

(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2004-522798  
(P2004-522798A)

(43) 公表日 平成16年7月29日(2004.7.29)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A61K 9/62****A61K 31/138****A61P 9/00**

F 1

A 6 1 K 9/62

A 6 1 K 31/138

A 6 1 P 9/00

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 41 頁)

(21) 出願番号	特願2002-571033 (P2002-571033)	(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14年3月6日 (2002.3.6)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月8日 (2003.9.8)	(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑
(86) 國際出願番号	PCT/SE2002/000401	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(87) 國際公開番号	W02002/072074	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開日	平成14年9月19日 (2002.9.19)		
(31) 優先権主張番号	0100824-2		
(32) 優先日	平成13年3月9日 (2001.3.9)		
(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】メトプロロールを含有する微粒子を製造する方法

## (57) 【要約】

流動床法によるメトプロロールを含有する均一な微粒子の製造法。この微粒子は、250  $\mu\text{m}$  未満の粒度分布を有し、そして少なくとも80重量%のメトプロロールを含有する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

メトプロロールの固体分を含む造粒液体媒質を準備すること；  
この造粒液体媒質を流動床中に噴霧すること；および  
250 μm未満の粒度分布を有する微粒子を選別して、それによって少なくとも80重量%のメトプロロールを有する乾燥した均一な微粒子を得ること  
を含む、メトプロロールの均一な微粒子を製造する方法。

**【請求項 2】**

造粒液体媒質がさらにポリマーおよび／または分散剤を含む、請求項1に記載の方法。 10

**【請求項 3】**

造粒液体媒質がさらに、  
固体分を基にして少なくとも5重量%である、水溶性または水不溶性ポリマーから成る群  
から選択されるポリマー；および  
このポリマーがそれに可溶性である液体  
を含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

ポリマーがそれに可溶性である液体が水、第三級ブチルアルコール、シクロヘキサン、塩化メチレン、メタノール、エタノールおよびその混合物類から成る群から選択される、請求項2に記載の方法。 20

**【請求項 5】**

メトプロロールのパーセント重量が90～100%の範囲内である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。 20

**【請求項 6】**

微粒子の所望の粒度分布が50 μmないし100 μmである、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。 20

**【請求項 7】**

微粒子の所望の粒度分布が100ないし200 μmである、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。 20

**【請求項 8】**

造粒液体媒質の固体分が15ないし60重量%である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。 30

**【請求項 9】**

造粒液体媒質の固体分が20ないし50重量%である、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。 30

**【請求項 10】**

造粒液体媒質が懸濁液である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。 30

**【請求項 11】**

造粒液体媒質が溶液である、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。 30

**【請求項 12】**

造粒液体媒質がエマルジョンである、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。 40

**【請求項 13】**

メトプロロールが塩形態であり、そしてメトプロロールコハク酸塩およびメトプロロールフマル酸塩から成る群から選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。 40

**【請求項 14】**

方法がさらに、選択された微粒子を制御放出剤皮でコーティングすることを含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。 40

**【請求項 15】**

請求項1～14のいずれか1項に記載の方法に従って製造される微粒子。 40

**【請求項 16】**

微粒子の乾燥重量を基にして少なくとも80重量%のメトプロロール、その塩、その单 50

ーエナンチオマーの1つ、またはその塩を含む、メトプロロールを含む均一な微粒子。

【請求項17】

85～100重量%のメトプロロールを含む、請求項16に記載の均一な微粒子。

【請求項18】

50ないし100μmの範囲内の粒度分布を含む、請求項16に記載の微粒子。

【請求項19】

100ないし200μmの範囲内の粒度分布を含む、請求項16に記載の微粒子。

【請求項20】

さらに制御放出剤皮を含む、請求項16に記載の微粒子。

【請求項21】

メトプロロールが塩形態であり、そしてメトプロロールコハク酸塩およびメトプロロールフマル酸塩から成る群から選択される、請求項16に記載の微粒子。

【請求項22】

請求項16に記載の微粒子を含む医薬組成物。

【請求項23】

哺乳類に有効量の請求項22に記載の医薬組成物を投与することを含む、哺乳類における心臓血管障害を予防または治療する方法。

【請求項24】

心臓血管障害の予防または治療用薬剤の製造のための請求項16に記載の微粒子の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メトプロロールを含有する微粒子および流動床造粒技術を使用してこのような微粒子を得る方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

ある薬剤の医薬製剤化作業のための戦略は、種々の要因に依存する。結局、これらの要因は、1) 治療上の要求、2) その薬剤の物理的および化学的性質、および3) 製剤がその内容物を放出するであろう生物学的環境からの影響、から発する。その結果、技術的検討および生物薬剤学的検討の両方が好結果の治療に寄与するであろう。

【0003】

本発明にとって特に重要なことは、メトプロロールを含有する微粒子を製剤化することである。このような製剤は、制御放出剤皮のような半透性またはその他のポリマーフィルムでコーティングされていることができる多数の別個の送達単位を含有する。通常使用されている錠剤と比較してこの型の製剤ではいくつかの利点を得ることができる。この微粒子の小さなサイズは、胃からの迅速で予測できる移動(emptying)と吸収された薬剤の制御可能な血漿中濃度とを確実にする。その方法中の技術的失敗は、単一単位製剤にとって致命的であるがマイクロペレットを含む多単位製剤にとってはそれほどではないので、工業的観点からは、微粒子は、コーティングおよび取り扱いにより適当である。また、微粒子製剤は、異なる用量強度で使用するためにより融通がきく。

【0004】

80～100%のメトプロロールを含有する微粒子の製造のための理想的な方法は、簡単で、再現可能でありそして迅速であるべきである。いくつかの異なる技術、例えば流動床造粒、噴霧-乾燥、押出-球体化(spheronization)、噴霧-冷却、エマルジョン溶媒蒸発/抽出および特にノンパレル(non-pareil)球体のコーティング、が微粒子(<1mm)を製造するために利用できる。Contiら、STP Pharma. Sci. 7, 331(1997)による総説は、コアセルベーション、噴霧-乾燥、エマルジョン溶媒抽出、およびエマルジョン溶媒蒸発の技術的側面を論議している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

## 【0005】

しかしながら、存在する技術は、1つ以上の欠点を有する。押出球体化(spheronization)において、およびノンパレル粒子のコーティングにおいては、高含量の薬剤を含有する50~400μmの範囲内の受容できる微粒子を得ることは、困難であった。これらの方  
法によって製造されるペレットは、有意量の不活性添加剤を含有する。

## 【0006】

エマルジョン溶媒蒸発においては、薬剤の使用を制限するエマルジョンを製造しなくてはならない。もう一つの欠点は、使用する溶媒、通常は塩化メチレンの毒性であり、この溶媒は、乾燥後に微粒子中に残留する可能性がある。

## 【0007】

多くの異なるアプローチにもかかわらず、(i)メトプロロールを含有する250μm未満の小さな微粒子および(ii)より均一なサイズの微粒子、の両方を生成する開示された技術はない。均一なサイズの小さな粒子は、その後のカプセル剤または錠剤への加工中の偏析および用量変動を改善する。さらに、既存の技術は、均一であって、高メトプロロール含量を有しそして十分な機械的強度(例えばコーティング工程に耐えるための)を有する、小さなサイズ範囲の球形微粒子を製造する可能性のようないくつかの望ましい側面を1つの単一技術中に組み込まない。

## 【0008】

流動床装置を使用して粒状物質を製造するための多くの公知方法がある。このような方法の概観は、例えばAulton(編者)"Pharmaceutics, The science of dosage form design"Churchill Livingstone、1988中に見出すことができる。基本的に、流動化は、固体を気体中に懸濁させることによって流体様状態に変える操作である。このようなシステムは、しばしば流動床と呼ばれる。流動床は、しばしば生成物の造粒またはコーティングのために使用される。造粒は、典型的には、流動化状態に保たれている液体の小滴を粒子上に噴霧することによって実施する。噴霧される液体は、固体粒子の表面を湿潤させた後、乾燥または冷却によって固化する。こうして粒子は、成長する。コーティングは、通常、粒子上にコーティング剤の溶液を噴霧することによって実施する。

## 【0009】

流動床法を使用して顆粒を製造する方法は、米国特許第4,946,654号に示された。しかしながら、ここには、少なくとも80重量%のメトプロロールを有する均一な微粒子をいかにして製造するかに関する教示はない。WO 99/59544には、流動床法を使用して顆粒を製造する方法が記載されている。この顆粒は、糖の核を使用し、次にこの糖の核を関心のある薬剤および腸溶剤皮でコーティングすることによって製造された。この顆粒の平均粒子直径は、300~400μmの間である。この出願は、少なくとも80重量%のメトプロロールを含有する均一な微粒子をいかにして製造するかを教示していない。

## 【0010】

米国特許第4,927,640号は、薬学的に活性な化合物によって覆われた小さな不溶性粒子(コア)を包含する制御放出製剤を開示している。このコアは、サイズ0.1~2mmを有し、そして二酸化ケイ素、ガラスまたはプラスチックのような不活性不溶性物質からできている。

## 【0011】

米国特許第4,957,745号は、プロトリシス可能(protolysable)基のないセルロースの誘導体を含むポリマー膜でコーティングしたメトプロロールの小さな緻密な(compact)粒子を包含する制御放出製剤を開示している。このメトプロロールを含有する小さな粒子は、サイズ0.25mm~2mmを有する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0012】

本発明の目的は、250μm未満の粒度分布を有するメトプロロール、もしくはその塩、またはその単一のエナンチオマーの1つ、もしくはその塩、の均一な微粒子を製造する方

法を提供することである。もう一つの目的は、高収率法で高メトプロロール量を有する微粒子を製造する方法を提供すること、例えば、少なくとも 80 重量%、例えば 85 ~ 100 重量%、90 ~ 100 重量%、または 95 ~ 100 重量%、のメトプロロールを有する均一な微粒子を提供することである。また本発明は、微粒子がコーティングおよび圧縮工程に耐えることができるように、低い破碎性および十分な機械的強度を有するメトプロロールが取り込まれた均一な微粒子を製造する方法をも提供する。

#### 【 0 0 1 3 】

本明細書中で使用するとき、“メトプロロール”は、メトプロロール、もしくはその塩、またはその単一のエナンチオマーの 1 つ、もしくはその塩、またはエナンチオマーもしくはエナンチオマー塩の混合物を意味することを意図する。

10

#### 【 0 0 1 4 】

破碎性の低い少なくとも 80 重量% のメトプロロールを含有する球形の自由に流動する均一な微粒子を、流動床内にメトプロロールを含有する懸濁液 / 溶液 / エマルジョンを噴霧し、それによって適当なサイズを有する微粒子、例えば 250  $\mu\text{m}$  未満の粒度分布、例えば 50 ~ 200  $\mu\text{m}$  の間の粒度分布を有する粒子を形成させ、そして流動床からこれらの微粒子を選別することによって得ることができることが発見された。本明細書中に記載した方法によって製造した微粒子は、形がほぼ球形であり、平滑面を有し、そして狭い粒子 (grain) スペクトルを有する。これらの特徴は、この微粒子が容易にコーティングされることを保証する。

#### 【 0 0 1 5 】

さらに特定すれば、本発明の方法は、メトプロロールを含有する造粒液体媒質を流動床内に小滴にして噴霧することを包含する。この液体媒質は、液体媒質、例えば水に溶解させたメトプロロールの塩、例えばメトプロロールコハク酸塩またはメトプロロールフマル酸塩、を含有することができる。場合により、ポリマーおよび / または分散剤を加えてよい。この液体媒質の固形分は、15ないし 60 重量% の範囲内であることができる。メトプロロールの含量は、乾燥微粒子の重量の少なくとも 80 重量% である。好ましくは、微粒子の重量は、80 ~ 100 % のメトプロロールを含む。例えば、微粒子は、85 ~ 100 重量%、90 ~ 100 重量%、または 95 ~ 100 重量% のメトプロロールを含有することができる。もしポリマーを加えるならば、そのポリマーは、水溶性または水不溶性ポリマーであることができる。好ましくは、ポリマーは水溶性ポリマーである。本発明で使用するポリマーおよび / または分散剤は、結合剤および可塑剤として作用することができ、そして当技術分野で公知のいずれかのポリマーまたは分散助剤、例えばセルロース誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C )、多糖類、天然ポリマー、合成ポリマー、界面活性剤およびその混合物類、であることができる。ポリマーがそれに可溶性である液体は、水、第三級ブチルアルコール、シクロヘキサン、塩化メチレン、メタノール、エタノールおよびその混合物であることができる。

20

30

#### 【 0 0 1 6 】

驚くべきことに、250  $\mu\text{m}$  未満の非常に小さい粒度分布を有する微粒子を製造することができること、およびこれらの微粒子は、コーティングおよび圧縮工程に耐えることができることが発見された。一つの態様においては、選択された粒子は、50  $\mu\text{m}$  ないし 100  $\mu\text{m}$ 、100  $\mu\text{m}$  ないし 150  $\mu\text{m}$ 、100  $\mu\text{m}$  ないし 200、または 150  $\mu\text{m}$  ないし 240  $\mu\text{m}$  の間の粒度分布を有する。本明細書中に記載する方法によって製造した粒子は、1種またはそれ以上のポリマーフィルム、例えばメトプロロールの制御放出を許すポリマー層でコーティングすることができる。

40

#### 【 0 0 1 7 】

他に定義しないかぎり、本明細書中で使用するすべての技術および科学用語は、本発明が属す技術分野の当業者によって通常理解されるものと同一の意味を有する。争いの場合には、定義を包含する本発明が制御するであろう。本明細書中で言及するすべての刊行物、特許、およびその他の参考文献は、参照によって組み入れられるものとする。

#### 【 0 0 1 8 】

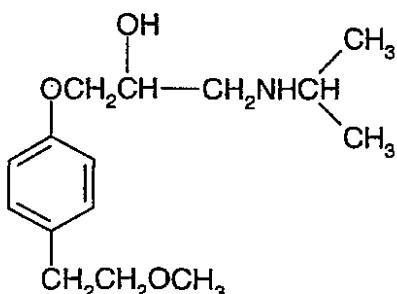
50

## メトプロロール

メトプロロールは、選択的ベータ - 受容体遮断剤である（米国特許第3,998,790号参照）。

メトプロロールは、下記構造：

【化1】



10

を有する。

【0019】

本発明は、メトプロロールまたはその薬学的に受容できる塩の微粒子、メトプロロールの微粒子を含有する医薬組成物、このような微粒子およびその組成物を製造する方法、ならびに心臓血管障害を治療するためにこの微粒子を使用する方法に関する。本明細書中で使用するとき、“メトプロロール”は、メトプロロール、もしくはその塩、またはその単一のエナンチオマーの1つ、もしくはその塩、またはエナンチオマーもしくはエナンチオマー塩の混合物、を意味することを意図し、例えばs-異性体を使用することができる。適当なメトプロロールの薬学的に受容できる塩としては、酒石酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩または安息香酸塩があり、特にコハク酸塩もまた使用することができる。メトプロロールのs-エナンチオマーまたはその塩、特に安息香酸塩またはソルビン酸塩もまた使用することができる。

20

【0020】

## ポリマーおよび／または分散剤

ポリマーおよび分散剤は、以下に列挙する添加剤であることができるが、これらに限定はされない：

30

- 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、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、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、メチルセルロース、などのようなセルロース誘導体

- アルギン酸塩；キサンタン(xanthan)；カラゲナン；スクレログルカン(scleroglucan)；プルラン；デキストラン；ヒアルロン酸；キチン；キトサン；デンプン；などのようなその他の多糖類

- タンパク質(例えばアルブミン、ゼラチン、など)；天然ゴム；アラビアゴム；などのようなその他の天然ポリマー

- アクリレート[例えばポリメタクリレート、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(ヒドロキシエチルメタクリレート-コメチルメタクリレート)、カルボポル(Carbopol)(登録商標)934、など]；ポリアミド[例えばポリアクリルアミド、ポリ(メチレンビスアクリルアミド)、など]；ポリアンヒドリド[例えばポリ(ビスカルボキシフェノキシ)メタン、など]；PEO-PPGブロックコポリマー(例えばポロキサマー、など)；ポリ塩化ビニル；ポリビニルピロリドン；ポリ酢酸ビニル；ポリビニルアルコール；ポリエチレン、ポリエチレングリコールおよびそのコポリマー；ポリエチレンオキシドおよびそのコポリマー；ポリプロピレンおよびそのコポリマー；ポリスチレン；ポリエステル[例えばポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、ポリ(カプロラクトン)、など、およびそのコポリマー、およびポリ(オルトエステル)、およびそのコポリマー]；ポリカーボネート；セロファン；シリコーン[例えば

40

50

ポリ(ジメチルシロキサン)など] ; ポリウレタン ; 合成ゴム(例えばスチレンブタジエンゴム、イソプロペンゴムなど) ; などのような合成ポリマー

- 界面活性剤、すなわち、硫酸化脂肪アルコール(例えば硫酸ドデシルナトリウム)、硫酸化ポリオキシエチル化アルコールまたは硫酸化油などのような陰イオン性；第四級アンモニウムおよびビリジニウムカチオン界面活性剤の群からのものなどのような陽イオン性；ポリソルベート[例えばツイーン(Tween)]、ソルビタンエステル[例えばスパン(Span)]、ポリオキシエチル化線状脂肪アルコール[例えばブ(Brij)]、ポリオキシエチル化ひまし油[例えばクレモホール(Cremophor)]、ポリオキシエチル化ステアリン酸[例えばミルジ(Myrj)]などのような非イオン性；など

- セラック；ろう[例えばカルナウバろう、蜜ろう、グリコワックス(glycowax)、カスターワックス、など]；ナイロン；ステアレート(例えばグリセロールパルミトステアレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルトリステアレート、ステアリルアルコール、など)；脂質(例えばグリセリド、リン脂質、など)；パラフィン；リグノスルホネート；单-または二糖類(例えばラクトースなど)；糖アルコール(例えばマンニトルなど)；などのようなその他の物質。

また、これらの添加剤の組み合わせも可能である。

#### 【0021】

上記の添加剤は、可塑剤を導入することによってさらに延性にすることができる。この可塑剤は、下記の可塑剤であることができるが、これらに限定はされない：

- グリセロール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、ソルビトール、トリアセチン、など。

また、これらの可塑剤の組み合わせも可能である。

#### 【0022】

##### メトプロロールを含有する低破碎性微粒子

一般に、本発明の方法に従って低破碎性微粒子を得るために下記の条件を使用する。

#### 【0023】

低破碎性微粒子を得るためにには、懸濁液／溶液／エマルジョンの固形分は、高く、好ましくは10～60重量%、より好ましくは20～60重量%の範囲内であるべきである。他の表現をすれば、例えばポリマーフィルムを用いたコーティングに耐えることができる低破碎性微粒子は、懸濁液／溶液／エマルジョンが15体積%に等しいかまたはこれより高い、好ましくは60体積%まで、の固体体積含量を有するとき達成される。例えば、80重量%ほど、例えば85重量%、90重量%、または100重量%(固形分を基にして)、の高い総メトプロロール含量を有する微粒子を得ることができる。得られる微粒子のメジアン孔径は、好ましくは1.0 μm未満である。固形分および固体体積含量は、懸濁液／溶液／エマルジョン中の乾燥物質の、各々重量%および体積% [乾燥 / (乾燥 + 液体)] であり、ここで乾燥物質は、メトプロロール(および場合によりポリマーおよび/または分散剤を含んでもよい)である。

#### 【0024】

乾燥した微粒子の重量に対して計算したメトプロロールの含量は、80ないし100重量%、例えば85～99重量%、90～99重量%、または95～99重量%、の範囲である。

#### 【0025】

液体媒質の固形分は、乾燥前の総量によって割った110で2時間乾燥後の残留物として定義される。固形分は、重量パーセントとしてまたは好ましくは体積パーセントとしてのいずれかで表すことができる。

#### 【0026】

本発明に従う微粒子は、場合により、ミクロスフェア内に分散している1種(またはそれより多い)の付加的な活性または不活性物質をともなってもよい、メトプロロールを含む。

10

20

30

40

50

## 【0027】

微粒子を製造する方法

本明細書中に記載した球形の自由に流動する均一な微粒子は、いずれかの公知の流動床造粒法を使用して、例えば米国特許第4,946,654号に記載されたようにして、得ることができる。均一な微粒子を形成する好ましい方法は、所望の粒度分布を有する微粒子、例えば250μm未満の粒度分布を有する微粒子、を選択する統合微粒子選択システムを有する連続流動床造粒法を使用することを包含する。このような連続流動床造粒法においては、造粒液体の供給と微粒子の排出との間の外部平衡および造粒工程と核形成工程との間の内部平衡がある。両方の平衡状態は、直接相互に関係する。造粒液体の供給の面では、造粒液体の最適な噴霧が、造粒および核形成が起こるための条件を作り出し、微粒子選択の面では、計画的な連続的選択が、所望の粒度の微粒子のみをこの工程から取り去ることを確実にする。

## 【0028】

本手順の下記の一般工程は、実験の項にさらに例示される。

a) 噴霧用の高固形分を有する造粒液体媒質の製造。この媒質は、メトプロロールの懸濁液、溶液またはエマルジョンである。好ましくは、この媒質は、メトプロロールの過飽和溶液である。場合によりポリマーおよび/または分散剤を加えることができる。このポリマーは、微粒子中の微細活性物質粒子間の結合剤として作用することができ、そして水溶性または水不溶性ポリマーのいずれかであることができる。

## 【0029】

b) 流動床中へのメトプロロール含有懸濁液/溶液/エマルジョンの噴霧。懸濁液/溶液/エマルジョンを、1本またはそれ以上の噴霧ノズル、例えば空気ノズル、超音波ノズル、回転噴霧器または加圧ノズル、を通して蠕動ポンプによって供給する。もし2本の噴霧ノズルを使用するならば、液体媒質および空気は、ノズルの外側で混合することができる。使用する噴霧気体は、操作条件下で不活性であるいずれかの気体であることができる。一般に、所望の噴霧小滴直径は、50μm程度である。

## 【0030】

流動床造粒法においては、空気または不活性気体の底から上がる流れは、固体のメトプロロール粒子を流動化させる。流動化状態においては、固体粒子は、相互から分離され、いたるところ造粒液体媒質で湿潤することができる。もし噴霧小滴が粒子に命中するならば、造粒液体媒質は、その粒子の表面全体に広がり、理想的には完全な液体フィルムを形成する。固体粒子と気体流との間の熱および物質の集中的な交換が乾燥を促進し、そして粒子全体の表面上の液体フィルムの固化を助ける。液体噴霧の繰り返し適用および固化は、粒子を層状に成長させて微粒子を形成させることになる。この微粒子は、緻密であり、そしてまたほぼ球形である。

## 【0031】

粒子の成長は、流動床中で核から始まる。このため、造粒法を開始するためには、流動床装置は、すでに出発粒質物、例えばメトプロロールの結晶性粒子を含むことができる。しかしながら、空の流動床装置内で造粒を開始することは可能である。この態様においては、噴霧小滴を空の流動床装置内に噴霧することができる。一旦乾燥したら、この小滴は、核として役立つことができる。

## 【0032】

核は、流動床内で定常的に形成されることがある。例えば、固体粒子に命中できないかまたはその層がすでに固化した(噴霧乾燥)粒子に到達して小滴がその粒子と衝突したときくっつかない、メトプロロールを含有する噴霧小滴は、核として役立つことができる。別の態様においては、核は、粒子の粒子間衝突、磨耗および破壊によって形成されることがある。例えば、2個の固体粒子の衝突後に生成されるダストは、新粒子成長のための核として役立つことができる。

## 【0033】

c) 所望の粒度分布を有する微粒子、例えば250μm未満の粒度分布を有する微粒子、

例えばおよそ 50 μm、100 μm または 200 μm の微粒子を選別すること。所望のサイズの微粒子は、いずれかの公知の流動床から微粒子を選別する方法を使用して、流動床から選択される。一つの例では、微粒子は、向流比重分級機を使用して選別される。例えば、微粒子は、ジグザグ分級機を使用して選択することができる。この分級機は、分級気流によって非常に精密な粒度の制御を可能にする。比重によって強制されて、分級機に入るマイクロペレットは、分級ダクトの底壁上で下方へ動く。分級ダクトのすべてのベンドで、この物質は、分級気流を通過して反対壁に到達しなくてはならない。その途中で、マイクロペレットは、本質的に分級気流に対して垂直方向に動く。その結果として、横断流分級がダクトのすべてのベンドで起こる。遅い浮動速度をもつ比較的細かいマイクロペレット流の大部分は、粒状体流から強制的にもぎ取られて、上方へ運ばれる。分離を完全にするために、この選択工程は、ダクトのいくつかの連続したベンドで起こる。排出される物質から除去される粒子は、上方へ運ばれ、そしてそれらのサイズに依って、ノズルからより短いかまたはより長い距離で再度その床に入る。このため、より小さくてより軽い粒子は、ノズルからより長い距離でその床に入る。より大きい粒子は、分級されて、それらのサイズがそれら粒子を途中で分級機に回すことを可能にするまで、より多く噴霧される。

10

#### 【0034】

任意の工程：

d) 本明細書中に記載したメトプロロール微粒子は、ポリマー層、例えばメトプロロールの制御放出を許すポリマー層でコーティングすることができる。制御放出ポリマーは、水に、またはエタノール、イソプロピルアルコールおよび/または塩化メチレンのような有機溶媒に溶解することができる。噴霧は、コーティングパン中で実施することができるが、好ましくは流動床内で実施する。エチルセルロースまたはその他の公知の制御放出ポリマーもまた、水性分散液(ラテックス)から適用することができる。

20

#### 【0035】

##### 微粒子の機械的強度

本方法によって製造した微粒子は、良好な機械的強度を有し、そしてコーティングおよび圧縮工程に耐えることができる。一つの態様においては、乾燥微粒子を制御放出剤皮でコーティングして、カプセル中に計量分配するか、または当業者には公知の方法によって錠剤に組み込む。もう一つの態様においては、微粒子を錠剤に圧縮してから、この錠剤をコーティングする。

30

#### 【0036】

##### 微粒子を製剤化しそして投与すること

本明細書中に記載した微粒子は、薬学的に受容できる無毒の添加剤およびキャリヤーと混合することによって医薬組成物に製剤化することができる。このような組成物は、種々の経路による投与用に製剤化することができるが、好ましくはこの組成物は、経口投与されるべきである。この微粒子は、液体剤形および固体剤形に加工されることができる。

#### 【0037】

液体剤形の例には、薬学的に受容できるエマルジョン、ミクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤を包含させることができる。液体剤形は、例えば水またはその他の溶媒のような当技術分野で通常使用される不活性希釈剤、可溶化剤ならびに、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類(特に綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびごま油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルのような乳化剤、ならびにその混合物を含有することができる。不活性希釈剤に加え、経口用組成物はまた、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味剤、フレーバー、および香料のようなアジュバントを包含することもできる。

40

#### 【0038】

50

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、発泡錠剤、散剤、および顆粒剤がある。このような固体剤形においては、本明細書中に記載した微粒子は、少なくとも1種の、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような不活性の薬学的に受容できる添加剤またはキャリヤー、および／またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸のような充填剤または增量剤、b)例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネット、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアのような結合剤、c)グリセロールのような湿潤剤(humectant)、d)寒天、炭酸カルシウム、じゃがいもまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムのような崩壊剤、e)パラフィンのような溶液緩染剤、f)第四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、g)例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートのような湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイト粘土のような吸着剤、およびi)滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物のような潤滑剤、と混合することができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、この剤形はまた、緩衝剤を含むこともできる。同様の型の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を使用してソフトおよびハード・充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

10

## 【0039】

一つの態様においては、本明細書中に記載した微粒子は、口腔内での急速溶解／崩壊性を有するか、または経口投与される前に水中で迅速溶解／崩壊することができる錠剤に加工される。

20

## 【0040】

メトプロロールを用いる治療中には、一定したメトプロロールの血中濃度を有する利点がある。こうして、長期間にわたる薬剤の制御放出が望ましい。そのため微粒子は、好ましくは制御放出ポリマー剤皮でコーティングされる。好ましくは、微粒子は、メトプロロールを事実上pHから独立した速度で16～24時間にわたって放出する制御放出剤皮でコーティングされる。

30

## 【0041】

粒子は、当技術分野で公知のいずれかの制御放出ポリマー剤皮でコーティングすることができる。例えば、微粒子は、プロトリシス可能基を含まないセルロースの誘導体を含有するポリマー膜で米国特許第4,957,745号に記載されたようにコーティングすることができる。適当なポリマー物質の例は、エチルセルロースまたは、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物、ヒドロキシプロピルセルロース、ユードラジット(Eudragit)RLまたはユードラジット(Eudragit)RSである。

30

## 【0042】

層の技術的特性を改良するかまたは剤皮の透過性を変えるために、可塑剤および／または顔料をポリマー層に加えることができる。適当な可塑剤の例は、クエン酸エステル、アセチル化モノグリセリドおよびグリセリルトリアセテートであり、特に好ましいのは、クエン酸アセチルトリブチルである。

40

## 【0043】

コーティングしたメトプロロールの微粒子は各々、個々の制御放出単位を形成し、前以て決定した速度で薬剤を放出する。そのため、コーティングした微粒子は、その製剤を異なる剤形および強度に製剤化して投与することを可能にする。それらは、例えばハードゼラチンカプセルまたはサッシュ、中に充填されるかまたは錠剤に圧縮されることができ、そしてそれでもなお所望の血漿中濃度プロフィールおよび作用持続期間を与えることができる。

40

## 【0044】

コーティングしたメトプロロールの微粒子を錠剤に製剤化するとき、それらは、添加剤、例えば、錠剤化特性を改良し、そして錠剤の崩壊を促進する微結晶性セルロースと混合される。

50

## 【0045】

メトプロロールを含有する微粒子の使用

メトプロロールは、心臓血管障害を予防または治療するために使用することができる。例えば、メトプロロールは、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋虚血性傷害から起こる心房性、上心室性および心室性不整脈を包含する、心房性、上心室性および心室性転位症、頻脈、粗動または細動のような心不整脈、高血圧、例えば特に中等度高血圧および狭心症を予防または治療するために使用することができる。

## 【0046】

メトプロロールの微粒子組成物の典型的な日用量は、変動し、そして患者の個々の要求のような種々の因子に依るであろう。一般に、日用量は、メトプロロール 1 ~ 400 mg の範囲内であろう。10

## 【0047】

## 〔実施例〕

下記の実施例は、本発明の異なる態様を具体的に示すが、その範囲を限定するものではない。

## 【実施例1】

## 【0048】

## 粒子の製造

微粒子を、メトプロロールコハク酸塩の溶液から連続流動床システム [ グラット (Glatt) AGT 150、ワイマー、ドイツ ] 中で製造した。メトプロロールコハク酸塩 (750 g) を温水 (68) (1250 g) 中に溶解させることによって溶液を製造した。懸濁液の固形分は、37.5 % w / w であった。この溶液 (37.5 w / w % メトプロロールコハク酸塩) を 68 に保持した後、その後の加工を実施した。20

## 【0049】

溶液を 75 まで温め、そして流速 30 g / 分でグラット (Glatt) AGT 150 流動床中に噴霧した。ノズルは、0.5 mm の開口部を有していた。入口気流は、ほぼ 110 m<sup>3</sup> / 時間であり、入口気温 110 、噴霧空気圧 4 バール、シフター気圧 75 ~ 76 ミリバール、そしてシフター気流 1.42 m<sup>3</sup> / 時間であった。未コーティング粒子のメジアン径は、レーザー回折によって測定したとき 149 μm であって、90 % が 182 μm より小さく、そして 10 % が 113 μm より小さかった。走査電子顕微鏡写真から推定して、粒子の表面上の細孔は、1 μm より小さかった。30

## 【0050】

## 粒子のコーティング

これらの微粒子 (200 g) を流動床中でコーティングした。コーティング溶液の組成は、下記であった：

エチルセルロース	187 g
ヒドロキシプロピルセルロース	33 g
エタノール	2224 g

凝集物 (> 355 μm) を、圧縮前に篩にかけることによって除去した。

## 【0051】

## 粒子の圧縮

コーティングした微粒子を、ターブラ (Turbula) ミキサー [ W.A. バコフェン (Bachofen) 、スイス ] 内で 10 分間微結晶性セルロースと混合した。次に篩を通してフマル酸ステアリルナトリウムを加えて、最終的な混合物を 2 分間混合した。この混合物の組成を以下に示す：

コーティングした粒子	50.00 %
微結晶性セルロース	49.85 %
フマル酸ステアリルナトリウム	0.15 %

## 【0052】

薬剤含量 95 mg に相当する 591 mg の量の混合物を各錠剤用に化学天秤上で個々に秤

40

50

量し、手動で単式打抜プレス [コルシュ (Korsch) E K 0、ドイツ] のダイ内に充填した。次に 11.3 mm のフラットな表面をもつパンチを備えた単式打抜プレスにおいて最大圧縮力 8 および 16 kN で圧縮を実施した。得られた硬度は、各々 70 および 140 N であった [シュロイニガー (Schleuniger)、スイス]。使用した圧縮力に関係なく 20 時間後にほぼ 6 % の薬剤が放出された (37 で pH 6.8 を有するリン酸緩衝液)。

#### 【実施例 2】

#### 【0053】

##### 粒子の製造

微粒子を、メトプロロールコハク酸塩の溶液から連続流動床システム [グラット (Glatt) AGT 150、ワイマー、ドイツ] 中で製造した。メトプロロールコハク酸塩 (938 g 10) を温水 (68) (1562 g) 中に溶解させることによって溶液を製造した。懸濁液の固形分は、37.5 % w / w であった。この溶液 (37.5 w / w % メトプロロールコハク酸塩) を 68 に保持した後、その後の加工を実施した。

#### 【0054】

溶液を 75 まで温め、そして流速 30 g / 分でグラット (Glatt) AGT 150 流動床中に噴霧した。ノズルは 0.5 mm の開口部を有していた。入口気流は、ほぼ 100 m<sup>3</sup> / 時間であり、入口気温 100 、噴霧空気圧 4.8 バール、そしてシフター気流 1.49 m<sup>3</sup> / 時間であった。未コーティング粒子のメジアン径は、レーザー回折によって測定したとき 118 μm であって、90 % が 147 μm より小さく、そして 10 % が 88 μm より小さかった。走査電子顕微鏡写真から推定して、粒子の表面上の細孔は、1 μm より小さかった。  
20

#### 【0055】

##### 粒子のコーティング

これらの微粒子 (200 g) を流動床中でコーティングした。コーティング溶液の組成は下記であった：

エチルセルロース	6.8 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1.2 g
エタノール	8.89 g

凝集物 (> 250 μm) を、圧縮前に篩にかけることによって除去した。

#### 【0056】

##### 粒子の圧縮

コーティングした微粒子を、ターブラ (Turbula) ミキサー [W. A. バコフェン (Bachofen)、スイス] 内で 10 分間微結晶性セルロースと混合した。次に篩を通してフマル酸ステアリルナトリウムを加えて、最終的な混合物を 2 分間混合した。この混合物の組成を以下に示す：

コーティングした粒子	50.00 %
微結晶性セルロース	49.85 %
フマル酸ステアリルナトリウム	0.15 %

#### 【0057】

薬剤含量ほぼ 105 mg に相当する 292 mg の量の混合物を各錠剤用に化学天秤上で個々に秤量し、手動で単式打抜プレス [コルシュ (Korsch) E K 0、ドイツ] のダイ内に充填した。次に 10 mm のレベル (level) で凸形のパンチを備えた単式打抜プレスにおいて最大圧縮力 8 および 16 kN で圧縮を実施した。得られた硬度は、各々 60 および 150 N であった [シュロイニガー (Schleuniger)、スイス]。使用した圧縮力に関係なく 1 時間後にほぼ 80 % の薬剤が放出された (37 で pH 6.8 を有するリン酸緩衝液)。  
40

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/072074 A1(51) International Patent Classification\*: A61K 9/16,  
31/138, A61P 9/00MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(21) International Application Number: PCT/SE02/00401

(22) International Filing Date: 6 March 2002 (06.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0100824-2 9 March 2001 (09.03.2001) SE

Declarations under Rule 4.17:

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventors and Applicants (for US only): DJURLE, Alf [SE/SE]; AstraZeneca Tablet Production, S-151 85 Södertälje (SE); HANSSON, Mikael [SE/SE]; AstraZeneca R & D Möln达尔, S-431 83 Möln达尔 (SE); SÖDERBOM, Malin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Möln达尔, S-431 83 Möln达尔 (SE).

(74) Agents: ASTRAZENECA AB et al.; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DL, 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, IR, LS, LT, LU, MA, MD, MG, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/072074 A1

(54) Title: METHOD TO PREPARE MICROPARTICLES METOPROLOL THAT CONTAIN

(57) Abstract: A method for the preparation of homogenous microparticles containing metoprolol by a fluidized bed process. The microparticles have a size distribution of less than 250 µm and contain at least 80% by weight of metoprolol.

Method to prepare microparticles that contain metoprolol

Field of invention

- 5 The present invention provides microparticles containing metoprolol and a method of obtaining such microparticles using a fluid-bed granulation technique.

Background of the invention

The strategy for the pharmaceutical formulation work of a given drug depends on different factors. Ultimately, these factors emanate from 1) the therapeutic needs, 2) the physical and chemical properties of the drug, and 3) the influence from the biological environment where the formulation should release its contents. Thus, both technical and biopharmaceutical considerations will contribute to a successful therapy.

- 15 Of special importance to the present invention is formulating microparticles containing metoprolol. Such a formulation contains a multitude of discrete delivery units that can be coated with a semipermeable or other polymeric film such as a controlled release coating. Several advantages can be obtained with this type of formulation compared to conventional tablets. The small size of the microparticles ensures a fast and predictable emptying from  
20 the stomach and controllable plasma levels of the absorbed drug. From a technological point of view, microparticles are more suitable for coating and handling since a technical fault during the process is fatal for single unit formulations but less so for multiple unit formulations comprising micropellets. Also, microparticle formulations are more versatile for use in different dosage strengths.

25 An ideal method for the preparation of microparticles containing 80-100% metoprolol should be simple, reproducible and rapid. Several different techniques are available for making microparticles (<1 mm), e.g., fluidized bed granulation, spray-drying, extrusion-spheronization, spray-chilling, emulsion solvent evaporation/extraction and coating of nonpareil spheres among others. A review by Conti et al. STP Pharma. Sci. 7, 331 (1997)

discusses the technical aspects of coacervation, spray-drying, emulsion solvent extraction, and emulsion solvent evaporation.

However, existing techniques suffer from one or more drawbacks. In extrusion  
5 spheronization and in coating of non-pareil particles it has been difficult to achieve acceptable microparticles in the range of 50 - 400  $\mu\text{m}$  which contain a high drug content. Pellets made by these methods contain significant amounts of inert excipients.

In emulsification solvent evaporation, an emulsion has to be made which restricts the use of  
10 the drug. Another drawback is the toxicity of the solvent used, usually methylene chloride, which can remain in the microparticles after drying.

Despite many different approaches there is no disclosed technique that produces both (i)  
15 small microparticles of less than 250  $\mu\text{m}$  containing metoprolol and (ii) microparticles of more uniform size. Small particles of uniform size improve segregation and dose variation during further processing into capsules or tablets. Further, the existing techniques do not incorporate several desirable aspects such as the possibility to produce spherical  
20 microparticles of a small size range that are homogeneous, have a high content of metoprolol and sufficient mechanical strength (to, e.g., withstand coating processes) into one single technique.

There are numerous known processes for preparing granular material using fluidized bed apparatuses. An overview of such processes can be found in, e.g., Aulton (Eds)  
25 "Pharmaceutics, The science of dosage form design" Churchill Livingstone, 1988.  
Basically, fluidization is the operation by which solids are transformed into a fluid like state through the suspension in a gas. Such a system is often referred to as a fluid bed.  
Fluidized beds are often used for granulation or coating of a product. Granulation is typically performed by spraying droplets of a liquid on particles, which are kept in a fluidized state. The liquid which is sprayed on wets the surface of the solid particles and  
30 then solidifies by drying on, or cooling down. In this way, particles grow. Coating is usually performed by spraying a solution of coating agents onto the particles.

A process for preparing granules using a fluidized bed process was presented in US Patent No. 4,946,654. Here, however, there is no teaching regarding how to prepare homogeneous microparticles with at least 80% by weight of metoprolol.

- 5 WO 99/59544 describes a method of producing granules using a fluidized bed process. The granules were prepared by using a sugar nucleus and then coating the sugar nucleus with the agent of interest and an enteric coating. The average particle diameter of the granules is between 300-400  $\mu\text{m}$ . The application fails to teach how to prepare homogeneous microparticles which contain at least 80% by weight of metoprolol.

10

U.S. Patent No. 4,927,640 discloses a controlled release preparation which includes small insoluble particles (cores) which are covered by a pharmaceutically active compound. The cores have the size of 0.1-2 mm and are made from inert insoluble material such as silicon dioxide, glass or plastic.

15

U.S. Patent No. 4,957,745 discloses a controlled release preparation which includes small compact particles of metoprolol coated with a polymeric membrane comprising derivatives of cellulose without protolysable groups. The small particles containing metoprolol have a size of 0.25 mm-2 mm.

20

Object of the invention

An object of the present invention is to provide a method for preparing a homogeneous microparticle of metoprolol, or a salt thereof, or one of its single enantiomers, or a salt thereof, which has a size distribution of less than 250  $\mu\text{m}$ . Another object is to provide a 25 method for preparing a microparticle with high amounts of metoprolol in a high-yield process, e.g., provide homogeneous microparticles with at least 80 weight % of metoprolol, e.g., 85-100 weight %, 90-100 weight %, or 95-100 weight %. Also, the invention provides a method of preparing a homogeneous microparticle with incorporated metoprolol that has low friability and sufficient mechanical strength, such that the microparticle can 30 endure coating and compressing processes.

As used herein, "metoprolol" is intended to mean metoprolol, or a salt thereof, or one of its single enantiomers, or a salt thereof, or a mixture of enantiomers or enantiomer salts.

Disclosure of the invention

- 5 It has been found that spherical, free-flowing, homogeneous microparticles containing at least 80 weight % of metoprolol having low friability can be obtained by spraying a suspension/solution/emulsion containing metoprolol into a fluidized bed thereby forming microparticles having an appropriate size, e.g., particles with a size distribution of less than 250 µm, e.g., a size distribution of between 50-200 µm, and selecting out these  
10 microparticles from the fluidized bed. The microparticles produced by the method described herein are nearly spherical in shape, have a smooth surface and have a narrow grain spectrum. These characteristics ensure that the microparticles can be coated easily.

More specifically, the method of the present invention includes spraying into droplets a  
15 granulation liquid medium containing metoprolol into a fluidized bed. The liquid medium can contain a salt of metoprolol, e.g., metoprolol succinate or metoprolol fumarate, dissolved in a liquid medium, e.g., water. Optionally, a polymer and/or dispersing agent may be added. The solid content of the liquid medium can be in the range between 15 to 60 weight%. The content of metoprolol is at least 80 weight % of the weight of the dried  
20 microparticles. Preferably, the weight of the microparticle comprises 80-100% metoprolol. For example, the microparticles can contain 85-100 weight %, 90-100 weight %, or 95-100 weight % metoprolol. If a polymer is added, the polymer can be a water soluble or non-water soluble polymer. Preferably, the polymer is a water soluble polymer. The polymer and/or dispersing agent used in the present invention can act as a binder and plastizer, and  
25 can be any polymer or dispersing agent known in the art, e.g., a cellulose derivative, e.g., hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), a polysaccharide, a natural polymer, a synthetic polymer, a surfactant and mixtures thereof. The liquid in which the polymer is soluble can be water, tertiary butyl alcohol, cyclohexane, methylene chloride, methanol, ethanol and mixtures thereof.

WO 02/072074

PCT/SE02/00401

It was surprisingly found that microparticles with a very small size distribution of less than 250 µm can be produced and that these microparticles can withstand coating and compressing processes. In one embodiment, the particles selected have a size distribution of between 50 µm to 100 µm, 100 µm to 150 µm, 100 µm to 200, or 150 µm to 240 µm.

- 5 Particles produced by the method described herein can be coated with one or more polymeric films, e.g., a polymeric layer that allows for controlled release of metoprolol.

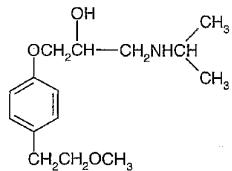
Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. In the case of conflict, the present invention, including definitions will control.

10 All publications, patents, and other references mentioned herein are incorporated by reference.

Metoprolol

- 15 Metoprolol is a selective beta-receptor blocking agent (see U.S. Patent No: 3,998,790).

Metoprolol has the following structure:



The present invention is related to microparticles of metoprolol or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition containing microparticles of metoprolol, methods of making such microparticles and compositions thereof, and methods of using the microparticles for treating cardiovascular disorders. As used herein, "metoprolol" is intended to mean metoprolol, or a salt thereof, or one of its single enantiomers, or a salt thereof, or a mixture of enantiomers or enantiomer salts, e.g., s-

isomer can be used. Suitable pharmaceutically acceptable salts of metoprolol include the tartrate, succinate, fumarate or benzoate salts and especially the succinate salt can also be used. The s-enantiomer of metoprolol or a salt thereof, particularly the benzoate salt or the sorbate salt, may also be used.

5

Polymers and/or dispersing agents

The polymer and dispersing agent can be, but are not limited to, the excipients listed below:

- cellulose derivatives, like ethylcellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, ethyl hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, methylcellulose, etc

- other polysaccharides, like alginate; xanthan; carrageenan; scleroglucan; pullulan; dextran; hyaluronic acid; chitin; chitosan; starch; etc

15

- other natural polymers, like proteins (e.g. albumin, gelatin, etc); natural rubber; gum arabic; etc

20

- synthetic polymers, like acrylates (e.g. polymethacrylate, poly(hydroxy ethyl methacrylate), poly(methyl methacrylate), poly(hydroxy ethyl methacrylate - co methyl methacrylate), Carbopol® 934, etc); polyamides (e.g. polyacrylamide, poly(methylene bisacrylamide), etc); polyanhydrides (e.g. poly(bis carboxyphenoxy)methane, etc); PEO-PPO block-co-polymers (e.g. poloxamers, etc); polyvinyl chloride; polyvinyl pyrrolidone; polyvinyl acetate; polyvinyl alcohol; polyethylene, polyethylene glycols and co-polymers thereof; polyethylene oxides and co-polymers thereof; polypropylene and co-polymers thereof; polystyrene; polyesters (e.g. poly(lactid acid), poly(glycolic acid), poly(caprolactone), etc, and co-polymers thereof, and poly(ortho esters), and co-polymers thereof); polycarbonate; cellophane; silicones (e.g. poly(dimethylsiloxane), etc); polyurethanes; synthetic rubbers (e.g. styrene butadiene rubber, isopropene rubber, etc); etc

25

WO 02/072074

PCT/SE02/00401

7

- *surfactants*, i.e., anionic, like sulphated fatty alcohols (e.g. sodium dodecyl sulphate), sulphated polyoxyethylated alcohols or sulphated oils, etc; cationic, like one from the group of quaternary ammonium and pyridinium cationic surfactants, etc; non-ionic, like one from the group of polysorbates (e.g. Tween), sorbitan esters (e.g. Span),

- 5 polyoxyethylated linear fatty alcohols (e.g. Brij), polyoxyethylated castor oil (e.g. Cremophor), polyoxyethylated stearic acid (e.g. Myrij), etc; etc

- *other substances*, like shellacs; waxes (e.g. carnauba wax, beeswax, glycowax, castor wax, etc); nylon; stearates (e.g. glycerol palmitostearate, glyceryl monostearate, glyceryl

- 10 tristearate, stearyl alcohol, etc); lipids (e.g. glycerides, phospholipids, etc); paraffin; lignosulphonates; mono- or disaccharides (e.g. lactose, etc.); sugar alcohols (e.g. mannitol etc.); etc.

Also, combinations of these excipients are possible.

- 15 The excipients mentioned above may be made more ductile by introducing a plasticizer.  
The plasticizer could be but is not limited to the plasticizers mentioned below:

- 20 - glycerol, polyethylene glycol, propylene glycol, triethyl citrate, diethyl phthalate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, sorbitol, triacetin, etc.

Also, combinations of these plasticizers are possible.

**Low friability microparticles containing metoprolol**

- 25 Generally the following conditions are used to obtain low friability microparticles according to the method of the invention.

To obtain low friability microparticles the solid content of the suspension/solution/emulsion should be high, preferably in the range 10-60 weight %,  
30 more preferably 20 - 60 weight %. Expressed otherwise, low friability microparticles, that can for instance endure coating with a polymeric film, are achieved when the

- suspension/solution/emulsion has a solid volume content equal to or higher than 15 vol%, preferably up to 60 vol %. A microparticle having a high total content of metoprolol can be obtained, for example, as much as 80 weight %, e.g., 85 weight %, 90 weight %, or 100 weight % (based upon solid content). The median pore size of the obtained microparticles  
5 is preferably less than 1.0  $\mu\text{m}$ . Solid content and solid volume content are weight % and volume %, respectively, of dry material in the suspension/solution/emulsion (dry/(dry + liquid)), wherein the dry material is metoprolol (and optionally also a polymer and/or dispersing agent).
- 10 The content of the metoprolol calculated on the weight of the dried microparticles ranges from 80 to 100 weight %, e.g., 85-99 weight %, 90-99 weight %, or 95 -99 weight %.

The solid content of the liquid medium is defined as the residue after drying at 110°C for 2 hours, divided by the total amount before drying. The solid content can be expressed either  
15 as weight percent or preferably as volume percent.

A microparticle according to the present invention comprises metoprolol, with optionally one (or more) additional active or non-active substances, which are dispersed within the microsphere.

20

#### Methods of making microparticles

The spherical, free-flowing, homogeneous microparticles described herein can be obtained using any known fluidized bed granulation process, e.g., as described in U.S. Patent No. 4,946,654. A preferred method of forming the homogeneous microparticles includes using  
25 a continuous fluid-bed granulation process which has an integrated microparticle selecting system that selects microparticles having a desired size distribution, e.g., microparticles having a size distribution of less than 250  $\mu\text{m}$ . In such a continuous fluid-bed granulation process, there is an external equilibrium between the supply of granulation liquid and the discharge of microparticles and the internal equilibrium between the granulation and  
30 nucleation processes. Both equilibrium states are directly related to each other. On the side of granulation liquid supply, the optimal spraying of the granulation liquid creates the

condition for granulation and nucleation to take place, on the side of the microparticles selection, deliberate continuous selection ensures that only microparticles of the desired grain size are removed from the process.

- 5 The following general steps of the procedure are further exemplified in the experimental section.

a) Preparation of a granulation liquid medium with a high solid content for atomizing. The medium is a suspension, a solution or an emulsion of metoprolol. Preferably, the medium  
10 is a supersaturated solution of metoprolol. Optionally, a polymer and/or dispersing agent can be added. The polymer can act as a binder between the fine active substance particles in the microparticles and can be either a water soluble or a non-water soluble polymer.

b) Spraying metoprolol-containing suspension/solution/emulsion into a fluidized bed. The  
15 suspension/solution/emulsion is fed by a peristaltic pump through one or more spray nozzles, e.g., a pneumatic nozzle, an ultrasonic nozzle, a rotary atomizer or a pressurized nozzle. If two spray nozzles are used, the liquid medium and the air can be mixed outside the nozzle. The atomization gas used can be any gas which is inert under the operating conditions. Generally, the desired spray droplet diameter is of the order of 50 µm.

20 In the fluid-bed granulation process, a bottom-up flow of air or inert gas fluidizes the solid metoprolol particles. In the fluidized state, the solid particles are separated from each other and can be wetted with granulation liquid medium all around. If a spray droplet hits a particle, the granulation liquid medium spreads over the surface of the particle, ideally  
25 forming a complete liquid film. The intensive exchange of heat and matter between the solid particles and the gas stream accelerates drying and aids the solidification of the liquid film on the surface all over the particle. The repeated application and solidification of the liquid spray causes the particle to grow by layers and form a microparticle. The microparticle is compact and also nearly spherical.

The growth of particles starts in the fluidized bed from nuclei. Thus, for the granulation process to start, the fluidized-bed apparatus can already contain starting granulate, e.g., crystalline particles of metoprolol. However, it is possible to start granulation in an empty fluidized-bed apparatus. In this embodiment, a spray droplet can be sprayed into an empty fluidized-bed apparatus. Once dry, the droplet can serve as a nucleus.

Nuclei can be constantly formed in the fluidized bed. For example, spray droplets containing metoprolol which fail to hit a solid particle or reach a particle whose layer has already solidified (spray drying) so that the droplet does not stick on collision with the particle, can serve as a nucleus. In another embodiment, nuclei can be formed by interparticular collision, abrasion and destruction of particles. For example, dust produced following the collision of two solid particles serves as a nucleus for new particle growth.

c) Selecting out a microparticle that has a desired size distribution, e.g., of less than 250  $\mu\text{m}$ , e.g., a microparticle around 50  $\mu\text{m}$ , 100  $\mu\text{m}$  or 200  $\mu\text{m}$ . The microparticles of a desired size are selected from the fluidized bed using any known method of selecting out a microparticle from a fluidized bed. In one example, the microparticle is selected out using a countercurrent gravity classifier. For example, the microparticles can be selected using a zigzag classifier. The classifier allows very precise control of the grain size by means of a classifying air stream. The micropellet entering the classifier, forced by gravity, moves downwards on the bottom wall of the classifying duct. At every bend of the classifying duct, the material must pass through the classifying air flow to reach the opposite wall. On its way, the micropellet moves essentially in vertical direction to the classifying air flow. Consequently, across-flow classification occurs at every bend of the duct. Much of the finer micropellet stream with slow floating speed is forced out of the granular stream and carried upwards. To make separation complete, the selection process occurs at several successive bends of the duct. Particles that are eliminated from the discharged material are carried upwards and depending on their size, enter the bed again at shorter or greater distance from the nozzle. Hence, the smaller and lighter particles enter the bed at greater distance from the nozzle. The larger particles are classified and sprayed more often until their size allows them to pass the classifier on the way down.

Optional step:

- d) The metoprolol microparticles described herein can be coated with a polymeric layer,  
5 e.g., a polymeric layer that allows for controlled release of metoprolol. The controlled  
release polymer can be dissolved in water or in an organic solvent such as ethanol,  
isopropyl alcohol and/or methylene chloride. The spraying can be carried out in a coating  
pan, but is preferably carried out in a fluidized bed. Ethyl cellulose or other known  
controlled release polymers can also be applied from an aqueous dispersion (latex).

10

Mechanical strength of the microparticles

- The microparticles produced by the present method have good mechanical strength and can  
endure coating and compressing processes. In one embodiment, the dry microparticles are  
coated with a controlled release coating and dispensed into capsules, or incorporated into a  
15 tablet by methods known to those skilled in the art. In another embodiment, the  
microparticles are compressed into tablets and the tablets are then coated.

Formulating and administering the microparticles

- The microparticles described herein can be formulated into pharmaceutical compositions  
20 by admixing with pharmaceutically acceptable nontoxic excipients and carriers. Such  
compositions can be prepared for administration by various routes, but preferably the  
composition should be administered orally. The microparticles can be processed into  
liquid dosage forms and solid dosage forms.  
  
25 Examples of liquid dosage forms can include pharmaceutically acceptable emulsions,  
microemulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. The liquid dosage forms may  
contain inert diluents commonly used in the art such as, for example, water or other  
solvents, solubilizing agents and emulsifiers such as ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl  
carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene  
30 glycol, dimethylformamide, oils (in particular, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive,  
castor, and sesame oils) glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty

acid esters of sorbitan, and mixtures thereof. Besides inert diluents, the oral compositions can also include adjuvants such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

- 5 Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, effervescent tablets, powders, and granules. In such solid dosage forms, the microparticles described herein can be mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid, b) binders such as, for  
10 example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia, c) humectants such as glycerol, d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates, and sodium carbonate, e) solution retarding agents such as paraffin, f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds, g) wetting agents such as, for example, cetyl alcohol and glycerol  
15 monostearate, h) absorbents such as kaolin and bentonite clay, and I) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk  
20 sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols and the like.

In one embodiment, the microparticles described herein are processed into a tablet which has fast dissolving/disintegrating properties in the oral cavity, or which can dissolve rapidly\disintegrate in water before being orally administered.

- 25 During treatment with metoprolol, it is advantageous to have a constant concentration of metoprolol in the blood. Thus, controlled release of the drug over a long period of time is desirable. Microparticles are therefore preferably coated with a controlled release polymeric coating. Perferably, the microparticles are coated with a controlled release  
30 coating which releases the metoprolol with a rate virtually independent of pH over a 16-24 hour time period.

- The particles can be coated with any controlled release polymeric coating known in the art. For example, the microparticles can be coated as described in US. Patent No. 4,957,745, with a polymeric membrane containing derivatives of cellulose without protolysable groups. Examples of suitable polymeric materials are ethyl cellulose or a mixture of ethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, Eudragit RL or Eudragit RS.

Plasticizers and/or pigments may be added to the polymeric layer in order to improve the technical properties of the layer or change the permeability of the coating. Examples of suitable plasticizers are citrate esters, acetylated monoglycerides and glyceryl triacetate, especially preferred is acetyltributylcitrate.

Each coated microparticle of metoprolol forms an individual controlled release unit, releasing the drug at a predetermined rate. Therefore, the coated microparticles make it possible to formulate and administer the preparation in different dosage forms and strengths. They can be filled into, e.g. hard gelatin capsules or sachets or compressed to tablets and still give the desired plasma concentration profile and duration of the effect.

When the coated microparticles of metoprolol are formulated into tablets they are mixed with additives e.g. microcrystalline cellulose, which improves the tabletting properties and facilitates disintegration of the tablet.

Uses of the microparticles containing metoprolol

- Metoprolol can be used to prevent or treat cardiovascular disorders. For example, metoprolol can be used to prevent or treat acute myocardial infarction, congestive heart failure, cardiac arrhythmias, such as atrial, supraventricular and ventricular ectopy, tachycardia, flutter or fibrillation, including atrial, supraventricular and ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemic injury, hypertension, e.g., in particular moderate hypertension and angina pectoris.

The typical daily dose of the metoprolol microparticle composition varies and will depend on various factors such as the individual requirements of the patients. In general, the daily dose will be in the range of 1-400 mg of metoprolol.

5 Working examples

The following examples illustrate different aspects of the invention without limiting the scope.

**Example 1.**

*Preparation of particles*

- 10 Microparticles were prepared in a continuous fluidized bed system (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) from a solution of metoprolol succinate. The solution was done by dissolving metoprolol succinate (750 g) into warm water (68°C) (1250 g). Solid content of the suspension was 37.5%w/w. The solution (37.5 w/w% metoprolol succinate) was kept in 68°C before further processing.

15

The solution was warmed up to 75°C and sprayed into a Glatt AGT 150 fluidized bed with a flow rate of 30 g/min. The nozzle had a opening of 0.5 mm. The inlet air flow was approximately 110 m<sup>3</sup>/h, inlet air temperature 110°C, atomizing air pressure 4 bar, sifter air pressure 75-76 mbar and sifter air flow 1.42 m<sup>3</sup>/h. Median size of the uncoated particles 20 was 149 µm, 90% smaller than 182 µm and 10% smaller than 113 µm when determined by laser diffractometry. Estimated from scanning electron micrographs, pores on the surface of the particles were smaller than 1 µm.

*Coating of particles*

- 25 These microparticles (200 g) were coated in a fluidized bed. The composition of coating solution was:

Ethylcellulose	187 g
Hydroxypropyl cellulose	33 g
Ethanol	2224 g

The agglomerates (> 355 µm) were removed by sieving before compression.

*Compression of particles*

- 5 The coated microparticles were mixed with microcrystalline cellulose for 10 min in a Turbula mixer (W.A. Bachofen, Switzerland). Sodium stearyl fumarate was then added through a sieve and the final mixture was blended for 2 min. The composition of the mixture is given below:

Coated particles	50.00%
Microcrystalline cellulose	49.85%
Sodium stearyl fumarate	0.15%

- 10 An amount of 591 mg of the mixture, corresponding to a drug content of 95 mg, was individually weighed for each tablet on an analytical balance and manually filled into the die of a single punch press (Korsch EK 0, Germany). Compaction was then performed in the single punch press equipped with 11.3 mm flat-faced punches at maximum compaction forces of 8 and 16 kN. The hardness obtained was 70 and 140 N (Schleuniger, Switzerland) respectively. Approximately 6% of the drug were released after 20h (phosphate buffer with a pH of 6.8 at 37°C) irrespective of the compaction force used.
- 15

20 **Example 2.**

*Preparation of particles*

- Microparticles were prepared in a continuous fluidized bed system (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) from a solution of metoprolol succinate. The solution was done by dissolving metoprolol succinate (938 g) into warm water (68°C) (1562 g). Solid content of 25 the suspension was 37.5%w/w. The solution (37.5 w/w% metoprolol succinate) was kept in 68°C before further processing.

The solution was warmed up to 75°C and sprayed into a Glatt AGT 150 fluidized bed with a flow rate of 30 g/min. The nozzle had a opening of 0.5 mm. The inlet air flow was approximately 100 m<sup>3</sup>/h, inlet air temperature 100°C, atomizing air pressure 4.8 bar and sifter air flow 1.49 m<sup>3</sup>/h. Median size of the uncoated particles was 118 µm, 90% smaller than 147 µm and 10% smaller than 88 µm when determined by laser diffractometry.  
5 Estimated from scanning electron micrographs, pores on the surface of the particles were smaller than 1 µm.

*Coating of particles*

- 10 These microparticles (200 g) were coated in a fluidized bed. The composition of coating solution was:

Ethylcellulose	68 g
Hydroxypropyl cellulose	12 g
Ethanol	889 g

The agglomerates (> 250 µm) were removed by sieving before compression.

15

*Compression of particles*

- The coated microparticles were mixed with microcrystalline cellulose for 10 min in a Turbula mixer (W.A. Bachofen, Switzerland). Sodium stearyl fumarate was then added through a sieve and the final mixture was blended for 2 min. The composition of the  
20 mixture is given below:

Coated particles	50.00%
Microcrystalline cellulose	49.85%
Sodium stearyl fumarate	0.15%

An amount of 292 mg of the mixture, corresponding to a drug content of approximately 105 mg, was individually weighed for each tablet on an analytical balance and manually

WO 02/072074

PCT/SE02/00401

filled into the die of a single punch press (Korsch EK 0, Germany). Compaction was then performed in the single punch press equipped with 10 mm level and convex shaped punches at maximum compaction force of 8 and 16 kN. The hardness obtained was 60 and 150 N (Schleuniger, Switzerland) respectively. Approximately 80% of the drug were released after 1h (phosphate buffer with a pH of 6.8 at 37°C) irrespective of the compaction force used.

CLAIMS

1. A method of preparing a homogeneous microparticle of metoprolol the method comprising:
  - providing a granulation liquid medium comprising a solid content of metoprolol;
  - spraying the granulation liquid medium into a fluidized bed; and
  - selecting out a microparticle that has a size distribution of less than 250 µm, thereby obtaining a dry, homogeneous microparticle having at least 80% by weight of metoprolol.
2. A method according to claim 1 wherein the granulation liquid medium further comprises a polymer and/or dispersing agent.
3. A method according to claim 1, wherein the granulation liquid medium further comprises:
  - a polymer selected from the group consisting of a water soluble or water insoluble polymer, wherein the polymer is at least 5% by weight based on the solid content; and
  - a liquid in which the polymer is soluble.
4. A method according to claim 2 wherein the liquid in which the polymer is soluble is selected from the group consisting of water, tertiary butyl alcohol, cyclohexane, methylene chloride, methanol, ethanol and mixtures thereof.
5. A method according to the preceding claims wherein the percentage weight of metoprolol is in the range from 90-100%.
6. A method according to any of the preceding claims wherein the desired size distribution of the microparticle is between 50µm to 100µm.
7. A method according to any of the preceding claims wherein the desired size distribution of the microparticle is between 100 to 200 µm.

WO 02/072074

PCT/SE02/00401

19

8. A method according to any of the preceding claims wherein the solid content of the granulation liquid medium is from 15 to 60 weight %.

9. A method according to any of the preceding claims wherein the solid content of the granulation liquid medium is from 20 to 50 weight %.

10. A method according to any of the preceding claims wherein the granulation liquid medium is a suspension.

10 11. A method according to any of the preceding claims wherein the granulation liquid medium is a solution.

12. A method according to any of the preceding claims wherein the granulation liquid medium is an emulsion.

15 13. A method according to any of the preceding claims wherein metoprolol is in a salt form and is selected from the group consisting of metoprolol succinate and metoprolol fumarate.

20 14. A method according to any of the preceding claims wherein the method further comprises coating the selected microparticle with a controlled release coating.

15. A microparticle prepared according to the method of any of claims 1-14.

25 16. A homogeneous microparticle comprising metoprolol, wherein the microparticle comprises at least 80% by weight, based on the dry weight of the microparticle, of metoprolol, a salt thereof, one of its single enantiomers, or a salt thereof.

30 17. A homogenous microparticle according to claim 16, wherein the microparticle comprises 85-100 % by weight of metoprolol.

WO 02/072074

PCT/SE02/00401

20

18. A microparticle according to claim 16 comprising a size distribution in the range from 50 to 100  $\mu\text{m}$ .
19. A microparticle according to claim 16 comprising a size distribution in the range from 5 100 to 200  $\mu\text{m}$ .
20. A microparticle according to claim 16 further comprising a controlled release coating.
- 10 21. A microparticle according to claim 16 wherein metoprolol is in a salt form and is selected from the group consisting of metoprolol succinate and metoprolol fumarate.
22. A pharmaceutical composition comprising the microparticle of claim 16.
- 15 23. A method for preventing or treating a cardiovascular disorder in a mammal comprising administering to the mammal an effective amount of the pharmaceutical composition of claim 16.
24. The use of a microparticle according to claim 16 for the preparation of a medicament 20 for the prophylaxis or treatment of a cardiovascular disorder.

25

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00401
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 9/16, A61K 31/138, A61P 9/00 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)  IPC7: A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  SE, DK, FI, NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI DATA, EPO INTERNAL, PAJ, CA DATA, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0220143 A1 (AKTIEBOLAGET HÄSSLE), 29 April 1987 (29.04.87), See especially, the examples --	1-24
Y	US 5883047 A (KARL-FRIEDRICH JÄGER ET AL), 16 March 1999 (16.03.99), See especially column 3, lines 17-31 and the examples --	1-24
A	EP 0987020 A1 (PHARMA PASS LLC), 22 March 2000 (22.03.00) --	1-24
A	US 4946654 A (HANS UHLEMANN ET AL), 7 August 1990 (07.08.90), See especially column 3, lines 33-47, column 7, lines 27-32 and the examples --	1-24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents</p> <p>*'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*'B' prior application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>*'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)</p> <p>*'G' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*'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</p> <p>*'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</p> <p>*'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</p> <p>*'D' document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  11 June 2002	Date of mailing of the international search report  17-06-2002	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer  Ingrid Eklund/E1s Telephone No. +46 8 782 25 00	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00401
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 9918935 A1 (MERCK PATENT GMBH), 22 April 1999 (22.04.99) --	1-24
A	DE 19733094 A1 (MERCK PATENT GMBH), 4 February 1999 (04.02.99) --	1-24
A	US 5628800 A (RAINER SCHLICHT ET AL), 13 May 1997 (13.05.97) --	1-24

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/SE02/00401</b>				
<b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>						
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: <b>23</b> because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: <b>see next page</b></li> <li>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: 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:</li> <li>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</li> </ol>						
<b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>						
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p>      <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</li> <li>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</li> <li>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</li> <li>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</li> </ol>						
<p><b>Remark on Protest</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; vertical-align: top;">          <input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">          <input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.					
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.					

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
International application No. PCT/SE02/00401	
<p>Claim 23 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.</p>	

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No. PCT/SE 02/00401
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 0220143 A1 29/04/87	SE	0220143 T3		
	AT	65391 T	15/08/91	
	AU	588630 B	21/09/89	
	AU	6317186 A	16/04/87	
	CA	1293449 A	24/12/91	
	CN	1023293 B	29/12/93	
	CN	86106588 A	08/04/87	
	CY	1616 A	10/07/92	
	DD	255789 A	07/09/88	
	DE	220143 T	26/01/89	
	DE	3680450 D	00/00/00	
	DK	165939 B,C	15/02/93	
	DK	478186 A	12/04/87	
	FI	88579 B,C	26/02/93	
	FI	864108 A	12/04/87	
	GB	2181348 A,B	23/04/87	
	GB	8623048 D	00/00/00	
	GR	3002571 T	25/01/93	
	GR	89300059 T	22/06/89	
	HK	101791 A	20/12/91	
	HU	42324 A	28/07/87	
	HU	197839 B	28/06/89	
	IE	59053 B	15/12/93	
	JP	2028067 C	19/03/96	
	JP	7059506 B	28/06/95	
	JP	62096420 A	02/05/87	
	KR	9400100 B	05/01/94	
	LT	1679 A	25/07/95	
	LT	1680 A	25/07/95	
	LT	3951 B	27/05/96	
	LV	5751 A,B	20/12/96	
	LV	10913 A,B	20/12/95	
	LV	10914 A	20/12/95	
	NO	172276 B,C	22/03/93	
	NO	863997 A	13/04/87	
	NZ	217696 A	29/05/89	
	PH	22277 A	14/07/88	
	PT	83509 A,B	01/11/86	
	RU	2072840 C	10/02/97	
	SE	455836 B,C	15/08/88	
	SE	8504721 A	12/04/87	
	SG	95291 G	17/01/92	
	SU	1760969 A	07/09/92	
	US	4957745 A	18/09/90	
	ZA	8609860 A	27/05/87	
US 5883047 A 16/03/99	DE	19613395 A	09/10/97	
	DE	59705609 D	00/00/00	
	EP	0799569 A,B	08/10/97	
	JP	10029931 A	03/02/98	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No. PCT/SE 02/00401
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0987020 A1 22/03/00		BG 103595 A DE 974343 T EP 0974343 A HR 990230 A HU 9902351 A NO 993588 A PL 334592 A SK 96599 A	31/07/00 02/11/00 26/01/00 30/04/00 28/12/00 24/01/00 31/01/00 14/02/00
US 4946654 A 07/08/90		AT 37804 T AU 571959 B AU 4096185 A BR 8501554 A CA 1257534 A DD 236461 A DE 3413200 A DE 3565475 D DK 154185 A DK 159478 B,C EP 0163836 A,B ES 541983 A ES 8603285 A IL 74820 A JP 8017933 B JP 60227825 A KR 9202748 B ZA 8562562 A DE 3507376 A HU 48479 A HU 204207 B	15/10/88 28/04/88 10/10/85 03/12/85 18/07/89 11/06/86 17/10/85 00/00/00 08/10/85 22/10/90 11/12/85 16/12/85 16/04/86 30/12/88 28/02/96 13/11/85 02/04/92 27/11/85 04/09/86 28/06/89 30/12/91
WO 9918935 A1 22/04/99		AU 739767 B AU 9542198 A CA 2306508 A CN 1275908 T DE 19845339 A EP 1023049 A JP 2001519378 T	18/10/01 03/05/99 22/04/99 06/12/00 22/04/99 02/08/00 23/10/01
DE 19733094 A1 04/02/99		CN 1265584 T EP 1007007 A JP 2001511442 T WO 9906029 A	06/09/00 14/06/00 14/08/01 11/02/99

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International application No. PCT/SE 02/00401	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US	5628800	A	13/05/97	AT 88917 T 15/05/93
			AU 622781 B	16/04/92
			AU 5201290 A	27/09/90
			CA 2012660 A	22/09/90
			CZ 9104087 A	19/01/94
			DE 3909456 A	27/09/90
			DE 59001333 D	00/00/00
			DK 388867 T	02/08/93
			EP 0388867 A,B	26/09/90
			SE 0388867 T3	
			ES 2042107 T	01/12/93
			JP 2280825 A	16/11/90
			JP 3032545 B	17/04/00
			KR 145179 B	15/07/98
			SK 408791 A	09/03/94
			ZA 9002213 A	28/11/90

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

---

フロントページの続き

(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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アールフ・ジューレ

スウェーデン国S - 151 85セーデルティエ・アストラゼネカ・タブレット・プロダクション

(72)発明者 ミカエル・ハンソン

スウェーデン国S - 431 83メレンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル  
ンダール

(72)発明者 マーリン・セーデルボム

スウェーデン国S - 431 83メレンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メル  
ンダール

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA61 AA94 BB01 CC11 DD47 EE31H EE32H FF22 FF31

GG17

4C206 AA01 AA02 FA21 KA01 MA02 MA05 MA55 MA58 MA72 NA13

NA14 ZA36