

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-14257

(P2017-14257A)

(43) 公開日 平成29年1月19日(2017.1.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C O 7 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	

審査請求 有 請求項の数 10 O L (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2016-159825 (P2016-159825)	(71) 出願人	500322826
(22) 出願日	平成28年8月17日 (2016. 8. 17)		ヤゴテック アーゲー
(62) 分割の表示	特願2013-517345 (P2013-517345) の分割		スイス国 ミュッテンツ ツエーハー 4 1 3 2, エプティンガーストラーセ 6 1
原出願日	平成23年7月4日 (2011. 7. 4)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	1018917. 3		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成22年11月9日 (2010. 11. 9)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 春名 雅夫
(31) 優先権主張番号	1011271. 2	(74) 代理人	100160923
(32) 優先日	平成22年7月5日 (2010. 7. 5)		弁理士 山口 裕孝
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 剤形

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】薬学的剤形に関し、特に長い胃滞留時間に適する剤形に関する。胃の内容物に浮遊するための浮力を有し、幽門括約筋に通過抵抗性のある十分な大きさである胃-保持剤形を提供する。

【解決手段】一端が他端より重いように加重された、一般的に2つの対面する末端を有する円筒形状を有し、胃液中で浮遊性である、細長い投与形態。該投与形態は、重い方が下であり、一般に液体中である、長軸が実質的に液体表面に対して垂直で、胃液に浮遊するように適合されている。最長の長さが少なくとも12mmの長さを有する、中空カプセルの形態である投与形態。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一端が他端より重いように加重された、一般的に2つの対面する末端を有する円筒形状を有し、胃液中で浮遊性である、細長い投与形態。

【請求項 2】

水性液体に置くと、相対的に重い端が一般に液体内で下に向き、相対的に軽い端が上向きに液の表面から外に出て、液体に浮かぶように水性液体で自己配向性である投与形態である、請求項1に記載の投与形態。

【請求項 3】

最長の長さが少なくとも12mmの長さを有する、請求項1または請求項2に記載の投与形態。

10

【請求項 4】

中空カプセルの形態である、請求項1～3のいずれかに記載の投与形態。

【請求項 5】

中空カプセルが充填容積を含み、その中に、該充填容積の一端に維持される重量剤を含み、該重量剤が維持されている端を他端より重くする、請求項4に記載の投与形態。

【請求項 6】

重量剤が錠剤の形態である請求項5に記載の投与形態。

【請求項 7】

重量剤が硫酸バリウム、二塩基性リン酸カルシウム、酸化鉄、鉄、二酸化チタン、高密度炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムからなる群から選択される成分を含む、請求項5または請求項6に記載の投与形態。

20

【請求項 8】

中空カプセルよりも小さい第二のカプセルが中空カプセルの充填容積に配置され、第二のカプセルの寸法が、重量剤を入れ、それを中空カプセルの一端に保つ空間を中空カプセルの充填容積に残す、請求項5ないし7のいずれかに記載の投与形態。

【請求項 9】

重量剤の周りに形成された蠟状物質の詰め物による手段により重量剤が中空カプセルの一端に保持される、請求項5ないし7のいずれかに記載の投与形態。

【請求項 10】

蠟状物質が固化したときに重量剤を中空カプセルの一端に保持するように重量剤の周りに注ぐことができる低融点を有する物質である、請求項9に記載の投与形態。

30

【請求項 11】

蠟状物質がマクロゴールまたは天然または半合成脂質蠟である、請求項9または請求項10に記載の投与形態。

【請求項 12】

蠟が37より高い融点を有する親油性低HLB蠟である、請求項9ないし請求項11のいずれかに記載の投与形態。

【請求項 13】

投与形態が原体を含むコーティング物質でコーティングされている、請求項1～12のいずれかに記載の投与形態。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬学的剤形に関し、特に長い胃滞留時間に適する剤形に関する。

【背景技術】

【0002】

経口薬物投与は、一般に、薬物投与に最も簡便な経路であると見なされる。しかし、多くの薬物については、経口経路によって達成される血漿レベルおよび効果の持続時間は、薬物吸収が胃腸管の上部の相対的に短い部分、特に小腸管に近い部分、例えば十二指腸に

50

おいてのみ大部分の薬物吸収が起こるため、しばしば限られている。吸収部位がそのように狭い原薬は、吸収窓(window)を示すと言われている。

【0003】

吸収窓のために原薬の治療的血漿レベルが短い期間であるだけで可能であれば、投与頻度を増加することにより対処を試みることができる。しかし、原薬の複数回投与による投与は、患者のコンプライアンスの問題、ならびに患者がどの程度投与レジメンに厳格に従うかによって血漿レベルの変動を生じる。

【0004】

吸収窓は、上部胃腸管およびより具体的には、胃に近位の腸の領域において起こりやすいと仮定して、これらの問題を解決するために胃-保持剤が開発されている。これらの剤形は、原薬を上部胃腸管のその吸収部位に長時間保持し、適切な速度で薬物を放出させるため、原薬を胃に保持することを試みている。このようにして、全ての、または実質的に全ての原薬が、吸収可能形態で吸収窓を超える。

【0005】

文献には、数多くの胃保持のための概念が提案されている。

【0006】

胃保持のための1つのアプローチは、高密度物質の使用が関与する。そのような剤形は、その密度を保持の手段として用いる。デバイスが、それが置かれる胃液よりも高密度である場合、デバイスは胃の底に沈降し、胃壁のひだおよび粘液に保持される。

【0007】

他のアプローチは、胃の粘膜表面に接着する剤形に適用される生物接着コーティングの使用が関与する。しかし、頻繁に、剤形と粘膜の長期の接触は、局所の刺激またはさらには組織の壊死を導き得る。

【0008】

胃における剤形の保持のその他のアプローチとしては、胃媒体との接触に応答して、投与後にその大きさを増加し、その密度を減少させ、胃の内容物上を浮遊する大きな、低密度剤形を形成する剤形を用いることである。

【0009】

大きな、浮遊する剤形は2つの理由で望ましい。胃の内容物の表面に残ることにより、そのような剤形は、幽門括約筋への到達が遅延することになる。さらに、幽門括約筋に到達すると、その通過はその大きさのために妨げられる。

【0010】

約7mmまでの大きさを有する物体は、胃の内容物上を浮遊することができるため、食後状態で、遅延放出を示しうる。しかし、そのような物体は、幽門括約筋が開いたときよりも大きさが小さいため、胃から急速に排出されやすい。開いた幽門括約筋は、ヒトにおいて、直径約12~15mmの大きさである。

【0011】

食後状態において、直径約12~18mmの物体は、幽門括約筋からの通過に一般に抵抗性であると報告されている。そのような物体が、ぜん動下に長期間、胃液中を浮遊し、その大きさを保つことができれば、そのような物体は、食物が通過した後も胃にとどまり、複雑な空腹期伝播性収縮運動が開始されるまで括約筋の通過に抵抗できるであろう。この収縮運動は、未消化の大きな粒子を胃から吐き出すために設計された一連の筋肉収縮から成る、本質的に消化過程のハウスキーピング相である。これは、食物を摂取してから2時間以内で起こる。

【0012】

当業者に知られている大きな浮遊剤形は、典型的には、飲み込めるよう最初比較的小さいが、胃液への接触に応答して広がり、その密度を低くするように適合されている。具体例は、胃において広がる剤形か、膨潤性賦形剤または拡張させるためにガスを発生する賦形剤が組み込まれた剤形である。しかし、そのような剤形は、欠点がないわけではない。そのような剤形は、正常に機能せず、胃に到達する前に広がる危険性が残る。さらに、剤

10

20

30

40

50

形が広がりすぎた場合、それらが胃に蓄積し、妨害の原因となるほど通過に抵抗する懸念がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

拡張に頼らず、その浮力を空気または他の気体を捕捉する空洞核を含ませる手段により生じさせる、大きな、浮遊する剤形が知られている。典型的には、そのような剤形は、大きな空洞カプセルから成る。そのようなカプセルの設計では、嚥下が不快または困難であるほどの大きさであるべきではないことが重要である。しかし、サイズ#00のような、浮遊する非常に大きなカプセルでさえ、10mm未満の幅であり、それは、比較的長い長さにもかかわらず幽門括約筋を比較的急速に通過するのに十分小さい。

10

【0014】

胃の内容物に浮遊するための浮力を有し、幽門括約筋に通過抵抗性のある十分な大きさである胃-保持剤形を提供する必要がある。同時に該剤形は、患者により容易に嚥下されるように十分に小さくしなければならない。最後に、該剤形は、その大きさおよび浮力を達成することを、消化による密度の拡張/減少に依存してはならない。

【課題を解決するための手段】

【0015】

出願人は、その長さが、長軸が幽門括約筋よりも長く、一方の端に、水溶液中で長軸が液体表面に平行で浮遊しないように、むしろ実質的に垂直であるように適切な重量剤で重量を有し、浮遊でき、該剤形の直径が括約筋を通るのに十分小さくてもよいにもかかわらず、幽門括約筋の通過に抵抗性を有する、カプセルのような細長い剤形を見出した。換言すると、その剤形は、その大きさに基づいてではなく、大きさと合わせて胃液において適切にその正しい方向に向くことができることにより、括約筋通過抵抗性である。

20

【0016】

本発明は、その一局面として、該剤形が、2つの対面する末端を有する概ね円筒形状を有し、胃液において浮遊性であり、一端が他端より重いように加重された、細長い剤形を提供する。

【0017】

本発明の細長い剤形の長軸の側の長さは、この特定の側面において、ヒトにおける幽門弁の平均の直径よりも大きい。好ましくは、この剤形は、この軸の側は、少なくとも12mmであり、より好ましくはその軸に沿って15mmを超え、またはそれより長い。この側の長軸の上限は、何がヒト患者によって嚥下されるのに心地がよいかにより決定される。好ましくは、剤形はこの面で約30または31mm以下である。

30

【0018】

本発明の剤形は、ヒト対象による経口投与に簡便なあらゆる形態であってもよい。剤形は、錠剤またはカプセル、より具体的には中空カプセルの形態であってもよい。

【0019】

カプセルは、広い種類の型で入手でき、あらゆる薬学的使用のカプセルが、本発明における使用について意図される。カプセルは、硬質ゼラチンカプセル、軟弾性カプセル、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)カプセルを含む。カプセルの例には、ゼラチンカプセル、例えば、CONI-SNAPカプセル(商品名、CAPSUGEL AG、Pfizer社から市販されている)、トウモロコシデンプンカプセル、例えば、CAPILL(商品名、米国Warner-Lambert社から市販されている)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル、例えば、HPMCカプセル(商品名、日本Japan ELANCO CO.LTD.から市販されている)などを含む。これらの中では、ゼラチンカプセルおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルが好ましい。

40

【0020】

典型的には、カプセルは一方を他方の上に滑らせて、密封された統一体を形成できるように協調するように形成される、2つの半球から成る。カプセルが形成され、充填される

50

と、密封させるために半球の間の継ぎ目を溶接するかまたは縛り得る。

【0021】

本来は液体充填のために設計されているが、高度の堅固さを保証するため、LEMS(登録商標)(Liquid Encapsulation Microspray Sealing)で密封するために特に設計された形状のCapsugelからのLICAPSカプセルは、本発明に好ましい選択肢である。LEMS法は、当業者によく知られており、ここでは詳細な議論は不要である。簡単に言うと、カプセルを互いに密閉させるために、ゼラチンの融点を下げるための水およびアルコールを含む溶液を密封する部分の間にスプレーし、続いて穏やかな加熱により溶媒を蒸発させ、実質的にはほとんど外側に可視的な印を残すことなくカプセル片の融合を達成させ得る。これは、形成されたカプセル上への連続的で流体密封のフィルムコーティング適用を助ける、滑らかな表面の利用能を保証する。

10

【0022】

薬学的使用のためのカプセルは、長さ、直径および体積を示す番号体系に従う標準的な大きさで供給される。ヒト摂取に用いられる最大カプセルはサイズ#000と呼び、最小のものはイズ#5である。

【0023】

サイズ#000カプセルは、典型的には直径約9.9mmおよび接合後の長さ(locked length)約26.1mmを有する。「接合後の長さ」とは、カプセルの2つの半球が合わされ、密封されたときに測定した長さを意味する。

【0024】

サイズ00カプセルは、典型的には、直径約8.5mmおよび接合後の長さ約23.3mmを有する。

20

サイズ00elカプセルは、典型的には、直径約8.5mmおよび接合後の長さ約25.3mmを有する。

サイズ0カプセルは、典型的には、直径約7.6mmおよび接合後の長さ約21.7mmを有する。

サイズ1カプセルは、典型的には、直径約6.9mmおよび接合後の長さ約19.4mmを有する。

サイズ2カプセルは、典型的には、直径約6.3mmおよび接合後の長さ約18.0mmを有する。

サイズ3カプセルは、典型的には、直径約5.8mmおよび接合後の長さ約15.9mmを有する。

サイズ4カプセルは、典型的には、直径約5.3mmおよび接合後の長さ約14.3mmを有する。

サイズ5カプセルは、典型的には、直径約4.9mmおよび接合後の長さ約11.1mmを有する。

30

【0025】

上述したとおり、本発明の剤形は、一端が他端よりも重い。

【0026】

2つの端の重量の偏りは、液体に入れた場合に、剤形が相対的に重い端を概ね下向きに、相対的に軽い端を概ね上向きに液体から出て、長軸が液体表面に実質的に垂直に浮遊するように、自己配向されている。

【0027】

重量の偏りは、細長い剤形の一方の端に、重量剤を適用して達成されうる。重量剤は、剤形の一端の近く、または、剤形の一方の半球に含まれ、剤形が、上述した方法で正しい方向を向き浮遊する限り、一端のどの場所に適用してもよい。

40

【0028】

重量剤は、それらの高い密度およびそれらの生理学的不活性度により選択される。硫酸バリウムは、適切な重量剤であり、二塩基性リン酸カルシウム、酸化鉄、鉄、二酸化チタン、高密度炭酸カルシウム、特に約1.3以上の密度を有する炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなども同様に好ましい。これらの重量剤の2以上を組み合わせ用いることも当然任意である。上に挙げた重量剤の中で、最も好ましいのは硫酸バリウムである。

【0029】

剤形に組み込まれる重量剤の用量は、選択された重量剤の性質、特にその密度に依存する。剤形を胃液に沈めることなく正しい方向に向けるように、上述したように剤形の密度を増加させることで十分である。中空カプセル剤形の場合、重量剤の用量は、剤形の体

50

積を考慮して容易に計算できる。例えば、サイズ#00ゼラチンカプセルは、約0.95mlの体積であり、平均重量が119.mgである。該剤形に存在する原薬およびあらゆる賦形剤を考慮して、望ましい効果を提供する重量剤の用量を容易に計算できる。

重量剤の重量は10～500mgの範囲であり、より具体的には10～400mgであり、さらにより具体的には100～350mgの間であり、より具体的には50～250mgである。

【0030】

重量剤は、剤形の不可欠な部分として形成されてもよいし、または剤形に適用されてもよいし、または剤形が中空カプセルの場合には充填物の一部であってもよい。

説明のために中空カプセルに言及する場合、重量剤はカプセル壁形成剤と混合してカプセルの部分を形成してもよいし；または、カプセル壁にコーティングとして適用されてもよい。あるいは、重量剤はカプセルの充填剤の一部を形成してもよい。

充填剤の一部として、重量剤は、小錠剤、ミニタブ(minitab)、顆粒剤、粒子剤、スラッグ剤またはビーズの形態をとってもよく、またはこれらの1個以上を含んでもよい。上述したとおり、重量剤は、上述した方法で胃液に浮遊するために剤形が偏るように、剤形の一方の端のみに含有されるべきである。そのようなものとして、小錠剤、顆粒剤、粒子剤、丸剤(slug)またはビーズ等をカプセルの一端に固定し、この位置から実質的に動かないようにできる。

【0031】

本発明の特定の態様としては、剤形は、中空カプセルの形態であり、重量剤が、該カプセルの充填物の部分として、小錠剤、顆粒剤、粒子剤、丸剤またはビーズの1個以上の形態で適用される。より特定の態様としては、カプセルは、サイズ#00カプセルである。さらにより具体的態様としては、重量剤は150～450mgの用量で、より具体的には50～250mgで適用される。

【0032】

重量剤が、カプセルの充填剤の一部として適用される場合、それはカプセル壁の内部表面と、接着剤または摩擦連結の手段によりカプセルの一端に固定または接着されうる。あるいは、カプセルは、追加の充填剤を含有していてもよく、それは、実質的にカプセルの容積を満たし、それにより重量剤がカプセルの一端に保持され、カプセルが自己配向性を維持するために、増量剤が移動することを妨げるか、または移動を制限する。追加の充填剤は、多くの形態をとりうる。例えば、それは詰め物の形態であり、より具体的には綿の詰め物である。追加の充填剤は、蠟状物質の小さな詰め物の形態でさえも可能である。蠟状物質は、カプセル空間においてそれが固化したときに重量剤を正しい位置を固定し、維持できるように高密度物質上に注ぐことができるような低い融点を有する。マクロゴールおよび天然または半合成脂質蠟のような物質を、この目的で用いる。好ましい選択は、より高い融点を有する親油性低HLB蠟である。好ましい態様としては、物質の融点は50より高いものである。

【0033】

特定の態様としては、追加の充填剤は、カプセル間に重量剤を入れるため空間を残しながら、第一カプセル内側に適合する、小さい直径および長さの第二カプセルの形態として提供されうる。このカプセル形態は図1に示される。

特定の態様としては、サイズ#2カプセルは、サイズ#00カプセルの内側に適合し、カプセル中カプセル剤形を提供しうる。この方法で、#00カプセルには、まだ重量剤を入れ、重量剤が該#00カプセルの一端から実質的に離れるのを妨げるのに十分な充填量がある。しかし、当業者は、外部カプセルが容易に嚥下でき、さらに、幽門括約筋に対するその大きさのために胃に保持され；複数カプセル間の容積は、重量剤を入れ、実質的にこの容積内で実質的に移動が妨げられるのに十分大きい限り、他の内部および外部カプセルの組合せが可能であることを理解するであろう。

【0034】

本発明の剤形は原薬の媒体として意図されている。原薬は、いかなる簡便な方法で剤形に組み込まれていてもよい。しかし、特定の態様としては、原薬は、剤形の周りにコーテ

イングとして形成されうる。特定の態様としては、剤形はカプセルであり、より具体的にカプセル中カプセルである。カプセルの外部表面は、原薬を含有するコーティングでコーティングされている。

本発明に有用な原薬は、温血哺乳動物、ヒトおよび霊長類；ペットまたは家畜、例えば、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマおよびブタ；実験動物、例えば、マウス、ラットおよびモルモット；動物園および野生動物；などを含む動物において、局所または全身効果を奏するあらゆる生理学的または薬理学的物質を含む。

原薬は、無機および有機化合物を含み、限定はなく、末梢神経、アドレナリン受容体、コリン作動性受容体、骨格筋、心血管系、平滑筋、血液循環系、神経部位(synaptic sites)、神経効果器接合部、内分泌およびホルモン系、免疫学的系、生殖器系、骨格系、消化器および排泄系、ヒスタミン系および中枢神経系に作用する物質を含む。

10

【0035】

生物薬剤学分類体系(BCS)は、原薬をその溶解性および腸透過性に従い分類したFDAにより導入された。高度に可溶性であり透過性がある原薬(クラスI)は、経口吸収によりよく吸収されると予測される。他の全ての物質(クラスIIからIV)は、可溶性が乏しいか、透過性が乏しいか、または可溶性および透過性がいずれも乏しい。これらの物質は、良好なバイオアベイラビリティ、または除放性特性を有する薬物製剤の開発が挑戦的であることが予測される。IIからIVの原薬の発見は増加しており、これらの多くは、GI管の異なる領域、特に胃、十二指腸および空腸において様々な吸収性を有する。この型の原薬は本発明において用いられうる。

20

本発明において有用な原薬の特定群は、例えば、いくつかの活性な核酸またはアミノ酸およびその誘導体、ペプチドミメティック物質、抗潰瘍剤、タンパク質、酵素、酵素阻害剤、ホルモン、ポリヌクレオチド、核タンパク質、多糖、糖タンパク質、リポタンパク質、ペプチド、ポリペプチド、ステロイド類、催眠剤および鎮静剤、精神賦活剤、精神安定剤、抗精神剤、抗痙攣剤、抗てんかん剤、抗鬱剤、筋肉弛緩剤、抗パーキンソン剤、抗片頭痛剤、鎮痛剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、局所麻酔剤、筋肉収縮剤、抗菌剤、抗マラリア剤、抗ウイルス剤、抗生物質、抗肥満剤、抗糖尿病性剤、避妊薬を含むホルモン剤、交感神経様作用剤、生理学的効果を発揮することのできるポリペプチドおよびタンパク質、利尿剤、脂質制御剤、抗アンドロゲン剤、駆虫剤、新生物、抗新生物、抗高血糖剤、低血糖剤、栄養剤および補助剤、成長補助剤、脂肪、眼科用剤、抗腸炎剤、電解質および診断剤である。

30

【0036】

本発明において有用な原薬は、プロクロルペラジンエジシレート、硫酸鉄、アルブテロール、アミノカプロン酸、メカミルアミン塩酸塩、プロカインアミド塩酸塩、硫酸アンフェタミン、メタンフェタミン塩酸塩、ベンズフェタミン塩酸塩、硫酸イソプロテレノール、フェンメトラジン塩酸塩、ベタンコールクロライド、メタコリンクロライド、ピロカルピン塩酸塩、硫酸アトロピン、スコポラミンブロマイド、イソプロパミドアイオダイド、トリジヘキセチルクロライド、フェンホルミン塩酸塩、メトホルミン、メチルフェニデート塩酸塩、テオフィリンコリネート、セファレキシム塩酸塩、ジフェニドール、メクリジン塩酸塩、マレイン酸プロクロルペラジン、フェノキシベンズアミン、マレイン酸チエチルペラジン、アニシジンジオン、ジフェナジオンエリスリチル四硝酸塩、ジゴキシン、イソフルロフェート、アセタゾラミド、ニフェジピン、メタゾラミド、ベンドロフルメチアジド、クロロプロパミド、グリビジド、グリブリド、グリクラジド、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、トリグリタゾン(troglitazone)、オーリスタット、ブプロピオン、ネファゾドン、トラザミド、酢酸クロルマジノン、フェナグリコドール、アロプリノール、アルミニウムアスピリン、メトトレキサート、アセチルスルフイソキサゾール、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチコステロン、酢酸コルチゾン、デキサメサゾンおよびその誘導体、例えば、ベタメタゾン、トリアムシノロン、メチルテストステロン、17- β -エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール3-メチルエーテル、プレドニゾン、17- β -ヒドロキシプロゲステロンアセター

40

50

ト、19-ノル-プロゲステロン、ノルゲストレル、ノルエチンドロン、ノルエチステロン、ノルエチエデロン(norethiederone)、プロゲステロン、ノルゲステロン、ノルエチノドレル、イロペリドン、テルフェナジン(terfandine)、フェキシフェナジン、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン、ナプロキセン、フェノプロフェン、スリダク、インドプロフェン、ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、プロブラノロール、チモロール、アテノロール、アルプレノロール、シメチジン、クロニジン、イミブラミン、レボドパ、セレギリン、クロルプロマジン、メチルドパ、ジヒドロキシフェニルアラニン、グルコン酸カルシウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、セファレキシン、エリスロマイシン、ハロペリドール、ゾメピラック、乳酸鉄、ビンカミン、フェノキシベンズアミン、ジルチアゼム、ミルリノン、カプトプリル、マンドール、クアンベンズ、ヒドロクロロチアジド、ラニチジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、フルプロフェン、トルメチン、アルクロフェナク、メフェナム、フルフェナム、ジフイナル(difuinal)、ニモジピン、ニトレンジピン、ニソルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、フェロジピン、リドフラジン、チアパミル(tiapamil)、ガロパミル、アムロジピン、ミオフラジン(mioflazine)、リシノプリル、エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、エナラプリラート、ファモチジン、ニザチジン、スクラルファート、エチンチジン、テトラトロール(tetratolol)、ミノキシジル、クロルジアゼボキシド、ジアゼパム、アミトリプチリン、イミブラミンおよびこれらの活性薬剤の薬学的塩を含む。

10

【0037】

さらなる例は、タンパク質およびペプチドであり、シクロスポリン系、例えばシクロスポリンA、インスリン、コルヒチン、グルカゴン、甲状腺刺激ホルモン、副甲状腺および下垂体ホルモン、カルシトニン、レニン、プロラクチン、コルチコトリピン、甲状腺刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン、絨毛性ゴナドトロピン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ウシソマトトロピン、ブタソマトロピン、オキシトシン、バソプレシン、プロラクチン、ソマトスタチン、リプレシン、パンクレオザイミン、黄体形成ホルモン、LHRH、インターフェロン、インターロイキン、成長ホルモン、例えばヒト成長ホルモン、ウシ成長ホルモンおよびブタ成長ホルモン、生殖阻害剤(fertility inhibitors)、例えばプロスタグランジン、生殖促進剤、増殖因子、およびヒト膵臓ホルモン放出因子を含むがこれらに限定されない。

20

【0038】

本発明は、下部胃腸管ではあまり吸収されないが、上部胃腸管(すなわち、小腸)では吸収される原薬、または、他の方法で溶解させたよりも胃の保持時間が長いことにより多くの物質を剤形から溶解する難溶性の物質の送達に特に有用である。典型的には、抗ウイルス剤、抗真菌剤および抗生物質、例えば、スルホンアミド、キノロン、ペニシリン、セファロスポリン、アミノグリコシド、およびテトラサイクリンが、本発明に特に有用な代表的な物質群である。そのような抗生物質は、例えば、 β -ラクタム抗生物質、バンコマイシン、クリダマイシン、エリスロマイシン、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、リファンピン、シプロフロキサシン、アモキシシリン、クリンダマイシン、セフトリアキソン、セフォタキシム、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、セフォキシチン、ドキシサイクリン(doxycycline)、スペクチノマイシン、オフロキサシン、リファンピン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、アズトレオナム、イミペネム、メロペネム、ニトロフラントイン、アジスロマイシン、アトバコン、トリメトレキサート、ダブソン、プリマキン、トリメトレキサート、ケトコナゾール、フルコナゾール、アムホテリシンB、イトラコナゾール、トリフルリジン、フォスカーネット、ジドブジンアマンタジン、インターフェロン、スルホンアミド、例えば、スルフィソキサゾール、スルファジアジン、およびスルファサラジン、キノロンおよびフルオロキノロン、例えば、シノキサシン、フォルフロキサシン(forfloxacin)、ジプロフロキサシン、オフロキサシン、スバルフロキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン、ペフロキサシンおよびアミフロキサシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン、ネチルマイシン、カナマイシンおよびネオマイシンを含む。代表的抗ウイルス剤は、アシクロビル、ファムシクロビル、フォスカーネ

30

40

50

ット、ガンシクロビル、イドクスリジン、ソリブジン、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン、アマンタジン、インターフェロン、例えば、インターフェロン、リバビリン、リマンタジン、ヌクレオシドRT阻害剤、例えば、ラミブジンおよびアデフォビル、非ヌクレオシド阻害剤、例えば、ネブラピン、デラバイリジン、イビリド(iviride)、サキナビルおよびインジナビル、ヌクレオシドDNA阻害剤、例えば、ファムシクロビル、フィアルリジン、シドフォビルおよびロブカビル、アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、アフォビルセン、受容体デコイ、例えば、sICAM-1、カプシド結合剤、例えば、ピロダビルおよびノイラミニダーゼ阻害剤、例えば、GG167を含む。

【0039】

下部胃腸管よりも上部胃腸管において容易に吸収される原薬の具体例は、アシクロビル、ガンシクロビル、シメチジン、ラニチジン、カプトプリル、メチルドパ、セレジリンなどがある。水への溶解性が乏しい活性薬剤の具体例は、ジフェニドール、メクリジン塩酸塩、マレイン酸プロクロペラジン、フェノキシベンズアミン、マレイン酸トリエチルペラジン、アニシドン、四硝酸ジフェナジオンエリスリチル、ジゴキシン、イソフィルロフェート、アセタゾラミド、メタゾラミド、ベンドロフルメチアジド、クロルプロパミド、トラザミド、酢酸クロルマジオン、フェナグリコドール、アロプリノール、アルミヌリアスピリン、メトトレキサート、アセチルスルフィソキサゾール、エリスロマイシン、プロゲスチン、エストロゲニック、プロゲステロン性コルチコステロイド、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチコステロン、酢酸コルチゾン、トラムシノロン、メチルテストロン、17-ベータ-エストラジオール、エチニルエストラジオール、プラゾシン塩酸塩、エチニルエストラジオール3-メチルエーテル、プレドニゾロン、17-アルファ-ヒドロキシプロゲステロンアセテート、19-ノルプロゲステロン、ノルゲストレル、ノルエチンドロン、プロゲステロン、ノルゲステロン、ノルエチルノドレル(norethlynodrel)などがある。

【0040】

引き延ばされた時間における、胃における本発明の剤形の保持は、胃酸性および消化器障害、例えば、十二指腸潰瘍、消化性潰瘍および慢性胃炎の局所的処置に特に有用である。そのような使用のための代表的原薬は、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、ピフェンチジン、ニフェンチジン、ロキサチジン、ゾレンチン、オメプラゾール、ランソプラゾール制酸剤、例えば、炭酸マグネシウム、炭酸アルミニウム、アルミニウムヒドロキシド、マグネシウムオキシド、スクラルフェート、カルベノロキサロン、ミソプロストール、ピレンゼピン、テレンゼピン、ビスマス塩類、およびヘリコバクターピロリの処置に有用な活性薬剤、例えば、メトロニダゾール、チミダゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン、ドキシサイクリン、ミノサイクリンおよびテトラサイクリンを含む。

本発明は、特にヘリコバクターピロリに対する原薬、例えば、ミノサイクリンにより例示される抗生物質の投与に有用であり、それはヘリコバクターピロリ菌が存在するところである、胃の内壁と胃保護粘膜の間に浸透でき、ヘリコバクターピロリ菌を完全にまたは処置集団における処置後の再発が最少である程度に根絶する結果をもたらす。本発明により、胃における活性薬剤の存在時間が増加することにより、該菌における活性薬剤の送達時間が増加する。本発明により提供された増加した効率性および処置の有効性により、単一の活性薬剤、好ましくはミノサイクリンを有する剤形で、多くの対象における胃障害の処置が可能となる。従って、ヘリコバクターピロリ菌の除去のための複雑な処置レジメン、例えば、PPIを2種の抗生物質と組み合わせるような3剤レジメンを用いる必要性を避けられる。

【0041】

効果、安全性、経済性、簡便性および/または効率性のため、本発明の剤形において単一原薬を用いることが望ましいが、本発明の剤形には、1種以上の原薬が組み込まれうると理解される。

原薬は、種々の形態であり得、非荷電分子、分子複合体の成分、または非炎症性の薬理

10

20

30

40

50

学的に許容される塩である。また、体内pH、酵素等により容易に加水分解される薬剤の単純な誘導体(例えば、エーテル、エステル、アミド等)も用いられる。それらの薬学的に許容される純粋な異性体も用いられうる。

原薬の粒子の大きさは、好ましくは、50ミクロン、より好ましくは10ミクロン、さらにより具体的には、1ミクロンより小さいことである。望ましい粒子の大きさを得るための原薬の調製は、当業者の知識の範囲内であり、当業者に知られた範囲のミクロンまたはサブミクロン粒子の大きさを提供するあらゆる知られた技術を用いて達成される。

【0042】

原薬に加え、原薬含有コーティングは、原薬の放出プロファイルに影響する賦形剤を含んでもよい。賦形剤は、即時放出、持続放出、または即時および持続放出の混合を提供する。

本発明において用語「即時放出」は、その分野に認識されている意味を有する。コーティングは、例えば米国薬局方において提示されているように即時放出固体経口剤形として、崩壊および/または溶解の必要性に合うのであれば、即時放出で作用すると考えられる。

即時放出コーティングの溶解特性は、好ましくはパドル法装置番号2.USP 26/NF 21 (「71 1 溶解」)記載の公定試験方法および装置を用いて、好ましくは、約75%が、60分間以内に、緩衝溶液において、37 °Cの温度で、パドル速度50rpmで溶解し、その試験方法は溶解要求に合致していることを調査者がわかり、およびこの文献は、参照として組み込まれる。

【0043】

コーティングに関連し、用語「持続放出」は、慣用の即時放出コーティングを用いてはできなかった治療対象を達成する、ある時間以内または特定の位置において原薬を放出するようなコーティングを意味する。より具体的には、これは、該物質の放出が、血漿レベルが一定期間治療の範囲内でかつ毒性レベルより低く維持されるようなものであることを意味する。

追加の賦形剤は、即時放出および/または持続放出コーティングにおいて全体特性、例えば機械的安定性などを促進するために用いられる。これらの賦形剤は、典型的には、柔軟性を改善するための可塑剤、希釈剤または増量剤、結合剤または接着剤；崩壊剤(disintegrants)または崩壊剤(disintegrating agents)、抗接着剤、流動促進剤または滑剤および種々の他のアジュバント、例えば着色剤および香味剤を含む。

【0044】

適切な可塑剤は、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(例えば、PEG400または900)、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、クエン酸エステル、およびフタル酸エステルを含む。

適切な希釈剤は、薬学的に許容される不活性増量剤、例えば、微結晶セルロース、ラクトース、二塩基性リン酸カルシウム、単糖、および/または前述の混合物の混合物を含む。希釈剤の例は、微結晶セルロース、例えばAvicel PH 12、Avicel PH 101およびAvicel PH102；ラクトース、例えば、ラクトース一水和物、ラクトース無水物およびPharmatose DCL 21；二塩基性リン酸カルシウム、例えばEmcompress；マンニトール；デンプン；ソルビトール；フルクトース；スクロース；およびグルコースを含む。希釈剤は、好ましくは原薬-含有コーティングの0.1重量%~90重量%の用量で、より具体的には50重量%の用量で含む。

【0045】

適切な滑剤または流動促進剤または粘着防止剤は、例えば、ヒュームドシリカまたはコロイド珪素ジオキシド、例えば、Aerosil 200またはCab O Sil、タルク、ベントナイト、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコールおよびラウリル硫酸ナトリウムを含む。滑剤は好ましくは原薬-含有コーティングの0.5~10重量%、特に1重量%で用いられる。

適切な結合剤は、ポリエチレングリコール、例えばPEG 6000；セトステアリルアルコール

10

20

30

40

50

ル；セチルアルコール；ポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ステアリン酸ポリオキシエチレン；ポロキサマー；蠟、アルギン酸およびそれらの塩類；HPC；HPMC；メチルセルロース；マルトデキストリンおよびデキストリン；ポビドン；増粘剤；デンプンおよび加工デンプン類を含む。結合剤は、好ましくは、原薬-含有コーティングの2～10重量%、より具体的には5重量%で用いられる。

適切な崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウム、例えば、Explotab(RTM)、クロスポビドン、例えばKollidon CL、ポリプラスドンXL、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、例えば、AcDiSolおよびデンプンを含む。崩壊剤は、好ましくは、原薬-含有コーティングの2～10重量%、より具体的には5重量%で用いられる。

10

【0046】

除放射性放出が必要であるならば、コーティングは、上述のあらゆる成分またはアジュバントを述べた用量で含んでいてもよい。

用語「放出速度制御剤」は、慣例の即時放出製剤では可能でなかった治療効果を得るため、期間または位置の観点で、成分の放出速度を制御するあらゆる薬剤を含み、それには、親水性ポリマー、疎水性ポリマーまたはそれらの混合物、またはそれらのコポリマー、またはこれらのポリマーおよびコポリマーの混合物を含む。

【0047】

本発明において用いられる放出速度制御剤の例は、ヒドロキシアルキルセルロース、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース；ポリ(エチレン)オキシド；アルキルセルロース、例えばエチルセルロースおよびメチルセルロース；カルボキシメチルセルロース；親水性セルロース誘導体；ポリエチレングリコール；セルロースアセテート；セルロースアセテートブチレート；セルロースアセテートフタレート；セルロースアセテートトリメリテート；ポリビニルアセテートフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート；ポリ(アルキルメタクリレート)；およびポリ(ビニルアセテート)を含む。他の適切な疎水性ポリマーは、アクリル酸またはメタクリル酸エステルから得られるポリマーまたはコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸エステルのコポリマー、ゼイン、蠟、セラックおよび水素化植物油を含む。

20

30

放出速度制御剤は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ポリ(エチレンオキシド)、エチルセルロースまたはそれらの組合せであり、好ましくは原薬-含有コーティングの10～90重量%で用いられる。

本発明において用いられるためのHPMCの好ましい型は、Methocel(Dow Chemical Co.)の商標で販売されているものである。適切なMethocelsは、Kグレード、例えばMethocel K15M、Methocel K100M、Methocel K100LVおよびMethocel K4Mを含む。他の適切なMethocelsは、E、FおよびJグレードを含む。

【0048】

HPCとしては、商標Klucel(Hercules、Inc.)として販売されているものまたは等価物であり得る。適切なKlucelsは、Klucel LF、Klucel JF、Klucel GF、Klucel MFおよびKlucel HFを含む。

40

ポリ(エチレンオキシド)としては、商標Sentry Polyox(Union Carbide Corp.)または等価体として販売されているものが挙げられる。適切なPolyoxsは、Polyox WSRグレード、例えば、Polyox WSR Coagulant、Polyox WSR-301、Polyox WSR-303、Polyox WSR N-12K、Polyox WSR N-60K、Polyox WSR-1105、Polyox WSR-205およびPolyox WSR N-3000を含む。

本発明の使用のためのエチルセルロースは、商標Ethocel(Dow Chemical Co.)または等価体、例えばSurelease (Colorcon)で販売されているものが挙げられる。

【0049】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースグレードは、好ましくは、約5～100,000cps、好ましくは4,000～100,000cpsの粘度を有する(20 において2重量%溶液で)。特に、適切な

50

のは、Methocel K型またはその等価体である。本発明のヒドロキシプロピルセルロースは、好ましくは、分子量約80,000~1,150,000、より好ましくは80,000~600,000である。

ポリエチレンオキシドグレードは、好ましくは平均分子量約100,000~7,000,000、より好ましくは900,000~7,000,000である。特に適切なものはPolyox WSR Coagulantであり、これは分子量5,000,000を有する。本発明のエチルセルロースグレードは、好ましくは、約3~110cps、より好ましくは7~100cpsの粘度を有する。

原薬-含有コーティングは、剤形の外部表面に直接適用されうる。しかし、本発明においては、原薬-含有コーティングを適用する前に、プレコーティングを施してもよい。プレコーティングは、剤形の物理的安定性を増加させるために適用される。カプセル形態の剤形の場合、プレコーティングは、カプセルに強度を与え、密封し、充填空間からの成分の漏出を妨げ、またはカプセルを胃の内容物から保護するために加えられる。

【0050】

プレコーティングは、腸溶性コーティングであってもよい。腸溶性コーティングは、胃液に抵抗性であり、原薬の放出の間、剤形の完全性を保つ。

腸溶性コーティングは、当該分野で知られている。腸溶性コーティングは、pHが5より大きい水性媒体には溶解するが、pHが約5以下の水性媒体には溶解しないフィルム形成ポリマーを含む。腸溶性ポリマーの例には、セルロース誘導体、アクリル性コポリマー、マレインコポリマー、ポリビニル誘導体、セラックなどを含む。

特定のセルロース誘導体の例には、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートマリエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレートなどを含む。その中では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびカルボキシメチルエチルセルロースが、好ましい。さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートが好ましい。

【0051】

アクリルコポリマーの特定の例は、例えば、スチレン-アクリル酸コポリマー、メチルアクリレート-アクリル酸コポリマー、メチルアクリレート-メタクリル酸コポリマー、ブチルアクリレート-スチレン-アクリル酸コポリマー、メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー、例えば、オイドラギットL100、オイドラギットSまたはオイドラギットS100(それぞれ商品名であり、Roehm Pharma, Germanyから市販で入手できる)、メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー、例えば、オイドラギットL100-55(商品名、Roehm Pharma, Germanyから市販で入手できる)、メチルアクリレート-メタクリル酸-オクチルアクリレートコポリマーなどがある。その中では、メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマーが好ましい。

マレインコポリマーの特定の例は、例えば、ビニルアセテート-マレイン酸無水物コポリマー、スチレン-マレイン酸無水物コポリマー、スチレン-マレイン酸モノエステルコポリマー、ビニルメチルエーテル-マレイン酸無水物コポリマー、エチレン-マレイン酸無水物コポリマー、ビニルブチルエーテル-マレイン酸無水物コポリマー、アクリロニトリル-メチルアクリレート-マレイン酸無水物コポリマー、ブチルアクリレート-スチレン-マレイン酸無水物コポリマーなどがある。

【0052】

ポリビニル誘導体の特定の例は、例えば、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレートなどがある。

プレコーティングは、追加として、原薬-含有コーティングと関連したいかなる賦形剤またはアジュバントを、いかなる用量で含有してもよい。

剤形がカプセルとして提供されるとき、腸溶性または部分的にまたは完全に不溶性のブ

10

20

30

40

50

レコーティングを使用する代わりに、カプセル自体が腸溶性または部分的または完全に不溶性の特性を与えられうる。換言すると、カプセルそれ自体が不浸透性、実質的に不溶性または胃腸管分泌に抵抗性を有することになる。腸溶性または不溶性の特性を有するカプセルは、当該分野に知られている。カプセル、例えば、ゼラチンカプセルは、ゼラチンのアミノ酸鎖を架橋することにより、カプセル壁の溶解性を減ずるためのホルムアルデヒドまたはグルタルアルデヒドで処置することにより、不溶性特性を形成できる。あるいは、カプセル壁素材が、完全にまたは部分的に腸溶性特性を有する素材で形成されていることである。腸溶性カプセルの調製においては、上述した腸溶性コーティングの調製に有用ないかなるカプセル形成材または腸溶性材をも用いることができる。

【0053】

本発明において腸溶性特性が用いられる場合、それらは、前述のプレコーティングとともにまたはなしで用いられうる。

原薬-含有コーティングは、トップコーティングでオーバーコーティングしうる。トップコーティングは、美的効果を達成するため(例えば、魅力的な色または心地よい味)または情報効果、例えば、コーティングは患者が正しい医薬を特定するための視覚的な指示として働く。また、トップコーティングは、用量に関連した情報を上書きするため、または、機能的な効果、例えば嚥下の容易性のための滑らかなコーティングのような取り扱い効果を発揮しうるか、または安定化効果、例えば保存における湿度または光に対するバリアとなりうる。

コーティング層の重量は、剤形の総重量に基づき約3%～約95%でありうる。

【0054】

本発明の更なる局面において、上述の剤形の調製を促進するため、上述の剤形の製造方法を提供する。

コーティングは、薬学的技術においてコーティングに慣用されている技術により適用される。

本発明の特定の態様としては、本発明の剤形は、フィルムコーティング技術を用いてコーティングされうる。フィルムコーティング技術は、電気メッキ、パンコーティングまたは流動床乾燥コーティングを含む。側方通気型のコーティング用平皿におけるフィルムコーティングが、本発明の好ましいコーティング方法である。

フィルムコーティングは、有機-溶媒に基づいたまたは水に基づいた溶液からの剤形への薄いフィルムの堆積である。フィルムコーティングは、上述したポリマーおよび他の賦形剤またはアジュバントの溶液または懸濁液でありうる。コーティング分散体の調製に用いられる溶媒は、フィルムコーティング薬学的剤形において知られるいかなるものであってもよく、水、エタノール、メタノール、プロパン-2-オール、アセトン、酢酸エチル、酢酸、グリコール、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、トルエン、塩化メチレン、ベンゼン、エトキシ酢酸エチル、エチレングリコールモノアセテート、エチルラクテート、モノ酢酸エチル、メチルエチルケトンおよびそれらの組合せを含む。上述した溶媒の中では、用いる溶媒は、それぞれのコーティング層の特性に応じて選択でき、適切にそれらを混合して用いることができる。

【0055】

フィルムコーティングは、特にコーティングカプセルに適切である。

フィルムコーティング製剤の主成分は、ポリマー、可塑剤、着色剤、および溶媒を含むがこれに限定されない。理想的には、ポリマーは、広い範囲の溶媒系に可溶性であり、良好な機械的安定性でコーティングを生成する。適切なポリマーは、セルロースエーテル、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびアクリル体、例えば、メタクリレートまたはメチルメタクリレートコポリマーを含むがこれに限定されない。ある態様においては、コーティング溶液に用いられるポリマーは、カルボキシメチルセルロースナトリウムである。ある態様においては、コーティング溶液において用いられるポリマーはアルギン酸ナトリウムである。ある態様においては、コーティング溶液において用いられる

10

20

30

40

50

ポリマーは、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびアルギン酸ナトリウムの混合物である。

【0056】

加えて、上述した必要な特性に応じて、いかなるコーティング層においても、いかなる賦形剤またはアジュバントもが用いられうる。

適切なコーティング工程には、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、Lippincott Williams & Wilkins、21st ed.(2005) (「Remington's」)に記載されたコーティングパンおよび流動床装置を含む。ある態様としては、コーティング溶液がスプレーコーティング技術を用いてカプセルに適用される。Remington'sに記載されているように、フィルムコーティングに、非空気または空気スプレーコーティング技術を用いることができる。スプレーコーティング技術を用いることにより、カプセル表面に配置するコーティング溶液の細かい霧状液滴が可能となる。これらの技術は、カプセルが互いに接着することなく、カプセルの均一な被覆を保証するので市販製品に理想的である。

ある態様においては、側方通気型のコーティング用平皿は、スプレーコーティング技術により、コーティング溶液の適用に用いられる。適切な側方通気型のコーティング用平皿は、the Accela-Cota (Thomas Engineering、Hoffman Estates、Ill.)、the Fast Coater (O'Hara Manufacturing Ltd.、Toronto Canada)、the Hi-Coater (Vector Corp.、Marion、Iowa)、the Driacoater (Driam Metallprodukt、GmbH、Eriskirch、Germany)、および the Pro Coater (Glatt Air Techniques、Ramsey、N.J.)を含む。

【0057】

本発明の剤形がカプセルの形態である場合、密封する前に、カプセルは重量剤、追加の充填剤、特に上述したその他の中空カプセルを加えてもよく、続いて、上述のコーティングがなされる。

充填は、薬学的用途のための充填カプセルとして当業者に知られた手段で行われる。例えば、カプセルは、空のカプセルに重量剤、内部カプセルまたは他の充填されるべき物質を加えるためのドーサター(dosator)を装着した、間欠的または連続的なカプセル充填機を用いて充填される。カプセル充填装置の例は、ボローニャのIMA社のthe Zanazi 40およびボローニャのMG2社のMGモデルFuturaレベル02がある。本発明の剤形のカプセル中カプセル形態は、手動機械Zuma150型または300型およびParke-Davis/Capsugel型を用いて実現できる。

【0058】

カプセル形態における本発明の剤形は、充填の後に密封してもよいし、所望によりカプセルの本体の周りに供給できる密封手段を用いてコーティングの前に行ってもよい。

密封手段に用いられる密封剤は、本体およびキャップを滑らかにするカプセル表面を作ることのできる物質である。密封剤の例は、例えば、水-可溶性ポリマー、水-不溶性ポリマー、低pH-可溶性ポリマー、腸溶性ポリマー、サッカライド、低分子量電解質などがある。

密封剤として用いる水-可溶性ポリマーとしては、中間層として用いられる水溶性ポリマーが用いられる。水-可溶性ポリマーの例としては、例えば、水-可溶性多糖エーテル、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース；水-可溶性ポリビニル誘導体、例えば、ポリビニルピロリドンまたはポリビニルアルコール；多糖、例えば、プルラン；ポリエチレングリコール；などがある。

【0059】

密封剤として用いられる水-不溶性ポリマーの例は、例えば、水-不溶性アクリル性コポリマー、例えばエチルアクリレート-メチルメタクリレートトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートクロライドコポリマー、例えば、オイドラギットRSまたはオイドラギットRL(それぞれ商品名であり、Roehm Pharma、Germanyから市販で入手できる)、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、例えば、オイドラギットNE(商品名、Roehm Pharma、Germanyから市販で入手できる)など；水-不溶性セルロース誘導体、例えば、エチルセルロースまたはセルロースアセテート；水-不溶性ポリビニル誘導体、例えば、

ポリビニルアセテートまたはポリビニルクロライド；およびそれらの混合物がある。

密封剤として単糖および低分子量電解質を用いる場合、中間層として用いることのできるサッカライドおよび低分子量電解質が存在してもよい。サッカライドの例は、例えば、モノサッカライド、例えば、グルコース、ジサッカライド、例えば、スクロースなどがあり、および低分子量電解質は、例えば、無機塩類、例えば塩化ナトリウムなどがある。

上述の密封剤は、単独でまたはそれらの混合物として用いることができる。

【0060】

さらに好ましい態様としては、本発明の剤形は、細い吸収窓を有する薬物による薬物治療に応答する病態の処置に有利に用いられる。これらの病態は、以下の非網羅的で非限定的な一覧により例示される：CNS障害、例えばパーキンソン疾患、アルツハイマー病、神経障害性疼痛、癲癇、鬱病、不眠症、精神障害およびその他；感染症、例えば、ヘルペス感染、肝炎感染およびAIDSを含むウイルス感染；代謝性疾患、例えば糖尿病、脂質異常症およびその他；生殖障害を含む内分泌機能障害；心血管障害、例えば高血圧およびCHF、凝血障害およびその他；腎臓障害、例えば腎不全、腎盂腎炎およびその他；筋骨格系障害、例えば、骨粗鬆症、重症筋無力症およびその他；肺障害、例えば、肺動脈高血圧、喘息、COPDおよびその他；良性および悪性癌、自己免疫疾患；および本発明の系統に適した薬物の投与が患者の病理的状态の処置に有利な他の適応症がある。

[本発明1001]

一端が他端より重いように加重された、2つの対面する末端を有する概ね円筒形状を有し、胃液中で浮遊性である、細長い剤形。

[本発明1002]

水性液体に置くと、相対的に重い端が液体内で概ね下向きに、相対的に軽い端が概ね上向きに液の表面から外に出て、液体に浮かぶように水性液体で自己配向性である剤形である、本発明1001の剤形。

[本発明1003]

最長の長さが少なくとも12mmの長さを有する、本発明1001または本発明1002の剤形。

[本発明1004]

中空カプセルの形態である、本発明1001～1003のいずれかの剤形。

[本発明1005]

中空カプセルが充填容積を含み、その中に、該充填容積の一端に維持される重量剤を含み、該重量剤が維持されている端を他端より重くする、本発明1004の剤形。

[本発明1006]

重量剤が錠剤の形態である本発明1005の剤形。

[本発明1007]

重量剤が硫酸バリウム、二塩基性リン酸カルシウム、酸化鉄、鉄、二酸化チタン、高密度炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムからなる群から選択される成分を含む、本発明1005または本発明1006の剤形。

[本発明1008]

中空カプセルよりも小さい第二のカプセルが中空カプセルの充填容積に配置され、第二のカプセルの寸法が、重量剤を入れ、それを中空カプセルの一端に保つ空間を中空カプセルの充填容積に残す、本発明1005ないし1007のいずれかの剤形。

[本発明1009]

重量剤の周りに形成された蠟状物質の詰め物による手段により重量剤が中空カプセルの一端に保持される、本発明1005ないし1007のいずれかの剤形。

[本発明1010]

蠟状物質が、それが固化したときに重量剤を中空カプセルの一端に保持するように重量剤の周りに注ぐことができる低融点を有する物質である、本発明1009の剤形。

[本発明1011]

蠟状物質がマクロゴールまたは天然もしくは半合成脂質蠟である、本発明1009または本発明1010の剤形。

10

20

30

40

50

[本発明1012]

蠟が37より高い融点を有する親油性低HLB蠟である、本発明1009ないし本発明1011のいずれかの剤形。

[本発明1013]

剤形が原薬を含むコーティング物質でコーティングされている、本発明1001～1012のいずれかの剤形。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1】本発明の剤形(1)の概略図を表す。剤形(1)は、カプセル(2)の外側表面に適用される、中間コーティング(3)を含有する、例えばサイズ#00である、外側カプセル(2)、および、中間コーティング(3)に適用される、原薬を含有する外側コーティング(4)を含む。外側カプセル(2)の空間に位置するのは、カプセル(2)の充填空間の一方に存在する、重量剤(5)である。カプセル(2)の充填空間の残りを実質的に占めるのは、例えばサイズ#2の内部カプセル(6)である。この内部カプセル(6)の手段により、重量剤(5)は剤形の一方の端に保たれる。

【図2】内部カプセル(6)およびカプセル(2)の充填空間の一方において重量剤を保持する重量剤(5)を完全に包む、そこにある蠟状物質の詰め物(7)を省いた、図1の剤形と実質的に同一の本発明の剤形の概略図を示す。

【図3】胃における図1の剤形の概略図を示す。剤形(1)は、胃の内容物の表面(9)に対して実質的にカプセルの長軸が垂直であるような方法で胃の内容物(8)の中で浮遊している様子を示す。剤形は、内部カプセル(6)の手段により、外部カプセル(2)の一方の端に重量剤(5)が存在するためにこのような方法で整列する。胃内容物が排出されても、剤形は、実質的に垂直に整列し、幽門(10)から通過することを妨げる。

【図4】実施例1の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図5】実施例3の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図6】実施例5の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図7】実施例7の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図8】実施例9の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図9】実施例11の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図10】実施例13の剤形の溶解プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0062】

以下に本発明を説明するための一連の実施例を述べる。

【実施例】

【0063】

実施例1：

直径5.75mmを有する硫酸バリウム100mg錠剤を、まず硫酸バリウムをProsolv(シリカ状微結晶セルロース)と混合し、続いてステアリン酸マグネシウムを加えることにより調製する。最後に混合物を5.75mm直径押し機を用いて打錠する。

続いて、1個のカプセルにつき1個の硫酸バリウム錠剤を、サイズ1ゼラチンカプセルに入れ、サイズ1ゼラチンカプセルを閉じる前にサイズ3ゼラチンカプセルを加える。続いてサイズ1カプセルを、60で、ゼラチンの水溶液(20 & W/W)を用いてQuali-密封装置で密封する(約5mgのゼラチン乾燥物質を適用する)。

側方通気型パンコーターで、オイドラギットRS30D、クエン酸トリエチル(TEC)およびタルクを含有する水溶液の第1層が充填サイズ1カプセルに適用する。カプセルに適用される乾燥物質は、オイドラギットR30D16.8mg、TEC3.3mgおよびタルク8.4mgである。この層により、カプセルは24時間まで水密性となる。

続いて第2層を、サイズ1カプセルにつきロピニロールHCl 75mgを得るのに十分な、ロピニロール塩酸塩の水溶液をスプレーすることにより適用する。

【0064】

ロピニロールHClの水溶液の組成は、以下のとおりである：

オイドラギットRS30D(懸濁液として)	23.91%
オイドラギットRL30D(懸濁液として)	5.98%
TEC	1.79%
タルク	4.48%
ロピニロールHCl	8.54%
純水	QS100%

【0065】

実施例2：

実施例1のカプセルを、USP溶解装置2において100rpmで、酢酸塩緩衝液900ml (pH4.5) において試験する。

10

溶解プロファイルを図4に示す。

実施例1の剤形は、24時間より長く浮遊性である。

【0066】

実施例3：

実施例1のカプセルを、さらに重量22.5mgのポリマー層でコーティングする。

実施例1のカプセルにスプレーされる溶液は、以下の組成を有する：

オイドラギットRS30D(懸濁液として)	31.38%
オイドラギットRL30D(懸濁液として)	7.84%
TEC	2.35%
タルク	5.88%
純水	QS100%

20

【0067】

実施例4：

実施例3のカプセルを、USP溶解装置2において100rpmで、酢酸塩緩衝液900ml (pH4.5) において試験する。

溶解プロファイルを図5に示す。

実施例3のカプセルは24時間より長く浮遊性である。

【0068】

実施例5：

30

実施例1のカプセルを、さらに重量43mgのポリマー層でコーティングする。

実施例1のカプセルにスプレーされる溶液は、以下の組成を有する：

オイドラギットRS30D(懸濁液として)	31.38%
オイドラギットRL30D(懸濁液として)	7.84%
TEC	2.35%
タルク	5.88%
純水	QS100%

【0069】

実施例6：

実施例5のカプセルを、USP溶解装置2において100rpmで、酢酸塩緩衝液900 ml (pH 4.5) において試験する。

40

溶解プロファイルを図6に示す。

実施例5のカプセルは24時間より長く浮遊性である。

【0070】

実施例7

直径5.75mmを有する硫酸バリウム100mg錠剤を、上の実施例1に記載した方法で調製する。続いて、1つのカプセルにつき1つの硫酸バリウム錠剤を、サイズ1ゼラチンカプセルに入れる。サイズ1ゼラチンカプセルを閉じる前にサイズ3ゼラチンカプセルを加える。続いてサイズ1カプセルを、60 でゼラチンの水溶液(20 & W/W)を用いてQuali-密封装置で密封する(約5mgのゼラチン乾燥物質を適用する)。

50

側方通気型パンコーターで、オイドラギットRS30D、クエン酸トリエチル(TEC)およびタルクを含有する水溶液の第1層を充填サイズ1カプセルに適用する。カプセルに適用される乾燥物質は、オイドラギットR30D16.8mg、TEC3.3mgおよびタルク8.4mgである。この層により、カプセルは24時間まで水密性となる。

続いて第2相を、サイズ1カプセルにつきフェノフィブラート145mgを得るのに十分な、フェノフィブラートの水溶液をスプレーすることにより適用する。

フェノフィブラートの水溶液の組成は、以下のとおりである：

オイドラギットRS30D(懸濁液として)	23.91%
オイドラギットRL30D(懸濁液として)	5.98%
TEC	1.79%
タルク	4.48%
Vit E TPGS	0.9%
フェノフィブラート	16.8%
純水	QS100%

10

【0071】

実施例8

実施例7のカプセルを、USP溶解装置2において100rpmで、1%SLS溶液900ml (pH4.5)において試験する。

溶解プロファイルを図7に示す。

実施例7のカプセルは、24時間より長く浮遊性である。

20

【0072】

実施例9

直径5.75mmを有する硫酸バリウム100mg錠剤を、上の実施例1に実質的に記載した方法で調製する。続いて、1つのカプセルにつき1つの硫酸バリウム錠剤を、サイズ1ゼラチンカプセルに入れ、サイズ1ゼラチンカプセルを閉じる前に、冷やす前に、溶解水素化ヒマシ油を硫酸バリウム錠剤に注ぐ。

続いてサイズ1カプセルを、60 でゼラチンの水溶液(20 & W/W)を用いてQuali-密封装置で密封する(約5mgのゼラチン乾燥物質を適用する)。

側方通気型パンコーターで、オイドラギットRS30D、クエン酸トリエチル(TEC)およびタルクを含有する水溶液の第1層を充填サイズ1カプセルに適用する。カプセルに適用される乾燥物質は、オイドラギットR30D16.8mg、TEC3.3mgおよびタルク8.4mgである。この層により、カプセルは24時間まで水密性となる。

30

続いて第2層を、サイズ1カプセルにつきロビニロールHCl75mgを得るのに十分な、ロビニロール塩酸塩の水溶液をスプレーすることにより適用する。

ロビニロールHClの水溶液の組成は、以下のとおりである：

オイドラギットRS30D(懸濁液として)	23.91%
オイドラギットRL30D(懸濁液として)	5.98%
TEC	1.79%
タルク	4.48%
ロビニロールHCl	8.54%
純水	QS100%

40

【0073】

実施例10：

実施例9のカプセルを、SP溶解装置2において100rpmで、酢酸塩緩衝液900ml (pH4.5)において試験する。

溶解プロファイルを図8に示す。

実施例8のカプセルは、24時間より長く浮遊性である。

【0074】

実施例11

実施例3のカプセルを、ロビニロールHCl 50mgを適用するため、さらにロビニロールHC

50

I 溶液でコーティングする。

ロピニロールHCl 溶液の製剤は以下のとおりである：

ロピニロールHCl	12%
オパドライII	12%
純水	QS100%

【 0 0 7 5 】

実施例12：

実施例11のカプセルを、USP溶解装置2において100rpmで、酢酸塩緩衝液900ml (pH4.5) において試験する。

溶解プロファイルを図9に示す。

実施例11のカプセルは、24時間より長く浮遊性である。

【 0 0 7 6 】

実施例13

(二重パルス放出カプセル)

実施例1の側方通気型パンコーターカプセルを、さらに水性/エタノール性溶液(85%アルコールV/V)で、ヒドロキシプロピル(25%)およびヒドロキシメチルプロピル(4%)セルロース分散体でコーティングする。その後、水性/エタノール性溶液(85%エタノールV/V)中のロピニロールHCl(15%)分散体を75mg重量のロピニロールHCl/カプセルが得られるまでスプレーする。

【 0 0 7 7 】

実施例14：

実施例13のカプセルを、USP溶解装置2において100rpmで、酢酸塩緩衝液900ml (pH4.5) において試験する。

実施例13のカプセルは、24時間より長く浮遊性である。

【 0 0 7 8 】

実施例15：

直径5.75mmを有する硫酸バリウム100mg錠剤を、まず硫酸バリウムをProsolv(シリカ状微結晶セルロース)と混合し、続いてステアリン酸マグネシウムを加えることにより調製する。最後に混合物を5.75mm直径押し機を用いて打錠する。

続いて、1つのカプセルにつき1つの硫酸バリウム錠剤を、サイズ1ゼラチンカプセルに入れ、サイズ1ゼラチンカプセルを閉じる前にサイズ3ゼラチンカプセルを加える。続いてサイズ1カプセルを、60 でゼラチンの水溶液(20 & W/W)を用いてQuali i-密封装置で密封する(約5mgのゼラチン乾燥物質を適用する)。

側方通気型パンコーターで、オイドラギットRS30D、クエン酸トリエチル(TEC)およびタルクを含有する水溶液の第1層を充填サイズ1カプセルに適用する。カプセルに適用される乾燥物質は、オイドラギットR30D16.8mg、TEC3.3mgおよびタルク8.4mgである。この層により、カプセルは24時間まで水密性となる。

続いて第2相を、サイズ1カプセルにつきイロペリドン24mgを得るのに十分な、ロピニロール塩酸塩の水溶液をスプレーすることにより適用する。

【 0 0 7 9 】

イロペリドンの水溶液の組成は、以下のとおりである：

オイドラギットRS30D(懸濁液として)	23.91%
オイドラギットRS30D(懸濁液として)	5.98%
TEC	1.79%
タルク	4.48%
フマル酸	6.32%
イロペリドン	6.32%
純水	QS100%

【 0 0 8 0 】

続いてカプセルを、61mgの重量を得るために、さらにポリマー層でコーティングする。

カプセルにスプレーされるポリマー溶液は以下の組成を有する：

オイドラギットRS30D(懸濁液として)	31.38%
オイドラギットRL30D(懸濁液として)	7.84%
TEC	2.35%
タルク	5.88%
純水	QS100%

【 0 0 8 1 】

実施例16：

実施例15のカプセルを、USP溶解装置2において100rpmで、クエン酸緩衝液900ml (pH4.5) において試験する。

溶解プロファイルを図11に示す。

実施例15の発明は、24時間より長い間、浮遊性である。

10

【 図 1 】

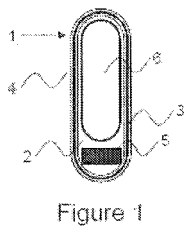


Figure 1

【 図 2 】

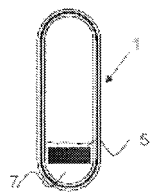


Figure 2

【 図 3 】

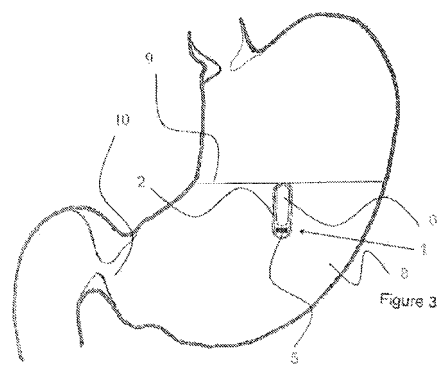
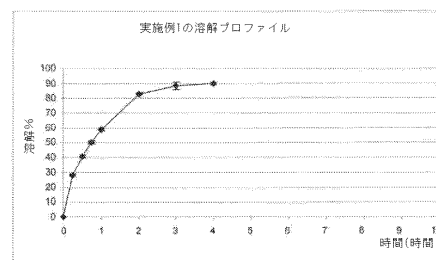
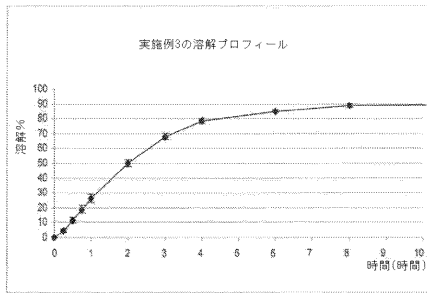


Figure 3

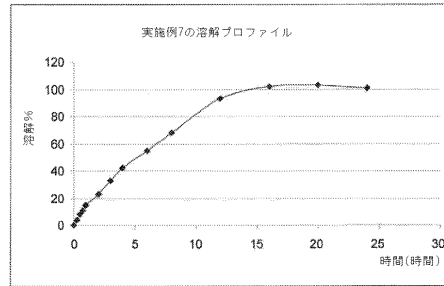
【 図 4 】



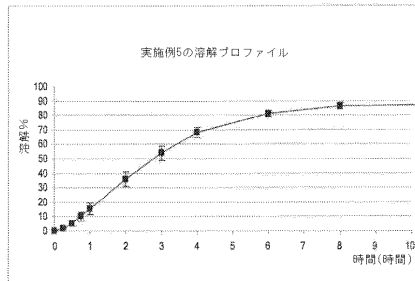
【図 5】



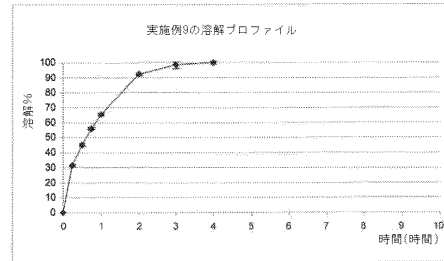
【図 7】



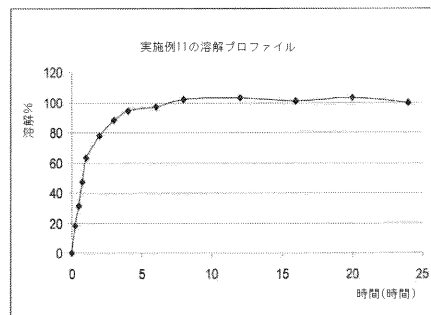
【図 6】



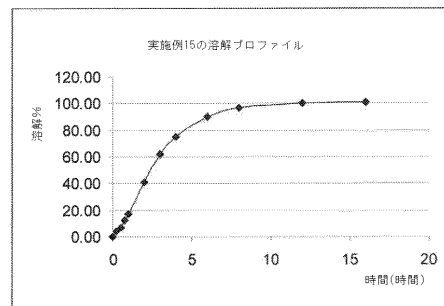
【図 8】



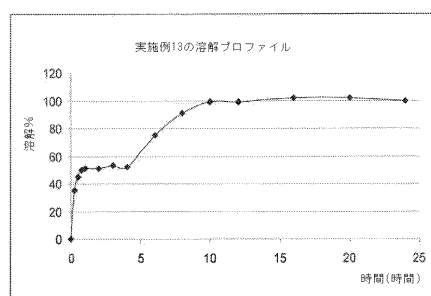
【図 9】



【図 1 1】



【図 1 0】



【手続補正書】

【提出日】平成28年9月15日(2016.9.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

中空カプセルの形態であり、かつ

重量剤を、二塩基性リン酸カルシウムを含む錠剤の形態で内部に含む充填容積を有し、
該重量剤が該充填容積の一端に維持される、
円筒形状の細長い剤形であって、
該剤形が原薬を含むコーティング物質でコーティングされている、細長い剤形。

【請求項 2】

コーティング物質が、剤形の外部表面に直接接している、請求項1に記載の剤形。

【請求項 3】

コーティング物質が、プレコーティング物質に直接接しており、該プレコーティング物質が剤形の外部表面に直接接している、請求項1に記載の剤形。

【請求項 4】

プレコーティング物質が、腸溶性コーティング物質である、請求項3に記載の剤形。

【請求項 5】

コーティング物質が、結合剤もしくは放出速度制御剤、またはこの両方をさらに含む、
請求項1～4のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 6】

結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）から選択される、請求項5に記載の剤形。

【請求項 7】

放出速度制御剤が、親水性ポリマー、疎水性ポリマーまたはそれらの混合物、またはそれらのコポリマー、またはこれらのポリマーおよびコポリマーの混合物の形態である、請求項5に記載の剤形。

【請求項 8】

放出速度制御剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリ(エチレンオキシド)、エチルセルロース、またはそれらの組合せから選択される、請求項7に記載の剤形。

【請求項 9】

放出速度制御剤が、ポリエチレングリコール、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、またはそれらの組合せから選択される、請求項7に記載の剤形。

【請求項 10】

原薬を含むコーティング物質でコーティングされる前に、合わされて密封された2つの半球から形成されている、請求項1～9のいずれか一項に記載の剤形。

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月16日(2016.9.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

【図 1】本発明の剤形(1)の概略図を表す。剤形(1)は、カプセル(2)の外側表面に適用さ

れる、中間コーティング(3)を含有する、例えばサイズ#00である、外側カプセル(2)、および、中間コーティング(3)に適用される、原薬を含有する外側コーティング(4)を含む。外側カプセル(2)の空間に位置するのは、カプセル(2)の充填空間の一方に存在する、重量剤(5)である。カプセル(2)の充填空間の残りを実質的に占めるのは、例えばサイズ#2の内部カプセル(6)である。この内部カプセル(6)の手段により、重量剤(5)は剤形の一方の端に保たれる。

【図2】内部カプセル(6)およびカプセル(2)の充填空間の一方において重量剤を保持する重量剤(5)を完全に包む、そこにある蠟状物質の詰め物(7)を省いた、図1の剤形と実質的に同一の本発明の剤形の概略図を示す。

【図3】胃における図1の剤形の概略図を示す。剤形(1)は、胃の内容物の表面(9)に対して実質的にカプセルの長軸が垂直であるような方法で胃の内容物(8)の中で浮遊している様子を示す。剤形は、内部カプセル(6)の手段により、外部カプセル(2)の一方の端に重量剤(5)が存在するためにこのような方法で整列する。胃内容物が排出されても、剤形は、実質的に垂直に整列し、幽門(10)から通過することを妨げる。

【図4】実施例1の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図5】実施例3の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図6】実施例5の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図7】実施例7の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図8】実施例9の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図9】実施例11の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図10】実施例13の剤形の溶解プロファイルを示す。

【図11】実施例15のカプセルの溶解プロファイルを示す。

フロントページの続き

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 バスカル・グルニエ
フランス、エフ - 6 8 5 1 0 カッペラン、リュ・デ・ヴィーニュ 5 番、ラ・クレ・デ・シャン

(72)発明者 アラン・ナミア
フランス、エフ - 6 8 8 7 0 バルテンハイム、リュ・デ・ブルーエ 1 0 番

(72)発明者 ギ・ヴェルニョー
フランス、エフ - 6 8 6 8 0 カン、リュ・デ・メルル 9 番

F ターム(参考) 4C076 AA60 AA62 AA63 AA67 BB01 CC01 DD09 DD24 DD25 DD26
DD28 DD29 DD41 DD47 EE23 EE31 EE42H FF31 FF68