

(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2005-538117**(P2005-538117A)**

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005.12.15)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 47/34
A61K 9/14
A61K 9/32
A61K 31/138
A61K 47/14

F 1

A 61 K 47/34
A 61 K 9/14
A 61 K 9/32
A 61 K 31/138
A 61 K 47/14

テーマコード(参考)

4 C O 7 6
4 C 2 O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2004-525527 (P2004-525527) | (71) 出願人 | 391008951 アストラゼネカ・アクチエボラーグ A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年7月28日 (2003.7.28) | (74) 代理人 | 100062144 弁理士 青山 葉 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成17年3月29日 (2005.3.29) | (74) 代理人 | 100067035 弁理士 岩崎 光隆 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/GB2003/003195 | (74) 代理人 | 100064610 弁理士 中嶋 正二 |
| (87) 國際公開番号 | W02004/012718 | (74) 代理人 | 100072730 弁理士 小島 一晃 |
| (87) 國際公開日 | 平成16年2月12日 (2004.2.12) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 0202353-9 | | |
| (32) 優先日 | 平成14年8月1日 (2002.8.1) | | |
| (33) 優先権主張国 | スウェーデン(SE) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規フィルム・コーティング

(57) 【要約】

医薬製剤のコーティングに使用するのに適切なフィルム・コーティング組成物であって、

a) Eudragit(登録商標) NE30D であるアクリル・ポリマー；

b) モノステアリン酸グリセリル(G M S)である抗粘着剤；

c) 界面活性剤が分散液の重量に対して1.3%未満の量である界面活性剤；

d) 水含有液体；

を含み、分散液が酢酸ビニルポリマーを含まない、フィルム・コーティング組成物。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

医薬製剤をコートするのに使用するのに適切なフィルム・コーティング組成物であって、
a) Eudragit(登録商標) NE30D であるアクリル・ポリマー；
b) モノステアリン酸グリセリル(GMS)である抗粘着剤；
c) 界面活性剤が分散液の重量に対して 1 . 3 % 未満の量である界面活性剤；および
d) 水含有液体；

を含む分散液であって、該分散液が酢酸ビニルポリマーを含まない、フィルム・コーティング組成物。

【請求項 2】

薬理学的に活性な成分、および所望により 1 個以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬の核を覆うフィルム・コートであって、フィルム・コートが、
a) Eudragit(登録商標) NE30D であるアクリル・ポリマー；
b) モノステアリン酸グリセリル(GMS)である抗粘着剤；
c) 界面活性剤がフィルム・コートの重量に対して 5 . 4 % 未満の量である界面活性剤；
を含み、フィルム・コートが水含有液体から沈積されたものであり、酢酸ビニルポリマーを含まない、フィルムコート。

【請求項 3】

a) 薬理学的に活性な成分、および所望により 1 個以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬の核；および
b) i) Eudragit(登録商標) NE30D であるアクリル・ポリマー；
ii) モノステアリン酸グリセリル(GMS)である抗粘着剤；および
iii) 界面活性剤がフィルム・コートの重量に対して 5 . 4 % 未満の量である界面活性剤；
を含むフィルム・コートであって、フィルム・コートが水含有液体から沈積されたものであり、酢酸ビニルポリマーを含まないフィルム・コート；
を含む医薬製剤。

【請求項 4】

所望により 1 個以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、複数のビーズ中に提供される、
薬理学的に活性な成分を含む医薬製剤であって、それぞれのビーズが請求項 2 で定義した
通りのフィルム・コートでコートされる医薬製剤。

【請求項 5】

製剤が修飾放出製剤である、請求項 3 または 4 の何れかに記載の製剤。

【請求項 6】

薬理学的に活性な成分が、心血管疾患の処置に活性を有する、請求項 3、4、または 5 の
何れか 1 項に記載の製剤。

【請求項 7】

薬理学的に活性な成分が - 遮断アドレナリン作動薬である、請求項 6 に記載の製剤。

【請求項 8】

薬理学的に活性な成分がメトプロロールまたはその薬学的に許容される塩である、請求項
7 に記載の製剤。

【請求項 9】

メトプロロール塩が酒石酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または安息香酸塩である、請求
項 8 に記載の製剤。

【請求項 10】

液体が水である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

アクリル・ポリマー分散液、抗粘着剤、界面活性剤、および液体を、10 から 100 の
範囲の温度で、一緒に混合することを含む、請求項 1 に記載のフィルム・コーティング組
成物を製造する方法。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

医薬の核を、請求項1で定義した通りのフィルム・コーティング組成物でコートすることを含む、請求項3から9の何れか1項に記載の製剤を製造する方法。

【請求項13】

複数のビーズを、請求項1で定義した通りのフィルム・コーティング組成物でコートすることを含む、請求項3から9の何れか1項に記載の製剤を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本発明は新規フィルムコーティングに関する。より特定的には、本発明は、フィルム・コーティングが実質的に水性の環境で適用されている医薬製剤、例えば錠剤、ペレットなどからの修飾放出を達成するための、新規フィルム・コーティングに関する。さらに、本発明は、該フィルム・コーティングの製造方法を提供する。10

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

薬剤の経口投与は、患者に最も簡便である。経口製剤はまた、安全性および簡便性の要請を満たさなければならない。薬物の性質および治療の要請に依存して、適切な薬物送達プロファイルを得るために、その製剤に異なるアプローチをする。例えば、1日に1回投与する緩やかに溶解可能な薬剤は、1日に数回投与するような容易に溶解可能な薬剤より、別のタイプの製剤を要する。20

【0003】

異なる製剤は、活性な薬物の放出を制御する異なるメカニズムを有する。Sandberg (1994)による論文において、異なるタイプの薬剤の徐放剤(E.R.)が検討されている。主に2つのタイプの徐放剤の投与形；(i) 薬物をマトリックス物質(しばしばポリマーまたはろう)と混合したマトリックス系；および(ii) 薬物がポリマー・フィルムによって囲まれている核(錠剤またはペレット)で製剤化されている薬剤貯蔵系；が存在するとされていた。該フィルム・コーティングは、その崩壊速度、その透過性、物質の溶解性などを含む多くの要素によって決定される放出速度制御障壁である。

【0004】

融通性の点から、フィルムで被覆された小単位での薬物の製剤は、非常に意義を増している。該製剤は、幾つかの興味深い特徴、例えば投与量や放出性の融通性を示す。さらに、これらの小単位からなる錠剤は、容易に分割される。幾つかの研究において、安全で、単純で、簡便な治療は、(水に可溶な)薬物メトプロロールとその塩のためにこの原理を利用することで達成され得る(Ragnarsson et al, Drug Develop Ind Pharmacy 13, 1495 (1987); Sandberg et al, Eur J Clin Pharmacol 33, S3 (1988) and S9 (1988); Ragnarsson et al, Int J Pharmaceutical 79, 223 (1992); Sandberg et al, Ibid 68, 167 (1991); Sandberg et al, Pharmaceutical Res 10, 28 (1993); Sandberg et al, Drug Invest 6, 320 (1993); Sandberg, Thesis Uppsala University, (1994)).30

【0005】

上記の参考文献によるメトプロロールのペレットへの製剤化は、有機溶媒中に異なるセルロースの混合物を含む溶液をスプレーしたフィルム・コーティングを利用していた。しかし、環境上の理由から、この種の薬物をペレット系として製剤化するためには、水をベースとしたフィルム形成系を用いることが望ましい。従って、薬物送達系において、フィルム・コーティングに適切な水をベースとした系を見出すために、多くの努力が向けられている。40

【0006】

分散液の媒体としての水中のラテックス粒子は、ほぼ半世紀前から知られている。これらの粒子は、10から1000nmの範囲のポリマー性コロイド状粒子であり、そしてフィルムを形成するものとして、異なる適用に利用されている。もしポリマー粒子が十分に低50

いガラス転移温度(T_g)を有していれば、水を蒸発させた場合に、粒子は融合してフィルムを形成し得る。さらなる開発で、試験され多くの論文で報告されている幾つかの他の製品を与えられる(Petereit and Weisbrod, Eur J Pharmaceutics and Biopharm 47, 15 (1999); Petereit et al, Ibid, 41, 219 (1995); Amighi and Moes, STP Pharma Sci 7, 1 41 (1997); Bodmeier and Paeratakul, Pharm Res 11, 882 (1994); Ozturk et al, J Controlled Release 14, 203 (1990).Goodhart et al, Pharmaceutical Tech April, 64 (1984); Bodmeier and Paeratakul Int J Pharmaceutics 152, 17 (1997); Bodmeier and Paeratakul Drug Develop Ind Pharmacy 20, 1517 (1994))。

【0007】

これらのおよび他の研究から、より興味深い分散液の1つは、ラテックス・ポリマーの低い T_g および高い弾性のために、約28.5%(w/w)のポリ(アクリル酸エチル-コ-メタクリル酸メチル)であるコポリマーの粒子、および安定剤として1.5%(w/w)の非イオン性 tenside Nonoxytol 100(ポリ(オキシエチル化ノニルフェノール))を含む、Eudragit(登録商標) NE30D であると結論付けられ得る。このコポリマーの利点は、フィルム形成に可塑剤が必要ではないことである。コポリマーは、低いフィルム形成温度を有し、かつ乾燥したフィルムの高い柔軟性を有する。後者の性質は、錠剤を製造する際には特に有用である。しかし、最も良好なスプレー条件および技術的外観を得るために、Petereit and Weisbrod 1995 によって報告されたように、コーティングの際のペレットの粘着性のために、抗粘着剤を分散液に加えなければならない。幾つかのこのような物質、例えばタルク、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、およびモノステアリン酸グリセリル(GMS)が利用可能である。しかし、スプレーする間の分散液の、および乾燥させたフィルムの最も良好な挙動は、GMSを、過剰の界面活性剤と共に、例えばPolysorbate 80(PS80)と共に分散させた場合に、得られることが報告された。PS80を添加する理由は、GMSおよびPS80の間で安定な分散液を作ることができるためであり、かつ小さい粒子サイズ分布を有する分散液を作ることができるためである。

【0008】

我々は、例えば、これらの提案された手順に従って製造された製剤の放出速度および保存安定性に関して、受け入れられる再現性を持つ結果を得ることが難しいことを見出した。放出プロファイルは、製品の保存寿命(shelf life)の間で安定であって、かつ異なる環境でも安定であることが重要である。

【0009】

コートされた投与形(水をベースとしたもの)の不安定性は、主に、コーティング懸濁液の不適切な製剤(すなわち、可塑剤、界面活性剤、または顔料)、またはフィルム・コーティング方法(Petereit et al, Eur. J pharmaceutics and Biopharmaceutics 47, (1999) 15-25)によって起こる可能性が最も高い、物理学的相互作用に基づいている。残留水分、おそらく核中に封じ込まれある時間にわたって移動する残留水分は、可塑性効果によってコーティングの透過性を増大させ得る。この透過性の増大はまた、異なる環境中の保存において、フィルム・コート中の成分移動により、コーティングの放出性を変化させることによる。

【0010】

Eur J Pharm Biopharm 41 (4) (1995) 219-228 (Petereit et al)は、Eudragit(登録商標) L 30 D-55、NE 30D、RL 30 D、および RS 30 D を含む水性フィルムコーティング製剤において、滑剤(glidant)としてのGMSの使用を開示している。

【0011】

Eur J Pharm Biopharm 47 (1999) 73-78 (Wesseling et al)は、抗粘着剤、例えばGMSを添加することによって、NE30D フィルムの粘着性をどのように減少させられるかを論じている。これは、界面活性剤(例えば Tween 80)をGMSと混合することによって得られる乳液の形態に、GMSを添加することによって達成される。

【0012】

Eur J Pharm Biopharm 1999, 14 (6) p743-751 (Petereit, Weisbrod)は、錠剤中のフ

10

20

30

40

50

イルム形成のための分散液の成分を示すレビューである。しかし、どのように添加剤、例えば抗粘着剤を加えるかについては述べていない。

【0013】

AAPS Pharmasci 2001 3(2) 1-11 (Lin et al)は、NE30D のフィルム中に内因性界面活性剤の NE30D, nonoxynol 100 が結晶化することを開示している。結晶化する傾向を補償することの重要性が論じられている。

【0014】

J Microencapsulation 1997, vol 14, no 6, p743-751 (Mathir et al) は、NE30D、タルク、および PEG 6000 を含むコーティングを開示している。

US 5,817,776 は、滑沢剤 / 滑剤の分散液を、“消泡性分散剤(antifoam suspension)” 10 の助けて、水中で形成することを開示している。

【0015】

US 5,478,573 は、異なる分散液の混合物を製造し、界面活性剤 ラウリル硫酸ナトリウムで安定化させることを開示している。また、水中に分散させたステアリン酸マグネシウムを含むコーティングが開示されており、そして 2 つの分散液 NE30D および Aquacoat(商標)の混合物に加えることを開示している。

【0016】

US 4,784,858 は、抗粘着剤であるタルクを、界面活性剤(Tween 80)と共に、Eudragit E30D に加えることを開示している。

WO 02 058677 は、フマル酸ステアリル ナトリウム(PRUV(登録商標))を含むコーティング製剤を開示している。 20

【発明の開示】

【0017】

本発明の目的

本発明の目的は、上記の問題を有しない新規フィルム・コーティング系を提供することである。新規フィルム・コーティング系の改善された性質は、例えば、抗粘着性、高度の機械的強度、製造の再現性、および保存中のフィルム・コーティングの安定性である。 20

【0018】

本発明の要約

我々は、驚くべきことに、医薬製剤のコーティングに適したラテックス分散液を提供する新規フィルム・コーティング組成物であって、該生じたフィルムが製剤からのほぼ一定の放出(ゼロ次)を行う障壁として機能する新規フィルム・コーティング組成物を見出した。さらに、フィルムの物理学的性質は、製造上の問題、例えば粒子の凝集を起こさず、高い機械的強度を示すフィルムを生じ、そしてフィルムは保存後に放出性に変化を示さず、安定であった。さらにフィルムは、再現性よく、これらの改善された性質を持って製造され得る。 30

【0019】

それゆえに、本発明は、フィルム・コーティング組成物、フィルム・コーティング、薬学的に活性な成分(例えばメトプロロール)を含む医薬の核を含む製剤およびフィルム・コートを提供する。本発明は、さらに、コーティングを形成する方法、および本発明のコーティングを有する製剤を製造するための方法を含む。 40

【0020】

本発明の詳細な説明

本発明は、保存後に安定な放出プロファイルを有するという予期しない性質を有するフィルム・コーティングを提供する。特に、本発明は、驚くほど低使用量の界面活性剤を有する医薬組成物を提供する。

【0021】

それゆえに、本発明は、医薬製剤のコーティングに使用するのに適切なフィルム・コーティング組成物であって、

a) Eudragit(登録商標) NE30D であるアクリル・ポリマー；

50

b) モノステアリン酸グリセリル(GMS)である抗粘着剤；
 c) 界面活性剤が分散液の重量に対して1.3%未満の量である界面活性剤；および
 d) 水含有液体；
 を含む分散液であって、該分散液が酢酸ビニルポリマーを含まない、フィルム・コーティング組成物を提供する。

【0022】

別の態様において、本発明は、医薬の核を覆うフィルム・コートであって、該核が、薬理学的に活性な成分、および所望により1個以上の薬学的に許容される賦形剤を含むフィルム・コートを提供する。フィルム・コートは、

- a) Eudragit(登録商標) NE30D であるアクリル・ポリマー； 10
- b) モノステアリン酸グリセリル(GMS)である抗粘着剤；および
- c) 界面活性剤がフィルム・コートに対して5.4%未満の量である界面活性剤；
 を含み、フィルム・コートは、水を含む液体から沈積されたものであり(deposited)、
 酢酸ビニルポリマーを含まない。1つの具体的な態様において、アクリル・ポリマーは、ア
 クリル酸エチルおよび/またはメタクリル酸メチル・コポリマーであり得、抗粘着剤は、
 モノステアリン酸グリセリル(GMS)であり得、そして界面活性剤は、nonoxynol 100 で
 あり得る。適切には、フィルム・コートは、1から100 μmの範囲の、好ましくは5から
 50 μmの範囲の、より好ましくは10から30 μmの範囲の厚さを有する。

【0023】

薬理学的に活性な成分は、所望により1個以上の薬学的に許容される賦形剤を含む複数のビーズ中に提供され、それぞれのビーズは、上記で定義した通りのフィルム・コートでコートされる。このようなフィルムでコートされたビーズを、所望により他の薬学的に許容される添加剤の添加を伴って、既知の方法を用いて、サシェ剤中に提供するか、またはカプセル(例えは硬ゼラチンカプセル)として製剤化されるか、打錠して錠剤を形成し得る。錠剤に打錠され得るコートされたビーズは、当業界で既知の慣用の方法によって得られる。また、この方法の際に、適切な他の薬剤を加え得る。例えば、錠剤化段階において、適切な充填剤、例えは微晶性セルロース、タルク、フマル酸ステアリルナトリウムなどを、製剤の許容される圧縮特性、例えは錠剤の硬さを得るために利用し得る。 20

【0024】

所望により、ビーズは、活性成分を、例えはスプレーすることによってその上に沈積させた不溶性の核を含む。不活性な核に適切な材料は、二酸化ケイ素、ガラス、またはプラスチック樹脂の粒子である。適切なタイプのプラスチック材料は、薬学的に許容されるプラスチックであり、例えはポリプロピレンまたはポリエチレンであり、好ましくはポリプロピレンである。該不溶性の核は、0.01~2 mmの範囲の、好ましくは0.05~0.5 mmの範囲の、より好ましくは0.1~0.3 mmの範囲の直径を有する。 30

【0025】

1つの具体的な態様において、フィルムの延性は、500~20000 J/m³の範囲であり得る。別の具体的な態様において、延性は、2500~20000 J/m³の範囲である。さらに別の具体的な態様において、延性は、10000~20000 J/m³の範囲である。 40

【0026】

別の態様において、本発明は、
 a) 薬理学的に活性な成分、および所望により1個以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬の核；および
 b)i) Eudragit(登録商標) NE30D であるアクリル・ポリマー；
 ii) モノステアリン酸グリセリル(GMS)である抗粘着剤；
 iii) 界面活性剤がフィルム・コートの重量に対して5.4%未満である界面活性剤；
 を含むフィルム・コートであって、該フィルム・コートが、水含有液体から沈積されており、そして酢酸ビニルポリマーを含まない、フィルム・コート；
 を含む医薬製剤を提供する。

【0027】

薬理学的に活性な成分は、所望により1個以上の薬学的に許容される賦形剤を含む複数のビーズ中に提供され、それぞれのビーズは、上記で定義した通りのフィルム・コートでコートされる。このようなフィルムでコートされたビーズを、所望により他の薬学的に許容される添加剤の添加を伴って、既知の方法を用いて、サシェ剤中に提供するか、またはカプセル(例えば硬ゼラチンカプセル)として製剤化されるか、打錠して錠剤を形成し得る。錠剤に打錠され得るコートされたビーズは、当業界で既知の慣用の方法によって得られる。また、この方法の際に、適切な他の薬剤を加え得る。例えば、打錠段階において、適切な充填剤、例えば微晶性セルロース、タルクなどを、製剤の許容される圧縮特性、例えば錠剤の硬さを得るために利用し得る。適切には、ビーズは、0.01~2mmの範囲の、好ましくは0.05~1.0mmの範囲の、より好ましくは0.1~0.7mmの範囲の直径を有する。10

【0028】

所望により、ビーズは、活性成分を、例えばスプレーすることによってその上に沈積させた不溶性の核を含み得る。不活性な核に適切な材料は、二酸化ケイ素、ガラス、またはプラスチック樹脂の粒子である。適切なタイプのプラスチック材料は、薬学的に許容されるプラスチック、例えばポリプロピレンまたはポリエチレン、好ましくはポリプロピレンである。該不溶性の核は、0.01~2mmの範囲の、好ましくは0.05~0.5mmの範囲の、より好ましくは0.1~0.3mmの範囲の直径を有する。

【0029】

1つの具体的な態様において、フィルムの延性は、500~20000J/m³の範囲であり得る。別の具体的な態様において、延性は、2500~20000J/m³の範囲である。さらに別の具体的な態様において、延性は、10000~20000J/m³の範囲である。20

【0030】

より望ましい態様において、本発明は、薬理学的に活性な成分が長時間にわたって、例えば即時放出錠剤と比較して3時間以上にわたって放出され、例えば即時放出錠剤と比較して24時間までにわたって放出される、修飾放出製剤を提供する。好ましくは、薬理学的に活性な成分が、製剤から、10から24時間にわたって、例えば18から22時間にわたって、製剤から放出される。

【0031】

好ましくは、薬理学的に活性な成分は、心血管疾患の処置に活性を有する。特に、薬理学的に活性な成分は、-遮断アドレナリン作動薬、例えばメトプロロールまたはその薬学的に許容される塩である。30

【0032】

さらに別の態様において、本発明は、
a) メトプロロールまたはその薬学的に許容される塩、および所望により1個以上の薬学的に許容される賦形剤を含むメトプロロールの核；および
b) 上記で定義した通りのフィルム・コート；
を含む修飾放出メトプロロール製剤を提供する。

【0033】

望ましい態様において、メトプロロールまたはその薬学的に許容される塩を含む核は、メトプロロールまたはその薬学的に許容される塩、および所望により1個以上の薬学的に許容される賦形剤を含む複数のビーズを含み、それぞれのビーズは、上記で定義した通りのフィルム・コートでコートされる。好ましくは、ビーズは、前記の通り不活性な核を有する。40

【0034】

メトプロロールの適切な薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または安息香酸塩を含み、特にコハク酸塩である。メトプロロールのS-エナンチオマーまたはその塩、特に安息香酸塩もしくはソルビン酸塩もまた、用いられ得る。

【0035】

Eudragit(登録商標) NE30D は、アクリル酸エチルの濃度が約6.7mol%であるアクリ

10

20

30

40

50

ル酸エチル / メタクリル酸メチル・コポリマーである。

驚くべきことに、本発明のフィルム・コーティングが低使用量の界面活性剤で作られ、そして該コーティングがある時間にわたって安定性を示すことを見出した。界面活性剤は、安定剤として作用し得る。

【 0 0 3 6 】

適切には、フィルム・コーティング分散液中で用いられる界面活性剤の量は、分散液の重量に対して 1 . 3 % 未満、例えば 1 . 0 %、0 . 9 %、0 . 8 %、0 . 7 %、0 . 6 %、0 . 5 %、0 . 4 %、0 . 3 %、0 . 2 %、または 0 . 1 % である。1 つの具体的な態様において、界面活性剤は、分散液の重量に対して 0 . 0 0 1 ~ 1 . 0 % の範囲である。別の具体的な態様において、界面活性剤は、分散液の重量に対して 0 . 0 1 ~ 0 . 8 % の範囲である。さらに別の具体的な態様において、界面活性剤は、分散液の重量に対して 0 . 1 ~ 0 . 5 % の範囲である。10

【 0 0 3 7 】

適切には、フィルム・コート中に存在する界面活性剤の量は、フィルム・コートの重量に対して 5 . 4 % 未満、例えばフィルム・コートの重量に対して 5 . 0 %、4 . 5 %、3 . 5 %、3 . 0 %、2 . 5 %、2 . 0 %、1 . 5 %、1 . 0 %、0 . 5 %、0 . 1 %、0 . 0 1 %、または 0 . 0 0 1 % である。1 つの具体的な態様において、フィルム・コート中の界面活性剤が、フィルム・コートの重量に対して 0 . 0 1 ~ 5 . 0 % の範囲である。別の具体的な態様において、界面活性剤が、フィルム・コートの重量に対して 0 . 1 ~ 4 . 0 % である。さらに別の具体的な態様において、界面活性剤は、フィルム・コートの重量に対して 1 . 0 ~ 3 . 0 % の範囲である。20

【 0 0 3 8 】

適切には、分散液中に存在する界面活性剤の量は、フィルム・コーティング組成物の乾燥重量に対して 5 . 6 % 未満、例えば 5 . 0 %、4 . 5 %、3 . 5 %、3 . 0 %、2 . 5 %、2 . 0 %、1 . 5 %、1 . 0 %、0 . 5 %、0 . 1 %、0 . 0 1 %、または 0 . 0 0 1 % 未満である。20

【 0 0 3 9 】

適切な界面活性剤 / 安定剤の例は、
非イオン性界面活性剤、例えばソルビタン エステル (Span シリーズ)；ポリソルベート (Tween シリーズ)；ポリオキシエチル化グリコール モノエーテル (例えば Brij シリーズ)；ポリオキシエチル化アルキル フェノール (例えば Triton シリーズ、または Igepal シリーズ)；アルキル グルコシド (例えばドデシル マルトシド)；糖脂肪酸エステル (例えばラウリル酸スクロース)；サボニンなど；またはそれらの混合物；30

両親媒性界面活性剤、例えばベタインなど；

アニオン性界面活性剤、例えば硫酸化脂肪アルコール (例えばドデシル硫酸ナトリウム SDS) など；硫酸化ポリオキシエチル化アルコール；スルホコハク酸ジオクチルなどの他のもの；胆汁酸塩 (例えばジヒドロキシ胆汁酸塩 (デオキシコール酸ナトリウムなど))、トリヒドロキシ胆汁酸塩 (グリココール酸ナトリウムなど)；フシデート (ジヒドロフシジン酸ナトリウム) など；40

カチオン性界面活性剤、例えばアンモニウム化合物など；

石けん、脂肪酸、および脂質とその塩、例えばアルカン酸 (例えばオクタン酸、オレイン酸)；モノグリセリド (例えばモノオレイン)、中性もしくは正もしくは負に荷電したリン脂質 (例えばホスファチジルコリンジアルキル、ホスファチジルセリンジアルキルなど)；を含む。

【 0 0 4 0 】

より好ましくは、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤である。最も好ましくは、界面活性剤は、nonoxynol 100 である。

所望により、別の異なる賦形剤、例えば滑沢剤、可塑剤などは、当業者に既知の方法による製剤化において、含まれ得る。

【 0 0 4 1 】

50

50

50

50

適切には、水含有液体は、水および水と混和可能な有機液体を含み、例えば低級アルカノール、例えばエタノール、プロパノール、またはイソプロパノールなどを含む。安全性の観点から、有機液体の割合は、最少に保つことが望ましく、少量、例えば0から20体積%の範囲が許容できる。好ましくは、液体が水である。

【0042】

フィルム・コーティング組成物は、フィルム・コートが液体として水を用いて適用される水性フィルム・コーティング組成物として、使用するのに特に適切である。本方法は、環境上許容されない有機溶媒を使用する必要性を否定することから、特に有益である。環境上許容されない有機溶媒の幾つかは、その可燃性のために工程上の問題も有するが、また、上記の水性コーティングでは、生じた多くの問題を排除する。

10

【0043】

別の態様において、本発明は、フィルム・コーティング組成物の製造方法を提供する。従って、アクリル・ポリマー分散液、酢酸ビニルポリマー分散液、安定剤、および液体を、一緒に混合することを含む、10から100の範囲の温度でフィルム・コーティング組成物の製造方法を提供する。

【0044】

本方法の1つの具体的な態様において、アクリル・ポリマー分散液、安定剤、界面活性剤、および液体を、室温で混合する。

適切には、混合は、例えば攪拌もしくは振盪などの方法によって達成されるが、当業界で既知の他の均一化方法も用い得る。

20

【0045】

別の態様において、本発明は、医薬の核をフィルム・コーティングする方法であって、上記のフィルム・コーティング組成物を核に適用する方法を提供する。好ましくは、フィルム・コーティング組成物を、例えば流動床中で、トップ・スプレー法またはボトム・スプレー法で、スプレーすることによって適用する。用いられた他のコーティング法は、“Theory and Practice in Industrial Pharmacy” edited by Lachman, published by Lea and Feabiger 1986 3rd edition に記載した通りの、標準的なコーティング・パン中で、perforated pans、Accela-cota、immersion swords、Glatt、または浸漬チューブでのコーティングである。

【0046】

別の態様において、本発明は、上記の定義した通りのフィルム・コートを製造する方法であって、上記で定義した通りのフィルム・コーティング組成物から、液体を除去することを含む方法を提供する。適切には、液体を、例えば流動床中で、例えばスプレー乾燥することによって蒸発させることによって除去する。

30

【0047】

さらに別の態様において、本発明は、上記で定義した通りの製剤を製造する方法であって、上記で定義した通りの医薬の核を、上記で定義した通りのフィルム・コーティング組成物でコートすることを含む方法を提供する。

【0048】

さらなる態様において、本発明は、薬理学的に活性な成分が、上記で定義した通りの複数のビーズとして提供される製剤を製造する方法であって、上記で定義した通りのフィルム・コーティング組成物で複数のビーズをコートすることを含む方法を提供する。

40

【実施例】

【0049】

実施例

下記の実施例は、非限定的であり、例示のためにのみ示される。実施例がガイドラインとして参照されるべきものであり、本発明は実施例の組成物に制限されないことが、当業者によって認識される。広い範囲の組み合わせは、それぞれの特定の明細書に求められる必要な性質を有するフィルム・コーティングを与えることが可能である。

【0050】

50

実施例 1 : NE30D/GMS/PS80 からのコートされたコハク酸メトプロロールのペレットの製造

製剤は、5.0 g GMS + 190 g 水 + 1 g Polysorbate 80 + 25 g 冷水 + 334.6 g NE 30D (GMS / 粒子の比 : 約 5 %、および PS80 / GMS の比 : 約 20 %) を含む。

【0051】

5 g GMS、1 g Polysorbate 80、および 190 g の水の混合物を攪拌しながら 60 ~ 63 に加熱した。30 分間ホモゲナイズした後、混合物を始めに 25 g の冷水を添加することによって冷却し、次にさらに温度が 35 以下になるまで冷水浴中で冷却した。次に溶液を NE30D 分散液に穏やかに攪拌しながらゆっくりと注いだ。攪拌は、コーティングの開始まで続けた。

【0052】

コーティングは、small-scale coater 中で行った。コーティングは、400 g のコハク酸メトプロロールのペレット(サイズ・フラクション 0.40 ~ 0.63 mm, 不活性な二酸化ケイ素の核による)を、the coater に加え、その上に溶液をスプレーすることによって行った。ペレットは、その後 60 の加熱キャビネット中で 1 時間処理した。

コーティング収率は 92 % であった。ペレットにおける薬物含量は、コーティングの後で 630 mg/g(ペレット) であった。コートされたペレットを、次に薬物含量と放出プロファイルに関して分析した。

【0053】

崩壊試験は、flow -through cell を備えた USP 23 paddle apparatus 中で行った (37, 100 rpm, 500 ml リン酸ナトリウム緩衝溶液, pH 6.8)。コートされたペレットおよび錠剤からの放出を、UV-spectrophotometer (Lambda 2, Perkin-Elmer) を用いて、274 nm でオンラインで測定した。薬物放出量を、決定された薬物含量から計算した。

【表 1】

表 1

| 放出時間 (h) | ゼロ値 | 環境 1 で 7 日間 | 環境 2 で 7 日間 | 環境 3 で 7 日間 | 環境 1 で 14 日間 | 環境 2 で 14 日間 | 環境 3 で 14 日間 |
|-------------|-------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 0, 3 | 0, 3 | 0, 4 | 0, 5 | 0, 3 | 0, 3 | 0, 4 |
| 2 | 0, 4 | 0, 3 | 0, 4 | 0, 6 | 0, 3 | 0, 3 | 0, 5 |
| 3 | 0, 4 | 0, 4 | 0, 5 | 0, 7 | 0, 4 | 0, 4 | 0, 6 |
| 4 | 0, 4 | 0, 4 | 0, 5 | 0, 87 | 0, 4 | 0, 5 | 0, 9 |
| 6 | 0, 5 | 0, 6 | 0, 8 | 2, 4 | 0, 5 | 0, 8 | 4, 1 |
| 8 | 0, 6 | 1, 0 | 1, 7 | 6, 9 | 0, 9 | 2, 3 | 11, 4 |
| 10 | 1, 2 | 2, 1 | 4, 4 | 13, 5 | 2, 3 | 6, 9 | 20, 6 |
| 12 | 2, 6 | 5, 9 | 13, 6 | 21, 4 | 7, 7 | 19, 6 | 30, 5 |
| 14 | 8, 2 | 19, 8 | 35, 4 | 30, 1 | 26, 6 | 42, 4 | 40, 8 |
| 16 | 23, 6 | 44, 7 | 58, 4 | 39, 6 | 52, 9 | 62, 3 | 51, 1 |
| 18 | 44, 3 | 64, 8 | 72, 7 | 49, 4 | 70, 4 | 75, 1 | 60, 9 |
| 20 | 61, 1 | 76, 2 | 81, 2 | 58, 6 | 80, 1 | 82, 7 | 69, 2 |

ゼロ値 : 処理 (60 / 50 % 相対湿度(r.h.), 60 分) 後の放出値。

環境 1 : 25 / 60 % r.h. ; 環境 2 : 30 / 60 % r.h. ; 環境 3 : 40 / 75 % r.h.

それぞれの値は、2 回の分析の平均値である。

【0054】

結果

10

20

30

40

50

結果は、放出プロフィールが時間と保存条件でどのように変化するかを示している。より高い温度と湿度で保存したサンプルは、より低い温度と湿度中のサンプルと比較して、より直線的なプロフィールを有する傾向があった。保存中のこの変化は、界面活性剤、特に polysorbate 80 の、表面への移動が透過性を増大させることによる可能性が最も高い。

【 0 0 5 5 】

実施例 2 : NE30D/GMS 溶液からのコートされたコハク酸メトプロロール・ペレットの製造

製剤は、3.0 g GMS + 150 g 水 + 25 g 冷水 + 200 g NE30D (GMS / 粒子の比：約 5 %、およびフィルム量 / ペレットの比：約 20 %) を含む。

【 0 0 5 6 】

3 g GMS、および 150 g 水の混合物を、攪拌しながら 60 ~ 63 に加熱した。30 分後、混合物を始めに 25 g の冷水を添加することによって冷却し、そしてさらに温度が 35 以下になるまで冷水浴中で冷却した。次に溶液を NE30D 分散液に穩やかに攪拌しながらゆっくりと注いだ。攪拌は、コーティングの開始まで続けた。

【 0 0 5 7 】

コーティングは、small-scale coater 中で行った。コーティングは、350 g のコハク酸メトプロロールのペレット(サイズ・フラクション 0.40 ~ 0.63 mm, 不活性な二酸化ケイ素の核による)を、該 coater に加え、その上に溶液をスプレーすることによって行った。ペレットを、その後 60 の加熱キャビネット中で 6 分間処理(cure)した。コーティング収率は 90 % であった。ペレットにおける薬物含量は、コーティングの後で 659 mg/g(ペレット) であった。

【 0 0 5 8 】

コートされたペレットを、環境キャビン中で、異なる温度および湿度中で 1 週間および 2 週間保存した。コートされたペレットを、次に薬物含量および放出プロフィールについて分析した。

【 0 0 5 9 】

崩壊試験は、flow -through cell を備えた USP 23 paddle apparatus 中で行った (37, 100 rpm, 500 ml リン酸ナトリウム緩衝溶液, pH 6.8)。コートされたペレットおよび錠剤からの放出を、UV-spectrophotometer (Lambda 2, Perkin-Elmer) を用いて、274 nm でオンラインで測定した。薬物放出量を、決定された薬物含量から計算した。

【 0 0 6 0 】

結果

放出プロフィールを、最終乾燥(処理)後のコートされたペレットについて、および 3 つの異なる環境で 7 日後および 14 日後のものについて分析した。表 2 参照。

【表2】

表2

| 放出時間 (h) | ゼロ値 | 環境1で 7日間 | 環境2で 7日間 | 環境3で 7日間 | 環境1で 14日間 | 環境2で 14日間 | 環境3で 14日間 |
|-------------|-------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 0, 49 | 0, 3 | 0, 3 | 0, 2 | 0, 3 | 0, 2 | 0, 3 |
| 2 | 1, 6 | 0, 76 | 0, 5 | 0, 3 | 0, 68 | 0, 3 | 0, 6 |
| 3 | 3, 7 | 1, 9 | 1, 1 | 0, 4 | 1, 4 | 0, 7 | 0, 8 |
| 4 | 6, 98 | 3, 9 | 2, 3 | 0, 7 | 2, 8 | 1, 6 | 1, 2 |
| 6 | 17, 4 | 13, 3 | 10, 4 | 3, 5 | 10, 9 | 9, 4 | 3, 7 |
| 8 | 27, 9 | 25, 5 | 24, 8 | 13, 85 | 24, 1 | 25 | 13 |
| 10 | 37, 6 | 36, 1 | 37, 2 | 27, 6 | 35, 4 | 38, 3 | 25, 8 |
| 12 | 47, 2 | 46, 1 | 48, 3 | 40, 5 | 45, 8 | 49, 9 | 38, 6 |
| 14 | 56, 5 | 55, 7 | 58, 5 | 52, 35 | 55, 6 | 60, 4 | 50, 4 |
| 16 | 65, 1 | 64, 55 | 67, 3 | 62, 2 | 64, 6 | 69, 1 | 60, 4 |
| 18 | 72, 5 | 72, 4 | 74, 6 | 69, 8 | 72, 1 | 75, 7 | 68, 1 |
| 20 | 78, 3 | 77, 8 | 80, 2 | 75, 4 | 78, 1 | 80, 8 | 74 |

環境1：25 / 60% r.h.；環境2：30 / 60% r.h.；環境3：40 / 75% r.h.

それぞれの値は、2回の分析の平均値である。

【0061】

結果

3つの異なる環境中で、7日後および14日後で、結果は同様のプロフィールを示す。実施例2において移動は全く見られない。

【0062】

実施例3：実施例2のコートされたペレットから製造される錠剤

950個の錠剤の製造

コートされたペレットは、慣用の方法によって錠剤に圧縮される。本方法において、製剤の許容される圧縮特性、例えば硬さおよび重量を得るために、他の薬剤、充填剤 Avicel およびフマル酸ステアリル ナトリウム (Pruv(登録商標)) を加える。

【0063】

136.9 g のコートされたペレット(実施例2より)を、205.3 g の微晶性セルロース (Avicel PH 102 (course), FMC) と、Turbula mixer (W.A. Bachofen, Switzerland) 中で4分間混合した。この後、0.68 g のフマル酸ステアリル ナトリウムを加え、混合をさらに1分間続けた。錠剤の重量を 361 mg であると計算した。

【0064】

ペレットの錠剤は、rotary tablet machine (six (6) punch press, Korch PH 106, Germany) で圧縮した。圧縮機は、直径 10 mm の凹面パンチを備えていた。加重は、約 4 kN であった。錠剤の硬度は約 142 N (10回の測定の平均値) であった。錠剤を重量試験した後、それらを実施例2のコートされたペレットと同じキャビンに置き、サンプルを1週間後および4週間後に採取した。表3参照。

錠剤の放出プロフィールを次に分析した。

【0065】

崩壊試験は、flow -through cell を備えた USP 23 paddle apparatus 中で行った (37, 100 rpm, 500 ml リン酸ナトリウム緩衝溶液, pH 6.8)。コートされたペレットおよび錠剤からの放出を、UV-spectrophotometer (Lambda 2, Perkin-Elmer) を用いて、274 nm でオンラインで測定した。薬物放出量を、決定された薬物含量から計算した。

【0066】

【表3】

表3

| 放出時間 (h) | ゼロ値 | 環境1で 7日間 | 環境2で 7日間 | 環境3で 7日間 | 環境1で 28日間 | 環境2で 28日間 | 環境3で 28日間 |
|-------------|-----|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 15 | 19 | 19 | 13 | 19 | 18 | 17 |
| 2 | 27 | 34 | 34 | 29 | 35 | 32 | 32 |
| 3 | 37 | 44 | 43 | 41 | 45 | 42 | 43 |
| 4 | 45 | 52 | 51 | 49 | 52 | 50 | 51 |
| 6 | 58 | 62 | 61 | 60 | 63 | 61 | 62 |
| 8 | 67 | 70 | 69 | 68 | 71 | 70 | 69 |
| 10 | 74 | 77 | 75 | 74 | 77 | 76 | 75 |
| 12 | 79 | 82 | 80 | 79 | 83 | 82 | 79 |
| 14 | 84 | 87 | 85 | 84 | 87 | 87 | 83 |
| 16 | 87 | 91 | 89 | 87 | 91 | 90 | 86 |
| 18 | 90 | 94 | 92 | 90 | 93 | 93 | 89 |
| 20 | 93 | 97 | 94 | 93 | 95 | 96 | 91 |

10

20

それぞれの値は、2回の分析の平均値である。

環境1：25 / 60% r.h. ; 環境2：30 / 60% r.h. ; 環境3：40 / 75% r.h.

【0067】

結果

結果は、異なる環境中での保存で放出プロファイルに重要な変化を示さなかった。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/03195

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/50 A61K9/20

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)
IPC 7 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, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|------------------------|
| X | PETEREIT H-U ET AL: "GLYCERYL MONOSTEARATE AS A GLIDANT IN AQUEOUS FILM-COATING FORMULATIONS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 4, 1 August 1995 (1995-08-01), pages 219-228, XP000521040 ISSN: 0939-6411 the whole document example 11; table 4 | 1-3,5, 10-12 |
| X | EP 0 403 959 A (ROEHM GMBH) 27 December 1990 (1990-12-27) claim 1; example 1 | 1-3,5, 10-12 -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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
- *T* 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 20 November 2003 | Date of mailing of the international search report 19/12/2003 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016 | Authorized officer ESTANOL, I |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) [July 1992]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|-----------------|----------------|
| Internat. | Application No |
| PCT/GB 03/03195 | |

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | PETEREIT H-U ET AL: "Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 47, no. 1, January 1999 (1999-01), pages 15-25, XP004257023 ISSN: 0939-6411 the whole document page 23 -page 24; table 3 --- | 1-3 |
| A | WESSELING M ET AL: "Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 47, no. 1, January 1999 (1999-01), pages 73-78, XP004257029 ISSN: 0939-6411 the whole document --- | 1-13 |
| P, X | WO 02 058677 A (LOEFROTH JAN-ERIK ;ASTRAZENECA AB (SE); HOELZER ARNE (SE); SCHANTZ) 1 August 2002 (2002-08-01) examples COMP.,1 --- | 1-3,5, 10-12 |
| P, A | WO 03 051340 A (ASTRAZENECA UK LTD ;ASTRAZENECA AB (SE); SCHANTZ STAFFAN (SE); WEL) 26 June 2003 (2003-06-26) claims 1-22; examples 1-10 --- | 1-13 |

Form PCT/GB/E10 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/GB 03/03195

| Patent document cited in search report | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|------------|--|--|
| EP 0403959 | A | 27-12-1990 | DE 3920082 A1 AT 93386 T DD 295086 A5 DE 59002445 D1 EP 0403959 A1 HU 64865 A2 JP 2960482 B2 JP 3031218 A US 5292522 A | 07-03-1991 15-09-1993 24-10-1991 30-09-1993 27-12-1990 28-03-1994 06-10-1999 12-02-1991 08-03-1994 |
| WO 02058677 | A | 01-08-2002 | CA 2433530 A1 EP 1355635 A1 NO 20033305 A WO 02058677 A1 | 01-08-2002 29-10-2003 22-07-2003 01-08-2002 |
| WO 03051340 | A | 26-06-2003 | CA 2435729 A1 CZ 20031970 A3 EP 1355633 A1 WO 03051340 A1 | 26-06-2003 15-10-2003 29-10-2003 26-06-2003 |

フロントページの続き

| | | |
|--------------------------|---------------|------------|
| (51)Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
| A 6 1 K 47/32 | A 6 1 K 47/32 | |
| A 6 1 P 9/00 | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |

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

(72)発明者 フェレンス・ブサキー

スウェーデン、エス-151 85セーデルティエ、アストラゼネカ・アル・アンド・ディ・セーデルティエ

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA44 AA94 BB01 CC11 DD09F DD29 DD46 EE10H EE12H
 FF01 FF21 FF27 FF31 GG01 GG16
 4C206 AA01 AA02 FA21 KA01 MA03 MA05 MA55 MA61 MA72 NA12
 NA14 ZA36 ZC42