

(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2013-530138

(P2013-530138A)

(43) 公表日 平成25年7月25日(2013.7.25)

(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 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-509483 (P2013-509483)	(71) 出願人	500232329 エティファルム ETHYPHARM フランス国 9 2 2 1 0 サン-クルー ビュロー ドゥ ラ コリーヌ 1 9 4
(86) (22) 出願日	平成23年4月7日 (2011.4.7)	(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(85) 翻訳文提出日	平成25年1月15日 (2013.1.15)	(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/055460	(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
(87) 国際公開番号	W02011/141241	(74) 代理人	100111730 弁理士 伊藤 武泰
(87) 国際公開日	平成23年11月17日 (2011.11.17)	(74) 代理人	100176083 弁理士 松山 祐子
(31) 優先権主張番号	1053763		
(32) 優先日	平成22年5月14日 (2010.5.14)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 アルコール耐性経口医薬形態

(57) 【要約】

本発明は、アルコールによる活性成分の用量の即時放出に耐性でありかつ1日1回用量の服用を可能にする新規な経口医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

中心から周縁部へ向かって、
中性キャリアー、
少なくとも 1 種類の活性成分と薬学上許容可能な結合剤とを含んでなる少なくとも 1 種類のマウンティング層、

水に不溶性のセルロース誘導体から選択される疎水性コーティングポリマーと、
疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に関して少なくとも 20% の不活性充填物とを含んでなる少なくとも 1 種類の徐放性コーティング層
を含んでなる徐放性微粒剤。

10

【請求項 2】

不活性充填物が、タルク、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸グリセロール、シリカ、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、フマル酸ステアリルマグネシウム、およびそれらの混合物から構成される群から選択される、請求項 1 に記載の微粒剤。

【請求項 3】

疎水性コーティングポリマーが、エチルセルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸セルロース、およびそれらの混合物から構成される群から選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載の微粒剤。

【請求項 4】

疎水性コーティングポリマーの量が、前記コーティング層の乾燥重量の 30% ~ 80% であり、好ましくは 50% ~ 80% である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の微粒剤。

20

【請求項 5】

薬学上許容可能な結合剤が、HPMC、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースのようなセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン誘導体、および更にポリエチレングリコール誘導体、ポリビニルアルコールのようなビニル誘導体、およびそれらの混合物から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の微粒剤。

【請求項 6】

コーティング層に可塑剤を含んでなる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の微粒剤。

【請求項 7】

コーティング層に界面活性剤を含んでなる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の微粒剤。

30

【請求項 8】

活性成分が、ホルモン、中枢神経系に作用する活性成分、循環器系に作用する活性成分、抗生物質、抗ウイルス剤および鎮痛剤から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の微粒剤。

【請求項 9】

活性成分が、鎮痛剤、および特に非オピエート、弱オピエート、混合オピオイド、モルヒネまたは抗痙攣性鎮痛剤、特にヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、トラマドール、ガバペンチン、およびそれらの誘導体から選択される、請求項 8 に記載の微粒剤。

40

【請求項 10】

活性成分が、モルヒネおよびその誘導体である、請求項 8 または 9 に記載の微粒剤。

【請求項 11】

中性キャリアーとマウンティング層との間に少なくとも 1 種類の予備マウンティング層を含んでなり、前記予備マウンティング層が、少なくとも 1 種類の疎水性ポリマー、不活性充填物、必要に応じて可塑剤および/または界面活性剤を含んでなる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の微粒剤。

【請求項 12】

可塑剤が、アセチル化グリセリド、モノステアリン酸グリセリル、グリセリルトリアセ

50

テート、グリセリルトリブチレート、フタレート、ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、ジメチルフタレート、ジオクチルフタレート、シトレート、アセチルトリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、トリブチルシトレート、トリエチルシトレート、セバケート、ジエチルセバケート、ジブチルセバケート、アジペート、アゼレート、ベンゾエート、クロロブタノール、ポリエチレングリコール、植物油、フマレート、ジエチルフマレート、マレート、ジエチルマレート、オキサレート、ジエチルオキサレート、スクシネート、ジブチルスクシネート、ブチレート、セチルアルコールエステル、マロネート、ジエチルマロネート、ヒマシ油、およびそれらの混合物から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の微粒剤。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の微粒剤を含む少なくとも 1 種類の活性成分の徐放性経口医薬形態。

【請求項 14】

アルコールの摂取によって誘発される活性成分の即時放出を回避または制限するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の微粒剤または請求項 13 に記載の医薬形態の使用。

【請求項 15】

1 日 1 回または 1 日 2 回経口投与される薬剤として用いるための、請求項 13 に記載の医薬形態。

【請求項 16】

可溶性、不溶性であるかまたは不溶性にした球状の中性キャリアーを流動床反応器に導入し、

これらの球状の中性キャリアーに、必要に応じて少なくとも 1 種類の薬学上許容可能な結合剤を補足した少なくとも 1 種類の活性成分の有機および / または水性溶媒の溶液または懸濁液を噴霧し、

少なくとも 1 種類の疎水性ポリマーと不活性充填物とを含んでなるコーティング懸濁液を前工程で得たマウンティングした粒子に噴霧し、

最後に、このようにして得た医薬微粒剤を乾燥する

工程を含んでなる、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の微粒剤の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

本発明は、新規な微粒剤（マイクログラニュール（microgranule））を含む経口医薬形態であって、少なくとも 1 種類の活性成分の徐放性を有し、かつ、特に患者による 1 日 1 回用量の服用を可能にし、アルコールを同時に摂取することによる放出の促進を防止する放出動態を有する形態に関する。

【0002】

多数の徐放性経口医薬形態が、市販されている。活性成分の放出は、治療目的と活性成分の薬理特性によって調節されなければならない。摂取用量が一定の閾値を超えると、ある種の活性成分は毒性が高く、致命的でさえあることが分かっている。

【0003】

従って、活性成分の「遅延」特性を厳密に調節して、活性成分の迅速放出（「ドーズダンプング（dose dumping）」）が、特にアルコールを同時に飲んでしまっているときに起こり得ないようにすることが肝要である。薬剤の用量の服用と同時にアルコールを飲んでしまうと、医薬形態が実際に変わる可能性があり、そこに含まれている活性成分が総て迅速に放出される。更に、患者の安心感を向上させるため、投与後長期間にわたって薬理効果を有する薬剤を提供するのが望ましい。

【0004】

例えば、このことは、激しい痛みを冒されている人々や薬理学的反応が長期間にわたって経時的に一定治療レベルを維持されなければならない人々にとって、特に当てはまる。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

医薬組成物のアルコール耐性を評価するために、合衆国食品医薬品局（FDA）は、インビトロ（in vitro）溶解試験を行って0.1N HCl媒体（典型的な胃のpH）で得た動態を5%、20%および40%（容量/容量）エタノールで置換した同一媒体で得た動態と比較することを提唱している。Walden et al.（「経口長期放出製剤からのオピオイドの放出に対するエタノールの影響（The Effect of Ethanol on the Release of Opioids from Oral Prolonged-Release Preparations）」、ドラッグ・デベロップメント・アンド・インダストリアル・ファーマシー（Drug Development and Industrial Pharmacy）、33:10, 1101-1111, 2007）によれば、ある医薬形態を2時間の期間インビトロにて暴露することは、これらの医薬形態インビボでの暴露時間の代表的なものと考えられている。

10

【 0 0 0 6 】

当該技術分野の状態から知られている欧州特許第1189602号明細書には、徐放性硫酸モルヒネ微粒剤が記載されている。この文書は、活性層と、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルのコポリマー、および疎水性シリカを含む徐放性層とでコーティングした中性キャリアーで構成される微粒剤を提唱している。しかしながら、この形態の微粒剤には、アルコールの存在下では活性成分を極めて速やかに放出するという欠点があり、患者にとって有害であるかまたは致命的でさえある可能性がある。

【 0 0 0 7 】

また、当該技術分野の状態から知られている特許出願WO2010037854号は、水またはアルコールに不溶性であるかまたは不溶性にする中性キャリアーを用いてアルコールの摂取によって誘発される活性成分の即時放出を回避することが提唱している。しかしながら、このキャリアーは、溶解媒体におけるエタノールの最大割合が30%であり、従って、このキャリアーは多量のウイスキーやウォッカのような強アルコールには耐性がないので、アルコールに対するその耐性には限界がある。更に、この特許出願明細書では、1日1回の服用に適合する溶解動態を得ることはできない。

20

【 0 0 0 8 】

特許出願WO2009/036812号およびWO2010/034342号は、溶解動態がエタノールの存在によって余り影響を受けないオピオイドを含んでなるpH依存性の徐放性医薬組成物に関する。更に詳細には、これらの医薬組成物は、ポリマーの混合物と不活性滑沢剤の混合物の層がコーティングされている活性物質を含むコアから本質的に構成されている。

30

【 0 0 0 9 】

しかしながら、この記載内容では、薬剤を（特に、食物と共にまたはなしで）摂取する個人および条件によって、ヒトでの挙動に変化を誘発することができるpH依存性ポリマーを使用しなければならない。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 0 】

従って、本発明の本質的目的は、少なくとも1種類の活性成分の徐放性を有する微粒剤を含む経口医薬形態であって、この医薬形態の投与中にアルコールの摂取によって誘発される活性成分の即時放出を回避または制限できるようにする経口医薬形態を提供することである。更に、この医薬形態は、工業的にかつ低コストでの製造が容易でなければならない。

40

【 0 0 1 1 】

本発明の記載に関する定義：

中性キャリアー

「中性キャリアー」または「中性コア」または更に単純に「中性物質（neutral）」という用語は、微粒剤などの生産のための活性成分のキャリアー基剤として医薬産業で一般に用いられるような大きさが50 μ m～3mm、好ましくは100 μ m～1000 μ mの球形または準球形（quasi-spherical）の不活性キャリアーを意味する。

50

【 0 0 1 2 】

微粒剤

本発明の微粒剤は、活性成分であってそれ自身が少なくとも1種類のポリマー層で被覆されているものを含む少なくとも1種類の層で被覆されている中性キャリアーを中心に含んでなる球状の生薬単位 (spherical galenic units) に関する。

【 0 0 1 3 】

医薬形態

「経口医薬形態」という用語は、活性成分を含んでなる微粒剤から調製することができる任意の経口医薬形態、特に懸濁液、シロップ、錠剤、ゼラチン、カプセルまたはサシェを指す。

10

【 0 0 1 4 】

徐放性

本発明の特許出願明細書では、「徐放性」という用語は、活性成分単独が欧州薬局方によって定義された即時放出系で有していた活性成分と比較して修飾されている活性成分の放出プロフィールを指すのに用いられる (45分間で放出される活性成分の量は、少なくとも75%である、欧州薬局方、第6版2.9.3.)。

【 0 0 1 5 】

アルコール

「アルコール」という用語はエタノールを指し、「アルコール溶液」および「アルコール媒体」という用語は水性エタノール溶液を指す。

20

【 0 0 1 6 】

本発明の目的は、アルコールによる活性成分の用量の即時放出に耐性があり、特に1日1回用量の服用を可能にする新規な経口医薬組成物を提供することである。

【 0 0 1 7 】

好ましくは、「アルコールによる活性成分の用量の即時放出を防止する」または「アルコールに耐性がある」という表現は、アルコール、好ましくは4%~40% (例えば、10%、20%、30%または40%) の量のエタノールを含む0.1N HClの酸性アルコール媒体中で2時間後に放出される活性成分の割合は、0.1N HClの媒体中で放出されるパーセントポイントと比較して15パーセントポイント (絶対値は15%) 以下であることを意味している。

30

【発明の具体的な説明】

【 0 0 1 8 】

本発明の微粒剤は、中心から周縁部へ向かって、
中性キャリアー、
少なくとも1種類の活性成分と薬学上許容可能な結合剤とを含んでなる少なくとも1個のマウンティング層 (mounting layer)、
水に不溶性のセルロース誘導体から選択される疎水性コーティングポリマーと、
疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に関して少なくとも20%の不活性充填物 (inert load) と

を含んでなる少なくとも1種類のコーティング層

40

を含んでなる。

【 0 0 1 9 】

疎水性ポリマーは、活性成分の即時放出を防止する。

【 0 0 2 0 】

コーティングにより、特に1日1回用量または1日2回用量に適合した放出動態に従って活性成分の徐放性が確保される。

【 0 0 2 1 】

従って、本発明は、中心から周縁部へ向かって、
中性キャリアー、

少なくとも1種類の活性成分と薬学上許容可能な結合剤とを含んでなる少なくとも1個

50

のマウンティング層、

水に不溶性のセルロース誘導体から選択される疎水性コーティングポリマーと、
疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に関して少なくとも20%の不活性充填物と
を含んでなる少なくとも1種類の徐放性コーティング層
を含んでなる、徐放性微粒剤に関する。

【0022】

本発明の微粒剤は、特に1日1回用量または1日2回用量で経口投与することができる。

【0023】

本発明の微粒剤は、アルコールに耐性を有し、アルコール、好ましくは4%~40% (例えば、10%、20%、30%または40%)の量のエタノールを含む0.1N HClの酸性アルコール媒体中で2時間後に放出される活性成分の割合は、0.1N HClの媒体中で放出されるパーセントポイントと比較して15パーセントポイント(絶対値は15%)以下である。

【0024】

本発明は、中心から周縁部へ向かって、
中性キャリアー、
少なくとも1種類の活性成分と薬学上許容可能な結合剤とを含んでなる少なくとも1個のマウンティング層、

水に不溶性のセルロース誘導体から選択される疎水性コーティングポリマーを含んでなる少なくとも1種類の徐放性コーティング層

を含んでなる徐放性微粒剤のコーティングにおける不活性充填物の使用であって、
微粒剤の徐放性コーティングにおける不活性充填物の量が、疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に関して少なくとも20%であり、

前記微粒剤にアルコール耐性を付与することを特徴とする、使用に関する。

【0025】

アルコール耐性は、アルコール、好ましくは4%~40%(例えば、10%、20%、30%または40%)の量のエタノールを含む0.1N HCl酸性アルコール媒体中で2時間後に放出される活性成分の割合が、0.1N HClの媒体中で放出されるパーセントポイントと比較して15パーセントポイント(絶対値は15%)以下であることを意味する。

【0026】

本発明は、本発明の微粒剤を含んでなる少なくとも1種類の活性成分の徐放性を有する経口医薬形態にも関する。

【0027】

更に詳細には、本発明は、この医薬形態の服用中にアルコールの摂取によって誘発される活性成分の即時放出を回避または制限するための本発明の経口医薬形態の使用に関する。

【0028】

本発明は、1日当たり単回用量でまたは1日当たり2回用量で経口投与される薬剤として用いられる本発明の医薬形態にも関する。

【0029】

本発明は、本発明の微粒剤の調製方法にも関する。

【0030】

本発明に関して、中性キャリアーは、水もしくはアルコール溶液に可溶性であることができるが、水もしくはアルコール溶液に不溶性であることもでき、または予備マウンティング層(pre-mounting layer)によって水もしくはアルコール溶液に不溶性にすることができる。

【0031】

水またはアルコール溶液に不溶性の適当な中性キャリアーとしては、セルロース、セル

10

20

30

40

50

ローソ誘導体（微結晶性セルロース）、リン酸誘導体（リン酸カルシウム類）、シリカおよびケイ酸誘導体（ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムおよびそれらの混合物）、カルナウバワックス、ポリビニルアルコールまたは任意の他の不溶性キャリアーから選択される少なくとも1種類の疎水性賦形剤を含むキャリアーが挙げられる。

【0032】

水またはアルコール溶液に可溶性のある適当な中性キャリアーとしては、澱粉、スクロース、マンニトールまたはラクトースのようなポリオール、およびそれらの混合物から選択される少なくとも1種類の賦形剤を含むキャリアーが挙げられる。

【0033】

中性キャリアーは、少なくとも1種類の疎水性ポリマー、少なくとも1種類の不活性充填物、および必要に応じて界面活性剤および/または可塑剤を含んでなる予備マウンティング層を用いて中性物質を被覆することによって水またはアルコール溶液に不溶性にすることもできる。

【0034】

活性成分は、薬学上許容可能な結合剤と組み合わせて活性層に組込まれ、中性キャリアーの表面上に活性成分を取り付けるために一般に医薬産業で用いられるものである。従って、欧州特許第1200071号明細書に記載の活性層を取り付ける方法を確実に用いて、本発明に関する活性層を取り付けることができる。

【0035】

好ましくは、本発明の微粒剤の活性層は、活性成分を溶媒に分散したものの（マウンティング分散液と呼ばれる）を噴霧することによって適用される。

【0036】

薬学上許容可能な結合剤の中で本発明に用いられるものは、優先的には親水性結合剤であり、特にHPMCのようなセルロース誘導体、詳細にはファルマコート（Pharmacoat）（商標）603およびファルマコート（Pharmacoat）（商標）606グレード、またはヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン誘導体、詳細にはPVP K-30グレードおよびまたポリエチレングリコール誘導体、詳細には分子量が600~7000であるポリエチレングリコール、例えば詳細にはPEG4000およびPEG6000、およびそれらの混合物、およびポリビニルアルコールのようなビニル誘導体である。

【0037】

噴霧するマウンティング分散液の溶媒は、用いられる活性成分または活性成分の混合物に適合するものでなければならない。従って、例えば、水、またはエタノールまたは様々な濃度の水性アルコール溶液などの有機溶媒を、活性層の基部における溶液を調製するのに用いることができる。

【0038】

好ましくは、活性成分に関する活性層中の結合剤の重量パーセントは、25%~200%（重量/重量）であり、好ましくは50%~100%（重量/重量）である。

【0039】

界面活性剤をマウンティング相に加えて、活性成分の溶解度を向上させ、またはマウンティング懸濁液を安定化させることができる。

【0040】

界面活性剤は、0%~50%、優先的には0%~20%の割合で用いられる。用いることができる界面活性剤としては、脂肪酸アルカリまたはアルカリ土類塩（ドデシル硫酸ナトリウムおよびドキュセートナトリウムが好ましい）、ポリオキシエチレン化油、好ましくはポリオキシエチレン水素化ヒマシ油；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ステアリン酸塩、好ましくはステアリン酸カルシウム、マグネシウム、アルミニウムまたは亜鉛；ポリソルベート、フマル酸ステアリル、好ましくはフマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセロール、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウ

10

20

30

40

50

ム、セチルアルコール、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0041】

可能な限り、毒性がなくかつ乾燥中に蒸発によって容易に除去できて微量の溶媒も微粒剤に残らない溶媒を用いるのが好ましい。

【0042】

徐放性を可能にするコーティングは、前記コーティング層の乾燥重量の好ましくは30%~80%、更に好ましくは50%~80%の量の活性成分の即時放出を防止する疎水性ポリマーを含んでいる。

【0043】

コーティング比は、活性成分の徐放性を確実にするコーティングを構成する乾燥重量のコーティング前の微粒剤の総重量(乾燥重量)に対する量比である。コーティング比は、0.1%~70%(重量/重量)であり、好ましくは2%~50%(重量/重量)であり、更に一層優先的には10%~40%(重量/重量)である。換言すれば、活性成分の即時放出を防止するコーティングを構成する乾燥ワニスの重量(=乾燥重量でのポリマーおよび必要に応じて添加剤)とコーティング前の微粒剤の総重量(乾燥重量)との比は、0.1%~70%(重量/重量)であり、好ましくは2%~50%(重量/重量)であり、更に一層優先的には10%~40%である。

10

【0044】

活性成分の徐放性を確実にするのに用いられるポリマーは、水に不溶性のセルロース誘導体であり、好ましくはエチルセルロース(Aquacoat ECD30)、酢酸酪酸セルロース、酢酸セルロース、およびそれらの混合物の化合物の群から選択される。

20

【0045】

本発明の特定態様では、徐放性微粒剤コーティングは、ポリメタクリレート、詳細にはpH依存性のEudragit(商標)L100-55(ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート)1:1)を含まない。

【0046】

本発明の特定態様では、活性成分徐放性を確実にするポリマーは、1種類以上の水に不溶性のセルロース誘導体からなっている。

【0047】

コーティング層はまた、ポリマーコーティングの乾燥重量に対して少なくとも20%の不活性充填物を含んでなる。

30

【0048】

「不活性充填物」という用語は、室温で固形物であり、薬学上許容可能で水に不溶性であって、組込まれる医薬形態の透過性を減少させる薬剤を表す。

【0049】

好ましくは、不活性充填物は、粉末形態で、詳細には微粉形態でコーティングに組込まれる。

【0050】

好都合には、コーティング層に均一に分布される不活性充填物は、特にタルク、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸グリセロール、シリカ、およびケイ酸誘導体(ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム)、フマル酸ステアリルマグネシウム、およびそれらの混合物を含んでなる群から選択される。

40

【0051】

本発明の特定態様によれば、疎水性ポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物の量は、50%を上回り、60%を上回り、51%~155%、61%~150%、61%~109%、65%~115%、65%~109%、70%~105%、80%~100%、または85%~95%である。

【0052】

本発明の特定態様によれば、中性キャリアーは水またはアルコール溶液に可溶性であり、疎水性ポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物の量は、30%を上回り、かつ155

50

%以下であり、好ましくは120%を下回る。

【0053】

界面活性剤は、必要に応じてポリマーコーティングの乾燥重量の0%~30%(重量/重量)、好ましくは0%~20%(重量/重量)、更に一層優先的には5%~15%の割合でコーティングに含まれる。界面活性剤、好ましくは以下の化合物：脂肪酸アルカリまたはアルカリ土類塩、ドデシル硫酸ナトリウムおよびドキュセートナトリウムが好ましく、ポリオキシエチレン化油、好ましくはポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ステアリン酸塩好ましくはステアリン酸カルシウム、マグネシウム、アルミニウムまたは亜鉛；ポリソルベート、フマル酸ステアリル、好ましくはフマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセロール、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、セチルアルコール、およびそれらの混合物を含んでなる群から選択される。

10

【0054】

可塑剤も、必要に応じてコーティングに含まれ、コーティングポリマーの乾燥重量の0%~50%(重量/重量)、好ましくは2%~25%(重量/重量)の割合でコーティング分散液に加えることができる。

【0055】

可塑剤は、特に以下の化合物群：グリセロールおよびそのエステル、好ましくは以下のサブグループ：中鎖トリグリセリド、アセチル化グリセリド、モノステアリン酸グリセリル、グリセリルトリアセテート、グリセリルトリブチレート；フタレート、好ましくは以下のサブグループ：ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、ジメチルフタレート、ジオクチルフタレート；シトレート、好ましくは以下のサブグループ：アセチルトリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、トリブチルシトレート、トリエチルシトレート；セバケート、好ましくは以下のサブグループ：ジエチルセバケート、ジブチルセバケート；アジベート、アゼレート、ベンゾエート、クロロブタノール、ポリエチレングリコール、植物油、フマレート、好ましくはジエチルフマレート、マレート、好ましくはジエチルマレート、オキサレート、好ましくはジエチルオキサレート、スクシネート、好ましくはジブチルスクシネート、ブチレート、セチルアルコールエステル、マロネート、好ましくはジエチルマロネート、ヒマシ油、およびそれらの混合物から選択される。

20

30

【0056】

更に優先的には、可塑剤は、以下の化合物群：アセチル化モノグリセリド、特にMyvacet(商標)9-45、トリエチルシトレート(TEC)、ジブチルセバケート、トリアセチン、およびそれらの混合物から選択される。

【0057】

活性成分

本発明の微粒剤を構成する活性層は、少なくとも1種類の任意の天然医薬活性成分を含んでなる。

【0058】

本発明の微粒剤は、活性成分としてホルモンまたはその誘導体、例えば、中枢神経系に作用する活性成分、循環器系に作用する活性成分、抗生物質、抗ウイルス剤、および鎮痛剤を含んでなることができる。

40

【0059】

中枢神経系に作用する活性成分は、好ましくは抗癲癇剤、抗パーキンソン病剤、精神刺激剤、向精神剤薬、抗鬱剤、不安緩解放剤、および抗精神病剤などから選択される。

【0060】

循環器系に作用する活性成分は、好ましくは特に降圧剤、抗血栓剤、抗凝固剤、およびコレステロール低下剤から選択される。

【0061】

抗生物質は、特に -ラクタム抗生物質、サイクリン、アミノグリコシド、マクロライ

50

ド、キノロン、グリコペプチド抗生物質、イミダゾール、スルホンアミド、抗結核薬、および抗ハンセン病薬から選択することができる。

【0062】

抗ウイルス剤は、特に複製阻害薬またはウイルス増殖阻害薬から選択することができる。

【0063】

鎮痛剤は、非オピエート、弱オピエート、混合オピオイド、モルヒネまたは抗痙攣性鎮痛薬、特にヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルフォン、トラマドール、ガパペンチン、およびそれらの誘導体から選択することができる。

【0064】

本発明の特定態様では、微粒剤は、リモナバン塩酸塩のような忌避剤 (aversive agent) を含まない。「忌避剤」という用語は、特にアルコールやカナビスのような精神活性物質と組み合わせると、不快な生理的または心理的反応を引き起こす薬剤を表す。

【0065】

本発明のもう一つの特定態様では、微粒剤は、メトホルミンまたはアシクロビルを含まない。

【0066】

微粒剤の調製方法

本発明は、更に

可溶性、不溶性であるかまたは不溶性にした球状の中性キャリアーを流動床反応器などに導入し、

これらの球状の中性キャリアーに、少なくとも1種類の水溶性または水に不溶性のポリマー (結合剤) を補足した少なくとも1種類の活性成分の有機および/または水性溶媒の溶液または懸濁液を噴霧し、

少なくとも1種類の疎水性ポリマーと不活性充填物とを含んでなるコーティング懸濁液を前工程で得たコーティングを施した粒子に噴霧し、

最後に、このようにして得た医薬微粒剤を乾燥する工程を含んでなる、前記微粒剤の調製方法に関する。

【0067】

マウンティング分散液の調製

本発明の活性層のマウンティング工程により、活性含量が正確かつ均一な微粒剤を得ることができる。

【0068】

マウンティング分散液は、活性成分が溶解または懸濁 (分散) しかつ微粒剤の表面に噴霧される分散液である。この分散液は、溶解した通常の結合剤も含む。

【0069】

活性層のマウンティング

活性成分は、例えば、流動床反応器または有孔タービン (perforated turbine) 中で通常の方法で噴霧によって微粒剤に塗布される。一般的には、この方法は、活性成分と必要に応じてマウンティング溶液に溶解または分散している結合剤を、ノズルを介して同時噴霧することに基づいており、これにより本方法のこの工程について内容物が完全に均質であることが保証される。マウンティングに要する時間は、極めて変動しやすく、噴霧される活性成分の量とマウンティング溶液中のその溶解度によって変化する。一般に、それは、1時間~48時間の間である。

【0070】

マウンティング工程の最後に、微粒剤を、流動床反応器または有孔タービン中で乾燥した後、スクリーニングを行う。

【0071】

微粒剤コーティング

コーティングポリマーは、例えば、流動床反応器または有孔タービン中で通常の方法で

10

20

30

40

50

前記微粒剤に噴霧によって塗布される。一般的には、この方法は、適当な溶媒に溶解または分散されているコーティングポリマー、不活性充填物、および必要に応じて界面活性剤および/または可塑剤を、ノズルを介して同時噴霧することに基づいている。

【0072】

ポリマーの有機溶液をコーティングに用いることができ、この場合には、可塑剤の使用は厳密には必要ない。

【0073】

賦形剤が水有的时候には、ポリマーの水性分散液が用いられる。次に、この方法は、分散液の噴霧、同じ装置での乾燥、および必要な場合には、コーティングフィルムを均質および均一にするその硬化工程からなっている。硬化は、例えば、流動床反応器、有孔タービンまたはオープンで行うことができる。

10

【0074】

コーティングに要する時間は極めて変動しやすく、噴霧されるポリマーの量によって変化する。コーティング工程の最後に、微粒剤を流動床反応器中で乾燥した後、スクリーニングを行う。

【0075】

予備マウンティング層

本発明のもう一つの態様によれば、上記のように、それぞれの微粒剤は、中性キャリアを不溶性するために、中性キャリアとマウンティング層との間に配置された少なくとも1種類の予備マウンティング層を含んでなることができる。

20

【0076】

従って、不溶性にした中性キャリアは、少なくとも1種類の疎水性ポリマー、少なくとも1種類の不活性充填物および必要に応じて界面活性剤および/または可塑剤を含んでなる予備マウンティング層で中性物質を被覆することによって得られる。

【0077】

疎水性ポリマー、不活性充填物、可塑剤および界面活性剤は、上記したものと同一である。

【0078】

予備マウンティング層に含まれている疎水性ポリマーは、予備マウンティング層の乾燥重量の40%~100%であり、好ましくは50%~80%である。

30

【0079】

不活性充填物は、疎水性ポリマーの乾燥重量の50%を上回り、60%を上回り、51%~155%、61%~150%、61%~109%、65%~115%、65%~109%、70%~105%、80%~100%、または85%~95%の量で存在することができる。

【0080】

中性キャリアが水またはアルコール溶液に可溶性であるときには、疎水性ポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物の量は、30%を上回り、かつ155%以下、好ましくは120%を下回る。

【0081】

予備マウンティング層に含まれる可塑剤は、疎水性ポリマーの乾燥重量の0%~50% (重量/重量)、好ましくは2%~25% (重量/重量)の割合で加えることができる。

40

【0082】

界面活性剤は、疎水性ポリマーの乾燥重量の0%~30% (重量/重量)、好ましくは0%~20% (重量/重量)、および更に一層優先的には5%~15%の割合で予備マウンティング層に加えることができる。

【0083】

疎水性ポリマーは、通常の方法で流動床反応器または有孔タービンなどで噴霧により中性物質に塗布される。一般的には、この方法は、適当な溶媒に溶解または分散されているコーティングポリマー、不活性充填物、および必要に応じて界面活性剤および/または可

50

塑剤を、ノズルを介して同時噴霧することに基づいている。

【0084】

ポリマーの有機溶液は、予備マウンティング層を適用するのに用いることができ、この場合には、可塑剤の使用は厳密には必要ない。

【0085】

賦形剤が水有的时候には、ポリマーの水性分散液が用いられる。次に、この方法は、分散液の噴霧、同じ装置での乾燥、および必要な場合には、コーティングフィルムを均質および均一にするその硬化工程からなっている。硬化は、例えば、流動床反応器、有孔タービンまたはオープンで行うことができる。

【0086】

溶解試験および用量決定試験

一般に、本発明の微粒剤の用量決定および溶解条件は、様々な薬局方、特に欧州、米国および日本薬局方に記載されているものである。

【0087】

従って、検討した様々な系の放出動態を判定するには、通常温度制御されたパドルまたはバスケット溶解装置を用いることができる。医薬単位をそれぞれのフラスコに入れ、試料を定期的に採取して経時的に放出される活性成分の量を測定する。試料は手動的または自動的に採取することができ、分析は、UV/可視分光光度計を用いて直接または例えば、UV/可視検出と組合せたHPLC（高性能液体クロマトグラフィー）分離の後に行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0088】

【図1】硫酸モルヒネを含みかつ様々な媒体のエチルセルロース、トリエチルクエン酸およびタルクでコーティングした微粒剤（15%コーティング比、50%不活性充填物比）の溶解曲線。

【図2】硫酸モルヒネを含みかつ様々な媒体のエチルセルロース、トリエチルクエン酸およびタルクでコーティングした微粒剤（20%コーティング比、50%不活性充填物比）の溶解曲線。

【図3】硫酸モルヒネを含みかつ様々な媒体のエチルセルロース、トリエチルクエン酸およびタルクでコーティングした微粒剤（20%コーティング比、25%不活性充填物比）の溶解曲線。

【図4】硫酸モルヒネを含みかつ様々な媒体のエチルセルロース、トリエチルクエン酸およびタルクでコーティング（15%コーティング比、50%不活性充填物比）した微粒剤であって、予備マウンティング層を含まない微粒剤の溶解曲線。

【図5】硫酸モルヒネを含みかつ様々な媒体のエチルセルロース、トリエチルクエン酸およびタルクでコーティング（15%コーティング比、90%不活性充填物比）した微粒剤であって、予備マウンティング層を含まない微粒剤の溶解曲線。

【図6】硫酸モルヒネを含みかつ様々な媒体のエチルセルロース、トリエチルクエン酸およびタルクでコーティング（15%コーティング比、120%不活性充填物比）した微粒剤であって、予備マウンティング層を含まない微粒剤の溶解曲線。

【図7】硫酸モルヒネを含みかつ様々な媒体のエチルセルロース、トリエチルクエン酸およびタルクでコーティング（15%コーティング比、150%不活性充填物比）した微粒剤であって、予備マウンティング層を含まない微粒剤の溶解曲線。

【図8】硫酸モルヒネを含んでなりかつ様々な媒体のエチルセルロースおよびトリエチルクエン酸でコーティング（10%コーティング比）し、コーティング層はタルクを含まない微粒剤の溶解曲線。

【図9】硫酸モルヒネを含んでなりかつ様々な媒体のエチルセルロースおよびトリエチルクエン酸でコーティング（15%コーティング比）し、コーティング層はタルクを含まない微粒剤の溶解曲線。

【図10】硫酸モルヒネを含んでなりかつ様々な媒体のエチルセルロースおよびトリエチ

10

20

30

40

50

ルクエン酸でコーティング（15%コーティング比）し、予備マウンティング層を含まず、かつ、コーティング層の外側にタルクを含む微粒剤の溶解曲線。

【実施例】

【0089】

例1：耐アルコール性の徐放性硫酸モルヒネ微粒剤（コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比15%、疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物率50%）

a) 徐放性硫酸モルヒネ微粒剤の調製

用いる活性成分は、硫酸モルヒネである。用いる中性コアは、砂糖球（NPPHARM球状（SP）中性物質）。これらのキャリアの大きさは、およそ400 μ m～500 μ mである。用いる結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC 603）。これを水に可溶化した後、硫酸モルヒネをこの水性溶液に加え、マウンティング溶液を構成する。マウンティング溶液を、コーティングおよび予備マウンティング懸濁液と同様に流動床反応器（Glatt）で噴霧する。

【0090】

硫酸モルヒネ微粒剤の定性的および定量的組成を、下表にまとめる。

【0091】

【表1】

微粒剤（15%コーティング比）		量（g）
予備マウンティング	球状の中性物質 エチルセルロース 当量乾燥重量 トリエチルシトレート 局方タルク	223.53 170.97 51.29 12.88 25.56
マウンティング	硫酸モルヒネ HPMC 603	313.30 109.64
コーティング	エチルセルロース 当量乾燥重量 トリエチルシトレート 局方タルク	367.43 110.23 26.48 54.95

【0092】

【表2】

総含量	%
球状の中性物質	24.1
硫酸モルヒネ	33.8
HPMC 603	11.8
エチルセルロース	17.4
トリエチルシトレート	4.2
局方タルク	8.7

【0093】

b) 微粒剤の調合および溶解

活性成分のインビトロ放出試験は、回転パドル溶解装置（欧州薬局方，Sotax AT7，IDISソフトウェア）で行う。分析は、UV/可視分光光度計で285および310nm（Kontron Instruments分光光度計，UVIKON922）の波長で行う。試料を、それぞれ溶解媒体500mlを入れてあるフラスコ中で常時攪拌

し、温度を37 (±0.5)の一定に保持する。用いる溶解媒体は、0.1N HClまたは無水エタノール濃度が10%、20%または40% (容量/容量)の0.1N HCl/無水エタノール混合物から構成されている。パドルの回転速度を、100回転/分に設定する。試料を、装置のそれぞれのフラスコで24時間にわたって連続的に採取する。それぞれのフラスコについて、微粒剤試験試料は、PA 120mgに相当する。

【0094】

c) 0.1N HClおよび0.1N HCl/10%、20%および40% (容量/容量)の濃度の無水エタノールの混合物で得られる曲線

コーティング比が15%の微粒剤について、0.1N HClおよび0.1N HCl/無水エタノール濃度が10%、20%および40% (容量/容量)の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を図1に示す。

10

【0095】

図1は、微粒剤が、エタノール濃度が0、10%、20%および40% (容量/容量)の媒体中で実際に徐放性を有することを示している。

【0096】

酸性アルコール媒体または0.1N HCl中で2時間後に放出される硫酸モルヒネの百分率の差は、3種類のエタノール濃度について15%未満であり、このことは、これらの微粒剤が耐アルコール性であることを示している。

【0097】

例2：耐アルコール性の徐放性硫酸モルヒネ微粒剤 (コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比20%、疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物率50%)

20

例1の一変更態様によれば、耐アルコール性硫酸モルヒネ微粒剤は、20%コーティング比平均によって得ることができる。微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめた定量的組成を除き、例1と同じである。

【0098】

【表3】

微粒剤 (20%コーティング比)		量 (g)
予備マウンティング	球状の中性物質	223.53
	エチルセルロース	170.97
	当量乾燥重量	51.29
	トリエチルシトレート	12.88
	局方タルク	25.56
マウンティング中性物質	硫酸モルヒネ	313.30
	HPMC 603	109.64
コーティング	エチルセルロース	489.9
	当量乾燥重量	146.97
	トリエチルシトレート	35.3
	局方タルク	73.6

30

40

【0099】

【表 4】

総含量	%
球状の中性	22.5
硫酸モルヒネ	31.6
HPMC 603	11.0
エチルセルロース	20.0
トリエチルシトレート	4.9
局方タルク	10.0

【0100】

10

コーティング比が20%の微粒剤について、0.1N HClおよび0.1N HCl / 無水エタノール濃度が10%、20%および40% (容量/容量)の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を図2に示す。酸性アルコール媒体に対する0.1N HClでの2時間後に放出される活性成分の百分率の最大差は、7.1%であるかまたは15%未満であり、これらの微粒剤が耐アルコール性であることを示している。

【0101】

例3：耐アルコール性の徐放性硫酸モルヒネ微粒剤 (コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比20%、疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物率25%)

例1および2の一変更態様によれば、耐アルコール性硫酸モルヒネ微粒剤は、コーティングの不活性充填物の量を減少することによって得られる。微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめた定量的組成を除き、例1と同じである。

20

【0102】

【表 5】

微粒剤 (20%コーティング比)		量 (g)
予備マウンティング	球状の中性物質	242.90
	エチルセルロース	185.80
	当量乾燥重量	55.74
	トリエチルシトレート	13.99
	局方タルク	27.77
マウンティング	硫酸モルヒネ	340.45
	HPMC 603	119.14
コーティング	エチルセルロース	535.87
	当量乾燥重量	160.76
	トリエチルシトレート	38.40
	局方タルク	40.13

30

40

【0103】

【表 6】

総含量	%
球状の中性	23.4
硫酸モルヒネ	32.8
HPMC 603	11.5
エチルセルロース	20.8
トリエチルシトレート	5.0
局方タルク	6.5

【0104】

10

コーティング比が20%の微粒剤について、0.1N HClおよび0.1N HCl / 無水エタノール濃度が10%、20%および40% (容量/容量)の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を図3に示す。酸性アルコール媒体に対する0.1N HClでの2時間後に放出される活性成分の百分率の最大差は13.5%であり、これらの微粒剤が耐アルコール性であることを示している。

【0105】

例4：予備マウンティング層を欠いている耐アルコール性の徐放性硫酸モルヒネ微粒剤 (コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比15%、疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物率50%)

20

例1および2の一変更態様によれば、耐アルコール性硫酸モルヒネ微粒剤は、予備マウンティング層を有していない。微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめた使用する砂糖中性物質 (Suglets # 30, NPPHARM, 粒径400~600μm) およびそれらの定量的組成を除き、例1と同じである。

【0106】

【表 7】

微粒剤 (15%コーティング比)		量 (g)
マウンティング	中性物質 # 30 硫酸モルヒネ HPMC 603	479.89 236.98 83.13
コーティング	エチルセルロース 当量乾燥重量 トリエチルシトレート 局方タルク	400.00 120.00 28.80 60.00

30

【0107】

【表 8】

40

総含量	%
中性物質 # 30	47.6
硫酸モルヒネ	23.5
HPMC 603	8.2
エチルセルロース	11.9
トリエチルシトレート	2.9
局方タルク	5.9

【0108】

予備マウンティング層を欠いておりかつコーティング比が15%の微粒剤について、0

50

． 1 N HCl および 0.1 N HCl / 無水エタノール濃度が 10%、20% および 40% (容量 / 容量) の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を、図 4 に示す。酸性アルコール媒体に対する 0.1 N HCl での 2 時間後に放出される活性成分の百分率の差は 10.5% であるかまたは 15% 未満であり、これらの微粒剤が耐アルコール性であることを示している。

【0109】

図 4 は、予備マウンティング層を欠いている微粒剤が、0%、10%、20% および 40% (容量 / 容量) のエタノール濃度を有する媒体でも徐放性を示すことを示している。

【0110】

例 5：予備マウンティング層を欠いている耐アルコール性の徐放性硫酸モルヒネ微粒剤 (コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比 15%、疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物率 90%)

例 4 の一変更態様によれば、耐アルコール性硫酸モルヒネ微粒剤は、コーティングの不活性充填物の量を増加させることによって得られる。微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめた使用する砂糖中性物質の粒径 (Suglets # 30, NPPHARM, 400 ~ 600 μm) およびそれらの定量的組成を除き、例 1 と同じである。

【0111】

【表 9】

微粒剤 (15%コーティング比)		量 (g)
マウンティング	中性物質 # 30 硫酸モルヒネ HPMC 603	479.89 236.98 83.13
コーティング	エチルセルロース 当量乾燥重量 トリエチルシトレート 局方タルク	400.00 120.00 29.00 108.00

【0112】

【表 10】

総含量	%
中性物質 # 30	45.4
硫酸モルヒネ	22.4
HPMC 603	7.9
エチルセルロース	11.4
トリエチルシトレート	2.7
局方タルク	10.2

【0113】

予備マウンティング層を欠いており、コーティング比が 15% でありかつ荷重率が 90% の微粒剤について、0.1 N HCl および 0.1 N HCl / 無水エタノール濃度が 40% (容量 / 容量) の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を、図 5 に示す。酸性アルコール媒体に対する 0.1 N HCl での 2 時間後に放出される活性成分の百分率の差は 7.7% であるかまたは 15% 未満であり、これらの微粒剤が耐アルコール性であることを示している。

【0114】

例 6：予備マウンティング層を欠いている耐アルコール性の徐放性硫酸モルヒネ微粒剤 (

コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比15%、疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物率120%)

例4および5の一変更態様によれば、耐アルコール性硫酸モルヒネ微粒剤は、コーティングの不活性充填物の量を増加させることによって得られる。微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめた使用する砂糖中性物質の粒径(Suglets # 30, NPPHARM, 400~600 μm)およびそれらの定量的組成を除き、例1と同じである。

【0115】

【表11】

10

微粒剤 (15%コーティング比)		量 (g)
マウンティング	中性物質 # 30 硫酸モルヒネ HPMC 603	479.89 236.98 83.13
コーティング	エチルセルロース 当量乾燥重量 トリエチルシトレート 局方タルク	400.00 120.00 29.00 144.00

20

【0116】

【表12】

総含量	%
中性物質 # 30	43.9
硫酸モルヒネ	21.7
HPMC 603	7.6
エチルセルロース	11.0
トリエチルシトレート	2.7
局方タルク	13.2

30

【0117】

予備マウンティング層を欠いており、コーティング比が15%でありかつ荷重率が120%の微粒剤について、0.1N HClおよび0.1N HCl/無水エタノール濃度が40%(容量/容量)の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を、図6に示す。酸性アルコール媒体に対する0.1N HClでの2時間後に放出される活性成分の百分率の差は5.3%であるかまたは15%未満であり、これらの微粒剤が耐アルコール性であることを示している。

【0118】

40

例7: 予備マウンティング層を欠いている耐アルコール性の徐放性硫酸モルヒネ微粒剤(コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比15%、疎水性コーティングポリマーの乾燥重量に対する不活性充填物率150%)

例4~6の一変更態様によれば、耐アルコール性硫酸モルヒネ微粒剤は、コーティングの不活性充填物の量を増加させることによって得られる。微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめた使用する砂糖中性物質の粒径(Suglets # 30, NPPHARM, 400~600 μm)およびそれらの定量的組成を除き、例1と同じである。

【0119】

【表 1 3】

微粒剤 (15%コーティング比)		量 (g)
マウンティング	中性物質 # 30 硫酸モルヒネ HPMC 603	479.89 236.98 83.13
コーティング	エチルセルロース 当量乾燥重量 トリエチルシトレート 局方タルク	400.00 120.00 29.00 180.00

10

【 0 1 2 0】

【表 1 4】

総含量	%
中性物質 # 30	42.5
硫酸モルヒネ	21.0
HPMC 603	7.4
エチルセルロース	10.6
トリエチルシトレート	2.6
局方タルク	15.9

20

【 0 1 2 1】

予備マウンティング層を欠いており、コーティング比が15%でありかつ荷重率が150%の微粒剤について、0.1N HClおよび0.1N HCl/無水エタノール濃度が40%(容量/容量)の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を、図7に示す。酸性アルコール媒体に対する0.1N HClでの2時間後に放出される活性成分の百分率の差は4.7%であるかまたは15%未満であり、これらの微粒剤が耐アルコール性であることを示している。

30

【 0 1 2 2】

反例8：コーティング層にタルクを含まない徐放性硫酸モルヒネ微粒剤(コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比10%)

一変更態様によれば、硫酸モルヒネ微粒剤は、コーティング層にタルクを含まない。

【 0 1 2 3】

微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめたそれらの定量的組成を除き、例1と同じである。

【 0 1 2 4】

【表 15】

微粒剤 (10%コーティング比)		量 (g)
予備マウンティング	球状の中性物質	243.15
	エチルセルロース	185.80
	当量乾燥重量	55.59
	トリエチルシトレート	13.89
	局方タルク	27.78
マウンティング	硫酸モルヒネ	340.43
	HPMC 603	119.15
コーティング	エチルセルロース	266.80
	当量乾燥重量	80.04
	トリエチルシトレート	19.20
	局方タルク	0.00

10

【0125】

【表 16】

20

総含量	%
球状の中性物質	27.04
硫酸モルヒネ	37.86
HPMC 603	13.25
エチルセルロース	15.08
トリエチルシトレート	3.68
局方タルク	3.09

【0126】

30

コーティング層にタルクを含まずかつコーティング比が10%である微粒剤について、0.1N HClおよび0.1N HCl/無水エタノール濃度が10%、20%および40%(容量/容量)の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を、図8に示す。40%エタノールを補足した0.1N HCl媒体に対する0.1N HClでの2時間後に放出される活性成分の百分率の差は20.9%であり、これは15%を上回る。更に、アルコールを含まない媒体で得られた放出曲線は、患者に対する1日1回用量について、許容不可能である。

【0127】

反例9：コーティング層にタルクを含まない耐アルコール性の徐放性硫酸モルヒネ微粒剤(コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比15%)

40

一変更態様によれば、耐アルコール性硫酸モルヒネ微粒剤は、コーティング層にタルクを含まない。

【0128】

微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめたそれらの定量的組成を除き、例1と同じである。

【0129】

【表 17】

微粒剤 (15%コーティング比)		量 (g)
予備マウンティング	球状の中性物質	243.15
	エチルセルロース	185.80
	当量乾燥重量	55.59
	トリエチルシトレート	13.89
	局方タルク	27.78
マウンティング	硫酸モルヒネ	340.43
	HPMC 603	119.15
コーティング	エチルセルロース	400.60
	当量乾燥重量	120.18
	トリエチルシトレート	28.90
	局方タルク	0.00

10

【0130】

【表 18】

総含量	%
球状の中性物質	25.6
硫酸モルヒネ	35.9
HPMC 603	12.6
エチルセルロース	18.5
トリエチルシトレート	4.5
局方タルク	2.9

20

【0131】

コーティング層にタルクを含まずかつコーティング比が15%である微粒剤について、0.1N HClおよび0.1N HCl/無水エタノール濃度が10%、20%および40% (容量/容量)の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を、図9に示す。酸性アルコール媒体に対する0.1N HClでの2時間後に放出される活性成分の百分率の最大差は13.0%であるかまたは15%未満であり、これらの微粒剤が耐アルコール性であることを示している。一方、アルコールを含まない媒体で得られた放出曲線は、コーティング比を10%から15%に増加しても、患者に対する1日1回用量について、許容不可能である。

30

【0132】

反例10：コーティング層の外側にタルクを含む徐放性硫酸モルヒネ微粒剤 (コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比15%)

40

例4~7の一変更態様によれば、硫酸モルヒネ微粒剤は、コーティング層の外側にタルクを含む。微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめた使用する砂糖中性物質の粒径 (Suglets #30, NPPHARM, 400~600 μm) およびそれらの定量的組成を除き、例1と同じである。

【0133】

【表 19】

微粒剤 (15%コーティング比)		量 (g)
マウンティング	中性物質 # 30	479.89
	硫酸モルヒネ	236.98
	HPMC 603	83.13
コーティング	エチルセルロース	400.00
	当量乾燥重量	120.00
	トリエチルシトレート	29.00
	局方タルク	0.00
OVER-コーティング	HPMC 603	203.00
	局方タルク	203.00

10

【0134】

【表 20】

総含量	%
中性物質 # 30	35.4
硫酸モルヒネ	17.5
HPMC 603	21.1
エチルセルロース	8.9
トリエチルシトレート	2.1
局方タルク	14.9

20

【0135】

予備マウンティング層を欠いており、コーティング比が15%でありかつコーティング層の外側にタルクを含んでいる微粒剤について、0.1N HClおよび0.1N HCl/無水エタノール濃度が40% (容量/容量)の無水エタノールの混合物で得られる曲線溶解を、図10に示す。酸性アルコール媒体に対する0.1N HClでの2時間後に放出される活性成分の百分率の差は21.1%であるかまたは15%を上回り、これらの微粒剤が耐アルコール性でないことを示している。

30

【0136】

反例11：コーティング層にタルクを含まない徐放性ジルチアゼム微粒剤 (コーティング前の微粒剤の重量に対するコーティングポリマーの乾燥重量で表示したコーティング比20%)

微粒剤の調製、調合および溶解方法は、下表にまとめたそれらの百分率組成を除き、例1と同じである。

【0137】

40

【表 2 1】

組成物	%
マウンティング: セルロース中性キャリアー	64.7
ジルチアゼム HCl	16.2
PVP K30	2.0
コーティング: エチルセルロース	13.4
トリエチルシトレート	3.2
Aerosil(商標)R972	0.5

10

【 0 1 3 8 】

酸性アルコール媒体 (0 . 1 N HCl / 無水エタノール濃度が 10 %、 20 % および 40 % (容量 / 容量) の無水エタノールの混合物) に対する 0 . 1 N HCl での 2 時間後に放出される活性成分の百分率の差を、下表に示す。

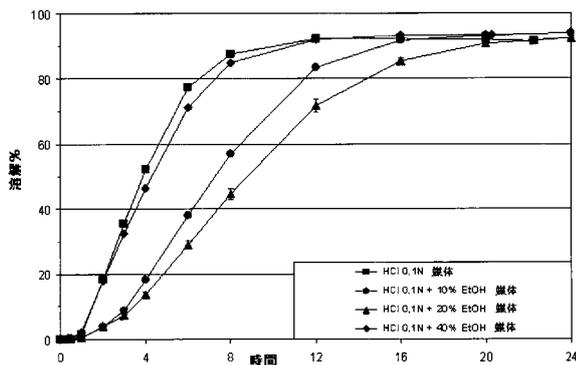
【 0 1 3 9 】

【表 2 2】

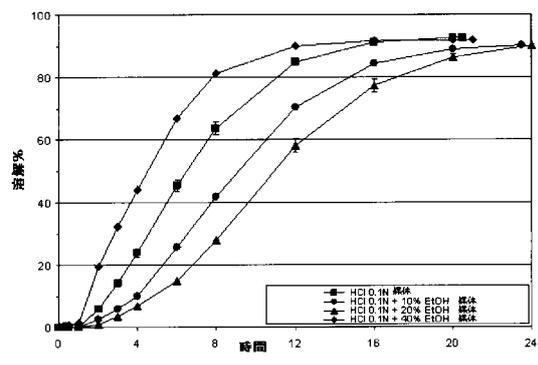
	10%エタノール	20%エタノール	40%エタノール
2 時間後の差 (エタノール 0 ~ X%)	-20.2%	10.8%	53.3%
耐アルコール性 (差が < 15% のとき)	有り	有り	なし

20

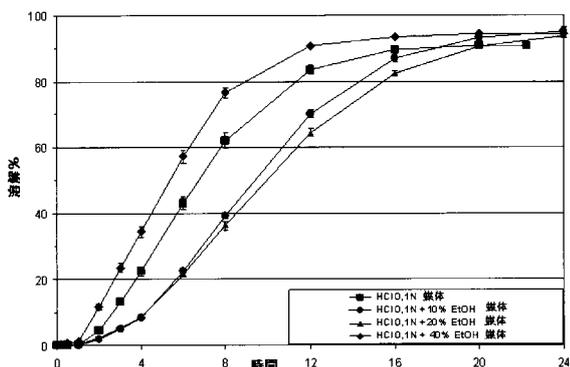
【 図 1 】



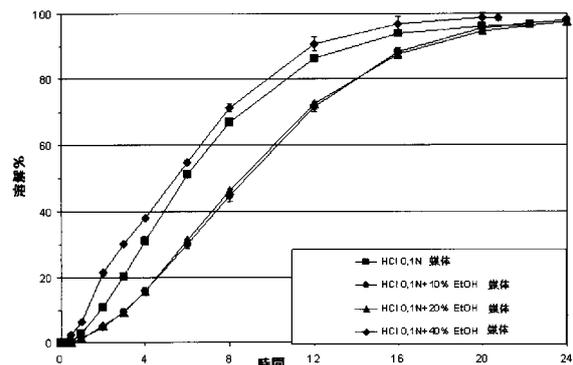
【 図 3 】



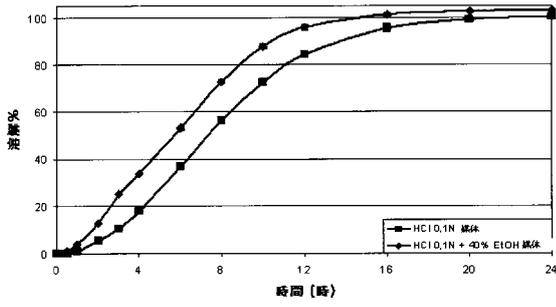
【 図 2 】



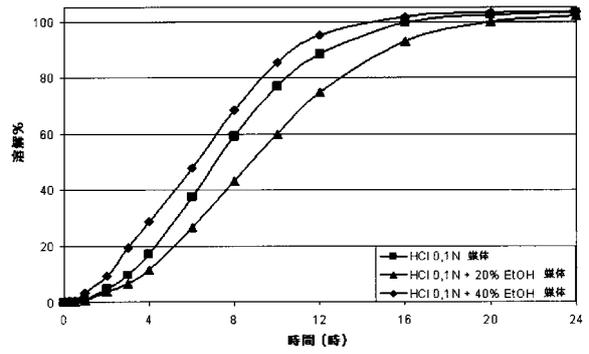
【 図 4 】



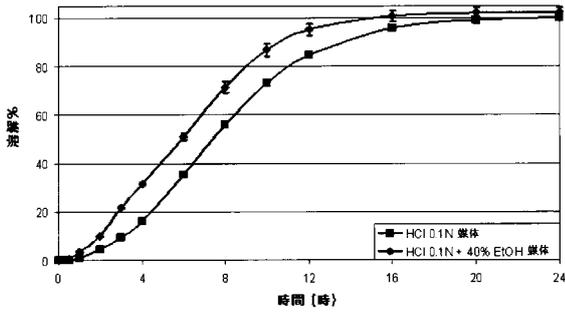
【 図 5 】



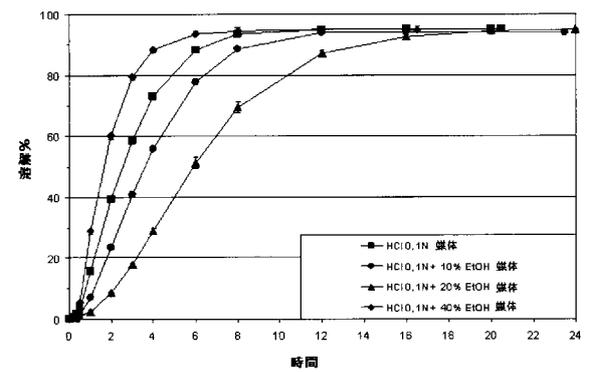
【 図 7 】



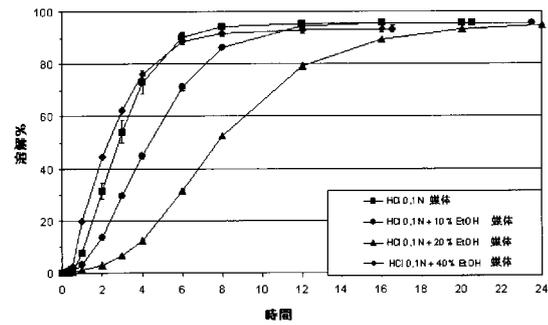
【 図 6 】



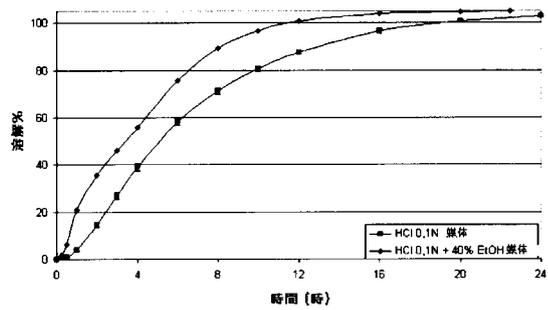
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/055460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/50 A61K31/485 ADD.		
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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/021394 A2 (THERAQUEST BIOSCIENCES LLC [US]; BABUL NAJIB [US]) 21 February 2008 (2008-02-21)	1-6, 12, 13, 16
Y	page 140; example 33 page 156; example 819 -----	11
X	WO 2006/125819 A2 (FLAMEL TECH SA [FR]; GUIMBERTEAU FLORENCE [FR]; SOULA GERARD [FR]) 30 November 2006 (2006-11-30)	1-7, 12, 16
Y	page 1, lines 4-7 page 32; example 3 -----	11
X	US 2009/041838 A1 (GUIMBERTEAU FLORENCE [FR] ET AL) 12 February 2009 (2009-02-12)	1-8, 12, 15, 16
Y	page 8, paragraph 220-225 page 15; examples 1-2 page 16; example 5 -----	11
	-/--	
<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		Date of mailing of the international search report
27 July 2011		02/08/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Raposo, Antonio

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/055460

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/020613 A1 (BOEHM GARTH [US] ET AL) 27 January 2005 (2005-01-27)	1-10,12, 16
Y	page 10, paragraph 114-115 -----	11
Y	WO 2010/037854 A2 (ETHYPHARM SA [FR]; HERRY CATHERINE [FR]; TRICHARD LAURY [FR]) 8 April 2010 (2010-04-08)	11
A	the whole document	1-10, 12-16
A	----- WO 2009/036811 A1 (EVONIK ROEHM GMBH [DE]; PETEREIT HANS-ULRICH [DE]; RAVISHANKAR HEMA [I] 26 March 2009 (2009-03-26) page 32, lines 13-15 page 42; example 6 pages 43-44 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/055460

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008021394	A2	21-02-2008	NONE
WO 2006125819	A2	30-11-2006	FR 2889810 A1 23-02-2007 US 2007264326 A1 15-11-2007
US 2009041838	A1	12-02-2009	CA 2596965 A1 31-08-2006 CN 101151022 A 26-03-2008 EP 1845958 A2 24-10-2007 WO 2006089843 A2 31-08-2006 FR 2881652 A1 11-08-2006 JP 2008529990 A 07-08-2008 US 2010266701 A1 21-10-2010
US 2005020613	A1	27-01-2005	US 2009304793 A1 10-12-2009
WO 2010037854	A2	08-04-2010	AU 2009299810 A1 08-04-2010 CA 2739018 A1 08-04-2010 FR 2936709 A1 09-04-2010 US 2011177138 A1 21-07-2011
WO 2009036811	A1	26-03-2009	CA 2699224 A1 26-03-2009 CN 101801356 A 11-08-2010 EP 2187875 A1 26-05-2010 JP 2010539196 A 16-12-2010 KR 20100063067 A 10-06-2010 US 2010221324 A1 02-09-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2011/055460

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
INV. A61K9/50	A61K31/485	
ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)		
A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2008/021394 A2 (THERAQUEST BIOSCIENCES LLC [US]; BABUL NAJIB [US]) 21 février 2008 (2008-02-21)	1-6,12, 13,16
Y	page 140; exemple 33 page 156; exemple 819	11
X	WO 2006/125819 A2 (FLAMEL TECH SA [FR]; GUIMBERTEAU FLORENCE [FR]; SOULA GERARD [FR]) 30 novembre 2006 (2006-11-30)	1-7,12, 16
Y	page 1, ligne 4-7 page 32; exemple 3	11
X	US 2009/041838 A1 (GUIMBERTEAU FLORENCE [FR] ET AL) 12 février 2009 (2009-02-12)	1-8,12, 15,16
Y	page 8, alinéa 220-225 page 15; exemples 1-2 page 16; exemple 5	11
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents citées:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date		"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)		"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens		"&" document qui fait partie de la même famille de brevets
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
27 juillet 2011	02/08/2011	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Raposo, Antonio	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2011/055460

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2005/020613 A1 (BOEHM GARTH [US] ET AL) 27 janvier 2005 (2005-01-27)	1-10,12, 16
Y	page 10, alinéa 114-115 -----	11
Y	WO 2010/037854 A2 (ETHYPHARM SA [FR]; HERRY CATHERINE [FR]; TRICHARD LAURY [FR]) 8 avril 2010 (2010-04-08)	11
A	le document en entier	1-10, 12-16
A	----- WO 2009/036811 A1 (EVONIK ROEHM GMBH [DE]; PETEREIT HANS-ULRICH [DE]; RAVISHANKAR HEMA [I] 26 mars 2009 (2009-03-26) page 32, ligne 13-15 page 42; exemple 6 pages 43-44 -----	1-16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2011/055460

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008021394	A2	21-02-2008	AUCUN	
WO 2006125819	A2	30-11-2006	FR 2889810 A1 US 2007264326 A1	23-02-2007 15-11-2007
US 2009041838	A1	12-02-2009	CA 2596965 A1 CN 101151022 A EP 1845958 A2 WO 2006089843 A2 FR 2881652 A1 JP 2008529990 A US 2010266701 A1	31-08-2006 26-03-2008 24-10-2007 31-08-2006 11-08-2006 07-08-2008 21-10-2010
US 2005020613	A1	27-01-2005	US 2009304793 A1	10-12-2009
WO 2010037854	A2	08-04-2010	AU 2009299810 A1 CA 2739018 A1 FR 2936709 A1 US 2011177138 A1	08-04-2010 08-04-2010 09-04-2010 21-07-2011
WO 2009036811	A1	26-03-2009	CA 2699224 A1 CN 101801356 A EP 2187875 A1 JP 2010539196 A KR 20100063067 A US 2010221324 A1	26-03-2009 11-08-2010 26-05-2010 16-12-2010 10-06-2010 02-09-2010

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	47/14 (2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/44 (2006.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00

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

(72)発明者 カトリーヌ、エリ

フランス国サン トゥーアン、デュ、ティヤール、リュ、デ、エカモー、5ア

(72)発明者 ローリー、トリシャル

フランス国ボン、ド、ラルシュ、リュ、アベ、ド、ラントリ、16

Fターム(参考) 4C076 AA31 AA94 BB01 CC01 DD27 DD37 DD41 DD42 DD43 DD46
DD47 DD69 EE06 EE16 EE23 EE32 EE33 EE53 FF31 GG32
4C084 AA17 MA05 MA41 MA52 NA12 ZA022 ZA032 ZA082 ZA232 ZA362
ZB332 ZB352 ZC032
4C086 AA10 CB23 MA03 MA05 NA12 ZA03 ZA06 ZA08 ZA29