

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-527508

(P2005-527508A)

(43) 公表日 平成17年9月15日(2005.9.15)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 9/14  
A61J 1/03  
A61J 3/06  
A61J 7/02  
A61K 9/30

F I

A61K 9/14  
A61J 3/06  
A61K 9/30  
A61K 47/10  
A61K 47/26

テーマコード (参考)

4C076

M

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-572549 (P2003-572549)  
(86) (22) 出願日 平成15年3月7日(2003.3.7)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年11月5日(2004.11.5)  
(86) 国際出願番号 PCT/GB2003/000969  
(87) 国際公開番号 W02003/074029  
(87) 国際公開日 平成15年9月12日(2003.9.12)  
(31) 優先権主張番号 60/362, 307  
(32) 優先日 平成14年3月7日(2002.3.7)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 60/366, 710  
(32) 優先日 平成14年3月22日(2002.3.22)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

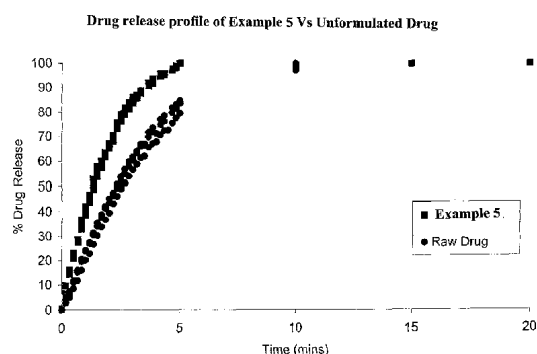
(71) 出願人 502357880  
ヴェクトゥラ リミテッド  
VECTURA LIMITED  
イギリス、ウィルトシャー エスエヌ14  
6エフエイチ、チッペンハム、プロスペ  
クト ウェスト 1  
University of Bath  
Campus, Calverton Do  
wn, Bath BA2 7AY, Uni  
ted Kingdom  
(74) 代理人 100065248  
弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口デリバリー用急速溶融多粒子製剤

(57) 【要約】

粒子が約10 μmより大きく約1 mmまでの平均直径を有する、活性剤および水溶性賦形剤を含む易流動性の多数の粒子を含む胃腸滞留用医薬製剤であって、該製剤は液体の同時投与を伴わなくても投与後1分以内に患者の口内で溶解または分散し得る。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

粒子が約 10  $\mu\text{m}$  より大きく約 1 mm までの平均直径を有する、活性剤および水溶性賦形剤を含む易流動性の多数の粒子を含む製剤であって、該製剤は液体の同時投与を伴わなくても投与後 1 分以内に患者の口内で溶解または分散し得る、胃腸滞留用医薬製剤。

## 【請求項 2】

粒子が約 10  $\mu\text{m}$  より大きく約 1 mm までの平均直径を有し、賦形剤がマイナスの溶解熱を有する、活性剤および水溶性賦形剤を含む易流動性の多数の粒子を含む、胃腸滞留用医薬製剤。

## 【請求項 3】

上記の粒子がそれぞれ活性剤および水溶性賦形剤の両方を含む、請求項 2 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 4】

粒子が、コアおよび多量の賦形剤を含むコーティングからなる、請求項 3 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 5】

多量の賦形剤を含むコーティング剤を用いて、活性剤の融点または分解温度より低い温度で、コア粒子をメルト・コーティングすることによって粒子が形成される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬製剤。

## 【請求項 6】

多量の活性剤が、コアまたはコア粒子中に含まれる、請求項 4 または 5 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 7】

コーティングまたはコーティング剤が、活性剤を実質的に含まない、請求項 6 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 8】

多量の活性剤が、コーティングまたはコーティング剤に含まれる、請求項 4、5 または 6 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 9】

コアまたはコア粒子が、活性剤を実質的に含まない、請求項 8 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 10】

コーティングまたはコーティング剤が、水溶性または親水性の結合剤をさらに含む、請求項 4 ~ 9 のいずれかに記載の医薬製剤。

## 【請求項 11】

活性剤の融点または分解温度より低い温度で、結合剤がコア粒子をメルトコーティングするのに十分に溶融または軟化する、請求項 10 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 12】

活性剤の融点または分解温度より低い温度で、賦形剤がコア粒子をメルトコーティングするのに十分に溶融または軟化する、請求項 1 ~ 11 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 13】

賦形剤の融点または分解温度より低い温度で、結合剤がコア粒子をメルトコーティングするのに十分に溶融または軟化する、請求項 11 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 14】

コーティングまたはコーティング剤が、実質的に完全にコアまたはコア粒子の表面を被覆している、請求項 4 ~ 13 のいずれかに記載の医薬製剤。

## 【請求項 15】

コアまたはコア粒子が、多量の水溶性賦形剤および / または任意に付加的な水溶性賦形剤を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の医薬製剤。

## 【請求項 16】

コアまたは各コア粒子が、上記の付加的な賦形剤および活性剤の顆粒、または活性剤で

10

20

30

40

50

コーティングされた付加的な賦形剤の粒子を含む、請求項 15 に記載の医薬製剤。

【請求項 17】

活性剤が、その融点またはその融点以上に、あるいはその相当な割合が分解を引き起こす温度以上に加熱されない方法によって形成される、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 18】

水溶性賦形剤の融点が、150 以下、120 以下または110 以下である、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 19】

水溶性賦形剤の融点が、少なくとも40 または50 である、請求項 18 に記載の医薬製剤。 10

【請求項 20】

結合剤の融点が、150 以下、120 以下または110 以下である、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 21】

結合剤の融点が、少なくとも40 または50 である、請求項 20 に記載の医薬製剤。

【請求項 22】

賦形剤の融点が結合剤の融点を超える、請求項 1 ~ 21 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 23】

水溶性賦形剤が、-7 KCal / Kg 以下の溶解熱を有する、請求項 1 ~ 22 のいずれかに記載の医薬製剤。 20

【請求項 24】

水溶性賦形剤の溶解熱が、-10、-15、-20、-25または-30 KCal / Kg 以下である、請求項 23 に記載の医薬製剤。

【請求項 25】

水溶性賦形剤の水に対する溶解度が、25 で少なくとも20、30または40重量%である、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 26】

水溶性賦形剤が、糖、糖アルコール、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリエチレンオキサイド、ゼラチン、部分加水分解ゼラチン、加水分解デキストラン、デキストリン、アルギネートまたはこれらのいずれかの混合物である、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の医薬製剤。 30

【請求項 27】

水溶性賦形剤が、糖アルコールまたは糖アルコール類の組合せである、請求項 26 に記載の医薬製剤。

【請求項 28】

糖アルコールまたは糖アルコール類が、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉サッカライド、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトールまたはこれらのいずれかの組合せである、請求項 27 に記載の医薬製剤。 40

【請求項 29】

結合剤が、ポリエチレングリコール (PEG) および / またはポリエチレンオキサイドを含む、請求項 1 ~ 28 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 30】

コアまたはコア粒子が、活性剤の溶出を調節または遅延させるための付加的な賦形剤を含む、請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 31】

コアまたはコア粒子が、活性剤を含む内部コアを被覆する、前記の付加的な賦形剤の層またはコーティングを含む、請求項 30 に記載の医薬製剤。

【請求項 32】

上記の付加的な賦形剤が、腸溶性または持続性溶出のコーティングを提供する、請求項 30 または 31 に記載の医薬製剤。

【請求項 33】

付加的な賦形剤が、セルロース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、ポリメタクリレート、シェラック、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースかなる群から選択される、請求項 32 に記載の医薬製剤。

【請求項 34】

上記の製剤が、液体を同時に投与しなくても、投与後 30 または 15 秒以内に患者の口内で溶解する、請求項 1 ~ 33 のいずれかに記載の医薬製剤。

10

【請求項 35】

粒子が、少なくとも約 50 %、60 % または 75 % の医薬を含む、請求項 1 ~ 34 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 36】

唾液誘発剤をさらに含む、請求項 1 ~ 35 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 37】

製剤が、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリジン、アカシアおよびそれらの組合せからなる群から選択される賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 36 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 38】

水溶性人工甘味料をさらに含む、請求項 1 ~ 37 のいずれかに記載の医薬製剤。

20

【請求項 39】

上記の水溶性人工甘味料が、サッカリンのナトリウム塩またはカルシウム塩のような可溶性のサッカリン塩、シクラメート塩、アセスルファム - K、遊離酸の形態にあるサッカリンおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 38 に記載の医薬製剤。

【請求項 40】

ジペプチドをベースとする甘味料をさらに含む、請求項 1 ~ 39 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 41】

ジペプチドをベースとする上記の甘味料が、L - アスパルチル L - フェニルアラニンメチルエステルである、請求項 40 に記載の医薬製剤。

30

【請求項 42】

上記の唾液誘発剤が、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、それらの酸無水物、それらの酸塩およびそれらの組合せかなる群から選択される、請求項 36 に記載の医薬製剤。

【請求項 43】

上記の唾液誘発剤が発泡剤である、請求項 36 に記載の医薬製剤。

【請求項 44】

上記の発泡剤が、可溶性の酸源と炭酸アルカリ金属塩または炭酸塩源の反応の結果である、請求項 43 に記載の医薬製剤。

40

【請求項 45】

製剤が、液体の同時投与を伴わなくても投与後 1 分以内に、患者の口内で溶解または分散し得る、請求項 2 または請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 46】

カプセル化されていない口腔直接投与用アレンジされた、請求項 1 ~ 45 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 47】

粒子が圧縮されていない、請求項 1 ~ 46 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 48】

多量の水溶性賦形剤、および任意に多量の結合剤を含むコーティング剤を用い、活性剤

50

の融点または分解温度より低い温度で、コア粒子をメルト・コーティングすることによって粒子を形成することを含む、請求項 1 ~ 47 のいずれかに記載の医薬製剤の製造方法。

【請求項 49】

製剤がカプセル化されていない形態で患者の口腔に直接投与される、ヒトまたは動物の患者の治療用医薬を製造するための、請求項 1 ~ 47 のいずれかに記載の医薬製剤、または請求項 48 に記載の方法によって製造される医薬製剤の使用。

【請求項 50】

請求項 1 ~ 47 のいずれかに記載の製剤、または請求項 48 に記載の方法によって製造される医薬製剤が、カプセル化されていない形態で患者の口腔内に直接投与される、ヒトまたは動物の患者の治療方法。

10

【請求項 51】

ハウジングおよび作動装置を含む投薬装置であって、この装置が、請求項 1 ~ 47 のいずれかに記載の医薬製剤、または請求項 48 に記載の方法によって製造される医薬製剤の、少なくとも 1 つの単位投与量を含み、上記装置が医薬の有効用量をヒトの患者の肺下部内に運搬し得ないように、上記医薬製剤の単位用量を作動により排出する医薬デリバリーシステム。

【請求項 52】

上記の少なくとも一つの単位用量がリザーバー中に含まれる、請求項 51 に記載の医薬デリバリーシステム。

【請求項 53】

上記のシステムの作動により、上記リザーバーからの単位用量を計量するための計量部分をさらに含む、請求項 51 に記載の医薬デリバリーシステム。

20

【請求項 54】

単位用量が上記作動前に個々に計量される、複数の単位用量を含む、請求項 51 に記載の医薬デリバリーシステム。

【請求項 55】

サッシュをさらに含み、各サッシュが上記の個々に計量される単位用量を含む、請求項 51 に記載の医薬デリバリーシステム。

【請求項 56】

上記のサッシュがストリップの形態で直線的に並べられた、請求項 55 に記載の医薬デリバリーシステム。

30

【請求項 57】

上記のストリップがロールの形態にある、請求項 56 に記載の医薬デリバリーシステム。

【請求項 58】

基板上のブリスターをさらに含み、それぞれのブリスターが個々に計量された単位用量を含み、これらのブリスターがシールでカバーされている、請求項 57 に記載の医薬デリバリーシステム。

【請求項 59】

ブリスターがストリップの形態に直線的に並べられている、請求項 58 に記載のシステム。

40

【請求項 60】

ストリップがロールの形態にある、請求項 59 に記載のシステム。

【請求項 61】

活性剤および水溶性賦形剤を含む、圧縮されていない易流動性の多数の粒子を含む製剤であって、該粒子が  $10\text{ }\mu\text{m}$  より大きく約  $1\text{ mm}$  までの平均直径を有し、該製剤が液体の同時投与を伴わなくても投与後 1 分以内に患者の口内で溶解する製剤を投与することを含む、胃腸滞留用活性剤で患者を治療する方法。

【請求項 62】

活性剤および水溶性賦形剤を含む、圧縮されていない易流動性の多数の粒子を含む医薬

50

製剤であって、該粒子が $10\mu\text{m}$ より大きく約 $1\text{mm}$ までの平均直径を有し、該製剤が液体の同時投与を伴わなくても投与後1分以内に患者の口内で溶解し、該医薬製剤を医薬デリバリー中に含み、該装置が医薬の有効用量をヒトの患者の肺下部内に運搬し得ないように、上記の医薬製剤の単位用量を作動により排出し、口腔への上記粒子の単位用量を投与する、胃腸滞留用活性剤で患者を治療する方法。

【請求項63】

活性剤および水溶性賦形剤を含む、圧縮されていない易流動性の多数の粒子を含む医薬製剤であって、該粒子が $10\mu\text{m}$ より大きく約 $1\text{mm}$ までの平均直径を有し、上記の製剤は液体の同時投与を伴わなくても投与後1分以内に患者の口内で溶解し、該医薬製剤を医薬デリバリー中に含み、該装置が医薬の有効用量をヒトの患者の肺下部内に運搬し得ないように、医薬製剤の単位用量を作動により排出する医薬製剤を製剤化することを含む、活性剤の胃腸滞留用医薬デリバリーシステムの製造方法。

10

【請求項64】

活製剤が抗生物質である、請求項51～63に記載のシステムまたは方法。

【請求項65】

上記の抗生物質がマクロライド抗生物質である、請求項64に記載のシステムまたは方法。

【請求項66】

上記のマクロライド抗生物質が、エリスロマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、キタサマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ロキタマイシン、オレアンドマイシン、ミオカマイシン、フルリスロマイシン、ロサラマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシンおよび医薬的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、請求項65に記載のシステムまたは方法。

20

【請求項67】

上記のマクロライド抗生物質が、エリスロマイシン、クラリスロマイシンおよび医薬的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、請求項65に記載のシステムまたは方法。

【請求項68】

マクロライド抗生物質および水溶性賦形剤を含む、圧縮されていない易流動性の多数の粒子を含み、該粒子が $10\mu\text{m}$ より大きく約 $1\text{mm}$ までの平均直径を有し、該製剤が液体の同時投与なしで投与後1分以内に患者の口内で溶解する胃腸滞留用医薬製剤の投与を含む、胃腸滞留用マクロライド抗生物質で患者を治療する方法。

30

【請求項69】

上記の製剤が、流体の同時投与なしで投与後30秒または15秒以内に患者の口内で溶解する、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

上記の粒子が、医薬を少なくとも50%、60%または75%含む、請求項68に記載の方法。

【請求項71】

マクロライド抗生物質および水溶性賦形剤を含む、圧縮されていない易流動性の多数の粒子を含み、該粒子が $10\mu\text{m}$ より大きく約 $1\text{mm}$ までの平均直径を有し、該製剤が液体の同時投与なしで投与後1分以内に患者の口内で溶解する、胃腸滞留用マクロライド抗生物質製剤。

40

【請求項72】

活性剤および水溶性賦形剤を含む、圧縮されていない易流動性の多数の粒子を含み、該粒子が $10\mu\text{m}$ より大きく約 $1\text{mm}$ までの平均直径を有し、該製剤が液体の同時投与なしで投与後1分以内に患者の口内で溶解し、該粒子が疎水性物質を5%未満含む、胃腸滞留用製剤。

【請求項73】

上記の粒子が、上記の水溶性賦形剤および活性剤を熔融造粒して均一な混合物を形成す

50

ることを含む方法によって製造される、請求項 7 2 に記載の製剤。

【請求項 7 4】

上記の粒子が、上記の水溶性賦形剤を上記の活性剤上にメルト - コーティングすることを含む方法によって製造される、請求項 7 2 に記載の製剤。

【請求項 7 5】

液体を使用しないで製造される、請求項 7 3 および 7 4 に記載の製剤。

【請求項 7 6】

水溶性賦形剤がキシリトールである、請求項 1 ~ 4 8 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 7 7】

活性剤がパラセタモールである、請求項 1 ~ 4 8 のいずれかに記載の医薬製剤。

10

【請求項 7 8】

活性剤の即時溶出および調節された溶出の両方を提供するように適用される、請求項 1 ~ 4 8 のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 7 9】

活性剤および水溶性賦形剤を含み、少なくとも一部の粒子が活性剤および少なくとも一つの遅延溶出性賦形剤を含む、易流動性の多数の粒子を含む、請求項 7 8 に記載の医薬製剤。

【請求項 8 0】

粒子の第一の部分が活性剤のコントロールされた溶出を提供するように少なくとも一つの遅延溶出性賦形剤を含み、粒子の第二の部分が活性剤の即時溶出を提供するようにいずれの遅延溶出性賦形剤も含まない、請求項 7 8 および 7 9 に記載の医薬製剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、経口使用のための急速溶融多粒子製剤を目的とする。多粒子は、作動により粉末の単位用量を投与する多用量デリバリー装置において使用されるか、または投与用にサッシュのような単位用量の容器中に包装され得る。

【背景技術】

【0002】

治療剤のデリバリーの最も顕著な形態は、錠剤およびカプセル剤のような固体投薬形態による経口によるものである。固体投薬形態の経口投与は、その他の投与の形態、例えば非経口投与より簡便であり、より受け入れられ易い。しかしながら、固体投薬形態の製造、調剤および投与は、問題および欠点を伴わないわけではない。

30

【0003】

固体投薬形態の製造に際しては、活性剤に加えて、物理的外観を改良し、錠剤化またはカプセル化に必要なバルクを提供し、安定性を改善し、圧縮性を改善し、または投与後の崩壊を助長するといった様々な理由で、製剤中にその他の材料を組み合わせることが必要である。しかしながら、これらの添加剤は、活性成分の放出、安定性および生物学的利用能に悪影響を及ぼすことが示されている。

【0004】

添加剤は、治療的効果を提供するために高用量を必要とする医薬、例えばビホスホネート医薬との特別な問題である。付加的な賦形剤の含有は、最終錠剤を極端に大きくして、もし適切に嚥下されなければ、投薬形態の物理的特徴により食道にダメージをもたらす得る。食道のダメージは、もし、錠剤の増大したサイズのために、錠剤が咽喉内に詰まったり、食道の通過時間が長くなったりすれば、医薬そのものによって引き起こされる毒性によっても、引き起こされ得る。

40

【0005】

さらに、ある医薬の錠剤化は、多くの関連する生産上の問題を有する。特に、多くの医薬、例えばパラセタモール（アセトアミノフェン）は圧縮性が乏しく、固形投薬形態に直接圧縮され得ない。

50

## 【 0 0 0 6 】

このため、そのような医薬は、錠剤化されるように、湿式造粒、または特別のグレードに製造されなければならない、製造工程および生産費用が嵩む。

良好な製造方法および工程管理の堅持は、投薬形態から投薬形態へ、および多様な最終製品のバッチからバッチへ、最小化するために必須である。これらの方法の厳守でさえ、まだ変動が許容範囲内であるという保証はない。

## 【 0 0 0 7 】

工業的規模の生産および固形投薬形態の政府による承認の高いコストにより、そのような製剤は限定された数の強さにおいてしばしば可能であり、人口の最大部分の要求に適うだけである。残念ながら、このプラクティスは、多くの患者に許容される治療手段を与えず、患者の臨床的要求に応じるための用量の個別化に関して医師を困惑させる。

10

## 【 0 0 0 8 】

経口用の固形投薬形態の調剤は、再包装、不適切な保管および手による取り扱いによって、製剤を劣化および汚染させやすくもする。

## 【 0 0 0 9 】

通常の経口投与用の投薬形態を服用できない、または服用したがる多くの患者も存在する。一部の患者にとって、医薬の用量の許容されない味または舌触りの知覚は、嚥下を困難または不可能にさせる絞扼反射動作を引き起こす。その他の患者、例えば、小児および老人の患者は、一般的な固形の経口用投薬形態の摂取は、例えば錠剤の大きさのために、困難であると感じる。

20

## 【 0 0 1 0 】

その他の患者、特に高齢の患者には、経口用の固形投薬形態の有効な使用を阻害する塩酸欠乏症のような症状がある。塩酸欠乏症とは、胃液分泌における遊離塩酸の異常な不足または欠如のある症状である。この症状は、経口用の固形投薬形態、特に高い、または不溶性の賦形剤のペイロードをもつ投薬形態の崩壊および/または溶解を阻害する。このように、本投薬形態は急速溶解多粒子形態にあるので、固形の投薬形態と同程度に崩壊および/または溶解される必要はない。

## 【 0 0 1 1 】

いくつかの治療剤の味付けされた溶液/懸濁液は、一般に、通常の固形経口投与形態の摂取が困難である患者に、経口剤の経口投与を容易にするように開発されている。液体製剤は、問題の患者により容易に投与されるが、液体/懸濁液製剤には、それら自身の深刻な問題および規制がないわけではない。

30

## 【 0 0 1 2 】

液体の投与量は錠剤およびカプセル剤の形態に比べて調節されにくく、また多くの治療剤は溶液/懸濁液の形態では十分に安定でない。実際に、ほとんどの懸濁液タイプの製剤は、一般に薬剤師によって再構成され、そしてその後、冷蔵状態下であっても、限定された保存期間を有する。錠剤およびカプセル剤での要因ほどではないが、液体製剤のもう一つの問題は活性剤の味である。

## 【 0 0 1 3 】

いくつかの治療剤の味は、あまりにも許容されないもので、液体製剤は実行可能な選択肢ではない。さらに、溶液/懸濁液タイプの製剤は、活性剤に保護コーティング、例えば味マスキングコーティングまたは活性剤を胃の強酸性状態から保護するための腸溶性コーティングが施されなければならない場合、一般的に許容されない。

40

## 【 0 0 1 4 】

急速溶解医薬製剤は、通常の固形の投薬形態の摂取が困難である患者への経口剤の経口投与を容易にするように開発されてもいる。急速溶解製剤は一般に、水または咀嚼を必要とせず、一分以内に患者の口内で溶解または分散する錠剤または口ゼンジの形態にある。

## 【 0 0 1 5 】

急速溶解性を示す医薬デリバリー製剤は、嚥下の容易さにより患者の薬剤服用順守を改善することができると共に、水またはその他の液体の同時投与の必要がない。さらに、急

50



速溶解システムは、液体製剤に比べ、優れた味、および投与量の改善された正確性を有するように、製剤化され得る。

【0016】

経口剤の経口投与を容易にし、固形の投薬形態の関連する問題を回避するように考えられているその他の製剤は、W O 0 1 / 6 4 1 8 2 号に開示されているような多粒子投薬形態であり、その内容は参考のためにここに組み込まれる。

【発明の開示】

【0017】

本発明の第一の観点によると、粒子が約 1 0  $\mu$  m より大きく約 1 m m までの平均直径を有する、活性剤および水溶性賦形剤を含む易流動性の多数の粒子を含む製剤であって、該製剤が液体の同時投与を伴わなくても投与後 1 分以内に患者の口内で溶解または分散し得る、胃腸滞留 (gastrointestinal deposition) 用医薬製剤が提供される。

10

【0018】

このように、本発明は、第一の観点において、急速溶解製剤の利点および多粒子製剤の利点を示す製剤を提供する。また本発明は、胃腸滞留用の広範な治療剤のデリバリーも容易にし、望ましくないまたは未知の肺毒性を有するが経口デリバリー用に承認されている物質の肺内滞留を最小限にもする。

【0019】

いくつかの具体例において、本製剤は最小限の賦形剤を含むことができ、作動により、製剤の単位用量を投与する多用量デリバリー装置中で用いられ得る。そのようなデリバリー装置は、W O 0 1 / 6 4 1 8 2 号に開示されている。

20

【0020】

第二の観点において、本発明は、胃腸滞留用の医薬製剤を提供するものであり、該製剤は活性剤および水溶性賦形剤を含む易流動性の多数の粒子を含み、該粒子は約 1 0  $\mu$  m より大きく約 1 m m までの平均直径を有し、該賦形剤はマイナスの溶解熱を有する。

【0021】

本発明の第二の観点による製剤の顕著な利点は、口腔投与されたとき、唾液中に溶解する水溶性賦形剤によって引き起こされる局所的な冷却が、活性剤自体の放出または溶解を遅延させないように、活性剤の味をマスキングするように働くことである。

【0022】

好ましくは、本発明の第二の観点による製剤は、液体の同時投与を伴わなくても投与後 1 分以内に患者の口内で溶解または分散し得る。そのような好ましい製剤は、それゆえ、本発明の第一の観点の例でもあり、本発明の第一の観点と相まって前記の利点の全てを提供する。

30

【0023】

本発明の第一または第二の観点のいずれかによる医薬製剤は、好ましくは患者の口腔へ直接、カプセル化されていない投与のためにアレンジされている。粒子が圧縮されないことも好ましい。

【0024】

具体例において、粒子はそれぞれ活性剤および水溶性賦形剤の両方を含む。粒子は、コアおよび多量の水溶性賦形剤を含むコーティングでの被覆層を含み得る。

40

【0025】

好ましくは、そして本発明のいずれかの観点によれば、粒子は、多量の賦形剤を含む（およびからなる）コーティング剤で、活性剤が溶融または分解するより低い温度でコア粒子をメルトコーティングすることによって形成される。この方法による粒子の形成は、粒子が容易に濡らされるのを助け、それらの環境から水分を急速に吸収し得る表面特性をもたらし、このようにして、製剤が口腔内のような水性の環境にさらされたとき、製剤、特に活性剤の急速な溶解および分散を容易にすることができると考えられている。

【0026】

多量の活性剤は、コアもしくはコア粒子、および/またはコーティングもしくはコーテ

50

ィング剤中に含まれ得る。いくつかの好ましい態様において、コーティングまたはコーティング剤は実質的に活性剤を含まないのに対して、その他の態様においては、コアは実質的に活性剤を含まない。

【0027】

本発明のいずれかの観点のさらなる具体例において、コーティングまたはコーティング剤は、水溶性または親水性の結合剤を含む。好ましくは、該結合剤は、活性剤が溶融または分解するより低い温度で、コア粒子をメルトコーティングするのに十分に溶融または軟化する。

【0028】

さらなる具体例において、活性剤が溶融または分解する温度より低い温度で、水溶性賦形剤は、コア粒子をメルトコーティングするのに十分に溶融または軟化する。さらに好ましい処理において、結合剤は、水溶性賦形剤が溶融または分解するより低い温度でコア粒子をメルトコーティングするのに十分に溶融または軟化する。

【0029】

本発明のいくつかの具体例において、コーティングまたはコーティング剤は、コアまたはコア粒子の表面を実質的に完全に被覆する。

【0030】

このように、本発明による粒子は、水溶性賦形剤を単独で、または水溶性もしくは親水性の結合剤との組合せで含むコーティングによって被覆された活性剤から実質的にまたは全体的に構成されるコアを含み得る。水溶性賦形剤がそのような粒子中で単独で用いられるとき、それは、活性剤が溶融または分解するより低い温度でコア粒子をメルトコーティングするのに十分に溶融または軟化し得るのが好ましい。

【0031】

結合剤が用いられる場合には、活性剤の溶融または分解温度より低い温度で水溶性賦形剤が溶融または軟化できる必要はない。しかしながら、そのような高融点の水溶性賦形剤が用いられるとき、結合剤は、活性剤が溶融または分解するより低い温度でコア粒子をメルトコーティングするのに十分に溶融または軟化し、かつ、コーティングにおいて水溶性賦形剤を結合させることもできるべきである。

【0032】

コアまたはコア粒子は、活性剤を含むことに加えて、多量の水溶性賦形剤および/または付加的な賦形剤も含み得る。該付加的な賦形剤は、水溶性であってもよいが、必ずしも本発明による水溶性賦形剤に限定される必要はない。例えば、コアはそのような付加的な賦形剤（例えば、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリジン）および活性剤の顆粒を含むか、あるいは活性剤でコーティングされた付加的な賦形剤の粒子（例えば、微晶質のセルロース球）からなる。

【0033】

本発明によるその他の具体例において、コアは全体的に水溶性賦形剤からなることもできる。そのような具体例において、皮膜またはコーティング剤は、活性剤および付加的な量の水溶性賦形剤または結合剤のいずれかを含む。皮膜またはコーティング剤が活性剤および結合剤を含むとき、付加的な水溶性賦形剤もその中に存在することができる。

【0034】

本発明のいずれかの観点による製剤は、活性剤がその融点まで、またはその融点以上に、あるいはその相当な割合が分解を引き起こす温度に上がらない方法によって形成されるのが好ましい。

【0035】

水溶性賦形剤の融点は、好ましくは150以下、120以下または110以下であり、好ましくは少なくとも40または50である。好ましくは、賦形剤は約100または100より低い温度で溶融する。結合剤が用いられる場合、その融点は好ましくは150以下、120以下または110以下であり、好ましくは少なくとも40または50である。より好ましくは、結合剤は約100、または100より低い

10

20

30

40

50

温度で溶融する。ある具体例において、賦形剤の融点は、結合剤の融点を超える。

【0036】

水溶性賦形剤は、好ましくは、 $-7\text{ KCal/Kg}$ 以下の溶解熱を有する。より好ましくは、水溶性賦形剤の溶解熱は、 $-10$ 、 $-15$ 、 $-20$ 、 $-25$ または $-30\text{ KCal/Kg}$ 以下である。水溶性賦形剤の水に対する溶解度は、 $25$ で好ましくは少なくとも $20$ 、 $30$ または $40$ 重量%である。

【0037】

水溶性賦形剤は、好ましくは糖、糖アルコール、ポリエチレングリコール（PEG）またはポリエチレンオキサイドであり、好ましくはラクトースではない。本発明による製剤は、好ましくはラクトースを含まない。好ましい水溶性賦形剤は、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉サッカライド、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトールおよびこれらの組合せを含む糖アルコール類であるが、これらに限定されない。

10

【0038】

好ましい糖はグルコースである。その他の好適な水溶性賦形剤は、ゼラチン、部分加水分解ゼラチン、加水分解デキストラン、デキストリン、アルギネートおよびこれらの混合物を含む。

【0039】

好ましい結合剤は、ポリエチレングリコール（PEG）およびポリエチレンオキサイドを含む。

20

【0040】

さらなる好ましい具体例において、コアまたはコア粒子は、活性剤の放出を調節または遅延させるための付加的な賦形剤を含む。この点に関し、コアまたはコア粒子は、活性剤を含む内部コアを被覆するそのような付加的な賦形剤の層またはコーティングを含み得る。この付加的な賦形剤は、被覆された活性剤の放出を調節することができる、当業者に公知のものから選択され得る。そのような賦形剤は、腸溶性および持続性放出コーティングを提供するのに一般に用いられているものを含む。

【0041】

前者の例は、オイドラギット（商標）L100-55またはL30D-55、およびシェラックのようなセルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリメタクリレートを含む。後者の例は、オイドラギット（商標）RLおよびRSフィルム-コーティングシステムのようなエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリメタクリレートを含む。

30

【0042】

代わりの具体例において、本発明による製剤は、活性剤の急速な放出を提供し得る。この点に関して、「急速な溶出」という用語は、標準的な溶出試験において45分以内に活性剤の少なくとも80%を放出する製剤を意味するものと理解されるべきである。溶解性の乏しい活性剤の場合、そのような製剤は一般に、患者への口腔投与後、40分、30分、20分、15分そして好ましくは10分以内に、活性剤の少なくとも80%を放出する。

40

【0043】

より溶解し易い活性剤の場合、そのような製剤は一般に、患者への口腔投与後、10分、7分、そして好ましくは5分以内に、活性剤の少なくとも80%を放出する。本発明の特に好ましい具体例において、活性剤は、そのような製剤中に包含されなかった場合より、本発明による製剤からより急速に水性環境中に溶解するだろう。

【0044】

第三の観点において、本発明は、活性剤の融点または分解温度より低い温度で、多量の水溶性賦形剤を含むコーティング剤でコア粒子をメルトコーティングすることによって粒子を形成することを含む、本発明の第一または第二の観点による医薬製剤の製造方法を提供する。

50

## 【 0 0 4 5 】

さらなる観点において、本発明は、製剤が直接、カプセル化されていない形態で患者の口腔に投与される、ヒトまたは動物患者の治療用医薬を製造するための、本発明の第一もしくは第二の観点による医薬製剤、または本発明の第三の観点による方法によって製造された医薬製剤の使用を提供する。本発明は、本発明の第一もしくは第二の観点による製剤、または本発明の第三の観点による方法によって製造された製剤を、カプセル化されていない形態で、患者の口腔内に直接投与する、ヒトまたは動物患者の治療方法も提供する。

## 【 0 0 4 6 】

本発明の第一または第二の観点のいずれかによる製剤は、上記のものとは異なる性質をもつ付加的な粒子を含むことも可能である。例えば、付加的な粒子はいかなる活性剤も含まなくてよい。

10

## 【 0 0 4 7 】

本発明のある具体例は、製剤の水和、および経口投与したとき多粒子の単位用量の嚥下を容易にする唾液誘発剤を含む、急速溶解多粒子製剤を含む。  
本発明のある具体例は、粒子の肺吸入を最小限にするために、望ましい粒子の範囲を有する急速溶解多粒子製剤を含む。

## 【 0 0 4 8 】

本発明による急速溶解多粒子製剤は、好ましくは、錠剤またはカプセル剤のための重量均一性の許容される範囲内にある重量均一性をもつ、単位用量に（例えば、多単位投薬装置の使用によって）分けられ得る。重量均一性の詳細な論議は、USP/NF 23/18、セクション 905 で見ることができ、その全体が全ての目的のために参考としてここに組み込まれる。

20

## 【 0 0 4 9 】

本発明は、ここに開示されている急速溶解多粒子の投薬形態の製造方法およびシステムも提供する。本発明はさらに、加工助剤としての水性液体の使用を伴わない、急速溶解多粒子の投薬形態の製造方法を提供する。

## 【 0 0 5 0 】

本発明はさらに、本発明による急速溶解多粒子の投薬形態を含む、多単位デリバリーシステムの製造方法を提供する。

本発明は、望ましい範囲の粒子サイズを有する急速溶解多粒子の投薬形態の製造方法も提供する。

30

## 【 0 0 5 1 】

本発明はさらに、急速溶解多粒子の投薬形態の投与を含む、活性剤の投与方法を提供する。

本発明は、さらに多単位デリバリーシステムの使用を介した、急速溶解多粒子の投薬形態の投与を含む活性剤の投与方法を提供する。

## 【 0 0 5 2 】

ある具体例において、本発明は、活性剤および水溶性賦形剤を含む圧縮されていない易流動性の多数の粒子を含み、該粒子が  $10\ \mu\text{m}$  より大きく約  $1\ \text{mm}$  までの平均直径を有し、該粒子が医薬を少なくとも約  $50\%$  含み、製剤が液体の同時投与を伴わなくても投与後 1 分以内に患者の口内で溶解する、胃腸滞留用医薬製剤を目的とする。

40

## 【 0 0 5 3 】

ある具体例において、本発明は、活性剤および水溶性賦形剤を含む圧縮されていない易流動性の多数の粒子を含み、該粒子が  $10\ \mu\text{m}$  より大きく約  $1\ \text{mm}$  までの平均直径を有し、製剤が液体の同時投与を伴わなくても投与後 1 分以内に患者の口内で溶解する、胃腸滞留用活性剤で患者を治療する方法を目的とする。

## 【 0 0 5 4 】

ある具体例において、本発明は、胃腸滞留用医薬のデリバリーのための医薬デリバリーシステムを目的とする。該システムは、ハウジングおよび作動装置を含む多単位投薬装置を含み、該装置は急速溶解多粒子製剤の多投与量を含み、作動により胃腸滞留用の急速溶

50

解多粒子の単位投与量を伝達し、多粒子はその肺滞留を最小限にするために、またヒト患者の肺下部内に医薬の有効量が伝達され得ないように、 $10\text{ }\mu\text{m}$ より大きく、好ましくは約 $1\text{ mm}$ より小さい平均粒子サイズを有する。

【0055】

該医薬デリバリーシステムは、急速溶解多粒子の単位用量を患者の口腔内に投与する（イン・ピボ）か、または後の胃腸滞留用のために中間容器中に単位用量を分配するのに（エクス・ピボ）用いられ得る。経口医薬デリバリーシステムおよび経口粉末用の装置は、WO 01/64182号に開示されており、その全体が全ての目的のために参考としてここに組み込まれる。

【0056】

ある具体例において、本発明は、医薬粒子が口腔内に置かれたとき、いかなる実質的な量も肺に沈積しないように急速溶解多粒子医薬製剤を製造し、そしてデリバリー用の一単位用量を計量する装置中に急速溶解医薬製剤の多単位用量を置くことを含む、胃腸滞留用医薬の多用量を伝達するための医薬デリバリーシステムの製造方法を提供する。

【0057】

ある具体例において、本発明は、医薬粒子が口腔内に置かれたときいかなる実質的な量も肺に沈積せず、投与後1分以内に患者の口内で溶解または分散するように急速溶解多粒子を製造し、デリバリー用の一単位用量を計量する装置中に急速溶解多粒子の多単位用量を置き、そして（a）患者の口腔内へ単位用量を投与するか、または（b）中間容器中に単位用量を分配し、その後、患者の口腔内へ単位用量を投与するいずれかを含む、胃腸滞留用医薬の多用量を必要とする患者の治療方法を提供する。

【0058】

ある具体例において、本発明の粒子は、少なくとも約50%の医薬；少なくとも約60%の医薬；少なくとも約70%の医薬；少なくとも約80%の医薬；または少なくとも約90%の医薬を含む。その他においては、医薬または活性剤の20%まで、10%まで、または5%までの少ない用量が本発明の粒子によって運ばれる。

【0059】

ある具体例において、本発明は、医薬粒子を含む急速溶解多粒子を、ハウジングおよび作動装置を含む多単位投薬装置の使用によるデリバリーを含む、医薬のデリバリー方法を提供する。該装置は、作動により急速溶解多粒子の単位用量を伝達し、その後、適当な投薬インターバルで急速溶解多粒子の追加的な単位用量を伝達すべく再度利用される。

【0060】

本発明の好ましい具体例において、単位用量は急速溶解多粒子の慎重な集積を含む。本発明の目的のために、「慎重な集積」（discreet collection）とは、急速溶解多粒子が、圧縮されていない易流動性の単位の形態にあり、雲または霧に分散しないことを意味し、このことが患者の肺内への活性剤の吸入を効果的に最小化する。単位用量は、約 $0.01\text{ mg}$ ～約 $1.5\text{ g}$ の活性剤を含み得る。例えば、活性剤の用量は、約 $1\text{ mg}$ ～ $100\text{ mg}$ 、または約 $10\text{ mg}$ ～約 $50\text{ mg}$ であり得る。

【0061】

本発明のある具体例において、急速溶解多粒子の平均直径は、肺下部内に吸入される容量を最小限にする大きさである。一般に、医薬粒子（または凝集体）の平均的な粒子サイズは、 $10\text{ }\mu\text{m}$ より大きく、好ましくは約 $50\text{ }\mu\text{m}$ より大きい、約 $75\text{ }\mu\text{m}$ より大きい。

【0062】

本発明のある具体例において、医薬粒子の平均的な粒子サイズの範囲は、約 $100\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $1\text{ mm}$ 、好ましくは約 $50\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $500\text{ }\mu\text{m}$ である。好ましい具体例において、80%より多くの粒子が上に開示された直径（平均直径ではない）を有し、例えば、80%の医薬粒子は、 $10\text{ }\mu\text{m}$ より大きい直径、または約 $100\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $1\text{ mm}$ の直径を有する。その他の具体例において、約90%より多くの粒子は、上に開示された直径を有する。

【0063】

10

20

30

40

50

本発明のある具体例において、急速溶解多粒子の平均直径は、約 20 %、好ましくは約 15 %、そして最も好ましくは約 10 % より大きくは変動しない。

【0064】

本発明のある具体例において、急速溶解製剤の多用量は、リザーバ中に含まれる。リザーバは、いずれの数の単位用量、例えば約 2 用量 ~ 約 400 用量を提供する量の多粒子を含み得る。患者の薬剤服用順守を容易にするために、リザーバは、例えば用量の 1 日供給用量、1 か月供給用量または 1 年供給用量、例えば 1 日 1 回投与のために 1 か月または 1 年用に 30 または 365 の用量をそれぞれ提供するのに十分な量を有する。

【0065】

患者の薬剤服用順守を援助するために、本発明のある具体例は、システムに残っている 10  
用量の数、または作動される用量の数を表示するための、計数器または表示器を含む。

【0066】

本発明のある具体例において、単位用量は、例えば、カプセルまたはブリスターの形態に、または好ましくはサッシェ（各サッシェは一つの個別単位用量を含む）の形態に、作動前に個々に計量される。該システムは、予め計量された多数の単位用量、例えば約 2 ~ 約 400 のサッシェを含むこともできる。

【0067】

本発明の目的のために、「装置」という用語は、医薬の単位用量をデリバリーし得る装置を意味する。

「システム」という用語は、ここに開示されている詳細、例えば医薬の粒子サイズ、賦 20  
形剤タイプなどを有する急速溶解多粒子製剤と組み合わさった医薬デリバリー装置を意味する。

【0068】

「慎重な集積」という用語は、周辺環境中に分散される最小限の微粒子物質（例えば、雲または霧のような）をもつ、圧縮されていない易流動性の多粒子の単位を意味する。

【0069】

「医薬」という用語は、胃腸に滞留して患者に治療効果を提供することができる物質のいずれをも意味する。これは、全身的な効果（それらの実際の生物学的利用能に関係なく）のために吸収を意図される全ての医薬ならびに腸および / または口腔内の局部的な効果を意図した医薬、例えばナスタチン、抗生物質または局所麻酔薬を包含する。 30

「粒子サイズ」という用語は、粒子の直径を意味する。

【0070】

「滞留」という用語は、吸収および / または作用の意図された点での単位用量の滞留を意味する。例えば、胃腸滞留は、例えば、全身的な効果のための吸収、または局所効果を示すために、胃腸システム中に単位用量の意図された滞留を意味する。肺滞留は、単位用量が肺滞留の前に口腔に入り得ることに関係なく、医薬的效果を提供するために、肺内での医薬の意図された滞留を意味する。

【0071】

「分配（dispense）」という用語は、本発明の装置およびシステムに関連して用いられるとき、装置またはシステムが、哺乳動物へのその後の投与を意図して、エキスピボで 40  
単位用量をデリバリーすることを意味する。例えば、該装置またはシステムは、単位用量を食物、液体、スプーンまたはその他の中間置場中に分配し得る。

【0072】

「投与」という用語は、本発明の装置およびシステムに関連して使用されるとき、装置またはシステムがインピボで、つまり哺乳動物の消化管内に単位用量を直接運ぶことを意味する。

【0073】

「デリバリー」という用語は、全てのエキスピボおよびインピボのデリバリー、つまり、分配および投与をそれぞれ包含することを意味している。

「患者」という用語は、治療剤を必要とするヒトおよびその他の哺乳動物、例えば、家 50

庭のペット類または家畜を意味する。この用語は、予防的処置を必要とする、または受けているヒトまたは哺乳動物も意味する。

【0074】

「急速溶解」という用語は、液体の同時投与を伴わなくても投与後1分以内に患者の口内で溶解または分散する製剤を意味する。好ましくは、液体の同時投与を伴わなくても投与後30秒以内、または15秒以内に、患者の口内で溶解または分散する製剤。

【0075】

「分散」という用語は、多粒子製剤が濡らされ容易に嚥下されるように、投与された製剤が口内で水和され、製剤の粒子が唾液中に懸濁されるようになることを意味する。

【0076】

ある具体例において、微粒子は、有効用量がヒト患者の肺下部内に運ばれ得ないような大きさであるという事実に関して、機能的に定義されている。しかしながら、この定義は、（治療的効果をもたらす有効量ではなくて）低いパーセントの医薬が、実際に患者の肺に偶発的に運ばれるかもしれないと理解されるべきである。また、この定義は、粒子を定義することを意味しているが、本発明の使用をヒトの治療のみに限定するものではない。本発明は、その他の哺乳動物への医薬用量のデリバリーのためにも用いられ得る。

【0077】

この明細書において、活性剤または水溶性賦形剤が分解する温度についての言及がある。この温度は、もし活性剤または賦形剤が、溶融顆粒化によって加工されるのに十分な時間そこに保持されれば、活性剤または賦形剤が著しく分解するであろう温度以上であると理解されるべきである。

【0078】

一般に、従来技術では、乾燥粉末吸入または噴射製剤は、吸入されたときに粒子が肺胞を含む末梢または深肺部に達するために、直径約2ミクロンの大きさの粒子からならなくてはならないと理解されている。直径が10ミクロンより大きい粒子は、ヒトの咽喉後部および気道上部で補捉されるので、吸入されたときに深肺部に達することができない。

【0079】

それゆえ、公知の粉末デリバリーシステムは、粒子が目的の作用部位、肺システムに達するために、10ミクロンより小さい粒子サイズで製剤化されている。公知の粉末デリバリー装置は、胃腸滞留を達成するための多用量デリバリー装置からの粒子のデリバリーを企図しておらず、それゆえ大きいサイズ、例えば10ミクロンより大きいサイズを有する医薬粒子の使用を避けていた。

【0080】

係属中の出願、WO 01/64182号に開示されている発明によれば、実質的に全ての用量を胃腸システム中に滞留させるために、肺内への医薬粒子の吸入を最小限にするために、10ミクロンより大きい医薬粒子が、患者の胃腸滞留用の多目的の医薬デリバリー装置からデリバーされ得るということは、驚くべき発見である。

【0081】

本発明により、そのような装置に用いられ得る粉末は、そのような製剤の利点を提供するために、急速溶解性を示し得る。該粉末は該装置中で用いることができるか、またはその装置を用いなくても、例えばサッシュの使用によって投与され得る。

【0082】

本発明の急速溶解多粒子は圧縮されることを意図されていないので、活性剤が多く充填された製剤を確保できる。これは、先行技術の急速溶解錠剤に含まなければならない賦形剤（例えば、錠剤化のためのバルクを提供するための充填剤、および投与された錠剤の崩壊をもたらすための崩壊剤）は、本製剤中に含まれる必要がないか、またはより低度に含まれるという事実のためである。

【0083】

急速溶解製剤は、より少ない賦形剤、およびより多い医薬の充填を有し得るので、得られる単位用量はより小さくて、経口投与したときに製剤の溶解または分散のための所要時

10

20

30

40

50

間を減少させる。

【0084】

本製剤の水溶性賦形剤は、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉サッカライド、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトールおよびこれらの組合せを含む糖アルコールであり得るが、これらに限定されない。その他の好適な水溶性賦形剤は、ゼラチン、部分加水分解ゼラチン、加水分解デキストラン、デキストリン、アルギネートおよびこれらの混合物を含む。

【0085】

本発明の製剤は、好ましくは、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、それらの酸無水物、それらの酸塩およびそれらの組合せを含むが、これらに限定されない唾液誘発剤を含む。

10

【0086】

この唾液誘発剤は、発泡が可溶性の酸源と炭酸アルカリ金属または炭酸源との反応の結果であるような発泡剤でもあり得る。炭酸源は、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムおよび炭酸カリウム、炭酸マグネシウムならびにセスキ炭酸ナトリウム、グリシン炭酸ナトリウム、L-リジンカルボネート、アルギニンカルボネートならびにアモルファス炭酸カルシウムのような、乾燥固形炭酸塩および重炭酸塩からなる群から選択され得る。

【0087】

本発明の医薬製剤は、好ましくは、サッカリンのナトリウム塩またはカルシウム塩のような可溶性のサッカリン塩、シクラメート塩、アセスルファム-K、遊離酸の形態にあるサッカリンおよびそれらの混合物を含む水溶性人工甘味料のような甘味料を含むが、これらに限定されない。甘味料は、L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルのような、ジペプチドをベースとする甘味料も含み得る。

20

【0088】

本発明の製剤は、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリジン、アカシアまたはそれらの組合せのような医薬賦形剤をさらに含む得る。

【0089】

本製剤の溶解または分散は、ラウリル硫酸ナトリウム（テキサポン K 12）、商品名ツィーンで知られる種々のポリゾルベート類、商品名Br i jで知られるポリヒドロキシエチレン脂肪酸のエーテル類、商品名My r jで知られるポリヒドロキシエチレン脂肪酸のエステル類、デソキシコリンナトリウム、グリセロールポリエチレングリコールリシノレート（クレモホル E L）、商品名ブルロニックで知られるポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンポリマー類、および種々のポリアルコキシアルキレンステロールエーテル類のような、界面活性剤の使用により改善され得る。

30

【0090】

本発明の急速溶解製剤は、澱粉類、例えばコーンスターチ、または改質澱粉類、例えばスターチグリコール酸ナトリウムもしくはそれらの混合物も、いずれの割合でも含む得る。澱粉類は、澱粉の多孔性のために増加した唾液をもたらす得る。増加した唾液は、経口投与したときに、製剤の急速な溶解または分散に有利に働く。

40

【0091】

澱粉が本製剤中に存在するとき、該製剤は溶解または分散に関して、澱粉との相乗効果を有する澱粉分解酵素をさらに含む得る。酵素は、水溶液と接触すると、澱粉を水性環境中で速やかに溶解するモノおよびポリサッカライドに転換させ、さらに多粒子製剤の味を改善し、唾液を増加させるのに貢献する。

【0092】

酵素は、澱粉に対するそれらの分解効果、および長期にわたるすなわち急速溶解多粒子製剤の貯蔵期間中の安定性で選ばれ得る。酵素は、アルファ-アミラーゼ、ベータ-アミラーゼ、アミログルコシダーゼ、脱分岐酵素およびグルコース-フルクトースイソメラーゼを含む澱粉分解酵素の群から有利に選択される。ある具体例において、酵素はアミログ

50



ルコシダーゼおよび  $\alpha$  - アミラーゼの等量混合物であり得る。

【0093】

ある具体例において、本発明による医薬製剤は、水溶性賦形剤および活性剤を溶融顆粒化して均質な混合物を形成することを含む方法によって製造される。代わりの具体例において、その方法は、医薬的に許容される賦形剤で任意に前もって顆粒化され得る活性剤に対して水溶性賦形剤をメルトコーティングすることを含む。そのような方法において、水溶性賦形剤は、好ましくは、キシリトールのような水溶性アルコールである。

【0094】

溶融顆粒化およびメルトコーティング方法は、加工助剤として水性液体を使用する必要がないので、本発明の特に好ましい方法である。このことは、水と接触して分解されやすい活性剤を含む、多種多様な活性剤に用いられ得る方法をもたらす。

【0095】

したがって、そのような方法は、加工助剤として水に依存する、多くの従来の急速溶解システムの製造方法よりも有利である。これらの従来の方法は、そのような方法が製造工程の間、および最終製品中の残留水分により貯蔵の間に医薬の分解をもたらすので、水分により影響を受けやすい医薬にとっては好ましくない。

【0096】

ある具体例において、本発明による製剤は、活性剤および水溶性賦形剤を含む組成物から溶媒を昇華させ、そして昇華された組成物を粒子に還元することによって製造され得る。そのような具体例において、該組成物は、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アカシアまたはそれらの組合せからなる群から選択される賦形剤をさらに含み得る。昇華は凍結乾燥によるのが好ましく、溶媒は水性溶媒または水性溶媒およびアルコールを含む補助溶媒であり得る。界面活性剤もそのような製剤中に含まれ得る。

【0097】

ある具体例において、本発明による急速溶解製剤は、活性剤、水溶性賦形剤および溶媒を含む混合物を製造し、この混合物を凍結し、混合物の崩壊温度より高い温度で、凍結した混合物を真空乾燥して、部分的に崩壊したマトリックスネットワークを形成し、そして昇華組成物を粒子に還元することからなる方法によって製造され得る。

【0098】

好ましくは、上記の混合物は、活性剤、ゴム、炭水化物基剤および溶媒を含む。ここで、ゴムはアカシアゴム、グアーゴム、キサンタンゴム、トラガカントゴムおよびこれらの混合物から選択され、また上記の炭水化物はマンニトール、デキストロール、スクロース、ラクトース、マルトース、マルトデキストリン、固形コーンシロップおよびこれらの混合物からなる群から選択される。

【0099】

ある具体例において、本発明による急速溶解製剤は、活性剤、水溶性賦形剤および寒天水溶液を含む混合物を製造し、この混合物をゼリー状に凝固させ、このゼリーを乾燥し、そして乾燥した組成物を粒子に還元することからなる方法によって製造され得る。乾燥は、減圧乾燥、風乾または凍結乾燥によってなしとげられ得る。

【0100】

ある具体例において、本発明による急速溶解製剤は、活性剤をサッカライドと共に溶融回転させて、スパン繊維の凝集体を形成させ、そしてスパン繊維を粒子に還元することからなる方法によって製造され得る。サッカライドはスクロースまたはグルコースであり得る。

【0101】

本発明の急速溶解多粒子製剤の粒子サイズの好ましい下限を達成するために、エアジェット篩過を用いて、微粒子を除去することができる。

【0102】

特別な具体例において、本発明は、医薬およびここに開示されているような医薬的に許容される賦形剤を含むコアを含む、圧縮されていない易流動性の粒子を製造し、この粒子

10

20

30

40

50

をエアジェット篩過してコアを微粒子から分離し、さらにその後でここに開示されているような機能性の皮膜で、コアをオーバーコーティングすることを含む、胃腸滞留用の多粒子医薬製剤の製造方法を目的とする。

本発明は、これらの方法を用いて得られる組成物をも目的とする。

#### 【0103】

エアジェット篩過を用いて得られる多粒子の組成物およびその方法は、ここに開示されている具体例に限定されない。エアジェット篩過の使用は、微粒子より大きい粒子の表面に付着して篩過工程の間に分離されず、したがってスクリーンおよびメッシュを用いる標準的な篩過技法は意図した微粒子の全てを分離できないので、有利である。

エアジェット篩過方法は、適当なスクリーンまたはメッシュを通して、特定のサイズ範囲より小さい粒子を吸引するために負圧を利用する。 10

#### 【0104】

もう一つの具体例において、異なる粒子サイズの解離 - 凝集を容易にする、下方への負圧と上方への加圧の組合せがある。その他の具体例において、上方への加圧は回転ワンドから上方へ導かれ得る。下方への負圧および回転ワンドを通しての上方への加圧を利用する装置は、ホソカワ製のMicron Air Jet Sieve MAJSI / IIである。

#### 【0105】

湿度の影響は、粒子の流動性に対して（例えば、密着による）悪影響を有し得る。このことは、水を吸収するようにデザインされた急速溶解多粒子を目的とする本発明にとって特に問題であり得る。 20

#### 【0106】

したがって、好ましい具体例において、急速溶解多粒子の単位用量は、装置の作動前に予め計量される。これは、多用量リザーバ中に製剤を含むのに比べて、単位用量の汚染を低減させる。好ましくは、予め計量された単位用量は、製剤に対する湿度および湿気の影響を最小限にするサッシェに含まれる。

#### 【0107】

本発明において有用である、リザーバ中の製剤または前もって計量された単位用量を含むのに適用される、他の多単位経口投与装置は、W O O 1 / 6 4 1 8 2 号に開示されており、参考としてここに組み込まれる。

#### 【0108】

本発明において好適な医薬の群は、酸中和剤、抗炎症性物質、冠血管拡張剤、脳血管拡張剤、末梢血管拡張剤、抗感染剤、向精神薬、抗うつ剤、興奮剤、抗ヒスタミン剤、下剤、充血除去剤、ビタミン剤、胃腸鎮痛剤、下痢止め薬、抗アンギナ薬、血管拡張剤、抗不整脈剤、抗高血圧薬、および血管収縮神経および偏頭痛治療薬、抗凝固剤および抗血栓剤、鎮痛剤、解熱剤、睡眠薬、鎮静剤、制吐薬、抗嘔吐薬、抗痙攣薬、神経筋薬、高および低血糖性薬剤、甲状腺および抗甲状腺薬剤、利尿薬、鎮痙薬、子宮弛緩薬、ミネラルおよび栄養添加物、抗肥満薬、蛋白同化促進剤、赤血球生成薬、抗喘息薬、気管支拡張薬、去痰薬、鎮咳剤、粘液溶解薬、石炭沈着および骨代謝に作用する医薬、ならびに抗尿酸血症薬を含む。 30

#### 【0109】

特別な医薬は、メトクロプラミドおよび臭化プロパンテリンのような胃腸鎮痛剤；三珪酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、ラニチジンおよびシメチジンのような酸中和剤；フェニルブタゾン、インドメタシン、ナプロキセン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、デキサメタゾン、プレドニゾンおよびプレドニゾロンのような抗炎症性医薬；グリセリルトリナイトレート、イソソルビドジナイトレートおよびペンタエリスリトールテトラナイトレートのような冠血管拡張剤；ソロクチジルム、ピンカミン、シウ酸ナフチドロフリル、メシル酸コ - デルゴクリン、シ克蘭デレート、パパベリンおよびニコチン酸のような末梢および脳血管拡張剤； 40

#### 【0110】

ステアリン酸エリスロマイシン、セファレキシン、ナリジキシン酸、塩酸テトラサイク 50

リン、アンピシリン、フルクロキサシリンナトリウム、マンデル酸ヘキサミンおよび馬尿酸ヘキサミンのような抗感染性物質；フルラゼパム、ジアゼパム、テマゼパム、アミトリプチリン、ドキシピン、炭酸リチウム、硫酸リチウム、クロルプロマジン、チオリダジン、トリフルペラジン、フルフェナジン、ピペロチアジン、ハロペリドール、塩酸マプロチリン、イミプラミンおよびデスメチルイミプラミンのような神経弛緩薬；メチルフェニデート、エフェドリン、エピネフリン、イソプロテレノール、硫酸アンフェタミンおよび塩酸アンフェタミンのような中枢神経誘発剤；ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、クロルフェニラミンおよびブロムフェニルアミンのような抗ヒスタミン剤；

#### 【0111】

ビスコジルおよび水酸化マグネシウムのような下痢止め薬；スルホコハク酸ジオクチルナトリウムのような下剤；アスコルビン酸、アルファトコフェロール、チアミンおよびピリドキシンのような栄養補給剤；ジシクロミンおよびジフェノキシレートのような鎮痙薬；ペラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム、プロカインアミド、ジソピラミド、プレチリウムトシレート、硫酸キニジンおよびグルコン酸キニジンのような心臓の鼓動に作用する医薬；塩酸プロプラノロール、グアネチジンモノスルフェート、メチルドーパ、塩酸オクスプレノロール、カプトプリルおよびヒドララジンのような高血圧症の治療に用いられる医薬；エルゴタミンのような偏頭痛の治療に用いられる医薬；エプシロンアミノカプロン酸および硫酸プロタミンのような血液凝固性に作用する医薬；

10

#### 【0112】

アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、リン酸コデイン、硫酸コデイン、オキシコドン、酒石酸ジヒドロコデイン、オキシコデイノン、モルヒネ、ヘロイン、ナルブフィン、酒石酸ブトルファノール、塩酸ペンタゾシン、シクラザシン、ペチジン、ブプレノルフィン、スコポラミンおよびメフェナム酸のような鎮痛薬；フェニトインナトリウムおよびバルプロ酸ナトリウムのような抗癲癇剤；ダントロレンナトリウムのような神経筋薬；トルブタミド、ジスベナーゼグルカゴンおよびインシュリンのような糖尿病治療に用いられる物質；トリヨードチロニン、チロキシンおよびプロピルチオウラシルのような甲状腺機能障害の治療に用いられる医薬；フロセミド、クロルタリドン、ヒドロクロルチアジド、スピロノラクトンおよびトリウムテレンのような利尿薬；

20

#### 【0113】

子宮弛緩薬リトドリン；塩酸フェンフルラミン、フェンテルミンおよび塩酸ジエチルプロプリオンのような食欲抑制剤；アミノフィリン、テオフィリン、サルブタモール、硫酸オルシブレナリンおよび硫酸テルブタリンのような抗喘息薬および気管支拡張剤；グアイフェネジンのような去痰薬；デキストロメトर्फアンおよびノスカピンのような鎮咳剤；カルボシステインのような粘液溶解薬；塩化セチルピリジニウム、チロトリシンおよびクロルヘキシジンのような防腐剤；フェニルプロパノールアミンおよびシウドエフェドリンのような充血除去剤；ジクロラルフェナゾンおよびニトラゼパムのような睡眠薬；プロメタジンテオクレートのような抗嘔吐薬；硫酸鉄、葉酸およびグルコン酸カルシウムのような造血性医薬；

30

#### 【0114】

スルフィンピラゾン、アロプリノールおよびプロベネシドのような尿酸排出薬；ならびにビホスホネート、例えばエチドロネート、パミドロネート、アレンドロネート、レシドロネート、テルドロネート、クロドロネートおよびアロンドロネートのような石灰沈着に作用する医薬を含む。

40

#### 【0115】

特に好ましい医薬は、クラリスロマイシン、アモキシシリン、エリスロマイシン、アンピシリン、ペニシリン、セファロスポリン、例えばセファレキシンのような抗生物質、医薬的に許容されるこれらの塩およびこれらの誘導体を含む。

#### 【0116】

特に好ましい薬剤は、パラセタモール（アセトアミノフェン）である。その他の好ましい薬剤は、イブプロフェン、インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナクおよび医薬的

50

に許容されるこれらの塩のような N T H E S である。

しかしながら、ある好ましい具体例において、本発明による製剤は、いずれの非ステロイド性の抗炎症性医薬 ( N S A I D ) も含まない。

【 0 1 1 7 】

単位用量の大きさは、意図された治療効果を提供するのに必要とされる医薬の量、および必要であるかもしれない医薬的に許容される賦形剤の量による。一般に、約 0 . 0 1 m g ~ 約 1 . 5 g の単位用量は、デリバーされる医薬の治療的に有効な量を含むのに十分であるが、この範囲は限定的ではなく、必要な医薬および賦形剤の量によって、それより少なくても多くてもよい。

【 発明を実施するための最良の形態 】

10

【 0 1 1 8 】

以下の実施例は、本発明を説明するものであり、いずれの点においても限定的に理解されるべきではない。

【 0 1 1 9 】

実施例 1

この実施例では次の材料を使用した。

【 表 1 】

材 料	% 組 成
パラセタモール	75
キシリトール	24
アスパルテーム	0.5
アセスルフェーム K	0.5

20

【 0 1 2 0 】

方法

顆粒パラセタモール、アスパルテーム微粒子、アセスルフェームカリウムおよび 1 2 % キシリトールを、ガラスジャー中に精密に秤量し、反転低剪断ミキサーを用いて、4 2 r p m で 3 0 分間混合した。この混合物を、9 5 の温度に維持したジャケット付き容器に移した。混合物を、混合物中の溶融結合剤の均一な分布を与えるのに十分な時間、オーバーヘッドミキサーを用いて、粉末床の全体を動かし続けるのに十分な攪拌速度 ( すなわち、2 2 2 R P M ) で混合した。残りの溶融結合剤を混合物に加え、攪拌速度を、粉末床の連続運動を提供するように ( すなわち、2 5 0 R P M ) 加速した。溶融結合剤の分布が完了後、製剤を冷却し、次いで 7 1 0 ミクロンの篩を用いて篩過し、大きな凝集物はいずれも除去した。

30

【 0 1 2 1 】

結果

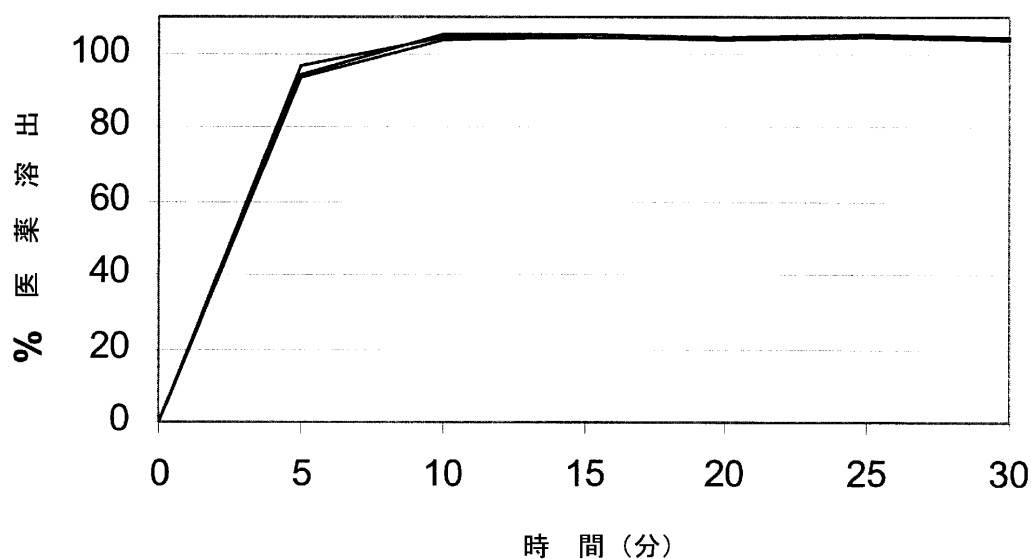
この製剤は、甘味および良好な舌触りを有した。製剤からのパラセタモールの溶解を、パラセタモール ( アセトアミノフェン ) 溶出測定用の標準 U S P 試験の改訂版を用いて測定した。試験条件は、1 0 0 R P M の攪拌速度 ( 標準 U S P の攪拌速度は 5 0 R P M ) を用いて、リン酸カリウム緩衝液で p H 5 . 8 に緩衝した 9 0 0 m l の水中で、3 7 で、3 3 3 m g の製剤を攪拌することを含んだ。結果を以下に示す。

40

【 0 1 2 2 】

【表 2】

## 実施例 1



10

20

## 【0123】

## 実施例 2

この実施例では次の材料を使用した。

【表 3】

材 料	% 組 成
パラセタモール	77
キシリトール	20
アスパルテーム	0.5
アセスルフェーム K	0.5
マルトデキストリン M100	2

30

## 【0124】

## 方法

顆粒パラセタモール、アスパルテーム微粒子、マルトデキストリン M100、アセスルフェームカリウムおよび 10%キシリトールをガラスジャー中に精密に秤量し、反転低剪断ミキサーを用いて、42rpmで30分間混合した。この混合物を、95 の温度に維持したジャケット付き容器に移した。混合物を、混合物中の溶融結合剤の均一な分布を与えるのに十分な時間、オーバーヘッドミキサーを用いて、粉末床の全体を動かし続けるのに十分な攪拌速度（すなわち、222RPM）で混合した。残りの溶融結合剤を混合物に加え、攪拌速度を、粉末床の連続運動を提供するように（すなわち、250RPM）加速した。溶融結合剤の分布が完了後、製剤を冷却し、次いで、710ミクロンの篩を用いて篩過し、大きな凝集物はいずれも除去した。

40

## 【0125】

## 結果

あるグレードのマルトデキストリンの取込みは、医薬の放出を妨げることなく、舌触りを改善し、後味を低減させることが分かった。製剤からのパラセタモールの溶出を、実施

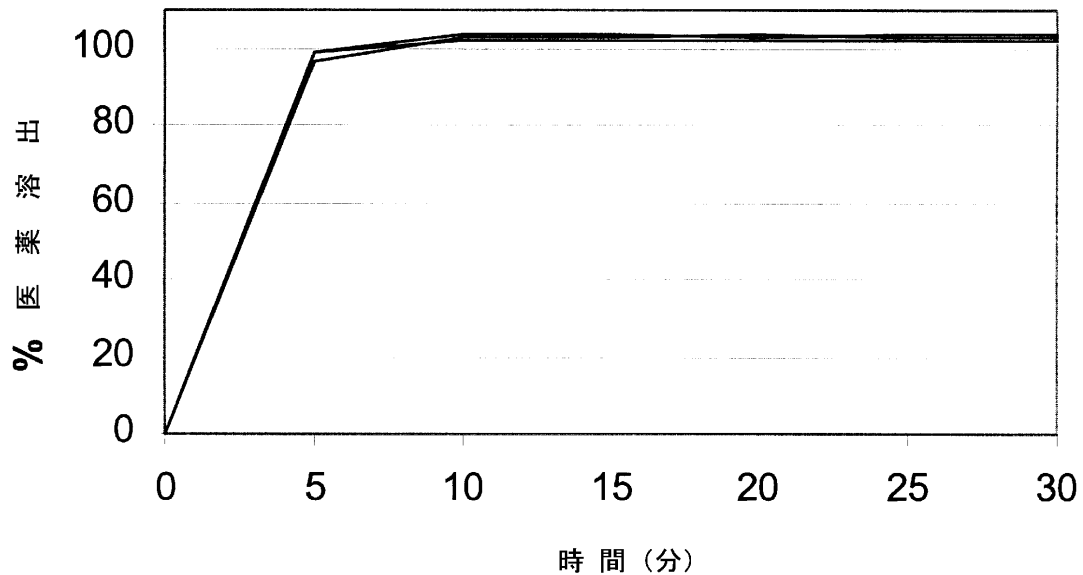
50

例 1 で使用したのと同じ試験を用いて測定した。その結果を以下に示す。

【 0 1 2 6 】

【 表 4 】

## 実 施 例 2



10

20

【 0 1 2 7 】

### 実 施 例 3

キシリトールの味マスキング性は、口腔での溶解に冷却効果を与えるマイナスの溶解熱から得られる。この実施例は、味マスキング度を改善するために、より大きいマイナスの溶解熱を有するエリスリトールの使用を詳述する。溶融結合剤としてエリスリトールを用い、次の材料から製剤を製造した。

【 0 1 2 8 】

【 表 5 】

材 料	% 組 成
パラセタモール	87
エリスリトール	10
アスパルテーム	0.5
アセスルフェーム K	0.5
マルトデキストリン M100	2

30

40

【 0 1 2 9 】

### 方 法

顆粒パラセタモール、アスパルテーム微粒子、マルトデキストリン M 1 0 0、アセスルフェームカリウムおよび 5 % エリスリトールを、ガラスジャー中に精密に秤量し、反転低剪断ミキサーを用いて、4 2 r p m で 3 0 分間混合した。この混合物を、1 2 1 の温度に維持したジャケット付き容器に移した。混合物を、混合物中の溶融結合剤の均一な分布を与えるのに十分な時間、オーバーヘッドミキサーを用いて、粉末床の全体を動かし続けるのに十分な撹拌速度（すなわち、2 2 2 R P M）で混合した。残りの溶融結合剤を混合物に加え、撹拌速度を、粉末床の連続運動を提供するように（すなわち 2 5 0 R P M）加

50

速した。溶融結合剤の分布が完了後、製剤を冷却し、次いで710ミクロンの篩を用いて篩過し、大きな凝集物はいずれも除去した。

【0130】

結果

溶融顆粒化し、製剤がかすかに茶色に変色することが観察された。これは、マルトデキストリンM100の熱分解によるものであった。このことは、茶色化の証拠がない実施例4の製剤によって確認された。

【0131】

実施例4

この実施例では次の材料を使用した。

10

【表6】

材 料	% 組 成
パラセタモール	89
エリスリトール	10
アスパルテーム	0.5
アセスルフェーム K	0.5

【0132】

20

方法

顆粒アセトアミノフェン、アスパルテーム微粒子、アセスルフェームカリウムおよび5%エリスリトールを、ガラスジャー中に精密に秤量し、反転低剪断ミキサーを用いて、42rpmで30分間混合した。この混合物を、121の温度に維持したジャケット付き容器に移した。混合物を、混合物中の溶融結合剤の均一な分布を与えるのに十分な時間、オーバーヘッドミキサーを用いて、粉末床の全体を動かし続けるのに十分な攪拌速度（すなわち、222RPM）で混合した。残りの溶融結合剤（エリスリトール）を混合物に加え、攪拌速度を、粉末床の連続運動を提供するように（すなわち、250RPM）加速した。溶融結合剤の分布が完了後、製剤を冷却し、次いで710ミクロンの篩を用いて篩過して、大きな凝集物はいずれも除去した。

30

溶出プロフィールは、実施例3および4については得なかった。

【0133】

実施例5

この実施例において、次の材料を使用した。

【表7】

材 料	% 組 成
パラセタモール	82
エリスリトール	5
キシリトール	10
マルトデキストリン M100	2
アスパルテーム	0.5
アセスルフェーム K	0.5

40

【0134】

方法

顆粒アセトアミノフェンおよびエリスリトールを、ガラスジャー中に精密に秤量し、反転低剪断ミキサーを用いて、42rpmで30分間混合した。この混合物を、121の

50

温度に維持したジャケット付き容器に移した。混合物を、混合物中の溶融結合剤の均一な分布を与えるのに十分な時間、オーバーヘッドミキサーを用いて、粉末床の全体を動かし続けるのに十分な攪拌速度（すなわち、222RPM）で混合した。温度を、その後95に下げ、キシリトール、アスパルテーム微粒子、アセスルフェームカリウムおよびマルトデキストリンを混合物に加えた。攪拌速度を、粉末床の連続運動を提供するのに必要とされる速度（つまり、250RPM）に加速した。溶融結合剤の分布が完了後、製剤を冷却し、次いで710ミクロンの篩を用いて篩過して、大きな凝集物はいずれも除去した。

【0135】

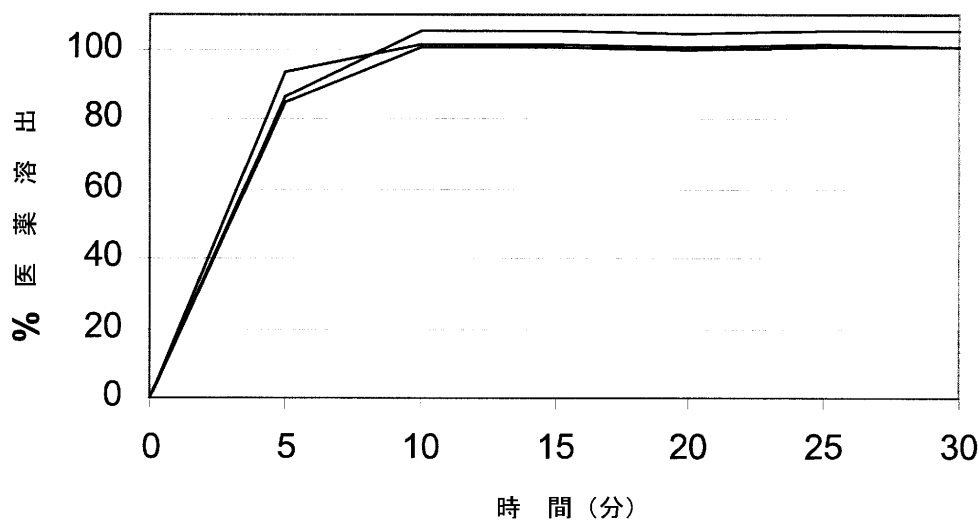
結果

実施例5は、実施例3において明らかであったかすかな後味のマスキングを改善し、実施例4において明らかであった後味を最低限に示して、実施例2よりも改善された味マスキングを示した。メルトコーティングの第二段階におけるマルトデキストリンの取込みにより、実施例3で観察された製剤の茶色化は、この製剤では明らかでなかった。製剤からのパラセタモールの溶出を、実施例1で使用したのと同じ試験によって測定した。その結果を以下に示す。

【0136】

【表8】

実施例5



【0137】

製剤化していない原料医薬、すなわち顆粒アセトアミノフェンの医薬溶出プロフィールに対する、実施例5の製剤の医薬溶出プロフィールを図1に示す。製剤化していない原料医薬（“パラセタモール特別顆粒”）の粒子サイズ分布に対する、実施例5の製剤（“特別顆粒APAP”）の粒子サイズ分布を図2に示す。

【0138】

実施例6

実施例6は、味マスキングを容易にさせるように、水性条件下で二酸化炭素を遊離させる材料の使用を記載する。この実施例では次の材料を使用した。

【0139】



【表 9】

材 料	% 組 成
パラセタモール	77
キシリトール	20
ナトリウム グリシン カーボネート	1.2
クエン酸 1 水和物	0.8
アセスルフェーム K	0.5
アスパルテーム	0.5

10

## 【0140】

## 方法

顆粒パラセタモール、アスパルテーム微粒子、ナトリウムグリシンカーボネート、クエン酸一水和物、アセスルフェームカリウムおよび10%キシリトールを、ガラスジャー中に精密に秤量し、反転低剪断ミキサーを用いて、42rpmで30分間混合した。この混合物を、95の温度に維持したジャケット付き容器に移した。混合物を、混合物中の溶融結合剤の均一な分布を与えるのに十分な時間、オーバーヘッドミキサーを用いて、粉末床の全体を動かし続けるのに十分な攪拌速度（すなわち、222RPM）で混合した。残りの溶融結合剤を混合物に加え、攪拌速度を、粉末床の連続運動を提供するように（すなわち、250RPM）加速した。溶融結合剤の分布が完了後、製剤を冷却し、次いで710ミクロンの篩を用いて篩過して、大きな凝集物はいずれも除去した。

20

## 【0141】

## 結果

この製剤は、許容される味マスキングを示した。しかしながら、マルトデキストリンM100の添加は、実施例7に示されるように、その舌触りを改善した。

## 【0142】

## 実施例 7

この実施例では次の材料を使用した。

【表 10】

材 料	% 組 成
パラセタモール	77
キシリトール	18
マルトデキストリン M100	2.0
ナトリウム グリシン カーボネート	1.2
クエン酸 1 水和物	0.8
アセスルフェーム K	0.5
アスパルテーム	0.5

30

40

## 【0143】

## 方法

顆粒パラセタモール、アスパルテーム微粒子、ナトリウムグリシンカーボネート、クエン酸一水和物、マルトデキストリンM100、アセスルフェームカリウムおよび9%キシリトールを、ガラスジャー中に精密に秤量し、反転低剪断ミキサーを用いて、42rpmで30分間混合した。この混合物を、95の温度に維持したジャケット付き容器に移した。混合物を、混合物中の溶融結合剤の均一な分布を与えるのに十分な時間、オーバーヘッドミキサーを用いて、粉末床の全体を動かし続けるのに十分な攪拌速度（すなわち、222RPM）で混合した。残りの溶融結合剤を混合物に加え、攪拌速度を、粉末床の連続

50

作動を提供するように（すなわち、250RPM）加速した。溶融結合剤の分布が完了後、製剤を冷却し、次いで710ミクロンの篩を用いて篩過して、大きな凝集物はいずれも除去した。

【0144】

結果

マルトデキストリンM100の添加が、舌触りを改善させることを示した。

【0145】

実施例8

実施例8は、水溶性溶融結合剤としてのポリエチレングリコール（PEGs）の使用を説明する。

10

この実施例では次の材料を使用した。

【0146】

【表11】

材 料	% 組 成
パラセタモール	80
エリスリトール	5
PEG6000 粉末	10
マルトデキストリン M100	2.0
ナトリウム グリシン カーボネート	1.2
クエン酸1水和物	0.8
アセスルフェーム K	0.5
アスパルテーム	0.5

20

【0147】

方法

顆粒パラセタモール、エリスリトール、ナトリウムグリシンカーボネート、クエン酸一水和物および5%PEG6000を、ガラスジャー中に精密に秤量し、反転低剪断ミキサーを用いて、42rpmで30分間混合した。この混合物を、70の温度に維持したジャケット付き容器に移した。混合物を、混合物中の溶融結合剤の均一な分布を与えるのに十分な時間、オーバーヘッドミキサーを用いて、粉末床の全体を動かし続けるのに十分な攪拌速度（すなわち、222RPM）で混合した。残りの溶融結合剤を、マルトデキストリンM100、アスパルテームおよびアセスルフェームカリウムと共に混合物に加え、攪拌速度を、粉末床の連続運動を提供するように（すなわち、250RPM）加速した。溶融結合剤の分布が完了後、製剤を冷却し、次いで710ミクロンの篩を用いて篩過して、大きな凝集物はいずれも除去した。

30

【0148】

結果

得られた製剤は、適当な味マスキングおよびかすかな後味を示したが、優れた舌触りおよび急速な分散性を有していた。

40

【0149】

実施例9

医薬の味マスキングへのさらなるアプローチを記載する。ここでは、口腔内のpHを局部的に修正し、それにより医薬の溶解を制限するようにクエン酸一水和物の含量を増加させる。

この実施例では次の材料を使用した。

【0150】

【表 1 2】

材 料	% 組 成
パラセタモール	77.2
エリスリトール	10.0
PEG6000 粉末	7.0
ナトリウム 澱粉 グリコレート	2.0
ナトリウム グリシン カーボネート	1.2
クエン酸 1 水和物	1.5
アセスルフェーム K	0.5
アスパルテーム	0.5
粉末レモン香料	0.1

10

## 【0 1 5 1】

## 方法

1 リットルのジャケット付きボウルを備えた D i o s n a P 1 - 6 ミキサー・造粒機を、顆粒アセトアミノフェン、エリスリトール、澱粉グリコレートナトリウム、ナトリウムグリシンカーボネート、クエン酸一水和物、アスパルテーム微粒子、アセスルフェームカリウムおよび粉末レモン香料の添加前に、55 で10分間加熱した。この材料を、P E G 6 0 0 0 の添加前に、さらに10分間混合した。材料中に結合剤を分布させるように、攪拌速度50RPMおよび剪断速度50RPMを選択した。ボウルを25 で10分間冷却する前に、上昇温度で約5分間混合を続けた。

20

## 【0 1 5 2】

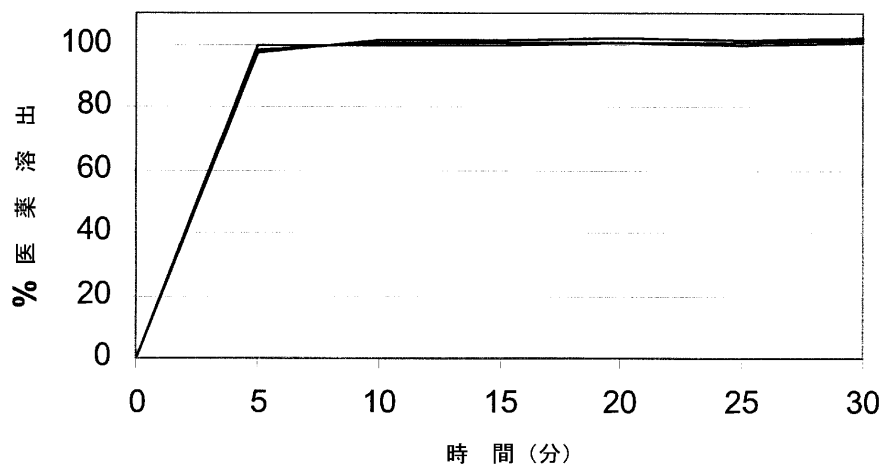
## 結果

得られた製剤は、好ましい味、良好な舌触り、および付加的なクエン酸の存在によるかすかに残る苦味を示した。製剤からのパラセタモールの溶出を、実施例1で使用したのと同じ試験によって測定した。その結果を以下に示す。

## 【0 1 5 3】

## 【表 1 3】

30



40

## 【0 1 5 4】

## 実施例 1 0

スマトリブタン 50 mg (最終製剤総量 75 . 7 mg)

M P マイクロ流動床乾燥機中で、4重量%のPVPK-30(水性)を含むスマトリブタンの顆粒を調製した。この医薬および結合剤を、下方噴射法を用いて、水の添加により顆粒化した。顆粒化した材料を乾燥し、冷却し、その後250 μmの篩を通して篩分けし、エアジェット篩過して、100 μmより小さい粒子を除去した。得られた顆粒を、次い

50

で、トリアセチンで可塑化されたオイドラギット R D - 1 0 0 の水性分散液でスプレーコーティングした。コーティングの量は、活性剤の要求される味マスキング度を達成するのに十分であった（約 1 5 % の重量増）。

#### 【 0 1 5 5 】

この顆粒を乾燥し、次いでキシリトールでのメルトコーティングのために冷却した。味マスキングしたスマトリプタン顆粒を、改良型 D i o s n a P 1 - 6 ミキサー・造粒機（9 5 度で 1 0 分間予熱）用の 1 リットルのジャケット付きボウルに、1 % アスパルテーム（または 0 . 5 % アスパルテームおよび 0 . 5 % アセスルフェームカリウム）および 1 0 % キシリトールと共に充填した。材料中に結合剤（キシリトール）を分布させるように、10 攪拌速度 5 0 R P M および切断速度 5 0 R P M を選択した。さらに 1 0 % キシリトールを系に添加する前に、約 5 分間、上昇温度で混合を続けた。さらに 5 分間混合した後、ボウルを 1 0 分間にわたって 2 5 に冷却した。冷却後、製剤をテストした。味マスキングおよび医薬の溶出の改善が、トリアセチンをオイドラギット R D 1 0 0 フィルムコーティングにさらに添加することによって、達成されたことが分かった。

#### 【 0 1 5 6 】

##### 実施例 1 1

ランソプラゾール 1 5 m g （最終製剤総量 2 0 m g ）

D i o s n a P 1 - 6 ミキサー・造粒機を用い、P E G 6 0 0 0 結合剤を溶融するのに十分な温度（すなわち、7 0 ）に加熱した 1 リットルのジャケット付き混合ボウルを使用して、7 5 % ランソプラゾール、2 0 % P E G 6 0 0 0 および 5 % アスパラテームの溶融顆粒化を行った。ランソプラゾールおよびアスパルテームを、攪拌速度 3 0 0 R P M および切断速度 1 5 0 R P M で、ボウル中で 1 0 分間平衡化した。この時間の後、P E G 6 0 0 0 を加え、凝集化をさらに 3 分間続けた。次いで、材料をボウルから出し、金属トレイ上で室温で冷却した後、密封した袋中に保存した。5 % の低粘度ナトリウムスターチグリコレートを粒子内へ取り込むことにより、医薬の溶出または味マスキングの度合を変動させることなく、製剤の舌触りを改善できることが分かった。

#### 【 0 1 5 7 】

##### 実施例 1 2

ラニチジン 1 5 0 m g （最終製剤総量 2 0 0 m g ）

D i o s n a P 1 - 6 ミキサー・造粒機を用い、P E G 6 0 0 0 結合剤を溶融するのに十分な温度（すなわち、7 0 ）に加熱した 1 リットルのジャケット付き混合ボウルを使用して、7 5 % ラニチジン、2 0 % P E G 6 0 0 0 および 5 % アスパルテームの溶融顆粒化を行った。ラニチジンおよびアスパルテームを、攪拌速度 3 0 0 R P M および切断速度 1 5 0 R P M でボウル中で 1 0 分間平衡化した。この時間の後、P E G 6 0 0 0 を加え、凝集化をさらに 3 分間続けた。次いで、材料をボウルから出し、金属トレイ上で室温で冷却した後、密封した袋中に保存した。クエン酸一水和物および重炭酸ナトリウム等モルの、溶融顆粒化中への取込みが、味マスキング度を改善し、顆粒の分散に役立つことが分かった。

#### 【 0 1 5 8 】

##### 実施例 1 3

ドムペリドン 1 0 m g （最終製剤総量 1 0 0 m g ）

5 重量 % のドムペリドンを含むマルトデキストリンの 5 重量 % の水性分散液を製造し、M P - マイクロ流動床乾燥機を用いて、微結晶性セルロース球にスプレーコーティングし、3 3 % コーティング重量増を十分に達成した。コーティングした球を、次いでキシリトールでホットメルトコーティングするために、乾燥し、冷却した。改良型 D i o s n a P 1 - 6 ミキサー・造粒機を用い、9 5 に加熱した 1 リットルのジャケット付き混合ボウルを用いて、ドムペリドンを充填した微晶質のセルロース球を、キシリトール 1 0 重量 % 増と混合した。材料中に結合剤を分布させるように、攪拌速度 5 0 R P M および切断速度 5 0 R P M を選択した。さらに 1 0 % キシリトールを系に添加する前に、約 5 分間、上昇温度で混合を続けた。さらに 5 分間混合した後、ボウルを 1 0 分間にわたって 2 5 に冷

却した。冷却後、製剤をテストした。0.25～0.5%のヒドロキシプロピルメチルセルロースをキシリトールに取り込むことにより、製剤の安定性が改善されることが分かった。

#### 【0159】

##### 実施例14

パラセタモール（アセトアミノフェン）500mg（最終製剤総量745mg）

##### 工程1：Sureleaseでのスプレーコーティング

MP-マイクロ流動床乾燥機中で、顆粒パラセタモールをエチルセルロースの水性分散液でスプレーコーティングして、味をマスキングした。味マスキング度によるが、約15%の重量増を要した。エチルセルロースの望ましい重量を顆粒に加えた後、材料を乾燥し、冷却し、次いで250μmの篩で篩分けし、エアジェット篩過して、100μmより小さい粒子を除去した。改良型Diosna P1-6ミキサー・造粒機を用い、味マスキングしたパラセタモール顆粒を、次いで95℃に加熱した1リットルのジャケット付き混合ボウル中で、1%アスパルテムおよび10%キシリトールと10分間混合した。材料中に結合剤を分布させるように、攪拌速度50RPMおよび剪断速度50RPMを選択した。さらに10%キシリトールを系に加える前に、約5分間、上昇温度で混合を続けた。さらに5分間混合した後、ボウルを10分間にわたって25℃に冷却した。冷却後、製剤をテストした。味マスキングおよび医薬溶出の改善が、エチルセルロースフィルムコーティングへのグリセロールのさらなる添加によって、達成できたことが分かった。

10

#### 【0160】

##### 実施例15

ロペルアミド2mg（最終製剤総量50mg）

同量のアスパルテムおよびアセスルフェーム-Kの顆粒化を、MPマイクロ流動床乾燥機中で、4重量%のPVP-K-30（水性）を用いて行った。ダウンスプレー法を用い、水を添加して、医薬および結合剤を顆粒化した。顆粒化した材料を乾燥し、冷却し、その後250μmの篩を通して篩分けし、エアジェット篩過して、100μmより小さい粒子を除去した。キシリトールでホットメルトコーティングするために顆粒を乾燥し、冷却した。改良型Diosna P1-6ミキサー・造粒機を用いて、アスパルテム/アセスルフェームK顆粒を、95℃に加熱した1リットルのジャケット付き混合ボウルを用いて、4%ロペルアミドおよび10重量%増量したキシリトールと混合した。材料中に結合剤を分布させるように、攪拌速度50RPMおよび剪断速度50RPMを選択した。さらに10%キシリトールを系に加える前に、約5分間、上昇温度で混合を続けた。さらに5分間混合した後、ボウルを10分間にわたって25℃に冷却した。冷却後、製剤をテストした。0.25～0.5%のヒドロキシプロピルメチルセルロースのキシリトールへの取込みが、製剤の安定性を改善したことが分かった。

20

30

#### 【0161】

##### 実施例17

コ-ベネルドパ12.5g/50mg（最終製剤総量164.8mg）

19.2%塩酸ベンゼラジドおよび76.8%レボドパの顆粒化を、MPマイクロ流動床乾燥機中で、4重量%PVP-K-30（水性）を用いて行った。ダウンスプレー法を用い、水を添加して医薬および結合剤を顆粒化した。顆粒化した材料を乾燥し、冷却し、その後250μmの篩を通して篩分けし、エアジェット篩過して、100μmより小さい粒子を除去した。顆粒を、キシリトールでホットメルトコーティングするために乾燥し、冷却した。改良型Diosna P1-6ミキサー・造粒機を用い、95℃に加熱した、1リットルのジャケット付き混合ボウル中で、コ-ベネルドパ顆粒を10%のキシリトールと10分間混合した。材料中に結合剤を分布させるように、攪拌速度50RPMおよび剪断速度50RPMを選択した。さらに10%キシリトールを系に添加する前に、約5分間、上昇温度で混合を続けた。さらに5分間混合した後、ボウルを10分間にわたって25℃に冷却した。冷却後、製剤をテストした。グリセリルパルミトステアレートの5重量%増、およびアスパルテムの1重量%増を添加することによって、医薬溶出を阻害すること

40

50

なく味マスキングの度合が改善されたことが分かった。

【0162】

実施例18

腸溶性にコーティングされたアスピリン製剤

方法

スプレーコーティングに適した粒子サイズ（すなわち、100～500 μm）を有する顆粒アスピリンを、MP-マイクロ流動床乾燥機中で、ダウンスプレーコーティング法を用いてコーティングした。15重量%のOpadry（商標）の水性分散液を調製した。

これを、40～45の製品温度で、10%の重量増まで、顆粒アスピリンにスプレーした。15重量%のアクリル-イーズの水性分散液の15%重量増を顆粒に加える前に、コーティングした材料を、25～35の製品温度で乾燥した。Diosna P1-6ミキサー・造粒機用の1リットルジャケット付きボウル中に装填する前に、材料を乾燥し、冷却した。60%腸溶性コーティングアスピリン、20%マンニトール、10%キシリトール、7%PEG 6000、0.5%アスパルテム、0.5%アセスルフェームカリウムおよび2%マルトデキストリンの混合物を、攪拌速度50RPMおよび剪断速度50RPMで混合しながら70で平衡化した。ボウルを10分間25に冷却する前に、約5分間、上昇温度で混合を続けた。

10

【0163】

結果

この製剤は、酸性フェーズ用の医薬溶出のための米国薬局方の要件（すなわち、0.1M HCl中2時間で10%以下が溶出し、pH 6.8のリン酸緩衝液中90分間で80%より多くが溶出する）を満たした。

20

【0164】

実施例19

マレイン酸クロルフェニラミン医薬を充填した球の調節された溶出

工程1：医薬の充填

マレイン酸クロルフェニラミンを、10%Opadry（商標）の水性分散液中に溶解した。約8重量%の活性医薬含量を得るために、Opadry（商標）の15%重量増を60～40メッシュのnon-parielのシュガー球に適用した。分散液を、MP-マイクロ流動床乾燥機中で、40～45の製品温度で、ダウン-スプレーコーティングモジュールを用いて、シュガー球に適用した。

30

【0165】

工程2：持続性溶出コーティング

10%Opadry（商標）水性分散液の付加的な5%コーティングを、15重量% Sureleaseの水性分散液の適用前に、医薬を充填した球に加えた。15～30%の重量増を、要求された溶出プロファイルをもつ製剤を製造するのに適用した。

【0166】

工程3：溶融顆粒化

乾燥した、65%医薬充填球を、Diosna P1-6ミキサー・造粒機用の1リットルジャケット付きボウル中で、15%マンニトール、10%エリスリトール、7%PEG 6000、0.5%アスパルテム、0.5%アセスルフェームカリウムおよび2%マルトデキストリンと混合し、攪拌速度50RPMおよび剪断速度50RPMで混合しながら、70で平衡化した。ボウルを10分間25に冷却する前に、混合を上昇温度で約5分間続けた。

40

【0167】

結果

【表 1 4】

時間 (時間)	% 医 薬 溶 出
2	20 - 30
4	35 - 45
6	45 - 55
12	60 - 70

【 0 1 6 8 】

10

## 実施例 2 0

マレイン酸クロルフェニラミンの即時溶出

8 %マレイン酸クロルフェニラミン、4 重量 % P V P K - 3 0 および 8 8 %キシリトールの顆粒化を、M P - マイクロ流動床乾燥機中で行った。ダウンスプレー法を用い、水を添加して、材料を顆粒化した。顆粒化した材料を、乾燥し、冷却し、次いで 2 5 0  $\mu$ m の篩を通して篩分けし、エアジェット篩過して、1 0 0  $\mu$ m より小さい粒子を除去した。5 0 %クロルフェニラミン顆粒、2 5 %顆粒マンニトール、1 0 %エリスリトール、0 . 5 %アスパルテム、0 . 5 %アセスルフェームカリウム、1 . 2 %クエン酸一水和物、0 . 8 %ナトリウムグリシンカーボネートおよび 2 %マルトデキストリンを含む混合物を、1 0 % P E G 6 0 0 0 の添加前に、D i o s n a P 1 - 6 ミキサー・造粒機用の 1 リットルジャケット付きボウル中で、攪拌速度 5 0 R P M および剪断速度 5 0 R P M で、7 0 で 1 0 分間平衡化した。ボウルを 1 0 分間 2 5 に冷却する前に、混合を上昇温度で、約 5 分間続けた。

20

【 0 1 6 9 】

## 実施例 2 1

時間治療学的マレイン酸クロルフェニラミンの混合物

方法

即時溶出マレイン酸クロルフェニラミン顆粒 ( 実施例 2 0 ) の混合物 1 6 . 7 g を、調節された溶出性のマレイン酸クロルフェニラミン医薬を充填した球 ( 実施例 1 9 ) 8 3 . 3 g と、4 2 r p m で 3 0 分間、反転低剪断ミキサーを用いて混合した。

30

結果 ( 製剤総量 6 0 0 m g : 活性剤 2 4 m g )

【 0 1 7 0 】

【表 1 5】

時間 (時間)	平均 医 薬 溶 出 (mg) n=6
0.5	4.2
4	9.6
6	12.1
12	15.6

40

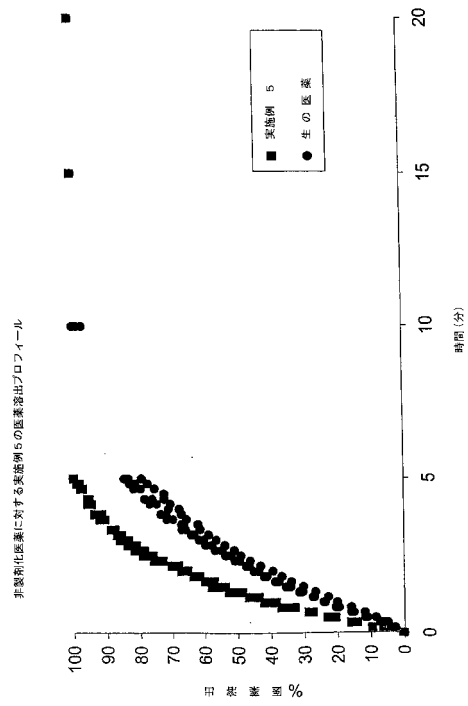
【図面の簡単な説明】

【 0 1 7 1 】

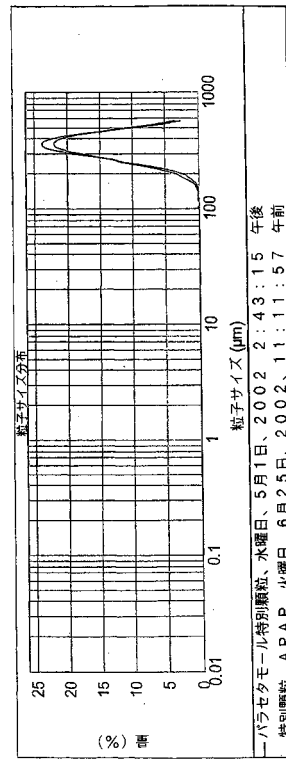
【図 1】製剤化していない原料医薬に対して、実施例 5 の製剤の医薬溶出プロフィールを示す。

【図 2】製剤化していない原料医薬の粒子サイズ分布に対して、実施例 5 の製剤の粒子サイズ分布を示す。

【図 1】



【図 2】





## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internat Application No PCT/GB 03/00969
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/14 A61K9/16 A61K9/46 A61J1/03 A61J7/00 A61K31/7048 A61K31/167		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, FSTA		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/020147 A1 (TOBYN MICHAEL ET AL) 6 September 2001 (2001-09-06) cited in the application page 2, paragraphs 15-28 page 3, paragraphs 35-40 page 4, paragraphs 43-48, 53-55 page 6-9; claims 1-91	1-80
X	US 5 607 697 A (SANFTLEBEN RONALD A ET AL) 4 March 1997 (1997-03-04) column 1, line 49 -column 2, line 12 column 2, line 51 -column 4, line 67 column 6, line 12 -column 10, line 13 claims 1-11; examples 1,2,6 -/-	1-80
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  17 June 2003		Date of mailing of the international search report  25/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Houyvet, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	Application No
PCT/GB	03/00969

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 887 700 A (BONCEY GRAHAM ARTHUR ET AL) 3 June 1975 (1975-06-03) column 1, line 64 -column 2, line 54 column 3, line 31-36 column 4, line 3-15,26-31,53-66; examples 1-4 -----	1-80
Y	EP 0 966 952 A (CERESTAR HOLDING BV) 29 December 1999 (1999-12-29) page 2, paragraphs 1-6,11 -----	1-80
Y	EP 0 727 146 B (CERESTAR HOLDING BV) 21 August 1996 (1996-08-21) page 2, paragraphs 1,2,5,6 page 3, paragraph 18 -----	1-80
P,X	EP 1 219 291 A (MCNEIL PPC INC) 3 July 2002 (2002-07-03) page 2, paragraphs 1,5,6 page 3, paragraphs 12-15 page 5, paragraphs 34,35 page 6, paragraphs 40,41 claims 1-11; example 2 -----	1-80
E	WO 03 020241 A (SIMPSON DAVID BRADLEY BROOK ;TOBYN MICHAEL (GB); VECTURA LTD (GB);) 13 March 2003 (2003-03-13) page 1, paragraph 1 page 3, paragraph 11 page 4, paragraph 12 -page 12, paragraph 62 page 14, paragraph 76 -page 15, paragraph 79 page 19, paragraph 91 page 20, paragraph 96 -page 24, paragraph 113 page 27, paragraphs 122-124 page 29, paragraph 13131 -page 30, paragraph 136 page 31, paragraph 140 -page 38, paragraph 156 example 5 -----	1-80

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
PCT/GB 03/00969
**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 49-50, 61-70  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy : present claims 49-50, 61-70 are method of treatment where no disease is defined.
2. ☒ Claims Nos.: 1-25, 30-32, 34, 45, 51, 71-72, 79-80 (all in part)  
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:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ 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.:
4. ☐ 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.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-25, 30-32, 34, 45, 51, 71-72, 79-80 (all in part)

Present claims 1-80 relate to an extremely large number of possible formulations and drug delivery devices. In fact, the claims contain so many options, variables and possible permutations that a lack of clarity and/or conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Further, present claims 1-2, 11-13, 17, 34, 45, 51 and 71-72 relate to drug formulations or drug delivery devices defined by reference to a desirable characteristic or property and/or result to be achieved (namely : "... capable of dissolving or dispersing in a patient's mouth within 30 or 15 seconds or 1 minute after administration..."; "...the excipient has a negative heat of solution"; "...binder/excipient melts or softens sufficiently to melt-coat ... at a temperature below the melting-point or decomposition temperature ..."; "...drug can not be delivered into the lower lung of a human patient" and "for gastrointestinal deposition"). These claims are therefore unclear (Article 6 PCT). Moreover, they cover all drug formulations and drug delivery devices having these characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such formulations and devices.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to claims 26-29, 33, 35-44, 46-48, 52-60 and 73-78 and the examples.

Finally, in view of the large number and also the wording of the claims presently on file, it renders difficult, if not impossible, to determine the matter for which protection is sought (see also Rule 6.1(a) PCT).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern: Application No  
 PCT/JP 03/00969

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001020147 A1	06-09-2001	AU 3400501 A	12-09-2001
		BR 0108730 A	05-11-2002
		CA 2401288 A1	07-09-2001
		EP 1261316 A2	04-12-2002
		WO 0164182 A2	07-09-2001
		NO 20024072 A	25-10-2002
US 5607697 A	04-03-1997	NONE	
US 3887700 A	03-06-1975	AT 302533 B	25-10-1972
		BE 759520 A1	30-04-1971
		CA 948108 A1	28-05-1974
		DE 2058434 A1	03-06-1971
		DK 130453 B	24-02-1975
		ES 385974 A1	01-05-1973
		FR 2073431 A5	01-10-1971
		GB 1287475 A	31-08-1972
		IE 34756 B1	06-08-1975
		IL 35714 A	14-03-1974
		IN 129401 A1	16-08-1975
		JP 51006727 B	02-03-1976
		MX 3244 E	06-08-1980
		NL 7017417 A ,B,	02-06-1971
		OA 3600 A	30-03-1971
		SE 383099 B	01-03-1976
		US 3882228 A	06-05-1975
		ZA 7007915 A	25-08-1971
		ZM 13470 A1	22-11-1971
EP 0966952 A	29-12-1999	EP 0966952 A1	29-12-1999
		JP 2000004806 A	11-01-2000
		US 6066345 A	23-05-2000
EP 0727146 B	21-08-1996	AT 195632 T	15-09-2000
		CA 2169244 A1	15-08-1996
		DE 69609874 D1	28-09-2000
		DE 69609874 T2	28-12-2000
		DK 727146 T3	18-09-2000
		EP 0727146 A2	21-08-1996
		ES 2149424 T3	01-11-2000
		FI 960657 A	15-08-1996
		GR 3034522 T3	29-12-2000
		JP 8242769 A	24-09-1996
		NO 960570 A	15-08-1996
		PT 727146 T	29-12-2000
		US 6143345 A	07-11-2000
EP 1219291 A	03-07-2002	US 2002119196 A1	29-08-2002
		AU 9736101 A	27-06-2002
		CA 2365844 A1	21-06-2002
		CN 1366878 A	04-09-2002
		EP 1219291 A1	03-07-2002
		JP 2002272817 A	24-09-2002
WO 03020241 A	13-03-2003	WO 03020241 A2	13-03-2003

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 J 7/00	D
A 6 1 K 47/42	A 6 1 J 1/00	3 7 0 A

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

- (72)発明者 ムセンティー, ニコラス  
イギリス、ソマーセット ビーエー 2 2ディーゼット、バス、オッド ダウン、サリス メドー  
ズ、ウィロー クローズ 1 7
- (72)発明者 トビン, マイケル, ジョン  
イギリス、ウィルトシャー ビーエー 1 4 9エスエス、トローブリッジ、クイーンズ クラブ  
ガーデンズ 1 8
- (72)発明者 シンプソン, デビッド, ブラッドレイ, ブルック  
イギリス、ソマーセット ビーエー 2 2エックスユー、バス、ウェストンロード、エルムブルッ  
ク 4
- (72)発明者 スタニフォース, ジョン, ニコラス  
イギリス、ソマーセット ビーエー 2 2エーティー、バス、ブルームフィールド ロード 1 7  
0、ハイ ツリーズ

F ターム(参考) 4C076 AA41 AA42 BB01 DD38A DD61T DD66A EE11A EE16A EE23A EE30A  
EE31A EE36A EE41T EE42A