活性薬剤は、このようなシステムに取り込まれることに利点があればどのような活性成分も含む。このような薬剤の例としては、特に制限するものではないが、アルツハイマー病に使用される活性薬剤、抗生物質、抗潰瘍薬、抗ムスカリン薬、抗ウィルス薬、麻酔薬、末端肥大症薬、ステロイド性もしくは非ステロイド性抗炎症薬、鎮痛薬、抗ぜんそく薬、抗がん薬、抗凝固ないし抗血栓症薬、抗けいれん剤、抗糖尿病薬、抗嘔吐剤、アルコール依存症剤、抗緑内障薬、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗感染薬、抗パーキンソン症薬、抗血小板薬、抗リウマチ薬、抗ケイレン性および抗コリン作用薬、咳止薬、炭酸脱水酵素阻害剤、心臓血管薬、コリンエステラーゼ阻害剤、CNS疾患の治療、中枢神経系刺激薬、避妊薬、嚢胞性線維症管理剤、ドーパミン受容体アゴニスト、子宮内膜症管理剤、勃起障害治療薬、尿路殺菌剤、不妊治療薬、胃腸薬、免疫刺激剤および免疫抑制剤、ビタミン、栄養剤、記憶促進剤、片頭痛剤、筋弛緩薬、ヌクレオシド類似体、骨粗しょう症管理、呼吸器官のための活性薬剤、副交感神経興奮薬、プロスタグランジン、P-gp阻害剤、精神治療薬、鎮静剤、睡眠剤およびトランクライザー、早朝病に使用される薬剤、タンパク、ポリペプチドなどの高分子、多糖、ワクチン、抗原、抗体、皮膚病に使用される活性薬剤、ステロイドないしホルモンおよびこれらの組合わせ。

10

20

30

40

50

## 【0078】

活性層内に包含される活性薬剤は、胃および近位の腸領域への優先的送達の便益をうけるものである。このような薬剤としては、胃のpHで溶解性の促進されるもの、消化管の近位領域を介して優先的に吸収されるもの、消化管の近位領域内に吸収窓をもつ薬剤、作用の局所部位が消化管の近位領域である薬剤、ならびに腸のpHおよび/または酵素によって分解される薬剤が挙げられる。

## 【0079】

コア区画内に包含される活性薬剤は、消化管の遠位領域への優先的送達の便益をうけるものである。このような薬剤としては、胃の酸性pHで分解されるもの、消化管の遠位領域内に吸収窓をもつもの、腸の後方部で局所的に作用し、小腸内で広範なシトクロムP450代謝分解する薬剤の大腸送達のための薬剤が挙げられる。

10

## 【0080】

タンパク、ペプチド、高分子活性薬剤も、大腸での放出を標的とされるためにコア区画内への包含によって送達されてもよい。このような場合には、吸収促進剤もまた、そのような分子の生物学的利用率を高めるためにシステム内に含ませることができる。

## 【0081】

システムは、活性薬剤の組み合わせの送達も提供し、コアおよび活性層中に一緒にまたは別々に含ませることができる。たとえば、一態様はイリノテカンとロペラミドの組み合わせに関する。ロペラミドは、活性層中に含まれ、即時に放出され、その後コアから放出されるとイリノテカンで生じる嘔吐を抑える。

20

## 【0082】

本発明のシステムはまた、ポリピル内に使用される活性薬剤の投与に有用といえる。たとえば、一態様において、スタチン、葉酸、塩酸チアジドなどの薬剤を活性層中に含むことができ、一方、アスピリン、 $\beta$ -ブロッカーおよびACE抑制剤をコア区画中に含むことができる。

## 【0083】

本発明のシステムは、すべてのタイプの活性薬剤の送達を包含する。それらは、水溶性でも不溶性でもよく、高用量でも低用量でもよい。本発明のシステムに包含されることができる活性剤の完全なリストは、メルクインデックス, 14版, 2006から得ることができる。通常、活性薬剤は、該システムの約0.5重量%~約85重量%の範囲の量で存在する。

30

## 【0084】

ある態様において含まれる活性薬剤としては、ニメスリド、カルベジオール、フェノフィブラート、タクロリムス、バクロフェン、メトフェルミン、ロラチジン、硫酸シュドエフェドリン、ピカルタミド、トラマドール、ロイプロリド、エナラプリル、カプトプリル、ベナゼプリル、リシノプリル、ラニチジン、ファモチジン、ジルチアゼム、プロプラノロール、ベラパミル、ニフェジピン、アシクロビル、シプロフロキサチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ダサチニブ、プラバスタチン、ロバスタチン、セレギリン、ミダロザム、グリメピリド、グリピジドおよびネファゾドンが挙げられる。

## 【0085】

本発明のシステムの製造は、固形投与形態の製造で一般に用いられる方法および装置を用いて行われる。該システムのコアは、任意に活性薬剤を含む適当な成分をブレンドし、湿式造粒または乾式造粒により顆粒を調製した後、該顆粒の圧縮により製造される。また、コアは直接圧縮またはモールド成型により製造される。多粒子システムの場合には、コアは、小ベレットとして製造することができ、またはノンパレルシードなどの予備成形された材料を使用することができる。これらすべてのプロセスは、その各種変更を含め、当業者によく知られており、引用することにより本明細書に含まれる。

40

## 【0086】

ある好ましい態様において、このように形成されたコアは、第1ポリマー層でコートされる。第1ポリマー層は本質的に親水性である。親水性材料は水性溶媒中に溶解後、適切

50

なコーティング装置で予備加熱したコア上に、該システムの増量が約 2 重量% ~ 約 50 重量% が達成されるまでスプレーされる。この層は、次いで実質的に胃液に不溶性またはほとんど溶解しないポリマーを含む第 2 ポリマー層でコートされる。このようなポリマーの可塑化溶液または分散液は、上記でコートされたコア上に、該システムの増量が約 5 重量% ~ 約 50 重量% が達成されるまでスプレーされる。

【0087】

この段階においてシステム内の正圧または負圧の発生は、第 2 ポリマー層の膨張など、その区画の 1 または複数の膨張を引き起し、システム内に中空スペースを形成させる。正圧は、エネルギーの供給により発生される蒸気圧でよく、一方、負圧は減圧に供することにより発生することができる。

10

【0088】

ある好ましい態様において、エネルギー、好ましくは熱は、使用されるポリマーに応じて約 40 ~ 約 150 の範囲で供される。これは、親水性第 1 ポリマー層中に水分の蒸発を生じ、十分な正の蒸気圧を発生して第 2 ポリマー層の内壁に力を及ぼす。第 2 ポリマー層内の可塑剤の存在により、それはガラス転移温度が低められ、弾性モジュラスが低減されている。これは第 2 ポリマー層の膨張を引き起し、中空スペースの発生を導く。エネルギーの供給は、約数秒 ~ 約 5 時間の範囲でなされる。

【0089】

ある態様において、第 2 層膨張は、減圧に供することにより起こる負圧の発生による。膨張は、エネルギーの供給と減圧の組み合わせによってももたらすことができる。熱は好ましいが、マイクロ波エネルギーなどの他のタイプのエネルギーも本発明の範囲に含まれる。

20

【0090】

上記システムの 1 または複数の区画の膨張は、好ましくは可塑的膨張である。したがって、第 2 ポリマー層が崩壊せず、割れもしない段階での除圧により、ポリマー層は硬化して、良好な構造保形性をもつ中空スペースをもたらす。第 2 ポリマー層の膨張および続く硬化の間、第 1 ポリマー層もまた、平衡後、層がコアか第 2 ポリマー層に接着して部分的または完全に膨張および / または移動してもよく、独立して残存してもよい。結果として、中空スペースは 3 層間のどこかに分散されればよい。それは、第 1 ポリマー層と第 2 ポリマー層との間か、コアと第 1 ポリマー層との間か、全 3 層の間のいずれかに存在すればよい。該空間は、空気、蒸気、ガス、ガス混合物を含んでもよく、または部分的減圧でもよい。空間は、連続でも不連続でもよく、すなわち中空スペース内の該システムの層は、単一または多数箇所において中空スペースの外部の層に続いていてもよい。

30

【0091】

第 2 ポリマー層の硬化後、それは活性層でコートされる。活性薬剤の溶液または分散液は、適切な賦形剤とともに、システム上にスプレーされる。活性層は、含有される 1 または複数の活性剤および所望の放出プロファイルにより処方および製造される。

【0092】

すべてのコーティング過程は、パンコーター、流動床コーター、ロータリーエバポレータ、真空乾燥機またはフリーズ乾燥機などの一般に使用される装置を用いて行うことができる。当業者は、操作およびそのような装置を熟知しており、所望の結果を容易に得ることができる。

40

【0093】

このように得られる本発明のシステムは、製造過程においてその位置で発生した中空スペースを有する。これはシステムを低密度とし、摂取時、該システムはその浮揚性のために胃液に浮遊する。その配合に応じて、該システムは、24 時間、具体的に約 1 時間 ~ 約 24 時間、通常約 1 時間 ~ 約 18 時間、より一般的に約 3 ~ 8 時間までの胃滞留時間を示す。この期間は可変であり、賦形剤および該システムの形状およびサイズを変えることにより調整することができる。この期間中、活性層中の活性薬剤は、胃および / または消化管の上部腸管領域に送達される。実質的に胃液に不溶なポリマー製の第 2 ポリマー層は、

50

胃の条件では溶解されず、該システムのまま保持される。システムが消化管の下方部分に到達し、pHが高くなると、第2ポリマー層は浸食または溶解しはじめ、内部の親水性層およびコアを胃腸環境に露出する。最芯コア内に存在する活性薬剤は、所望の放出プロフィールにより下部腸管および/または結腸領域に送達される。任意に、コアは活性薬剤をなにも含まなくてもよい。

【0094】

胃滞留システムのサイズおよび形状は、胃部滞留時間に影響を及ぼすことができる。本発明のシステムは、所望の性質により、適切なサイズおよび形状に合わせることができる。本発明のシステムは、好ましくは丸、楕円、カプセル形状、球体、円柱、三角、正方形、長方形または多角形などの形状の形態であればよい。多粒子システムは、胃腔内に放出するためのカプセル内に充填しても、単位投薬形態に圧縮またはモールド成型してもよい。該システムのサイズは、重要な製剤パラメータでもある。通常、約7~8mmの直径をもつなどの、中間サイズのシステムは、より大きな錠剤に比べて、よりよい胃滞留性を示すことがわかった。本発明のシステムは、適切にサイズ化することができる。

10

【0095】

本発明のシステムは、あらゆる所望タイプの活性薬剤送達プロフィールを供するためにプログラムすることができる。システムは、空間的にも時間的にも制御された活性薬剤放出をするためにプログラムすることができる。システムは、即時または放出調節システムのどちらにもすることができる。

20

【0096】

本発明の態様によれば、システムはコアがプラセボすなわち活性薬剤を含まないように製剤することができる。システムは、活性薬剤を活性薬剤含有層から胃および/または上部腸管領域に送達する。

【0097】

一態様において、上記システムからの活性薬剤送達は、実質的に即時である。

【0098】

他の態様において、上記システムからの活性薬剤送達は、放出調節による。

【0099】

さらなる態様として、上記システムからの放出調節は、マトリックスを介した拡散またはその浸食により制御される。

30

【0100】

別の態様として、上記システムからの放出調節は、機能性コーティングの適用により制御される。

【0101】

本発明の態様によれば、システムは、活性薬剤をコア中付加的に活性層中に含むように処方される。このようなシステムは、活性薬剤を活性層から胃および/または上部腸管領域に、コア区画中の活性薬剤を消化管の下部腸および/または大腸領域に送達する。

【0102】

送達は、上記したように、投与時にただちに放出される1パルスと、所定の遅延時間後の他との周期的パルス方式である。別の態様では、1または両方のパルスが放出調節パルスでもよい。

40

【0103】

いくつかの態様において、同一の活性薬剤がコアおよび活性層の両方に含まれる。

【0104】

他の態様において、別々の活性薬剤がコアおよび活性層に含まれる。

【0105】

本発明のある態様において、システムは、ポリマー層上には活性薬剤含有層がコートされないで調製される。したがってシステムは、コア、コア上にコートされた1または複数のポリマー層および予め形成された中空スペースからなる。活性薬剤がコア中に存在し、システムが経口投与された時、下部腸管および/または結腸領域に送達される。放出は、

50

即時でも調節されていてもよい。

【0106】

別の態様において、第1ポリマー層がなく、そこに含まれる親水性材料はコア中に包含される。そのためコアは、その表面がそれを覆っているポリマー層に低接着性となる高含量の水分を含むように製造されてよい。したがってシステムは、親水性材料を含有するコア、実質的に胃液に不溶なポリマーを含有するポリマー層、活性薬剤含有層および実質的にコアとポリマー層との間に存在する予め形成された中空スペースを含む。

【0107】

本明細書の開示に基づいて当業者に明らかとなり、かつ本発明の思想および範囲内にある、このようなもしくは他のどのような変更も、本発明内に含まれるとみなされる。

10

【0108】

上記記載から明らかなとおり、本発明のシステムは以下の利点を示す：

本発明のシステムは予め形成された中空スペースを有する。それは、その浮遊メカニズムを活性化するために胃液を必要としない。したがって、それは実質的にその適切な機能が胃の条件とは無関係である。システムは高度化されているが、依然単純であり、機能性上再現性があり、スケールアップしうる。それは製造容易であり、多量生産に追従しやすく、精緻な装置を必要とせず、生分解性で、非毒性で生体適合性のある普通の原材料を使用する。

【0109】

システムは、調製に関して柔軟性もあり、どのようなタイプの所望の活性薬剤放出プロフィールを示すように空間的および時間的にプログラムすることができる。それは、単一のシステムを介して別々の領域 - 選択性吸収窓をもつ2つの別々の活性薬剤候補の送達をもたらす。それは、その中に含ませる活性薬剤の種類について用途が広い；該活性薬剤は、水溶解性でも不溶性でもよく、低用量でも高用量でもよい。

20

【0110】

システムは、胃部内で活性薬剤の連続インプットをもたらすことができ、狭い範囲の、血漿濃度の変動の小さく、狭い治療インデックス薬剤のために特に重要性のある、血漿濃度プロフィールが得られる。

【実施例】

【0111】

本発明のシステムは、本発明の思想または範囲を逸脱しない限りさまざまな変更を加えることができる。以下の非限定的な実施例は、本発明のさまざまな態様を示すが、本発明の範囲をなんら制限するものではないと解釈すべきである。

30

【0112】

## 【表 1】

実施例 1～8：

表 1

	1	2	3	4	5	6	7	8
成分	Qty (%)							
コア								
ラクトースー水和物	－	50.0	40.0	－	－	78.0	80.0	79.0
微結晶セルロース	59.0	20.0	43.5	83.5	59.0	－	19.0	－
スターチ	30.0	29.5	－	－	30.0	－	－	－
ポリビニルピロリドン	－	－	－	15.0	－	20.0	－	20.0
キサンテンガム	10.0	－	15.0	－	10.0	－	－	－
純水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	－	q.s.
コロイダル二酸化ケイ素	－	－	0.5	0.5	－	－	0.5	－
ステアリン酸マグネシウム	1.0	0.5	－	1.0	1.0	－	0.5	1.0
ベヘン酸グリセリル	－	－	1.0	－	－	2.0	－	－
第 1 ポリマー層								
ポリビニルピロリドン (ポビドン)	－	10.0	－	－	－	15.0	15.0	－
ヒドロキシプロピルメチル セルロース	－	－	20.0	－	15.0	－	－	15.0
酢酸ビニル/ビニルピロリド ン共重合体60/40	－	－	－	15.0	－	－	－	－
ポリ(メチルビニルエーテ ル/無水マレイン酸)	15.0	－	－	－	－	－	－	－
イソプロピルアルコール	－	q.s.	－	－	－	－	q.s.	－
エタノール	q.s.	－	－	－	－	－	－	－
純水	－	－	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	－	q.s.
第 2 ポリマー層								
ポリ(メタクリル酸, メチル メタクリラート) 1:2	－	24.0	－	－	24.0	－	16.34	24.0
ポリ(メタクリル酸, メチル メタクリラート) 1:1	－	－	－	28.0	－	－	7.0	－
クエン酸トリエチル	－	7.0	－	8.0	7.0	－	7.0	7.0
ポリ(メタクリル酸, エチル アクリラート) 1:1	－	－	－	－	－	22.5	－	－
エチルセルロース	－	－	35.0	－	－	－	－	－
酢酸セルロース	25.67	－	－	－	－	－	－	－
フタル酸ヒドロキシプロピ ルメチルセルロース	－	－	－	－	－	－	－	－
クエン酸アセチルトリブチ ル	－	－	7.0	－	－	－	－	－
ポリエチレングリコール	7.7	－	－	－	－	－	－	－
アセトン	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	－	q.s.	q.s.
イソプロピルアルコール	－	q.s.	－	－	q.s.	－	q.s.	q.s.
純水	－	q.s.	－	－	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
タルク	－	11.67	－	11.67	11.67	－	11.67	11.67

10

20

30

【 0 1 1 3 】

## 【表 2】

実施例 9 ～ 15 :

表 2

	9	10	11	12	13	14	15
成分	Qty (%)						
コア							
ラクトース水和物	-	-	82.5	54.0	-	-	51.0
微結晶セルロース	81.5	95.5	-	25.0	81.5	96.0	30.0
スターチ	-	-	-	-	-	-	-
ポリビニルピロリドン	15.0	-	-	20.0	15.0	-	15.0
キサンタンガム	-	-	15.0	-	-	-	-
純水	q.s.	-	q.s.	q.s.	q.s.	-	q.s.
コロイダル二酸化ケイ素	1.0	2.0	-	-	1.0	2.0	1.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	-	1.0
ペヘン酸グリセリル	2.0	1.5	1.5	-	2.0	2.0	2.0
第 1 ポリマー層							
ポリビニルピロリドン (ポビドン)	-	-	15.0	-	-	10.0	-
ヒドロキシプロピルメチル セルロース	-	15.0	-	20.0	-	-	20.0
酢酸ビニル/ビニルピロリドン 共重合体60/40	15.0	-	-	-	15.0	-	-
ポリ(メチルビニルエーテル/ 無水マレイン酸)	-	-	-	-	-	-	-
イソプロピルアルコール	-	-	q.s.	-	-	q.s.	-
エタノール	-	-	-	-	-	-	-
純水	q.s.	q.s.	-	q.s.	q.s.	-	q.s.
第 2 ポリマー層							
ポリ(メタクリル酸,メチル メタクリラート) 1:2	-	-	-	-	24.0	-	-
ポリ(メタクリル酸,メチル メタクリラート) 1:1	-	-	28.0	-	-	-	-
クエン酸トリエチル	-	-	8.0	-	7.0	-	-
ポリ(メタクリル酸,エチル アクリラート) 1:1	-	35.2	-	-	-	-	-
エチルセルロース	-	-	-	-	-	35.0	-
酢酸セルロース	-	-	-	-	-	-	38.25
フタル酸ヒドロキシプロピ ルメチルセルロース	27.8	-	-	27.8	-	-	-
クエン酸アセチルトリブチ ル	-	-	-	-	-	7.0	-
ポリエチレングリコール							9.56
アセトン	-	-	q.s.	-	q.s.	q.s.	q.s.
イソプロピルアルコール	-	-	-	-	q.s.	-	-
純水	q.s.	q.s.	-	q.s.	q.s.	-	-
タルク	-	-	11.67	-	11.67	-	-

10

20

30

40

## 【0114】

実施例 1 ～ 15 は、コア、第 1 ポリマー層および第 2 ポリマー層からなる本発明システムの各種組成物を示す。コアの成分は、ふるいにかき、ブレンドする。湿式造粒の場合には、バインダー、ポリビニルピロリドンまたはキサンタンガムを純水に溶解し、造粒が最終点に達するまでブレンドに加える。顆粒を乾燥し、流動促進剤/滑剤とブレンドし、回転錠剤圧縮機でコア錠剤に打錠する。実施例 7、10 および 14 の場合には、成分をふるいにかき、ブレンドした後、直接コア錠剤に打錠する。

## 【0115】

各例で得られるコア錠剤は、適切なコーティング装置で予備加熱される。ポリマーの溶

50

媒溶液を、錠剤に噴霧し、最大で約 50 重量 % 増量の所望の増量となるまでコーティングを行い、第 1 ポリマー層を形成する。第 2 ポリマー層について、ポリマー、可塑剤および抗 - 流動促進剤などの成分の溶液 / 分散液 ( 表 1 および 2 中に示される実施例に示されるとおり ) を、予備加熱した錠剤に、最大で約 50 重量 % 増量の所望の増量となるまでコートする。

#### 【 0 1 1 6 】

熱空気 ( 約 40 ～ 約 150 ) を、上記コートした錠剤に約 2 時間まで適用し、膨張およびポリマー層の硬化を生じさせる。続く冷却は、システム内の不可欠な中空スペースの形成を導き、該システムの密度を低減する。

#### 【 0 1 1 7 】

実施例 16 :

#### 【 表 3 】

表 3

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D
カルベジオール	6.25	6.25	6.25	6.25
ポリビニルピロリドン	15.0	25.0	20.83	30.0
ポリエチレングリコール	3.125	6.25	3.125	6.25
エチルセルロース	12.45	6.35	6.21	12.45
セバシン酸ジブチル	6.22	3.17	3.102	6.22
ポリビニルピロリドン	6.51	7.0	6.51	8.5
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.

#最終品中には存在せず

#### 【 0 1 1 8 】

カルベジオールを、ポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコールの水性溶液に懸濁し、適切なコーティング装置で、実施例 1 ～ 15 で記載した予め形成された中空システムのいずれかに施した。エチルセルロースをセバシン酸ジブチルおよびポリビニルピロリドンと混合し、活性薬剤負荷システムにコートした。システムは、さらに乾燥工程に課した。

#### 【 0 1 1 9 】

システムを、900 ml の擬似胃液中、37 で、USP 装置タイプ II、50 rpm における溶解試験に課した。図 2 に見られるように、試験品は約 12 時間にわたり長期的放出を示した。

#### 【 0 1 2 0 】

実施例 17 :

#### 【 表 4 】

表 4

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D	Qty (mg/tab) E
メトフォルミン塩酸	500.0	500.0	500.0	500.0	500.0
エチルセルロース	150.0	175.0	200.0	250.0	300.0
セバシン酸ジブチル	34.5	40.25	47.94	62.5	75.0
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.

#最終品中には存在せず

#### 【 0 1 2 1 】

セバシン酸ジブチルをエチルセルロース分散液と混合した。メトフェルミン塩酸を純水に溶解し、上記分散液に加えた後、適切なコーティング装置で、実施例 1 ～ 15 で記載した予め形成された中空システムのいずれかに施した。



## 【 0 1 2 2 】

システムを、実施例 1 6 に記載と同様の条件における溶解試験に課した。溶解プロファイルを、参照のグルメツア ( G l u m e t z a ) ( 登録商標 ) 5 0 0 m g と比較した。図 3 に見られるように、試験品は参照品と同程度の放出を示した。

## 【 0 1 2 3 】

## 実施例 1 8

## 【表 5】

表 5

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D	Qty (mg/tab) E
フェノフィブラート	145.0	145.0	145.0	145.0	145.0
ラウリル硫酸ナトリウム	2.9	3.0	4.0	3.5	4.5
ポリビニルピロリドン	145.0	145.0	145.0	72.5	72.5
ポリエチレングリコール	29.0	30.0	40.0	35.0	45.0
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.

#最終品中には存在せず

## 【 0 1 2 4 】

ラウリル硫酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコールを水に溶解した。フェノフィブラートを上記溶液に加え、混合した。得られる混合物を、適切なコーティング装置で、実施例 1 ~ 1 5 で記載した予め形成された中空システムのいずれかに施した。

## 【 0 1 2 5 】

システムを、9 0 0 m l の 0 . 0 5 M ラウリル硫酸ナトリウム中、3 7 ° で、U S P 装置タイプ II、7 5 r p m における溶解試験に課した。図 4 に示されるとおり、疎水フェノフィブラートの完全な溶解が 1 時間以内に観察された。

## 【 0 1 2 6 】

実施例 1 9 :

10

20

【表 6】

表 6

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D
内層				
硫酸シュードエフェドリン	240.0	240.0	240.0	240.0
エチルセルロース	90.0	80.0	70.0	60.0
クエン酸アセチルトリブチル	22.5	20.0	21.0	18.0
ポビドン	15.0	16.0	17.5	18.0
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
外層				
ロラチジン	10.0	10.0	10.0	10.0
ポリビニルピロリドン	5.0	5.0	10.0	15.0
ポリエチレングリコール	1.5	1.5	3.0	4.5
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.

#最終品中には存在せず

## 【0127】

内層：エチルセルロース分散液を、クエン酸アセチルトリブチルおよびポビドンの水溶液と混合した。硫酸シュードエフェドリンを上記と混合し、適切なコーティング装置で、実施例 1～15 で記載した予め形成された中空システムのいずれかに施した。

外層：ポリビニルピロリドンを水に溶解し、ポリエチレングリコールを加えた。次に、ロラチジンを加え、混合した。溶液を、適切なコーティング装置で、シュードエフェドリン負荷システムに噴霧し、二層品を得た。

## 【0128】

両方の活性薬剤の溶解プロファイルを図 5 および 6 に示している。観察されたとおり、ロラチジンは 2 時間以内の即時放出を示し、一方、シュードエフェドリンは、24 時間になわたる調節方式で放出された。

## 【0129】

実施例 20：

【表 7】

表 7

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D	Qty15 (mg/tab) E
バクロフェン	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
ポビドン	5.0	2.5	7.0	10.0	2.0
ポリエチレングリコール	1.0	0.5	1.4	2.0	2.0
ラウリル硫酸ナトリウム	0.08	0.1	0.4	0.2	0.2
純水#	q. s.	q. s.	q. S.	q. s.	q. s. 20
ポリ(メチルメタクリレート)共重合体	25.5	30.0	20.5	35.2	40.0
純水#	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.

#最終品中には存在せず

## 【0130】

バクロフェンを、ポビドン、ナトリウムラウリル硫酸およびポリエチレングリコールの純水溶液中に溶解した。溶液を、適切なコーティング装置で、実施例1～15で記載した予め形成された中空システムのいずれかに施した。バクロフェン負荷コアを、適切なコーティング装置でポリメタクリレート共重合体分散液でさらにコートした。コートした錠剤を適切な温度で2時間乾燥した。

## 【0131】

システムを、900mlの擬似胃液中、37℃で、USP装置タイプII、50rpmにおける溶解試験に課した。図7に見られるように、システムは約24時間にわたり持続放出を示した。

## 【0132】

実施例21：

10

20

【表 8】

表 8

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D
コア				
酢酸ロイプロリド	1.0	1.0	1.0	1.0 <sup>5</sup>
微結晶セルロース	93.0	94.0	94.5	93.5
クロスカルメロースナトリウム	4.0	3.0	3.0	3.5
ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	1.5	2.0
第1ポリマー層				
ポリビニルピロリドン	15.0	15.0	20.0	25.0
イソプロピルアルコール	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
第2ポリマー層				
ポリ(メタクリル酸, メチルメタクリラート)	25.5	35.0	40.0	45.0
アセトン #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s. <sup>10</sup>
イソプロピルアルコール #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
クエン酸トリエチル	8.92	12.25	14.0	15.75
タルク	10.25	17.5	20.0	22.5
活性薬剤含有層				
ビカルタミド	50.0	50.0	50.0	50.0
ポリビニルピロリドン	5.0	3.0	4.0	4.5
ポリエチレングリコール	1.0	0.6	0.8	0.9
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s. <sup>15</sup>

#最終品中には存在せず

## 【0133】

酢酸ロイプロリドを微結晶セルロースと混合し、さらにクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムとブレンドした。ブレンドを、回転錠剤圧縮機で錠剤に打錠してコアを形成した。このように得られたコアは予備加熱し、適切なコーティング装置で、ポリビニルピロリドン溶液でコートして第1ポリマー層を形成した。さらに、システムをコーティング装置で、アクリル酸共重合体のアセトンおよびイソプロピルアルコール可塑化溶液でコートし、第2ポリマー層を形成した。

## 【0134】

熱空気（約40 ～ 約150 ）を、上記コートした錠剤に約1.5時間適用し、それは膨張およびポリマー層の硬化を引き起こした。続く冷却は、システム内の中空スペースの形成を導いた。

## 【0135】

ビカルタミドのポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコール溶液を、コーティング装置で、システム上に施し、活性層を形成した。

## 【0136】

システムを、次のpH変更法を用いる溶解試験に課した。：pH1.2（750ml）2時間、pH4.5 - 1hr、pH6.8 - 3hrおよびpH7.4緩衝ラウリル硫酸ナ

10

20

30

40

50

トリウム (1000 ml)、37 で、USP 装置タイプII、75 rpm。図8に見られるように、ピカルタミドは4時間以内に放出され(試験I)、一方、コア中に含まれるロイプロリドは、6時間後に開始し、10時間まで放出された(試験II)。

【0137】

実施例22:

【表9】

表9

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D <sup>10</sup>
コア				
タクロリムス	2.5	2.5	2.5	2.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.6	3.0	2.5	3.0
ジクロロメタン #	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
エタノール #	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
ラクトース	89.9	89.0	90.5	89.0
クロスカルメロースナトリウム	3.0	3.5	3.0	4.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	1.5	1.5 <sub>15</sub>
第1ポリマー層				
ポリビニルピロリドン	15.0	15.0	20.0	25.0
純水	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
第2ポリマー層				
ポリ(メタクリル酸, メチルメタクリレート)	25.5	35.0	40.0	45.0
アセトン #	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
イソプロピルアルコール #	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
純水 #	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
クエン酸トリエチル	8.92	12.25	14.0	15.7 <sub>30</sub>
タルク	10.25	17.5	20.0	22.5
活性薬剤含有層				
タクロリムス	2.5	2.5	2.5	2.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.6	3.0	2.5	3.0
ジクロロメタン #	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
エタノール #	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

#最終品中には存在せず

【0138】

タクロリムスを、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのジクロロメタンおよびエタノール溶液に溶解した。混合物をラクトース粉末の一部に負荷し、乾燥して溶媒除去した。次いで、上記混合物を残余のラクトース、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムとブレンドした。ブレンドを、回転錠剤圧縮機で錠剤に打錠してコアを

形成した。

【 0 1 3 9 】

このように得られたコアは予備加熱し、適切なコーティング装置で、ポリビニルピロリドン溶液でコートして第 1 ポリマー層を形成した。さらに、システムをコーティング装置で、アクリル酸共重合体のアセトンおよびイソプロピルアルコール可塑化溶液でコートし、第 2 ポリマー層を形成した。

【 0 1 4 0 】

熱空気（約 40 ～ 約 150 ）を、上記コートした錠剤に約 4 時間適用し、それは膨張およびポリマー層の硬化を引き起こした。続く冷却は、システム内の中空スペースの形成を導いた。

10

【 0 1 4 1 】

タクロリムスおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースのジクロロメタンおよびエタノール溶液を、適切なコーティング装置で、上記錠剤上に施し、活性層を形成した。

【 0 1 4 2 】

システムを、次の pH 変更法を用いる溶解試験に課した。： pH 1 . 2 - 2 時間、pH 4 . 5 - 1 h r、pH 6 . 8 - 1 h r および pH 7 . 4 緩衝、37 で、USP 装置タイプ II、75 r p m。図 9 に見られるように、タクロリムスは 12 時間にわたり放出された。

【 0 1 4 3 】

実施例 23

20

【 表 1 0 】

表 10

成分	Qty (mg/tab)
コア	
ラクトース水和物	80.0
微結晶セルロース	19.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
活性薬剤含有層	
バクロフェン	10.0
ポリビニルピロリドン	3.0
合計	13.0

30

【 0 1 4 4 】

ラクトース水和物および微結晶セルロースを、適切なブレンダー装置と一緒に混合した。さらにステアリン酸マグネシウムを、上記粉末混合物とともにブレンダーした。混合物を、回転錠剤圧縮機で 100 m g 重量のコア錠剤に打錠した。錠剤をビニルピロリドン - 酢酸ビニル共重合体の水性 / 非水性溶液でコートした。さらに、可塑剤としてクエン酸トリエチルを含むアクリレートポリマー / 共重合体（Eudragit L - 100 + Eudragit S - 100）のアセトン / イソプロピルアルコール混合物を用いてコーティングした。コートした錠剤を 40 ～ 150 の範囲の温度で加熱した。該コート層の膨張により、熱を除去し、錠剤をバクロフェンおよびポリビニルピロリドンの水性溶液で噴霧した。

40

【 0 1 4 5 】

50

## 実施例 2 4

## 【表 1 1】

表 11：試験 1

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D	Qty (mg/tab) E
ニメスリド	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	30.0	22.62	33.25	20.55	42.5
ポリエチレングリコール	4.5	3.39	6.65	4.11	6.37
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.

#最終品中には存在せず

10

## 【0 1 4 6】

## 【表 1 2】

表 12：試験 2

成分	Qty (mg/tab) A	Qty (mg/tab) B	Qty (mg/tab) C	Qty (mg/tab) D	Qty (mg/tab) E
ニメスリド	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	33.25	20.55	29.99	35.52	40.25
ポリエチレングリコール	4.98	4.11	4.49	5.32	8.05
純水 #	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.

#最終品中には存在せず

20

## 【0 1 4 7】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよびニメスリドを純水に溶解した。溶液を、適切なコーティング装置で、実施例 1 ~ 1 5 で記載した予め形成された中空システムのいずれかに施した。

## 【0 1 4 8】

システムを、重量 % S L S 中 0 . 0 0 1 N H C l 中 1、3 7 で、U S P 装置タイプ II、7 5 r p m における溶解試験に課した。試験システムの溶解を、参照の A u l i n (登録商標) 錠剤 2 0 0 m g と比較した。下記表 1 3 で観察されるように、参照は 1 5 分以内の完全な溶解を示したのに対し、いずれの試験システム (試験 I B および試験 2 C) も約 6 時間にわたり持続放出を示した。

30

## 【0 1 4 9】

## 【表 1 3】

表 13

時間 (hrs)	累積%放出		
	試験 IB	試験 IIC	参照
0	0.0	0.0	0
1	17.0	15.3	102
2	38.6	23.8	
3	60.1	37.0	
4	79.2	51.8	
5	90.9	71.7	
6	99.1	94.3	
7	101.5	97.7	
8		100.1	

40

## 【0 1 5 0】

50

ヒトボランティアにおける生態研究：

タイトル：ニメスリド 150 mg 錠剤（試験 I B）、およびニメスリド 200 mg 錠剤（試験 2 C）、Helsinn Healthcare S A、スイスの A u l i n（登録商標）（ニメスリド 100 mg）2 錠剤（参照品）とともに、6 名の健常者、大人、男性、食事状態下のヒト患者のランダム、非盲検、平均のとれた、3 処理、3 周期、3 シーケンス、単回投与、クロスオーバー生物学的同等性研究

#### 【0151】

血液採取：各周期において、全部で 12 血液サンプル（各 5 ml）を採取した。最初のサンプルは薬物投与に先立って 1 時間以内に採取し（0.0 時間）、続くサンプルは、薬物投与後 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、16.0、20.0 および 24.0 時間において採取した。

10

#### 【0152】

薬物動態パラメータ：薬物動態分析をニメスリドの血漿濃度および時間データについて、WinNonLin（登録商標）エンタープライズ、バージョン 5.0.1. Pharsight USA の非区画モデルを用いて行った。次の薬物動態パラメータを算出した。C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、T<sub>max</sub>、K<sub>el</sub> および t<sub>1/2</sub>

#### 【0153】

分析試験：ニメスリドの血漿濃度を LC-MS/MS を用いる有効な分析方法で測定した。

#### 【0154】

20

統計分析：統計分析は、SAS（登録商標）統計ソフトウェア（バージョン：9.1；SAS インダストリーズ社，USA）を用いて薬物動態パラメータについて実施した。

#### 【0155】

結果：

図 10 は、試験および参照品の投与基準血漿濃度時間プロファイルの比較を示すグラフを表す。

#### 【0156】

薬物動態パラメータ（統計分析）：

#### 【表 14】

表 14：試験-1B、試験2Cおよび参照の投与規格でのニメスリド結果の統計的比較の要約

30

パラメータ	最小自乗平均 <sup>1</sup>					
	試験-1	参照	比 <sup>2</sup>	試験-2	参照	比 <sup>2</sup>
Tmax (hour)	9.67	2.83	3.412*	8.56	2.83	3.022*
Ke (1/hour)	0.1863	0.1959	0.951	0.2039	0.1959	1.041
T <sub>1/2</sub> (hour)	3.97	4.10	0.967	5.30	4.10	1.291
Ln-変換:						
AUC 0-t (ng-hr/ml)	120	130	0.917	109	130	0.839
AUCinf (ng-hr/ml)	127	134	0.947	128	134	0.953
Cmax (ng/ml)	12.5	17.2	0.726*	12.4	17.2	0.717*

40

1. Ln-変換データについての最小自乗幾何平均

2. 試験の最小自乗時平均／参照の最小自乗時平均として求めた比

\* 比較は、ANOVA（α=0.05）の統計的有意差として検出

#### 【0157】

50



要約：試験製剤の  $T_{max}$  は、 $T_{max}$  が 2 - 3 時間のニメスリドの即時放出製剤に比べて上昇した（8 - 10 時間）。試験品の  $C_{max}$  は参照品に比べ低下した。試験および参照品の  $AUC$  は、同程度であることがわかった。

【図 1】

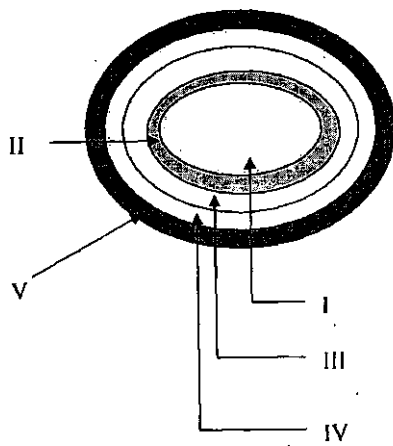


FIG 1

【図 2】

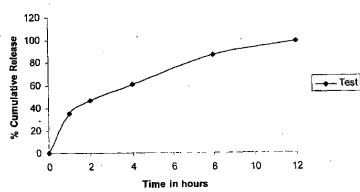


FIG 2

【図 3】

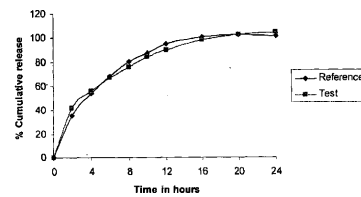


FIG 3

【図 4】

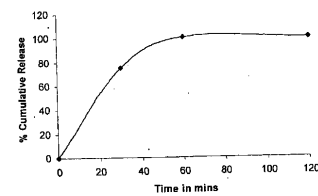


FIG 4

【図 5】

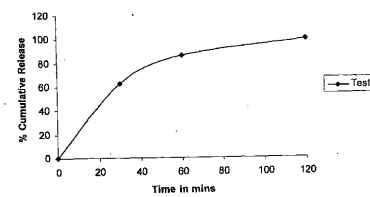


FIG 5

【 図 6 】

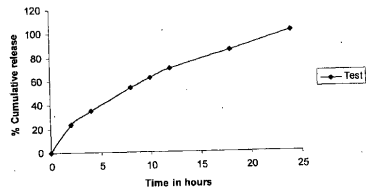


FIG 6

【 図 9 】

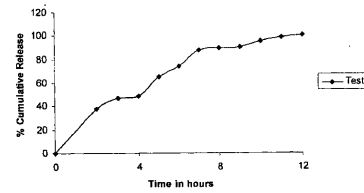


FIG 9

【 図 7 】

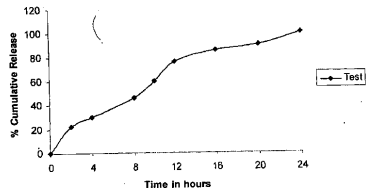


FIG 7

【 図 10 】

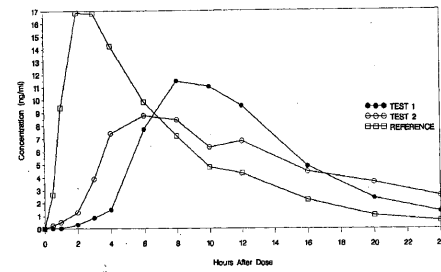


FIG 10

【 図 8 】

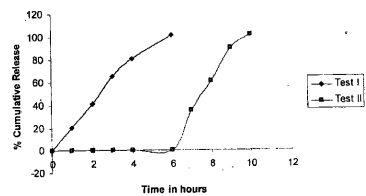


FIG 8

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IN 2007/000392

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC <sup>8</sup> : <b>A61K 9/24</b> (2006.01); <b>A61K 47/30</b> (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC <sup>8</sup> : 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 practicable, search terms used) EPODOC, WPI, TXTE, TXTG		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-101615 A (SUMITOMO PHARMA) 24 April 1991 (24.04.1991) <i>Abstract WPI AN 1991-168373, Patent Abstract of Japan</i>	1-28, 33, 37, 41, 44-65
	--	
A	EP 1 574 534 A1 (ROHM AND HAAS COMPANY) 14 September 2005 (14.09.2005) <i>Claims 1-3, Description Paragraph 8</i>	1-28, 33, 37, 41, 44-65
	--	
A	WO 2001/058424 A1 (WEST PHARMACEUTICAL SERVICES DRUG DELIVERY & CLINICAL RESEARCH CENTRE LIMITED) 16 August 2001 (16.08.2001) <i>Claims 1, 3-6, 9-11, 13-16, Description Page 7 Lines 14-28, Page 8 Lines 9-22</i>	1-28, 33, 37, 41, 44-65
	--	
<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 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 "V" 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 30 May 2008 (30.05.2008)		Date of mailing of the international search report 11 June 2008 (11.06.2008)
Name and mailing address of the ISA/ AT <b>Austrian Patent Office</b> Dresdner Straße 87, A-1200 Vienna Facsimile No. +43 / 1 / 534 24 / 535		Authorized officer HUNGER U. Telephone No. +43 / 1 / 534 24 / 363

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IN 2007/000392
---

**Continuation of first sheet****Continuation No. II:****Observations where certain claims were found unsearchable****(Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

Claims Nos.: 29-32, 34-36, 38-40, 42, 43, and 66 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

In claim 29 and 32 the active agents are exclusively characterized by their causing effects. In the claims 30 and 31 the active agents are exclusively characterized by their local action. Those are inadequate descriptions of a product. In claim 34 the term "administered orally" describes the composition by its side of application, which is not allowed. The term "is retained in the gastric region for a period..." also in claim 34 is a characterisation of a composition by describing an effect, which is also not allowed. Claims 35, 36, 38-40, 42 and 43 are exclusively described in a function-oriented manner without presenting a solution. The terms "for treating and/or preventing a disease", "administering to a subject in need thereof", and "in an amount effective thereof" in claim 66 are inadequate descriptions of a method, because they describe exclusively a purpose. Although a claim directed to a method of treatment is commonly searched on the basis of its alleged effects, claim 66 does not contain any concrete technical features; it was therefore excluded from the search.

---

International application No.  
PCT/IN 2007/000392

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1999/001112 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG) 14 January 1999 (14.01.1999) Claims 1-7, 15	1-28, 33, 37, 41, 44-65

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/IN 2007/000392

Patent document cited in search report			Publication date		Patent family member(s)		Publication date	
JP	A	3101615			JP	A	3101615	1991-04-26
EP	A	1574534			KR	A	20060044326	2006-05-16
					JP	A	2005263800	2005-09-29
					CN	A	1667025	2005-09-14
					AU	A1	2005200958	2005-09-29
					EP	A1	1574534	2005-09-14
					CA	A1	2498498	2005-09-11
WO	A	0158424			WO	A1	0158424	2001-08-16
					AU	A	3202001	2001-08-20
WO	A	9901112			US	B1	6284271	2001-09-04
					WO	A1	9901112	1999-01-14
					JP	T	2002508781T	2002-03-19
					EP	A1	1014952	2000-07-05
					DE	T2	69817587T	2004-06-24
					CA	A1	2294744	1999-01-14

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22
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 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K 31/265 (2006.01)	A 6 1 K 31/265
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K 37/43
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18

(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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 シン アマルジット

インド国 4 0 0 0 9 9 マハラシュトラ ムンバイ アンデリ(イー) チャカラ ニュー -  
リンク ロード サマルパン コンプレックス 2 0 1

(72)発明者 シン サラブジット

インド国 4 0 0 0 9 9 マハラシュトラ ムンバイ アンデリ(イー) チャカラ ニュー -  
リンク ロード サマルパン コンプレックス 2 0 1

(72)発明者 ブスリ シヴァナンド

インド国 4 0 0 0 9 9 マハラシュトラ ムンバイ アンデリ(イー) チャカラ ニュー -  
リンク ロード サマルパン コンプレックス 2 0 1

(72)発明者 タンダル ラジェンドラ

インド国 4 0 0 0 9 9 マハラシュトラ ムンバイ アンデリ(イー) チャカラ ニュー -  
リンク ロード サマルパン コンプレックス 2 0 1

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA40 AA53 DD19N DD34 DD37N DD41N DD43N DD46 DD55N

DD60N DD69N EE06 EE09 EE16 EE23N EE30 EE31 EE33 EE37N

EE38 EE39N EE48 FF31 FF33

4C084 AA30 DA39 MA35 MA52 NA11 NA12

4C086 AA10 EA04 MA03 MA05 MA35 MA37 NA11 NA12

4C206 AA10 DB25 DB43 FA10 FA44 HA31 JA11 MA04 MA05 MA55

NA11 NA12