

(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2007-510700**(P2007-510700A)**(43) 公表日 **平成19年4月26日(2007.4.26)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 K 9/26	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-538898 (P2006-538898)	(71) 出願人	502423510
(86) (22) 出願日	平成16年11月10日 (2004.11.10)		エティファルム
(85) 翻訳文提出日	平成18年7月7日 (2006.7.7)		E T H Y P H A R M
(86) 国際出願番号	PCT/FR2004/002890		フランス共和国, エフー 7 8 5 5 0 ウダ
(87) 国際公開番号	W02005/046647		ン, リュ サンーマテュー, 2 1
(87) 国際公開日	平成17年5月26日 (2005.5.26)	(74) 代理人	100075812
(31) 優先権主張番号	0313188		弁理士 吉武 賢次
(32) 優先日	平成15年11月10日 (2003.11.10)	(74) 代理人	100091487
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 中村 行孝
		(74) 代理人	100094640
			弁理士 紺野 昭男
		(74) 代理人	100107342
			弁理士 横田 修孝
		(74) 代理人	100120617
			弁理士 浅野 真理
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 重合体網目を有する低投与量錠剤

(57) 【要約】

本発明は、実質的に、少なくとも一種の薬学的に許容され得る重合体を含み、水性媒体中に活性主要成分を調整しながら放出することができる重合体層により被覆されている中性担体から構成され、該重合体層に少なくとも一種の活性物質を含む活性層が塗布されている低投与量錠剤に関する。本発明の錠剤は、有利なことに、重合体層の構成に使用される重合体の性質に依存する従来のマトリックス錠剤で得られるマトリックス効果と類似したマトリックス効果を発揮する。このマトリックス効果により、使用する重合体の種類に応じて、輸送される活性物質の放出プロファイルを調整することができる。これらの錠剤は、低投与量錠剤を実現するのに特に好適である。本発明は、これらの錠剤の製造方法およびそれらの使用、特に非常に低い投与量で活性物質を投与するための使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

実質的に、少なくとも一種の薬学的に許容され得る重合体を含んでなり、水性媒体中への活性主要成分の放出を調整できる重合体層で被覆されている中性担体を含んでなり、前記重合体層に少なくとも一種の活性主要成分を含む活性層が塗布されている微小顆粒の直接圧縮により得られる、低投与量錠剤。

【請求項 2】

前記重合体層が、少なくとも一種の薬学的に許容され得る結合剤をさらに含む、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

前記重合体層の前記重合体の総量が、前記中性担体の重量の 1 ~ 100 重量%、好ましくは前記中性担体の重量の 1 ~ 50 重量%である、請求項 1 または 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

前記重合体が、徐放性重合体および崩壊性重合体の中から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 5】

前記崩壊性重合体が、ポリビニルピロリドン誘導体、デンプン誘導体、カルシウムおよびマグネシウム塩、アルジネートおよびセルロース誘導体、ならびにそれらの混合物から選択される、請求項 4 に記載の錠剤。

【請求項 6】

前記崩壊性重合体が、クロスボビドン、ポビドン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、メチルセルロース、低置換されたヒドロキシプロピルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルデンプンおよび分岐したデンプン、ならびにそれらの混合物から選択される、請求項 5 に記載の錠剤。

【請求項 7】

前記徐放性重合体が、ゲル化特性を有する親水性の、好ましくは 2 % w / w 水溶液中、20 で測定した粘度が 1000 mPa・s を超える重合体から選択される、請求項 4 に記載の錠剤。

【請求項 8】

前記徐放性重合体が、セルロース、天然または変性した天然多糖類、例えばガム、ガラクトマンナン、グルコマンナン、スクシノグリカン、スクレログルカン、カルボマーおよびポリ(エチレンオキシド)、に由来する重合体、ならびにそれらの混合物から選択される、請求項 7 に記載の錠剤。

【請求項 9】

前記セルロースに由来する重合体が、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、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびにそれらの混合物から選択された中~高粘度のセルロースエーテルである、請求項 8 に記載の錠剤。

【請求項 10】

前記カルボマーが、Carbopol(登録商標) 971P、Carbopol(登録商標) 974PおよびCarbopol(登録商標) 934Pを含んでなる群に属する、請求項 8 に記載の錠剤。

【請求項 11】

前記ガムが、アルギン酸、アルジネート、寒天、カラジナン、カロブガム、グアーガム、トラガカントガム、アラビアゴム、カシアガム、キサンタンガム、カラヤガム、タラガムおよびゲランガム、ならびにそれらの混合物から選択される、請求項 8 に記載の錠剤。

【請求項 12】

前記徐放性重合体が、メタクリル酸から誘導され、pH に関係なく水に不溶な重合体および共重合体、ならびにそれらの混合物から選択される、請求項 4 に記載の錠剤。

【請求項 13】

前記徐放性重合体が、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチル

10

20

30

40

50

アンモニオエチルメタクリレート)クロリドから選択される、請求項 12 に記載の錠剤。

【請求項 14】

前記徐放性重合体が、水に不溶なセルロース誘導体、ならびにそれらの混合物から選択される、請求項 4 に記載の錠剤。

【請求項 15】

前記徐放性重合体が、エチルセルロースおよびセルロースアセテート、ならびにそれらの混合物から選択される、請求項 14 に記載の錠剤。

【請求項 16】

前記徐放性重合体が、粘膜接着性重合体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボマー、ナトリウムアルジネート、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、グアーガム、ポリ(エチレンオキシド)、デキストリンおよびキトサン、から選択される、請求項 4 に記載の錠剤。

10

【請求項 17】

重前記合体層が、ワックスまたはその誘導体、グリセロール脂肪酸誘導体、またはそれらの混合物をさらに含んでなる、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 18】

前記ワックスが、天然の、または精製したみつろうから選択される、請求項 17 に記載の錠剤。

【請求項 19】

前記グリセロール脂肪酸誘導体が、グリセロールモノステアレート、グリセロールモノオレート、グリセロールパルミトステアレート、および脂肪酸エステルとポリエチレングリコールのグリセリドの混合物、例えばラウロイルマクログルグリセリド群に属する材料から選択される、請求項 17 に記載の錠剤。

20

【請求項 20】

前記活性層が、少なくとも一種の薬学的に許容され得る結合剤をさらに含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 21】

前記中性担体が、スクロースおよびコーンスターチを含んでなる、サイズ $50\ \mu\text{m} \sim 3000\ \mu\text{m}$ 、好ましくは $100\ \mu\text{m} \sim 1000\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは $100\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ の微小球である、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の錠剤。

30

【請求項 22】

前記錠剤の総重量に対して 5 重量%未満の潤滑剤をさらに含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 23】

1 層以上の被膜 - 被覆剤によりさらに被覆されている、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 24】

前記被膜 - 被覆剤が、メタクリル酸から、特にメタクリル酸の共重合体から、ポリビニルアセテートの誘導体、例えばポリビニルアセテートフタレートおよびポリメタクリル酸から、エチルアクリレートから、セルロースの誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートから誘導される重合体、ならびにそれらの混合物から選択される耐胃性被膜 - 被覆剤である、請求項 23 に記載の錠剤。

40

【請求項 25】

50 mg 未満、好ましくは 25 mg 未満、より好ましくは 10 mg 未満の活性主要成分をそれぞれ含む、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 26】

前記活性主要成分が、ホルモンまたはその誘導体、中枢神経系に作用する活性主要成分、心臓血管系に作用する活性主要成分、抗生物質、抗ウイルス薬、鎮痛薬および抗炎症薬から選択される、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の錠剤。

50

【請求項 27】

前記中枢神経系に作用する活性主要成分が、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬、精神刺激薬、向精神薬、抗うつ薬、抗不安薬および抗精神病薬から選択される、請求項 26 に記載の錠剤。

【請求項 28】

前記心臓血管系に作用する活性主要成分が、抗高血圧薬、抗血栓剤、抗凝集剤およびコレステロール降下剤から選択される、請求項 26 に記載の錠剤。

【請求項 29】

前記活性主要成分が均質に配分される、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の錠剤。

【請求項 30】

切れ目を付けた形態で提供される、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の錠剤。

10

【請求項 31】

請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の錠剤の製造方法であって、下記の工程、即ち

- 場合により結合剤を含む湿潤溶液を使用し、前記中性担体を前もって湿潤させる工程、
- 次いで、前記中性担体の表面に前記重合体を散布して塗布する工程、
- 前記活性主要成分および場合により結合剤を含んでなる層形成溶液を前記重合体層の表面上にスプレーする工程、
- 次いで、こうして得られた微小顆粒を乾燥させ、次いで直接圧縮する工程、
- こうして得られた錠剤を、場合により被膜 - 被覆剤の一層以上で被覆する工程

を含んでなる、方法。

20

【請求項 32】

潤滑剤を前記錠剤の総重量に対して 5 重量 % 未満で使用するにより、前記圧縮を行う、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

少なくとも一種の薬学的に許容され得る重合体を含んでなり、水性媒体中への活性主要成分の放出を調整できる重合体層で被覆された中性担体を含んでなる、官能化された添加剤。

【請求項 34】

少なくとも一種の薬学的に許容され得る重合体を含んでなり、水性媒体中への活性主要成分の放出を調整できる重合体層で被覆された中性担体を含んでなり、前記重合体層に少なくとも一種の活性主要成分を含んでなる活性層が塗布される、微小顆粒。

30

【請求項 35】

請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の錠剤の、低投与量活性主要成分を経口投与するための、特に放出をある時間にわたって調整する必要がある活性主要成分を投与するための使用。

【請求項 36】

請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の錠剤の、低投与量活性主要成分の舌下または経粘膜経路により投与するための使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

40

【0001】

本発明は、活性主要成分、特に低投与量活性主要成分、を送達するための、これらの活性主要成分の放出を調整できる、経口投与可能な錠剤に関する。

【0002】

本発明の錠剤は、中性担体を含んでなる微小顆粒に重合体層を塗布し、そこに少なくとも一種の活性主要成分を含む活性層を塗布し、直接圧縮することにより得られる。

【0003】

従って、活性主要成分は、重合体層中ではなく、活性層中に位置し、この重合体層は、中性担体と活性層との間に挿入されている。

【0004】

50

本発明は、上記錠剤を得るための方法、ならびに薬剤、特に低投与量薬剤、を経口投与するための錠剤の使用にも関する。

【定義】

【0005】

中性担体

「中性担体」、「中性コア」またはより簡単に「中性物質」とは、大きさが $50\mu\text{m} \sim 3\text{mm}$ 、好ましくは $100\mu\text{m} \sim 1000\mu\text{m}$ 、の球形または疑似球形の不活性担体、例えば製薬工業で活性主要成分用の支持ベースとして、例えば微小顆粒を構成するために一般的に使用されている担体である。

【0006】

本発明では、スクロースおよびコーンスターチから構成される微小球が、優先的に中性担体として使用される。これらの微小球は、製薬工業で通常使用されており、ヨーロッパ薬局方で「糖球」の用語で規定され、下記の規格、即ち特に92乾燥重量%を超えるスクロースを含まず、残りの重量がコーンスターチからなる、に適合する。

【0007】

直接圧縮

用語「直接圧縮」は、錠剤形成方法の、添加剤混合物を「直接」、即ち該混合物を、圧縮前に、変形、例えば造粒、にかけることなく、圧縮することからなる工程を表す。

【0008】

そのような直接圧縮方法は、圧縮すべき混合物が、粒度測定に関して、充填に関して、および流動性に関して好適な品質を示し、好適な機械的特性を示す場合にのみ可能である。この直接圧縮工程が上記の理由から不可能である場合、予備工程、例えば顆粒系の組織、従って、圧縮すべき混合物の粒度測定および圧縮挙動を調整する造粒工程、を考える必要がある。

【0009】

直接圧縮工程は、圧縮工程を支持する特定の添加剤、例えばある種の通常の潤滑剤、の添加を含んでなることができる。

【0010】

官能化された微小顆粒および添加剤

本発明の微小顆粒は、球形薬剤投与量単位を指し、それらの中心に中性担体を含んでなり、少なくとも一つの重合体層で被覆され、その重合体層自体が、少なくとも一つの活性主要成分を含む層で被覆されている。そのような微小顆粒は、本発明の直接圧縮により、錠剤に組み立てられる。

【0011】

用語「官能化された添加剤(excipient)」は、乾燥後に重合体層で被覆された中性担体を示すのに使用される。実際、この特殊な関係は、活性層を上へに堆積させることになる添加剤の官能化に対応し、これによって、これらの添加剤は、本発明により、圧縮後に放出が調整された系を得易くなる。

【0012】

低投与量錠剤

本願において、「低投与量錠剤」とは、活性主要成分の装填量が低いないし非常に低い、即ち錠剤1個あたり 50mg 未満、好ましくは錠剤1個あたり 25mg 未満、さらに好ましくは錠剤1個あたり 10mg 未満である錠剤を意味する。特に、本発明の錠剤は、以下に記載するこれらの錠剤の製造方法により、マイクログラムのオーダーにある低い濃度で作業し、投与量単位分布の均質性を保証できるのであれば、投与量がマイクログラムのオーダーにある処方物に好適である。

【0013】

崩壊剤

用語「崩壊剤」または「崩壊させる試剤」とは、錠剤の崩壊を促進し、活性主要成分の溶解媒体（例えば水性媒体または胃液）中への分散を促進する役目を果たす物質を意味す

10

20

30

40

50

る。これらの試剤は、錠剤の崩壊および活性主要成分の放出を支援するための、錠剤処方物中の佐剤として使用する。一般的に、崩壊剤は、水と接触して急速に膨潤する特性を示すことが多い、極めて親水性の高い試剤であり、水和および/または膨潤および体積増加が、崩壊剤を含む錠剤の崩壊を引き起こす。

【0014】

マトリックス錠剤および重合体網目を有する錠剤

「マトリックス錠剤」とは、活性主要成分が重合体と緊密に混合されている錠剤を意味する。この種の錠剤は、古典的には例えば徐放性(extended-release)錠剤の製造に使用される。この限られた関係が、溶解媒体中における活性主要成分の挙動を調整する。事実、活性主要成分の挙動は、水の存在下での、マトリックスを構成する重合体の挙動により強く影響される。

10

【0015】

マトリックス錠剤は、古典的には、粉末の単純な混合物により、または圧縮前に混合物の特性を改良するための造粒により、得られる。本願では、「マトリックス錠剤」は、粉末の単純な混合物により得られる種類の錠剤を指し、古典的なマトリックス錠剤から得られる溶解プロファイルと類似のプロファイルを示すのに、「マトリックス効果」を使用する。

【0016】

本発明の錠剤は、対照的に、微小顆粒の直接圧縮により得られるので、多粒子構造を有する。これらの錠剤には、古典的なマトリックス錠剤の欠点を示さずにマトリックス効果を示す、という利点がある。

20

【0017】

本願では、微小顆粒の圧縮に続いて、本発明の錠剤内で形成された重合体網目を説明するのに「その場におけるマトリックス」を使用し、「重合体網目を有する錠剤」は、本発明の錠剤を説明するのに使用される。

【0018】

調整された放出

本願では、活性主要成分が単独で溶解媒体中で示すであろう放出プロファイルと比較して、調整された活性主要成分の放出プロファイルを意味するのに、用語「調整された放出」を使用する。本発明では、プロファイルの調整は、促進された放出と呼ばれる、活性主要成分の放出を促進する性質の重合体を使用するか、あるいは遅延した放出と呼ばれる、活性主要成分の放出を遅延させる性質の重合体を使用するか、または徐放性と呼ばれる、活性主要成分の放出を延長する性質の重合体を使用するか、による。

30

【発明の概要】

【0019】

本発明の目的は、マトリックス効果、即ち溶解媒体中でマトリックス錠剤の挙動と類似の挙動を示す錠剤を基剤とする新規な経口製薬組成物を提供することである。このような錠剤は、活性主要成分の投与量が非常に低くても、使用する重合体の性質に応じて、生物中で活性主要成分を調整しながら放出するか、または錠剤を急速に崩壊させることができる。

40

【0020】

本発明は、3つの異なった部分から構成される微小顆粒の直接圧縮により得られる錠剤に関する。これらの微小顆粒は、中心から周辺部に向かって、中性担体、好ましくは糖およびコーンスターチのコア、次いで中間の、活性主要成分を含まず、問題とする少なくとも一種の重合体、即ちその特性を利用して活性主要成分の放出プロファイルに影響を及ぼす重合体を含んでなる重合体層、および最後に、一種以上の活性主要成分を含んでなる活性層から構成される。

【0021】

徐放性を有する形態

徐放性を有する固体の投与形態は、2つの主要区分、即ち活性主要成分が、活性主要成

50

分の放出を遅延させるメンブランにより限定される小室の中に保持される、「貯蔵庫」と呼ばれる形態、および活性主要成分が、活性主要成分の拡散を遅延させるか、または促進する重合体マトリックス中に均質に混合される、「マトリックス」と呼ばれる形態に区分される。

【0022】

貯蔵型徐放性錠剤は、一般的に、溶解媒体中への活性主要成分の放出を引き伸ばす拡散性被膜で被覆された活性主要成分を含む混合物からなる。これらの錠剤は、被膜で被覆された錠剤と呼ばれる。この場合、被膜は錠剤を一様に覆う。

【0023】

この種の被膜で被覆された錠剤は、古典的に製薬工業で、活性主要成分の放出プロファイルを変えるため、および/または活性主要成分を保護するために使用される。

10

【0024】

特別な場合は、溶解媒体中への活性主要成分の拡散を調整する外側層で被覆された微小顆粒を含んでなることができる貯蔵型徐放性錠剤に関する。これらの微小顆粒を、圧縮の応力に直接作用させる。実際、操作できるように十分に凝集性である錠剤を得るには、比較的高い圧縮力を微小顆粒に作用させる必要がある。微小顆粒に加えられる物理的応力は、徐放性を引き起こす外側層の劣化につながることが多い。その結果、放出プロファイルが変化し、期待するよりも急速な活性主要成分の放出が起こり、いずれの場合も、予想できず、従って、再現性が無い。

【0025】

20

これらの欠点を克服するために、幾つかの特殊な組成物が開発されている。例えば、欧州特許第1032374号は、変形し得る長球を含む製薬組成物を開示しているが、その長球の外側被膜は、変形する際に破裂せずに圧縮応力に抵抗する。しかし、そのような系は、比較的複雑であり、幾つかの特殊な重合体、特に熱可塑性添加剤の使用を必要とする。

【0026】

一方、マトリックス系と呼ばれる系は、製造がはるかに簡単であることが多い。実際、そのような組成物では、活性主要成分を重合体と、重合体マトリックス中で単に混合するだけである。

【0027】

30

重合体マトリックスは、本来親水性でよい、即ち水に対して高い親和力を示す重合体を含んでなることができる。そのようなマトリックスは、一般的に、周囲の水性媒体と接触してゲルを形成することにより、活性主要成分の徐放性を確保し、そのゲルが、その膨潤速度、浸食速度、またはその拡散性バリアーとしての役割を果たす能力により、溶解媒体中への活性主要成分の放出を引き伸ばす。

【0028】

例えば、Nostrum Pharmaceuticalの米国特許第6,416,786号は、ヒドロコロイド、例えばキサンタンガム、とセルロースエーテルの混合物を含んでなる親水性マトリックスを含んでなる徐放性錠剤を開示している。そのような混合物は、2種類の重合体の組合せ作用による相乗的な延長効果を有する組成物を与える。実際、キサンタンガムの親水性は、水性媒体と接触してより急速にゲルを形成し、セルロースエーテルは、そのゲルに一定の経時的な持続性を保証し、単独で使用するキサンタンガムは、溶解媒体中で急速に浸食する傾向がある。

40

【0029】

同様に、Valentine Enterpriseの米国特許第5,292,534号は、ニアシンとキサンタンガムの徐放性処方物を開示しているが、この処方物は、硬質ゼラチンカプセルとして、または錠剤として提供することができる。活性主要成分はキサンタンガムと緊密に混合されている。

【0030】

しかし、そのような混合物は、低投与量形態には適していない。実際、様々な性質の粉

50

末の混合物から製造された古典的なマトリックス錠剤の主な欠点は、重合体粉末と活性主要成分粉末の重量比が高い程、含有量の不均質性の危険性が大きいことである。実際、添加剤粒子のサイズ、形態および密度が異なっているために、2種類の粉末の混合物は、不完全混合物の、または粒子偏析の現象を生じ易い。粒子偏析は、性質が異なった粉末の分離に相当し、これは特に混合物に作用する運動、例えば輸送の際、あるいは工業的規模での粉末混合物の操作、に続いて起こる。

【0031】

この現象は、混合物中の活性主要成分の不均質配分に必然的につながる。工業的規模では、そのような不均質性は、活性主要成分含有量の変動につながり、その変動は、錠剤毎に非常に大きくなることがあり、非常に特殊な管理の対象にしなければならない。この現象は、混合物中の活性主要成分の比率が低下する時に、極めて鮮明になる。

10

【0032】

さらに、マトリックス錠剤形態で直面することが多いもう一つの欠点は、圧縮工程の前に、構成成分の全部または一部を造粒する必要があることである。この予備造粒により、ただ一つの直接圧縮工程によるよりも、製造が長く、複雑になる。

【0033】

急速崩壊形態

先行技術の急速崩壊錠剤は、直接圧縮が適切である場合には、一般的に添加剤と活性主要成分の混合物を含んでなるか、または直接圧縮が不可能である場合には、例えば造粒後に得られる活性主要成分を含む顆粒から、崩壊剤を含んでなる外側相を混合した後に、圧縮する。

20

【0034】

例えば、欧州特許第548356号では、活性主要成分で被覆された顆粒を、とりわけ製造のこの工程で必要とされる直接圧縮糖を含んでなる圧縮マトリックス中で前もって混合した後、圧縮により組み立てる。

【0035】

そのような錠剤は、低投与量活性主要成分の送達には、到底適していない。事実、ここでも、性質の異なった粉末の粒子偏析の問題があり、均質で低投与量の錠剤を得ることが極めて困難になる。

【0036】

米国特許第5,607,697号は、圧縮マトリックスを含まずに、急速に崩壊する錠剤を記載しているが、そこでは活性主要成分を単に圧縮添加剤と共に造粒している。次いで、これらの顆粒を、被覆し、圧縮する。しかし、マトリックスを使用しないこの種の方法でも、活性主要成分を制御するのが困難な様式で圧縮添加剤を混合している。従って、この種の処方物は、低投与量活性主要成分に十分な含有量の均質性を確保することができない。

30

【0037】

従って、徐放性マトリックス錠剤および古典的な急速崩壊錠剤の主な欠点は、含有量の均質性が最も重要で不可欠である低投与量または極低投与量の活性主要成分のための担体としてあまり適していないことである。

40

【0038】

しかし、活性主要成分と他の添加剤の比が非常に低い場合の、これらの粒子偏析および含有量不均質性の問題を解決する低投与量錠剤の製造は、すでに研究の対象になっている。

【0039】

例えば、Ethypharmの欧州特許第1200071号は、結合剤を含むことができる活性主要成分の溶液を前もって単純な中性コアまたは「糖球」上にスプレーしておき、これを直接圧縮することにより得られる、低投与量活性主要成分の錠剤を開示している。そのような錠剤には、活性主要成分濃度が非常に低くても、活性主要成分含有量の均質性が高く、再現性が高いという利点がある。

50

【0040】

さらに、そのような錠剤は、特別な圧縮添加剤を必要とせず、直接圧縮工程にかけることができる。しかし、これらの錠剤は、活性主要成分の放出を調整することができず、貯蔵形態におけるように錠剤を被覆する場合を除いて、活性主要成分が媒体中に直ちに、またはあまり間をおかずに放出される。

【0041】

このように、活性主要成分の放出を調整できる先行技術のマトリックス錠剤は、低投与量活性主要成分を配合することができず、さらに、この品質を示す錠剤は、活性主要成分の放出調整には適していない。

【0042】

この理由から、この技術的問題に対して、本発明は、この種の錠剤の製造に関連する欠点、特に活性主要成分の含有量が均質な低投与量マトリックス錠剤を得ることの困難さを回避しながら、マトリックス効果を示す錠剤の製造に基づく解決策を提供する。

【0043】

そのような錠剤中に含まれる活性主要成分の、生物中での挙動は、重合体マトリックスまたは重合体網目を含んでなる重合体の性質によって異なる。

【0044】

本発明の錠剤の優位性

本発明には、先行技術の処方物と比較して、幾つかの優位性がある。

【0045】

第一に、本発明の錠剤は、構造が比較的簡単であり、以下に記載する製造工程のすべてにおいて、簡単で、再現性があり、比較的安価で、高収率の方法により、製薬工業で容易に製造することができる。

【0046】

一方で、本発明の方法は、粉末形態にある添加剤混合物の多くを圧縮するのに必要な造粒または予備造粒工程を全く含まない。

【0047】

他方、直接圧縮工程自体は、場合により少量で、いずれの場合も錠剤の最終重量の5重量%未満で使用する通常の潤滑剤を除いて、圧縮添加剤無しに行うことができるので、有利である。この特徴は、特に、本発明の錠剤を構成する微小顆粒の優れた圧縮挙動によるものである。

【0048】

本発明の別の利点は、本方法のコストおよびその実施に必要な時間の両方を低減する非常に少量の重合体から出発し、徐放性または急速崩壊性錠剤を製造できることである。

【0049】

さらに、本発明の方法は、再現性が高く、薬剤の品質および適合性に関して、特に表7に示すように錠剤の重量および含有量に関して、製薬工業における通常の必要条件を満足しながら、そのような錠剤を工業的に製造することができる。この表は、例示する3バッチのそれぞれで、全体的な重量収率が常に90%を超えているので、本発明の、収率に関する品質も示している。

【0050】

本発明の錠剤のもう一つの利点は、形態、サイズおよび密度のみならず、非常に低い投与量、即ち錠剤1個あたり50mg未満、好ましくは25mg未満、さらには10mg未満の投与量における活性主要成分の含有量にも、高い均質性を示すことである。

【0051】

さらに、この構造的均質性のために、錠剤製造中の微小顆粒偏析の危険性が非常に低くなり、このために、錠剤間の、さらには切れ目を付けた錠剤における2個の半分同士間の含有量不均質性の、両方の危険性も低下する。

【0052】

この後者の観点は、古典的なマトリックス錠剤が切れ目を付けた形態には一般的に全く

10

20

30

40

50

適していないので、特に重要である。

【0053】

貯蔵型錠剤の場合、拡散性被膜の連続性を破壊することができないので、切れ目を付けた形態が不可能であることは容易に理解できる。マトリックス錠剤、特に重合体マトリックス錠剤の場合、一方で、錠剤の構造も錠剤の正確な切断には不向きであり、他方、錠剤の両半分間の活性主要成分含有量の均質性も保証できない。

【0054】

対照的に、本発明の錠剤では、中性微小顆粒の表面上に活性主要成分が、低投与量でも、正確に配分されていることにより、含有量の均質性が確保される。微小顆粒のサイズが小さいために、錠剤を分割した時に、2つの半分に対して重量を均等に、正確に配分することができ。従って、本発明の錠剤は、切れ目を付けた形態に最も適している。

10

【0055】

さらに、本発明の錠剤は、本方法の以下に記載する工程の後に、活性主要成分の放出プロファイルをさらに変化させるための被膜の一つ以上の追加層で、最も確実に被覆することができる。事実、本発明の錠剤は、製造方法の最後では、古典的錠剤と極めて類似しており、従って、困難無く、必要性に適した被膜で被覆することができる。この被膜は、例えば活性主要成分を保護する、耐胃性(gastroresistant)放出プロファイルを与える、または活性主要成分の味を隠すために施すことができる。

【0056】

例えば、本発明の錠剤に1層以上の耐胃性被膜被覆剤を施し、活性主要成分の放出を胃のレベルで制限することが考えられる。

20

【0057】

その上、本発明の錠剤の製造に必要な成分は、同時に、薬学的使用に承認されており、安価であり、問題とする重合体に関して、以下に記載するように、比較的少量で必要とされる。

【0058】

最後に、上記の錠剤は、あらゆる種類の活性主要成分に、より詳しくは、生物に対する作用が非常に強力であり、従って、非常に低い投与量で投与し、進行的な様式で、または反対に促進された様式で、放出しなければならない活性主要成分に、使用できる。例えば、ホルモンまたはそれらの誘導体、中枢神経系または心臓血管系に作用する活性主要成分、抗生物質、抗ウイルス薬、鎮痛薬、および抗炎症薬が本発明の錠剤で使用できる。

30

【0059】

さらに、本発明の錠剤は、治療範囲が非常に狭い活性主要成分の投与にも特に適している。実際、この場合、非常に正確な投与量の薬剤を確実に投与することが極めて重要である。従って、本発明の錠剤の、重量および含有量の均質性に関する優れた品質により、本発明の錠剤は、この種の繊細な投与に極めて好適である。

【0060】

本発明は、製薬工業において、活性主要成分の投与に使用できる、放出を調整できる錠剤に関する。特に、本発明の錠剤は、低投与量活性主要成分の投与に特に好適である。

【0061】

本発明の目的の一つは、実質的に、少なくとも一種の薬学的に許容される重合体を含んでなり、水性媒体中への活性主要成分の放出を調整でき、活性主要成分を含まない重合体層で被覆されている中性担体を含んでなり、該重合体層に少なくとも一種の活性主要成分を含んでなる活性層が施されている微小顆粒の直接圧縮により得られる、低投与量錠剤である。

40

【0062】

これらの錠剤には、均質に配分された活性主要成分を含むという利点がある。従って、これらの錠剤は、切れ目を付けた形態で提供することができる。

【0063】

本発明の目的の一つは、錠剤の製造に使用できる中間製品である。これらの中間体は、

50

・少なくとも一種の薬学的に許容される重合体を含んでなり、水性媒体中への活性主要成分の放出を調整できる重合体層で被覆された中性担体を含んでなる、官能化された添加剤

、
・少なくとも一種の薬学的に許容される重合体を含んでなり、水性媒体中への活性主要成分の放出を調整できる重合体層で被覆された中性担体を含んでなり、該重合体層に少なくとも一種の活性主要成分を含んでなる活性層が施されている、微小顆粒である。

【0064】

本発明の微小顆粒は、サイズが約50 μm ~ 3000 μm である。

【0065】

重合体層は、少なくとも一種の薬学的に許容される結合剤をさらに含むことができる。好ましくは、水および/またはエタノール中に容易に溶解する親水性の結合剤を使用する。例えば、ポリビニルピロリドン、特にPVP K30(登録商標)の商品名で市販されているポリビニルピロリドンを、重合体層中の結合剤として使用する。

【0066】

重合体層は、ワックスまたはその誘導体、グリセロールの脂肪酸の誘導体、またはそれらの混合物を含むことができる。

【0067】

例えば、天然のまたは精製した蜜蝋を使用できる。

【0068】

グリセロールの脂肪酸エステルおよびそれらの誘導体は、例えばグリセロールモノステアレート、グリセロールモノオレートおよびグリセロールバルミトステアレートから選択できるが、脂肪酸エステルとポリエチレングリコールのグリセリドの混合物、例えばGelucire(登録商標)の商品名で市販されているラウロイルマクロゴルグリセリド群に属する材料からも選択できる。

【0069】

重合体層中に含まれる、薬学的に許容され、水性媒体中への活性主要成分の放出を調整できる重合体は、中性担体の重量の1 ~ 100重量%、好ましくは中性担体の重量の1 ~ 50重量%を占めるのが有利である。

中性担体

【0070】

本発明の微小顆粒の基材となる上記の中性担体は、好ましくはスクロースおよびコーンスターチを含んでなる、サイズ50 μm ~ 3000 μm 、好ましくは100 μm ~ 1000 μm 、より好ましくは100 μm ~ 500 μm の微小球である。

【0071】

製薬工業で通常使用されているこれらの微小球は、ヨーロッパ薬局方で「糖球」の用語で規定されている。

【0072】

これらの「中性物質」は、特に重量、サイズ、形状および比表面積の均質性が高いことから、上記の官能化された添加剤のためのベース担体として使用することができ、スプレーにより製造する、活性主要成分の含有量に関してバッチの完全な均質性を確保しなければならない低投与量薬剤の製造に特に選択される材料である。

【0073】

さらに、欧州特許第1200071号に示されているように、中性担体物質は、錠剤形成系に特に選択される添加剤である。特に、「糖球」は、直接圧縮で優れた挙動を示しており、非常に僅かな量の潤滑剤を除いて、他の圧縮添加剤を使用せずに圧縮することができるので、なおのこと、重要である。

重要な重合体

【0074】

本発明の錠剤で観察される「マトリックス」効果、即ちそれらの、重合体および活性主

10

20

30

40

50

要成分が均質に混合されている従来のマトリックス錠剤として挙動する傾向、は、予期せぬ様式でマトリックスを「その場で」造り出すことにより、特殊な構造を発生する、圧縮工程によって得られる。そのようなマトリックスは、事実、圧縮の時にのみ形成される。

【0075】

そのような配置で、付随する微小顆粒の様々な重合体層を含んでなる真の重合体網目中に活性主要成分が捕獲される。

【0076】

実際、徐放性錠剤には連続的であるのが好ましい重合体網目が、圧縮の際に活性主要成分の周りに形成される。

【0077】

このように、重合体の特定濃度閾から出発し、圧縮力により作用する衝突応力に続いて、中性微小顆粒の表面上に堆積した重合体顆粒の変形により、重合体網目が形成される。圧縮により、重合体顆粒の変形および伸長が起こり、互いに緊密に接触し、濃度閾に対応する重合体の臨界量からのみ観察し得る真の網目が形成される。

【0078】

活性主要成分の放出プロファイルを引き伸ばすために重合体を使用する場合、「その場における」マトリックスの形成に必要な濃度閾には、圧縮工程に続いて、重合体粒子の連続網目に相当する「パーコレーション網目」と呼ばれる網目が形成されるとすぐに到達する。微小顆粒間におけるそのような網目の形成が、この複合体のコアから活性主要成分を持続して放出させる。図5の説明図により、圧縮工程に続く平面化および連続網目の形成現象を良く理解できる。

【0079】

崩壊性重合体を使用する場合、圧縮工程の最後で、不連続であっても、重合体粒子の網目が形成されるとすぐに、マトリックス効果が観察されるので、パーコレーション網目を得る必要は無い。そのような不連続網目は、崩壊性重合体粒子の水に対する親和力が強いために、こうして形成された錠剤内に確実に水が急速浸透するのに十分である。この水和により、錠剤が水性媒体と接触した後の錠剤の急速膨潤および急速崩壊が起こる。

【0080】

事実、バルク顆粒の場合（図4参照）と対照的に、圧縮を行った後、活性主要成分の各層が、隣接する微小顆粒の活性主要成分の層と接触する。従って、錠剤の外側表面を除いて、この活性主要成分の二重層が重合体の二層間に挟まれる。これは「サンドイッチ」構造と呼ばれる。

【0081】

従って、問題とする重合体が、展開した表面で重合体/活性主要成分の接触が非常に高いので、活性主要成分に対してのみならず、錠剤のレベルでも、特に十分に局在化したままである、即ち錠剤の構造および組成が非常に均質である。従って、それぞれ選択された重合体の2層間に挟まれている複数の活性主要成分層を含んでなる錠剤が得られる。その結果、錠剤のレベルで、これらの成分が理想的に配置されている、即ち活性主要成分の二重層が、溶解媒体と接触する際に活性主要成分の放出を調整する重合体の層間に挟まれている。

【0082】

従って、徐放性マトリックス錠剤の構築に古典的な様式で使用する重合体を問題の重合体として使用すると、徐放性錠剤が得られる。

【0083】

対照的に、錠剤の崩壊に古典的な様式で使用する添加剤を重合体として使用すると、急速に崩壊する錠剤、即ち溶解媒体中に活性主要成分を急速に溶解させる錠剤が得られ、添加剤担体（「糖球」）が親水性であり、水溶性が高ければ、それだけ溶解は容易になる。

【0084】

従って、錠剤が溶解媒体と接触する際の錠剤の挙動は、この網目またはこのマトリックスを形成する重合体の挙動によって異なる。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

従って、本発明の多くの優位性は、重合体を意図する用途に極めて簡単な様式で適合させる能力に由来することが理解できる。事実、本発明の錠剤の担体を形成する中性微小顆粒は、錠剤の表面上に堆積した重合体の種類が何であれ、場合によっては特性が変化し、処方物の特性により調節しなければならないとしても、それらの良好な圧縮挙動を保持する。さらに、本発明の錠剤は、広範囲な重合体ならびに活性主要成分で作業することができ、すべて、活性主要成分含有量の完全な均質性を、特に非常に低い投与量で保証する。

【 0 0 8 6 】

本発明の目的である錠剤を構成する微小顆粒の重合体層に含まれる重合体は、好ましくは徐放性重合体および崩壊性重合体の中から選択する。

10

【 0 0 8 7 】

崩壊性重合体

錠剤の崩壊を支援し、それによって、溶解媒体中に活性主要成分を急速に分散させるために本発明で使用する重合体は、水と接触して急速に膨潤し、それらの重合体を含む錠剤の破裂を引き起こす能力のために一般的に使用される重合体である。

【 0 0 8 8 】

崩壊性重合体は、ポリビニルピロリドン誘導体、デンプン誘導体、カルシウムおよびマグネシウム塩、およびカルボキシメチルセルロース誘導体、ならびにそれらの混合物から選択するのが有利である。

【 0 0 8 9 】

ポリビニルピロリドン誘導体は、クロスポビドンまたはポビドンの中から選択することができる。

20

【 0 0 9 0 】

デンプン誘導体重合体は、ナトリウムカルボキシメチルデンプン、例えばExplotab（登録商標）の商品名で市販されている材料、または架橋したデンプンの中から選択することができる。

【 0 0 9 1 】

セルロース誘導体は、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたはクロスカルメロスナトリウム、例えばAc-Di-Sol（登録商標）の商品名で市販されている材料、メチルセルロースまたは低置換されたヒドロキシプロピルセルロースの中から選択することができる。

30

【 0 0 9 2 】

これらの重合体はすべて、下記の方法で詳細に説明するように、徐放性重合体と同様に、粉末化することにより、中性微小顆粒の表面上に塗布することができる。

徐放用重合体

【 0 0 9 3 】

親水性重合体に関して、ゲル化特性を有する重合体を選択するのが有利であり、好ましくはヨーロッパまたは米国薬局方により、2 % w / w 水溶液中、20 で測定して粘度が1000 mPa・s（ミリパスカル秒）を超える重合体を選択する。

【 0 0 9 4 】

ゲル化特性を有する重合体は、水性媒体と接触することにより、この媒体中で活性主要成分の放出を引き伸ばす、ヒドロゲル膨潤と呼ばれる膨潤により粘性のゲルを急速に形成する特性を有する。急速に水和および急速に膨潤し、ゲルを形成する能力を示す高親水性重合体は、拡散モードの放出を引き起こすので、これを使用するのが、好ましい。

40

【 0 0 9 5 】

実際、ゲルの劣化を引き起こし、ゲル中に含まれる活性主要成分を溶解媒体中に徐々に放出させるための三大機構、即ち膨潤現象、拡散現象および浸食現象、が考えられる。

【 0 0 9 6 】

膨潤は、重合体の水和に対応するヒドロゲル形成工程である。従って、活性主要成分の放出は、膨潤速度によって決定される。実際、ヒドロゲルが形成されない限り、活性主要

50

成分は、浸食によっても、拡散によっても放出することはできない。従って、膨潤速度は、活性主要成分の放出における制限ファクターである。

【0097】

浸食は、比較的予想できない現象であり、薬剤の徐放には、主として拡散による放出機構に頼るのが好ましい。従って、ゲル化特性を有する親水性重合体が、この種の機構に良好な候補である。実際、活性主要成分の放出速度は、水性媒体中で形成されるゲルの密度および濃度に応じて調節することができる。

【0098】

親水性を有する徐放性重合体は、セルロース、天然または変性した天然多糖類、例えばガム、ガラクトマンナン、グルコマンナン、スクシノグリカンまたはスクレログルカン、カルボマーおよびポリ(エチレンオキシド)、に由来する重合体、ならびにそれらの混合物から選択するのが好ましい。

10

【0099】

例えば、セルロースに由来する重合体、特に中～高粘度のセルロースエーテルの群に属する半合成誘導体、例えば活性主要成分の放出を引き伸ばす親水性マトリックスの構成に古典的に使用される誘導体を使用する。

【0100】

セルロース誘導体は、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、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)から選択することができる。

20

【0101】

使用可能なカルボマーは、例えばCarbopol(登録商標)971P、Carbopol(登録商標)974PまたはCarbopol(登録商標)934Pである。

【0102】

天然または変性した天然多糖類は、ガム、ガラクトマンナン、グルコマンナン、スクシノグリカンおよびスクレログルカンから選択することができる。

【0103】

ポリ(エチレンオキシド)の群に属する重合体は、商品名Polyox WSR(登録商標)の材料から選択することができる。

【0104】

好ましくは、本発明によるゲル化特性を示す親水性重合体は、ガムの区分、特に天然または微生物に由来するガム、例えばアルギン酸、アルジネート、特にナトリウムアルジネート、寒天、カラジナン、カロブガム、グアーガム、トラガカントガム、アラビアゴム、カシアガム、キサンタンガム、カラヤガム、タラガムおよびゲランガムに属する。

30

【0105】

好ましくは、細菌を起源とするガム、特にキサンタンガム、を本発明の実施に使用する。

【0106】

キサンタンガムは、細菌を起源とする天然多糖であり、細菌Xanthomonas campestrisによるコーンスターチの発酵から得られる。この高分子量バイオポリマーは、それぞれ5個の単糖分子、即ちグルコース2分子、マンノース2分子およびグルクロン酸1分子、を含む多くの反復単位から構成されている。固体状態では、キサンタンガムは粉末の外観を呈し、その粒子はサイズが約10 μm ~ 180 μm であり、その等級に応じて、比較的球形形状を有する。

40

【0107】

本発明によるゲル化特性を有する親水性重合体は、中性担体の重量に対して1 ~ 100重量%、好ましくは中性担体の重量に対して1 ~ 50重量%を構成する。

【0108】

様々な性質を有する重合体の中で、メタクリル酸から誘導され、pHに関係なく水に不溶な、特定の重合体および共重合体、特にポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレ

50

ート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレート)クロリドの群に属する、Eudragit(登録商標)の商品名で市販されているメタクリル酸の特定の共重合体、例えばEudragit(登録商標)RS P0、Eudragit(登録商標)RL P0、Eudragit(登録商標)RLおよびEudragit(登録商標)RS、を使用できる。

【0109】

水に不溶な特定のセルロース重合体、例えばエチルセルロースおよびセルロースアセレート、およびそれらの混合物も使用できる。

【0110】

そのような重合体は、溶解媒体中への活性主要成分徐放性を、主として浸食機構により引き起こす。事実、それらの特性は、錠剤中への水の浸透を遅延させ、従って、活性主要成分は、重合体マトリックスの浸食が進行してから、水性媒体と接触した時に放出される。

10

【0111】

特定の粘膜接着性重合体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボマー、ナトリウムアルジネート、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、グアーガム、ポリ(エチレンオキシド)、デキストリンまたはキトサン、も使用できる。

【0112】

そのような重合体は、一般的に舌下または経粘膜投与を意図する錠剤の製造に使用される。

20

【0113】

上記の重合体はすべて、下記の方法で詳細に説明するように、中性微小顆粒の表面上に散布することにより、塗布することができる。

様々な性質を有する重合体の混合物

【0114】

本発明の実行において、中性物質に付ける重合体層は、特殊な放出プロファイルを得るために相乗的に使用するか、または溶解プロファイルを変化させ、追加の品質を錠剤に与えるために相補的に使用する、異なった性質を有する重合体の混合物を含んでなることが考えられる。

【0115】

その場合、重合体層を構成する重合体の混合物は、重合体マトリックスに求められる品質に適していなければならず、特に各重合体の比率を調節し、期待される放出プロファイルに関連する必要条件または他の、上記の機能性を満たす必要がある。

30

活性主要成分

【0116】

本発明の錠剤を構成する微小顆粒の活性層は、どのような性質のものでもよい薬学的な活性主要成分を包含する。

【0117】

活性層は、さらに、少なくとも一種の薬学的に許容され得る結合剤を含むことができる。

40

【0118】

本発明の最も簡単な実施では、水および/またはアルコールまたは他のいずれかの、毒性が低い、もしくは無毒性の許容される溶剤に可溶性活性主要成分を使用する。しかし、これらの溶剤に僅かに、または極僅かに可溶性活性主要成分も、これらの活性主要成分の大部分を溶解できる濃度である、非常に低い活性主要成分濃度を使用する限り、本発明の実施に使用できる。

【0119】

非常に低い濃度で作用する活性主要成分は、本発明の錠剤に特に好適である。

【0120】

本発明の錠剤は、活性主要成分として、ホルモンまたはその誘導体、例えば中枢神経系

50

に作用する活性主要成分、心臓血管系に作用する活性主要成分、抗生物質、抗ウイルス薬、鎮痛薬および抗炎症薬、を含んでなることができる。

【0121】

中枢神経系に作用する活性主要成分は、例えば抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬、精神刺激薬、向精神薬、抗うつ薬、抗不安薬および抗精神病薬から選択するのが好ましい。特に、これらの錠剤は、活性主要成分、例えばリスペリドン、ドネペジル、フィジオスチグミン、リバスチグミン、ブスピロン、ジアゼパム、フルオキセチン、ミナルシبران、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、ラモトリギンおよびチアガビン、に特に好適である。

【0122】

心臓血管系に作用する活性主要成分は、抗高血圧薬、抗血栓剤、抗凝集剤およびコレステロール降下剤から選択するのが好ましい。これらの錠剤は、活性主要成分、例えばフルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ベザフィブラート、ラミプリル、ロサルタン、アテノロール、カルベジロール、メトプロロール、ニフェジピンおよびフロセミド、に特に好適である。

【0123】

鎮痛薬は、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、トラマドールおよびガバペンチン、から選択することができる。

【0124】

活性主要成分は、活性層中に、薬学的に許容され得る結合剤、例えば製薬工業で活性主要成分を中性担体の表面に結合させるために通常使用される結合剤、と関連して一体化させるのが有利である。例えば、欧州特許第1200071号に記載されている活性主要成分の結合方法を、本発明の枠内で活性主要成分の結合に確実に使用できる。

【0125】

好ましい様式では、本発明の微小顆粒の活性層を、活性主要成分を溶剤中に入れた溶液（層形成溶液と呼ばれる）、即ち分子レベルにおける活性主要成分の極めて均質な分散液、をスプレーすることにより、塗布する。この溶液は、結合剤も含むのが有利である。

【0126】

薬学的に許容され得る結合剤の中で、親水性結合剤、特にセルロース誘導体、例えばHPMC、特に等級Pharmacoat（登録商標）603およびPharmacoat（登録商標）606、ポリビニルピロリドン誘導体、特に等級PVP K 30、およびポリエチレングリコール誘導体を使用するのが好ましい。特に、分子量3000～7000のポリエチレングリコール、例えばPEG4000およびPEG6000を結合剤として使用する。

【0127】

スプレーされる層形成溶液の溶剤は、使用する活性主要成分または活性主要成分混合物に適していなければならない。例えば、水、エタノールまたは様々な濃度の水性アルコール溶液を活性層のベース溶液の形成に使用できる。可能な限り、活性主要成分の溶解に必要な溶液の体積を制限するために、溶剤を活性主要成分の性質および物理化学的特性に適合させることが求められる。しかし、本発明を低投与量または非常に低投与量の錠剤に適用できる限り、溶解体積が大き過ぎてもやむを得ない。

【0128】

可能な程度に、無毒性で、錠剤中に痕跡量も残らないように、乾燥時に蒸発により容易に除去される溶剤を使用するのが好ましい。

【0129】

本発明の微小顆粒の特殊な構造およびこれらの微小顆粒に作用させる直接圧縮工程により、活性主要成分の放出プロファイル、即ち使用する重合体の性質に直接関係するプロファイルを変化させることができる（図1、2、3および4参照）。

【0130】

本出願者が観察した、使用する重合体の性質および品質に応じて放出が変化する現象は、圧縮工程により異なるが、使用する重合体の種類および量によっても異なる。

10

20

30

40

50

【0131】

従って、本発明は、求める放出プロファイルを得るために使用する重合体の性質ならびに量を容易に適合させることができる。事実、問題とする重合体が、活性主要成分の放出を遅延させる重合体、例えばキサンタンガム、または崩壊性重合体、例えばクロスポビドン、であっても、活性主要成分の放出プロファイルは、これらの異なった重合体から得られる古典的なマトリックス錠剤で観察される放出プロファイルと類似している。

被膜 - 被覆剤

【0132】

古典的な錠剤の物理的特性と類似した物理的特性を考慮し、活性主要成分の放出プロファイルを変化させようとする様式に応じて、本発明の錠剤を、一種以上の被膜 - 被覆剤の一つ以上の追加層で被覆することは当然考えられる。

10

【0133】

本発明の錠剤に耐胃性放出プロファイルを与えようとする場合、一種以上の耐胃性被膜 - 被覆剤の必要性に応じて、1つ以上の層で古典的に錠剤を被膜 - 被覆することが当然考えられる。

【0134】

この種の被膜被覆には、これらの品質に関して当業者には古典的に公知であるすべての添加剤、例えばメタクリル酸から誘導される特定重合体、特にEudragit（登録商標）Lの商品名で市販されている、化学名がポリ（メタクリル酸、エチルアクリレート）であるメタクリル酸の共重合体、またはセルロースの特定誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、もしくはポリビニルアセテートの特定誘導体、例えばポリビニルアセートフタレートを使用できる。本発明の錠剤には、メタクリル酸から誘導される特定の重合体、特にEudragit（登録商標）SおよびEudragit（登録商標）FSの商品名で市販されている、化学名がポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）であるメタクリル酸の共重合体、を使用することにより、結腸放出性を与えることもできる。

20

【0135】

錠剤の製造方法

本発明の別の目的は、上記の錠剤の製造方法であって、下記の工程、即ち、

- ・ 場合により結合剤を含む湿潤溶液を使用し、中性担体を前もって湿潤させる工程、
- ・ 次いで、中性担体の表面に重合体を散布して塗布する工程、
- ・ こうして得られた重合体層を場合により乾燥させ、官能化された添加剤を形成する工程

、

- ・ 活性主要成分および場合により結合剤を含んでなる層形成溶液を重合体層の表面上にスプレーする工程、
- ・ 次いで、こうして得られた微小顆粒を乾燥させ、次いで直接圧縮する工程、
- ・ こうして得られた錠剤を、場合により被膜 - 被覆剤の一層以上で被覆する工程

を含んでなる、方法である。

30

【0136】

さらに、圧縮工程は、潤滑剤を、錠剤の総重量に対して5重量%未満で使用することにより、行うことができる。

40

【0137】

従来の被覆パン中で散布することにより、重合体層を塗布する方法

重合体、特に親水性ゲル化重合体、例えば高分子量の多糖、を溶液にする場合、層形成溶液の粘度の問題が必然的に起こる、即ち、少量の重合体だけが溶解でき、次いで空気流動床中で塗布できるが、ただし、本方法の工業的实施には相容れない量でしか、層形成溶液は得られない。従って、スプレーによる重合体層の塗布を考える場合、重合体濃度は、特定の重合体に関しては制限ファクターである。

【0138】

従って、本発明を実行するには、重合体層を結合する工程は、好ましくは散布により行い、これによって、多くの重合体で直面する粘度の問題を回避しながら、中性物質上に結

50

合させるべき重合体の量を増加することができる。

【0139】

さらに、重合体層の重合体と、ワックスあるいはその誘導体、またはグリセロール脂肪酸誘導体、もしくはそれらの混合物を関連させることも考えられる。

【0140】

この方法では、従来の被覆パン中で、湿潤溶液を使用し、中性微小顆粒上に重合体を乾燥粉末の形態で塗布する。次いで、活性主要成分を場合により使用する結合剤と共に含む活性層を、古典的な様式で、空気流動床中でスプレーすることにより、もしくは他の従来塗布装置を使用し、塗布することができる。

【0141】

重合体層の塗布に使用する従来の被覆パンは、例えば球形状の容器であり、その表面の4分の1以上が開いており、水平に対して傾いている。重合体の塗布は、手動式で、場合により、溶剤に溶解させた結合剤を使用して行う。好ましい様式では、毒性が低い、または無毒性の溶剤、例えば水、エタノールまたは水性アルコール溶液、を使用する。「湿潤」溶液と呼ばれるこの溶液は、中性コアを湿らせ、重合体粉末をコアの表面上に結合し易くするために使用する。

【0142】

塗布サイクルは、例えば下記のように行う。

- ・ 先ず、被覆パン中で回転している中性物質材料を、それらの中性物質の表面上に湿潤溶液の薄い層を塗布することにより、湿潤させる。

- ・ 次いで、中性物質の表面上に、問題とする重合体の一定量を手で分散させることにより、中性物質材料の散布工程を行う。こうして、重合体を、粉末顆粒の形態にある中性担体の表面に結合させる。

- ・ 散布操作を、所望の重合体含有量を有する「官能化された添加剤」を得るのに必要な回数繰り返す。このように、問題とする重合体の選択された量に応じて、様々な数の湿潤 / 散布サイクルを行う。

【0143】

従来の被覆パンにおける塗布の利点は、重合体が乾燥形態で放出され、ゲル化現象が起きないことである。これによって、粘性重合体をスプレーする際に観察される技術的問題、例えばスプレーチューブの詰まり、または中性顆粒の凝集、が回避される。

【0144】

中性物質の表面上に重合体を均質に配分するには、中性物質 / 重合体顆粒のサイズ比が低過ぎないのが好ましく、これが、50 μm を超えないサイズの中性物質を使用するのが好ましいことの理由である。

【0145】

最後に、乾燥工程により、中性物質を湿潤させる工程の際に使用した溶剤を除去することができる。好ましくは、この操作は外部から行う、即ち、温度制御された送風機が被覆パンの壁を加熱し、その壁が伝導により熱を、攪拌されている中性物質に伝える。

【0146】

乾燥は、空気流動床または加熱炉中で、もしくは微小顆粒の乾燥に通常使用されている他の乾燥手段のいずれかにより、行うこともできる。乾燥操作は、組み立てた微小顆粒が完全に乾燥するまで、数時間行うことができる。被覆パン中の温度は、一定に、一般的には80 未満に維持し、中性物質の材料中の温度は理想的には40 近くである。

【0147】

こうして、これらの工程の最後に、安定した「官能化された添加剤」、即ち、中性担体の上に問題とする選択された重合体が安定した様式で結合している材料が得られる。

【0148】

図6は、本発明の微小顆粒の、重合体散布工程後の電子顕微鏡写真を示す。

【0149】

これには、これらの添加剤を独立して製造し、貯蔵し、および / または圧縮前に本発明

10

20

30

40

50

の活性層を施す場所に輸送することができるので、工業的製造の観点から極めて特別な重要性がある。従って、本発明の官能化された添加剤は、工業的な観点から、著しく使用し易い。

【0150】

層形成溶液の製造

本発明の活性層塗布工程により、活性主要成分の含有量が同時に正確で一様である低投与量微小顆粒を得ることができる。特に、重合体層で予め被覆された中性コアの上に、層形成溶液中に溶解した形態にある活性主要成分を塗布することにより、直接圧縮前の粒子偏析の問題が回避され、これによって、造粒することなく、混合物を固化させることができる。

10

【0151】

層形成溶液は、活性主要成分を溶解または懸濁（分散）させ、本願で「官能化された添加剤」と呼ばれる「組み立てられた」微小顆粒の表面上にスプレーされる溶液である。この溶液は、一様に溶解させる通常の結合剤を含むのが有利である。

【0152】

活性主要成分を溶解させる場合、層形成溶液を製造する際の活性主要成分の溶解度を考慮しなければならない。実際、活性主要成分をスプレーする前に、活性主要成分が完全に溶解していることを確認する必要がある。従って、層形成溶液の量は、活性主要成分の飽和濃度に達するのに必要な量の少なくとも1.5倍に等しくなるように選択するのが有利である。

20

【0153】

活性層の塗布

活性主要成分は、「散布された」、即ち問題とする重合体で被覆された顆粒に、通常の様式で、例えばスプレーにより、空気流動床中で、塗布する。一般的に、この方法では、チューブを通して、層形成溶液中に完全に溶解または分散した活性主要成分および場合により使用する結合剤を同時にスプレーし、これによって、本方法のこの工程における含有量の完全な均質性が保証される。

【0154】

塗布に要する時間は、大きく変えることができ、粉末化する活性主要成分の量およびその、層形成溶液に対する溶解度によって異なる。一般的に、この時間は1時間～10時間である。

30

【0155】

塗布工程の後、微小顆粒を空気流動床中で乾燥させ、次いで直接圧縮工程の前に濾過する。

【0156】

従って、本方法を実行するのに要する時間は、塗布すべき重合体の量によって異なるが、スプレーすべき活性主要成分の量および塗布溶液に対する活性主要成分の溶解度によっても異なる。これが、スプレーすべき溶液の量、従って塗布工程に要する時間を短縮するために、層形成溶液を、活性主要成分の溶解度条件に適合させるのが有利であることの理由である。この方法は、一般的に下記のように分けることができる。

40

- ・段階1：散布：重合体層を構成するための1時間～3時間。
- ・段階2：乾燥（塗布溶剤の除去）：使用する溶剤の量に応じて0.5時間～12時間。
- ・段階3：塗布：活性主要成分の溶液をスプレーするための1時間～10時間。
- ・段階4：乾燥使用する溶剤の量に応じて15分間～12時間。
- ・段階5：こうして得られた微小顆粒の直接圧縮。

【0157】

前述したように、散布工程に続く、官能化された添加剤を安定化させるために、初期工程（段階1および2）から独立して、塗布および圧縮工程を行うことは、十分に可能である。この特徴により、本方法の最初の2工程の後に得られた官能化された添加剤の輸送および取扱が容易になる。

50

【 0 1 5 8 】

圧縮

圧縮工程の前に、組み立てた微小顆粒を、通常の潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、を使用して潤滑させるのが好ましい。潤滑剤は、一般的に錠剤の最終重量に対して 5 重量 % 未満の、非常に少ない量で使用する。微小顆粒および潤滑剤は、例えば従来の方式により回転ミキサー中で混合する。

【 0 1 5 9 】

圧縮自体は、別のプレスまたは回転プレスで行うことができる。作用させる圧縮力は、好ましくは 5 0 M P a (メガパスカル) ~ 5 0 0 M P a である。圧縮工程に制限はなく、「貯蔵」系の場合におけるような錠剤の構造を変える危険性無しに、強い圧縮力を作用させることができる。実際、欧州特許第 1 2 0 0 0 7 1 号に記載されているように、中性微小顆粒が優れた圧縮挙動を有するのみならず、本発明の微小顆粒の形状も高圧縮力に特に好適である。

10

【 0 1 6 0 】

しかし、無論、圧縮応力は、本発明の錠剤に求められる硬度および凝集性に適していなければならない。

【 0 1 6 1 】

溶解および投与量試験

一般的に、本発明の錠剤の投与量および溶解に関する条件は、様々なヨーロッパ、米国および日本薬局方により規定される条件である。

20

【 0 1 6 2 】

従って、調査する様々な系の放出速度を測定するために、従来のパドルまたはバスケット溶解装置を使用することができる。この装置は、自動的に試料採取し、供試溶液の UV 吸光度を測定できる分光光度計に接続することができる。この自動測定は、活性主要成分の量が十分に多く、活性主要成分が、溶液の添加剤の一つと同じ波長で UV を吸収しない場合にのみ可能である。UV 吸光度のこの自動測定により、濃度が既知である基準溶液と比較して、溶解媒体中に放出される活性主要成分の量を測定することができる。

【 0 1 6 3 】

速度測定中の溶解媒体のそのような自動試料採取は、下記の様に行うことができる。

- ・最初の 1 時間の間は 5 分毎に試料採取、
- ・溶解した活性主要成分の 1 0 0 % に関する特性曲線が現れるまでは 1 5 分毎に試料採取。

30

【 0 1 6 4 】

条件がこの手順に合わない場合、溶解媒体中に放出された活性主要成分の測定は、試料を手動で採取し、次いで H P L C (高速液体クロマトグラフィー) により分析する。

【 0 1 6 5 】

崩壊試験

崩壊性重合体から製造された錠剤の場合、例えばヨーロッパ薬局方により推奨されるような古典的な崩壊試験を使用し、本発明の錠剤の崩壊速度を判定する。

【 0 1 6 6 】

そのような試験では、錠剤を中空の円筒形管に入れ、管の底部には 2 m m メッシュの金属製スクリーンがあり、各管に挿入された錠剤を保持する。装置全体を水浴中に浸漬する。次いで、管を、毎分約 3 0 サイクルの規則的な垂直往復運動にかける。

40

【 0 1 6 7 】

錠剤の総崩壊時間は、スクリーンの表面上に残っている錠剤残留物が無くなった時とする。

【 0 1 6 8 】

本発明は、錠剤の、薬剤の経口投与、例えば重合体層が粘膜付着性重合体を含む場合、特に舌下または経粘膜投与にも関する。特に、本発明の錠剤は、低投与量活性主要成分、例えばマイクログラムのオーダーの投与量で投与する必要があるホルモンおよびそれらの

50

誘導体、に特に有用であるが、ビタミンおよび特定の中樞神経系または心臓血管系の薬剤にも有用である。

【実施例】

【0169】

A) 錠剤の製造

例1: 5%キサンタンガムベース(バッチB4)を含むケトプロフェン微小顆粒の徐放性錠剤

a) 散布によるキサンタンガムの塗布

重合体層を塗布することになる、サイズ400 μm ~ 500 μm の中性コア(NP Pharm、仏国から供給されたSuglets(登録商標))2キログラムを従来の被覆パン中に入れ、10回転させる。

【0170】

ここで使用する重合体は、ゲル化特性を有する親水性重合体、キサンタンガム(Rhodia、仏国からRhodigel(登録商標)200等級として市販)であり、粒子の92%が75 μm 未満のサイズを有する。

【0171】

中性コアを先ず、15%ポリビニルピロリドン(PVP K 30等級、ICI、仏国から供給)のアルコール溶液300グラム、つまり45グラムのPVP K 30を使用して湿潤させる。

【0172】

この結合溶液は、手動式スプレー装置を使用し、回転している中性物質の表面上にスプレーすることにより、塗布する。20

【0173】

中性微小顆粒の重量に対して5重量%の、乾燥粉末の形態にあるキサンタンガム100グラムを、中性コアの湿潤工程の直後に、回転している被覆パン中に手動で導入する。

【0174】

これらの湿潤/散布工程は、それぞれポリビニルピロリドン溶液の一部を中性コアの表面上にスプレーする工程(湿潤)、続いてキサンタンガム粉末の一部を放出する散布工程を含んでなる、幾つかの反復サイクルで行う。

【0175】

散布操作は、約2時間かかり、特定量のキサンタンガムを結合させるのに必要なだけの湿潤/散布サイクルを含んでなる。被覆パンの回転は、散布工程全体を通して維持する。30

【0176】

散布操作の後、「散布した」中性物質の乾燥を行う。

【0177】

乾燥は、中性物質の材料を一定温度に維持しながら8時間行う。乾燥温度は、理想的には中性物質の材料内部で約40℃である。

【0178】

b) 活性層の塗布

5%キサンタンガムの重合体層を塗布した中性物質を、次いで、活性主要成分の塗布工程にかける。この工程は、Huettlin(独国)から供給される空気流動床(AFB)Kugelcoater(登録商標)で行い、スプレーパラメータを表1に示す。40

【0179】

【表 1】

空気入口温度 (°C)	5 0
空気出口温度 (°C)	3 7 ~ 3 9
製品温度 (°C)	3 8 ~ 4 0
噴霧圧 (バール)	0 . 8
空気流動流量 (m ³ /h)	1 9 5
乾燥温度 (°C)	4 5
乾燥空気流量 (m ³ /h)	1 9 5
乾燥時間 (分)	3 0

10

表 1 : 5 % キサンタンガムで塗布するパッチに対する Huettlin 空気流動床の塗布パラメータ

【0 1 8 0】

活性主要成分は、SIMS (伊国) から供給されたケトプロフェン (2 - (3 - ベンジルフェニル) プロピオン酸) であり、中性コアの重量に対して濃度 0 . 4 % で使用し、これは中性コア 2 の基に対して 8 グラムである。

【0 1 8 1】

ケトプロフェンは、脱イオン水中に事実上不溶 (ヨーロッパ薬局方により、溶解度 0 . 1 g / l 未満) であるが、溶解度は pH に依存し、層形成溶液を調製する際に pH 8 の緩衝液を使用して溶解させる。

20

【0 1 8 2】

緩衝媒体の組成を表 2 に示す。

【0 1 8 3】

【表 2】

pH 8 緩衝液	
KH ₂ PO ₄	6 . 8 0 5 g
脱イオン水 H ₂ O	9 0 0 ml
1 N NaOH	約 5 0 ml
(pH 計を使用して調節)	
脱イオン水 H ₂ O	qsp 1 l

30

表 2 : ケトプロフェンの溶解に使用する緩衝液の組成

【0 1 8 4】

ケトプロフェンは、層形成溶液中に溶解させるが、この溶液は、結合剤としてやはり溶解した形態にある、分子量 6 0 0 0 のポリエチレングリコール (PEG 6 0 0 0、ICI、仏国) をさらに含む。

【0 1 8 5】

結合剤は、関与する中性物質の重量に対して 5 重量 %、1 0 0 グラムの量で使用する。

40

【0 1 8 6】

従って、層形成溶液は、pH 8 緩衝液 2 0 0 0 グラムを含んでなり、その中にケトプロフェン 8 グラムおよび PEG 6 0 0 0 1 0 0 グラムが溶解している。この溶液を、表 1 に示すパラメータに従って、微小顆粒の表面にスプレーする。

【0 1 8 7】

c) 乾燥およびスクリーニング

活性主要成分を塗布した後、微小顆粒を乾燥させ、塗布溶剤の残留痕跡量をすべて除去する。乾燥は、温度 4 5 で、3 0 分間連続して行う。

【0 1 8 8】

50

乾燥工程の後、微小顆粒を 0.625 mm スクリーン上でスクリーニングし、バッチ中サイズの完全な均質性を保証する。

【0189】

d) 圧縮

圧縮前に、組み立てた中性物質をステアリン酸マグネシウム 0.125 % w / w で潤滑させる。混合は、Turbula (登録商標) ミキサー中、48 rpm で 2 分間行う。

【0190】

圧縮は、 1 cm^2 の表面を有する平らなパンチを取り付けた Frogerais 0A を備えた交互プレスを使用し、潤滑した微小顆粒に行く。マトリックス充填レベルは、重量約 500 mg の錠剤が得られるように調節する。機器および関連するソフトウェア (Pecamec (登録商標)、4.3 版、2001、J2P Instrumentation) により、上側および下側パンチにより作用させる力、取り出しおよび残留力、ならびにパンチの移動を連続的に記録することができる。250 MPa 圧応力を作用させることにより、錠剤を十分に凝集させることができる。

10

【0191】

e) 錠剤の投与量および溶解

研究する様々な系の放出速度を求めるために、7 個の容器を備え、溶解媒体を 37 °C にサーモスタット調節する回転バスケット溶解装置 (Dissolutest (登録商標)、Sotax、スイス) を使用する。UVIKON 922 (伊国) 分光光度計に接続したこの装置は、各容器中に含まれる溶液の試料採取および UV 吸光度を自動的に行うことができる。容器の一つは、既知濃度の活性主要成分溶液を含み、その、実験全体を通して測定される吸光度が基準となり、そこから、容器中の供試溶液に溶解した活性主要成分の百分率を計算する。

20

【0192】

選択した溶解媒体は、pH 6.8 の緩衝液である。速度論研究の途中における媒体の自動試料採取は、下記の様に行った。

- ・最初の 1 時間は、5 分毎に試料採取し、
- ・溶解した活性主要成分の 100 % に関する特性曲線が現れるまで 15 分毎に試料採取。

【0193】

錠剤が低投与量型なので、投与量の感度を増加するために、各溶解容器は 3 個の錠剤を含む。さらに、溶解速度論試験は、3 個の容器に対して行う。表 3 は、供試系の投与量および速度測定に使用したパラメータを示す。

30

【0194】

これらの測定の結果を図 1 に示す。

【0195】

約 16 時間後になって初めて 100 % が放出されるので、活性主要成分の放出は大幅に延長されたことが分かる。

【0196】

例 1 により得た錠剤の各種添加剤の定性的および定量的組成を表 6 に示す。

【0197】

これらの錠剤の特性を表 7 に示す。

40

【0198】

【表 3】

	投与量 (含有量の均質性に 関する)		溶解	
	バルク	錠剤	バルク	錠剤
分析した 単位の数	3	3	3	3 x 3
方法	257nmでのUV検出(1) メタノール／水(3/1)混合物中への 溶解		260nmでの 連続UV(2) 500ml pH 6.8 パドル 100 rpm	260nmでの 連続UV(2) 500ml pH 6.8 バスケット 50 rpm
装置	UVIKON 922(伊国) 分光光度計		SOTAX(スイス)Dissolutest UVIKON 922(伊国)分光光度計	

10

(1) 波長の選択は、メタノール／水混合物（3 / 1）中でケトプロフェンのスペクトルが確立した後、決定した。

(2) 波長の選択は、pH 6 . 8 溶解媒体中でケトプロフェンのスペクトルが確立した後、決定した。

20

表 3：組み立てた微小顆粒（バルク）およびケトプロフェン系錠剤の分析に使用した分析方法および操作条件

【0199】

例 2：6 %キサンタンガムベース（バッチ B 5）を含むケトプロフェン錠剤

この例では、微小顆粒の重合体層の構成に使用したキサンタンガムの量が、関与する中性担体の重量に対して6重量%である以外、例1と同じ方法を使用した。

【0200】

例 2 により得た錠剤の各種添加剤の定性的および定量的組成を表 6 に示す。

【0201】

これらの錠剤の特性を表 7 に示す。

30

【0202】

ケトプロフェンの放出速度は、例 1 の条件と同じ条件下で測定する。これらの測定の結果を図 2 に示す。

【0203】

例 3：キサンタンガムベース（バッチ B 10）15 %を含む活性主要成分（番号 23015）の錠剤

この例では、微小顆粒の重合体層の構成に使用したキサンタンガムの量が、関与する中性担体の重量に対して15重量%であり、関与する主要成分がケトプロフェンではなく、番号 23015 の活性主要成分である以外、例 1 と同じ方法を使用した。

40

【0204】

例 3 により、圧縮後に得た錠剤の各種添加剤の定性的および定量的組成を表 4 に示す。

【0205】

【表 4】

種類	化学名	商品名	量 (g) (乾燥分)
担体	糖球	Neutral 400-	77.664
活性成分	23015	該当せず	1.230
マトリックス重合体	キサンタンガム	Rhodigel 200	11.651
結合剤	ポビドン	PVP K30	3.160
	PEG 6000	Renex PEG 6000	6.160
張力作用性	Polysorbate 80	Polysorbate 80	0.010
潤滑剤	ステアリン酸	未知	0.125
	マグネシウム		
合計			100.00

10

表 4：関与する中性担体の重量に対して 15 重量%、即ち微小顆粒の総重量の 11.65 重量%であるキサンタンガムで得た、活性主要成分 23015 を含む微小顆粒の錠剤の定性的および定量的組成（バッチ B 10）

【0206】

溶解

こうして得た錠剤を、次いで、pH 6.8 の媒体（1 l フラスコ中、KH₂PO₄ 6.805 g、1 N NaOH 22.4 ml および精製水 900 ml、必要であれば、ソーダで pH 6.8 に調節し、次いで水で 1 l に合わせる）900 ml 中で溶解試験にかけた。

20

【0207】

各錠剤をバスケットに入れ、50 rpm で回転させる。

【0208】

次いで、1、4、8、12、16、20 および 24 時間で、溶解媒体を試料採取し、試料を、UV 検出で HPLC（高速液体クロマトグラフィー）により検定する。

【0209】

3 個の溶解容器で得た結果を下記の表 5 に示す。

【0210】

30

【表 5】

時間[h]	0	1	4	8	12	16	20	24
平均[%]	0	13.7	38.7	65.3	83.5	94.1	98.9	100.6
変動係数 nt [%]	0	5.2	0.9	1.3	0.5	0.7	1.3	0.9

表 5：キサンタンガム 15 重量%を散布した活性主要成分 23015 を含む微小顆粒から製造された錠剤の溶解プロファイル。

【0211】

40

この例では、本発明の微小顆粒を含む錠剤は、340 分間、即ち 5 時間 40 分の T50、および 675 分間、即ち 11 時間 15 分の T80 を示した。

【0212】

これらの結果を図 10 に示す。

【0213】

例 4：100，000 mPa・s HPMC（バッチ B 6）5%を含むケトプロフェンの微小顆粒の錠剤

a) 散布による HPMC の塗布

例 1 と同様に、400 μm ~ 500 μm の中性物質（Suglets（登録商標））2 キログラムを従来の被覆パン中に入れ、回転させる。

50

【0214】

次いで、例1に記載する湿潤工程と同様に、15%PVP K 30 (PVP 25 グラムを含む結合剤溶液 169 グラム) の水性結合剤溶液で湿潤工程を行う。

【0215】

問題の重合体は、ゲル化特性を有する親水性重合体、Metolose (登録商標) 90 HSの商品名で市販のHPMCであり、その粘度は、20 の2% w/w 水溶液で100,000 mPa・s (ミリパスカル秒) である。

【0216】

HPMC 100 グラム (これは関与する中性物質の重量に対して5重量%である) を回転している被覆パン中に手動で入れる。例1に記載するように、散布工程に続いて乾燥工程を行う。 10

【0217】

b) スプレーによるケトプロフェンの塗布

使用する活性主要成分は、関与する中性物質の重量に対して0.4重量%のケトプロフェン8グラムである。活性層は、例1と同様に、活性主要成分および結合剤 (中性物質の重量に対して5重量%のPEG 6000) をpH 8の緩衝液 (2000 グラム) 中に溶解した状態で含む溶液から空気流動床 (AFB) 中で塗布する。

【0218】

c) 乾燥およびスクリーニング

乾燥工程およびスクリーニング工程は、例1と同等であり、圧縮前に微小顆粒の材料に対して行う。 20

【0219】

d) 圧縮

圧縮の前に、組み立てた中性物質をステアリン酸マグネシウム (MgSt) 0.125% w/w で潤滑させる。混合をTurbula (登録商標) ミキサー中、48 rpm で2分間行う。次いで、混合物を、Frogerais OA交互プレスで、圧縮力250 MPaを作用させて圧縮する。

【0220】

e) 錠剤の投与量および溶解

例1と同様に、得られた錠剤をDissolutest (登録商標) 中で溶解させ、媒体中に放出された活性主要成分の量を時間と共に測定する。 30

【0221】

これらの測定の結果を図3に示す。

【0222】

図3に示すように、30分後に放出されるのは活性主要成分の80%だけなので、活性主要成分放出プロファイルは、はるかに延長されることも分かる。

【0223】

B) 例4により得た錠剤の各種添加剤の定性的および定量的組成、およびそれらの溶解特性

【0224】

【表6】

40

		工程1 散布			工程2 AFB		
例	バッチ 番号	重合体 の量	結合剤 溶液の量	PVPの量 (溶液の 15%)	活性主要 成分の量	PEGの量	溶剤の量
4	B 6	5% HPMC (100	169 g	25 g	0.4%	5%	2000 g

50

表 6：ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含むバッチの組成（百分率はすべて、関与する中性物質の重量 2000 g に対する物質の重量 % である）

【0225】

【表 7】

	B 6
全体的な重量収率 (%)	95.8
平均錠剤重量(mg)(n=20)	506.3±7.1
理論的出発滴定量	1.77
実際の滴定量	1.74±0.02
T ₅₀ (分) (*)	14
T ₈₀ (分) (*)	30

10

(*) T₅₀ および T₈₀ は、活性主要成分の 50 % および 80 % が溶解媒体中に溶解する時間にそれぞれ対応する。

表 7：例 4 により得た錠剤の特定特性の測定

【0226】

例 5：100, 000 mPa・s HPMC 5 %、10 % および 15 % を含むケトプロフェンの微小顆粒（バッチ B 7、B 8 および B 9）を含む錠剤における溶解プロファイルの比較

20

この例では、本出願者は、例 4 に記載する方法により、ただし、粘度が 2 % w / w 水溶液で 20 で測定して 100, 000 mPa・s である HPMC Metolose（登録商標）90 SH（Shin Etsu、日本国、バッチ 0203021）5 %、10 % および 15 % でそれぞれ散布した、直径 250 μm ~ 355 μm の中性コアから出発して得た、ケトプロフェンの微小顆粒を含む錠剤のインビトロ溶解速度を比較した。これらの錠剤は、圧縮応力 250 MPa にかけて得た。

【0227】

例 1 と同様に、得られた錠剤を Dissolutest（登録商標）中で溶解させ、媒体中に放出された活性主要成分の量を時間と共に測定した。

【0228】

30

重合体濃度による影響の測定

図 7 は、バッチ B 7、B 8 および B 9 から得た錠剤の放出速度を示す。

【0229】

表 8 は、各バッチに対して測定した T₅₀ および T₈₀ も比較する。

T₅₀ = 活性主要成分の 50 % が放出された時間

T₈₀ = 活性主要成分の 80 % が放出された時間

【0230】

図 7 は、バッチ B 7 および B 8 の溶解速度がかなり類似しており、活性主要成分の 85 % および 95 % が 30 分後に放出されているので、僅かに延長されたタイプであることを示している。

40

【0231】

他方、バッチ B 9 の放出速度は、他の 2 バッチと比較してはるかに遅延しており、バッチ B 9 の T₅₀ は、バッチ B 7 および B 8 の T₅₀ よりも 2 倍まで高い（表 8）。

【0232】

従って、本出願者は、100, 000 mPa・s HPMC の量だけが、この重合体の 10 % ~ 15 % w / w 間の特定閾を越えて放出速度に真に影響することを立証した。この閾を越えると、活性主要成分の放出速度ははるかに遅くなり、真の徐放性プロファイルが観察される。さらに、本出願者は、この閾が出發中性コアのサイズによって変化することを見出した。

【0233】

50

実際、重合体層が、真に延長されたプロファイルに従って活性主要成分の放出を引き起こす真の網目を形成するのに十分に緻密であるのは、この濃度範囲の上だけである。

【 0 2 3 4 】

【 表 8 】

バッチ	T ₅₀	T ₈₀
B 7	1 0 . 1	2 4 . 4
B 8	1 0 . 9	2 6 . 5
B 9	2 4 . 9	7 7 . 2

10

表 8 : 試験した 3 バッチに対する、活性主要成分の 5 0 % および 8 0 % を放出する時間の推定

【 0 2 3 5 】

例 6 : Carbopol (登録商標) 971 P 2 %、5 % および 1 0 % (バッチ C 1、C 2 および C 3) を含むケトプロフェンの微小顆粒の錠剤

この例では、本出願者は、例 5 に記載する方法により、徐放性錠剤の処方に使用できるカルボマーの一種 Carbopol (登録商標) 971 P (Noveon、米国、バッチ 0308024) の合成重合体を散布することにより得た微小顆粒の錠剤から、ケトプロフェンの放出プロファイルを測定した。

【 0 2 3 6 】

20

バッチ C 1、C 2 および C 3 は、このカルボマー 2 %、5 % および 1 0 % をそれぞれ散布し、1 5 0 M P a で圧縮した微小顆粒の錠剤を表す。

【 0 2 3 7 】

次いで、Carbopol (登録商標) 971 P の重合体層を塗布した中性物質をケトプロフェン塗布工程にかける。例 1 と同様に、この工程は、Huettlin (独国) Kugelcoater (登録商標) 空気流動床 (A F B) 中で行う。

【 0 2 3 8 】

図 8 は、Carbopol (登録商標) の量が 2 % ~ 1 0 % で変化するバッチ C 1 ~ C 3 から得た錠剤の放出速度を示す。これらの速度は、溶解媒体および試料の投与量を試料採取し、H P L C (高速液体クロマトグラフィー)、次いで U V 検出により求める。この図は、Carbopol (登録商標) の量が増加するにつれて活性主要成分の放出速度が遅くなることを示している。

30

【 0 2 3 9 】

実際、バッチ C 1 の T₅₀ は 8 時間であるのに対し、バッチ C 3 (重合体をバッチ C 1 より 5 倍多く含む) の T₅₀ は約 1 8 時間である (表 9 参照)。

【 0 2 4 0 】

この例は、この重合体を使用することにより、はるかに延長された放出速度を観察できることを示しており、3 バッチの T₈₀ はすべて 2 0 時間を超えており、これはプラトーの開始を含まない。

【 0 2 4 1 】

40

さらに、本出願者は、この重合体に関する図 9 に示すように、T₅₀ が使用する重合体の量の関数として直線的に変化することを立証した。

【 0 2 4 2 】

この特性は、Carbopol (登録商標) の特定百分率における T₅₀ を知るために、または反対に、特定の T₅₀ を得るのにどのような百分率の Carbopol (登録商標) を使用する必要があるかを評価するために使用できるので、特に有利である。

【 0 2 4 3 】

【表 9】

バッチ	T ₅₀ (時間)	T ₈₀ (時間)
C 1	8	2 2
C 2	1 2	2 4時間を超える
C 3	1 8	2 4時間を超える

表 9：試験したCarbopol（登録商標）971 Pを散布した 3 バッチに対する、活性主要成分の 50 %および 80 %放出時間の推定

【0 2 4 4】

例 7：崩壊剤 0.5 %および 1 %を含む微小顆粒の錠剤（バッチ D 1、D 2 および D 3）
この例では、本出願者は、予め散布した顆粒上に活性主要成分を結合させない、即ち A F B 中でスプレーによる塗布工程をこの例では行わないこと以外、例 5 に記載する方法により得た微小顆粒の錠剤の崩壊特性を立証する。

【0 2 4 5】

様々なバッチの組成に関する詳細は、表 10 に記載する。

【0 2 4 6】

散布は、先行する例に記載するように、崩壊特性を有する 3 種類の添加剤、即ち分岐したポリビニルピロリドン（バッチ D 1）、ナトリウムカルボキシメチルデンプン（バッチ D 2）およびクロスカルメロースナトリウム（バッチ D 3）、で行う。

【0 2 4 7】

この目的には、各種類の崩壊剤に対して、0.5 %（バッチ D 1、D 2 および D 3）および 1 %（バッチ D 1'、D 2' および D 3'）の崩壊性重合体を散布した微小顆粒の錠剤を構成する 2 種類の小バッチを試験した。

【0 2 4 8】

崩壊試験は、ヨーロッパ薬局方により推奨される条件下で行った。そのような試験では、錠剤を中空の円筒形管に入れ、管の底部には 2 mmメッシュの金属製スクリーンがあり、各管に挿入された錠剤を保持する。装置全体を水浴中に浸漬する。次いで、管を、毎分約 30 サイクルの規則的な垂直往復運動にかける。

【0 2 4 9】

錠剤の総崩壊時間は、スクリーンの表面上に残っている錠剤残留物が無くなった時に測定する。

【0 2 5 0】

これらのバッチのそれぞれに、最後に壊れた錠剤の崩壊時間は、小バッチによる合計 6 錠剤で測定した。

【0 2 5 1】

さらに、各小バッチに対して、本出願者は、獲得した凝集性に関する結果の形態で表 11 に示す 2 種類の異なった圧縮力値、即ち約 0.3 MPa の破裂応力および約 0.5 MPa の破裂応力を試験した。

【0 2 5 2】

バッチ D 1 および D 1' バッチ D 1 の構成に 0.5 および 1 %でそれぞれ使用した分岐したポリビニルピロリドンは、Polyplasdone（登録商標）XL10 (ISP、スイス、バッチ 0404 046) の商品名で市販されており、これは、水に不溶であり、一般的に濃度 2 % ~ 5 %で、湿式造粒、環式造粒または直接圧縮により製造される錠剤で使用する。

【0 2 5 3】

この重合体は、水和容量は大きい、ゲルを形成する傾向が低いのが特徴である。

【0 2 5 4】

バッチ D 2 および D 2'：この例では、試験した他の崩壊剤と比較するために、本出願者は、ナトリウムカルボキシメチルデンプンExplosol（登録商標）(Blanver、ブラジル、1311044)を 0.5 %および 1 % w / wで、バッチ D 2 および D 2' の微小顆粒の錠剤構成

10

20

30

40

50

に使用した。

【 0 2 5 5 】

低置換されたナトリウムカルボキシメチルデンプンおよびナトリウムデンプングリコレートは、低置換された、分岐したデンプン誘導体であり、直接圧縮に、または湿式造粒後に使用できる。

【 0 2 5 6 】

バッチ D 3 および D 3' : この例でバッチ D 3 および D 3' にそれぞれ 0.5 および 1 % で使用したクロスカルメロースナトリウムは、Vivasol (登録商標) (Pirna、独国、ロット 0404041)、または分岐したナトリウムカルボキシメチルセルロースである。これは、錠剤または顆粒における崩壊剤として、経口投与形態で古典的に使用される添加剤である。

【 0 2 5 7 】

【 表 1 0 】

バッチ	バッチ名	重合体の量
XNPT 4610	D 1	0.5 % の分岐したポリビニルピロリドン (10 g)
XNPT 4579	D 1'	1 % の分岐したポリビニルピロリドン (20 g)
XNPT 4580	D 2	0.5 % のナトリウムカルボキシメチルデンプン (10 g)
XNPT 4581	D 2'	0.5 % のナトリウムカルボキシメチルデンプン (20 g)
XNPT 4582	D 3	0.5 % のクロスカルメロースナトリウム (10 g)
XNPT 4609	D 3'	1 % のクロスカルメロースナトリウム (20 g)

表 1 0 : バッチの定義および使用した重合体の品質と量

【 0 2 5 8 】

【 表 1 1 】

		約0.3MPaの 破裂応力	約0.5MPaの 破裂応力
0.5%の分岐したポリビニルピロリドン	D1	19秒	1分
1%の分岐したポリビニルピロリドン	D1'	26秒	2分13秒
0.5%のナトリウムカルボキシメチルデンプン	D2	21秒	1分46秒
1%のナトリウムカルボキシメチルデンプン	D2'	32秒	2分8秒
0.5%のクロスカルメロースナトリウム	D3	34秒	3分5秒
1%のクロスカルメロースナトリウム	D3'	27秒	1分45秒

表 1 1 : 2 種類の破裂応力値に対する、崩壊剤を含む微小顆粒バッチの錠剤の崩壊時間

【 0 2 5 9 】

この例は、第一に、本発明の特徴によって得た崩壊剤を含む錠剤が、水性媒体中で急速に (3 分間未満で)、非常に少量の重合体で崩壊する能力を十分に発揮することを示している。

【 0 2 6 0 】

さらに、この例は、これらの錠剤の崩壊速度に対する圧縮力の影響を示している。極めて論理的なことに、圧縮 (および破裂) 力が低い程、得られた錠剤はより急速に崩壊する。実際、散布された微小顆粒の圧縮が少ない程、多孔質網目は広くなり、液体媒体がより容易に通過し、構造を急速に崩壊させる。

【 0 2 6 1 】

他方、この例は、使用する崩壊重合体の性質は、錠剤の崩壊時間に対してほとんど、または全く影響しないことも示している。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 2 6 2 】

10

20

30

40

50

【図 1】例 1 の方法により得た、重合体層が中性担体の重量に対して 5 重量 % のキサンタンガム (Rhodigel (登録商標) 200 等級) を含んでなる本発明の錠剤から得た、モデル活性主要成分として使用するケトプロフェンの放出プロファイルを示す。

【図 2】例 2 の方法により得た、重合体層が中性担体の重量に対して 6 重量 % のキサンタンガム (Rhodigel (登録商標) 200 等級) を含んでなる本発明の錠剤から得た、モデル活性主要成分として使用するケトプロフェンの放出プロファイルを示す。

【図 3】例 4 の方法により得た、重合体層が中性担体の重量に対して 5 重量 % の、2 % w / w 水溶液中、20 で粘度 100, 000 mPa・s の HPMC (Metolose (登録商標) 90 SH 等級) を含んでなる本発明の錠剤から得た、モデル活性主要成分として使用するケトプロフェンの放出プロファイルを示す。

10

【図 4】中性担体の重量に対して 2 重量 % のキサンタンガム (Rhodigel (登録商標) 200 等級) を含んでなる「バルク」、即ち圧縮していないケトプロフェン微小顆粒から得た、ケトプロフェンの放出プロファイルを示す。これらの微小顆粒は、圧縮工程 d) を行わずに例 1 に記載の方法により得たものである。

【図 5】本発明の錠剤における重合体網目の形成を図式的に示す。より詳しくは、図 5 は、重合体の量を増加する際の錠剤中でのパーコレーション形成を示す (注: 中性物質の圧縮効果は考慮していない)。

【図 6】本発明の官能化された添加剤の電子顕微鏡写真である。

【図 7】例 5 の方法により得た、重合体層が中性担体の重量に対してそれぞれ 5 重量 %、10 重量 % および 15 重量 % の HPMC を含んでなる本発明の錠剤から得た、ケトプロフェンの放出プロファイルを示す。 - - バッチ B 7 (5 % HPMC) - 250 MPa - ▲ - バッチ B 8 (10 % HPMC) - 250 MPa - 黒四角 - バッチ B 9 (15 % HPMC) - 250 MPa

20

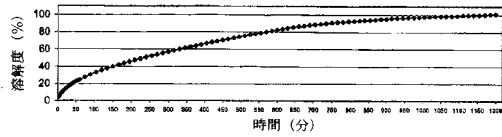
【図 8】例 6 の方法により得た、重合体層が中性担体の重量に対してそれぞれ 2 重量 %、5 重量 % および 10 重量 % の Carbopol (登録商標) 971 P を含んでなる本発明の錠剤から得た、ケトプロフェンの放出プロファイルを示す。これらの速度は、溶解媒体から試料採取し、試料を HPLC (高速液体クロマトグラフィー) および UV 検出により検定することにより得る。 - - バッチ C 1 : Carbopol (登録商標) 2 % - ▲ - バッチ C 2 : Carbopol (登録商標) 5 % - 黒四角 - バッチ C 3 : Carbopol (登録商標) 10 %

【図 9】例 6 による錠剤の T50 との変化と Carbopol (登録商標) 971 P の関係を示す。

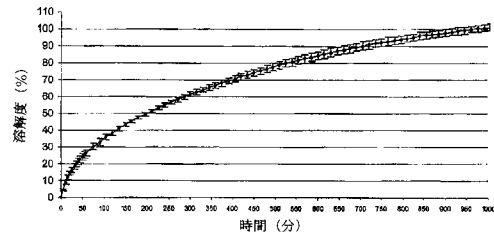
30

【図 10】例 3 の方法により得た、重合体層が中性担体の重量に対して 15 重量 % のキサンタンガム (Rhodigel (登録商標) 200 等級) を含んでなる本発明の錠剤から得た、活性主要成分 23015 の放出プロファイルを示す。

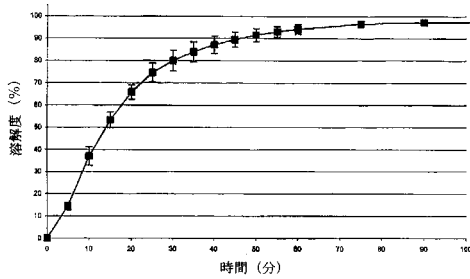
【図 1】



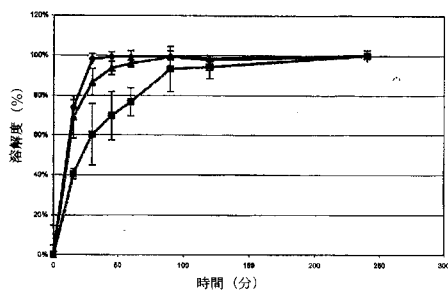
【図 2】



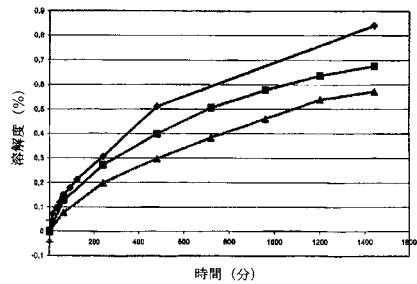
【図 3】



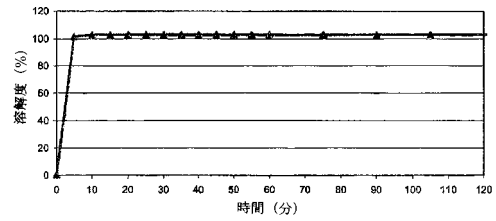
【図 7】



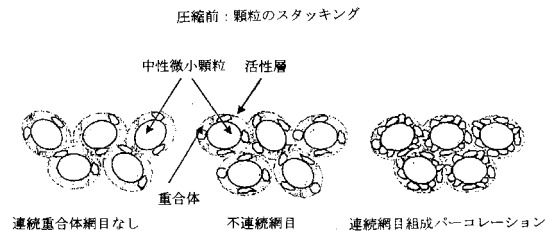
【図 8】



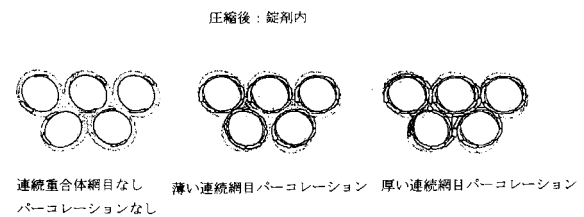
【図 4】



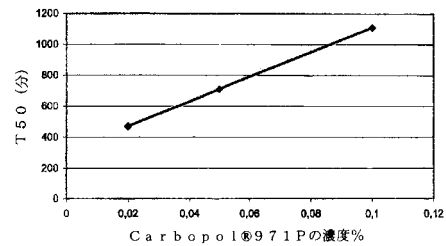
【図 5】



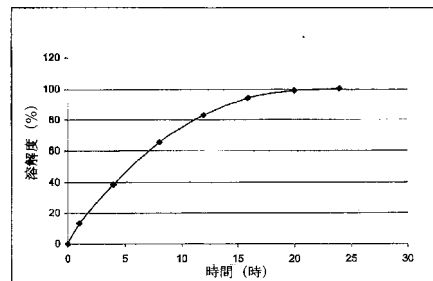
【図 6】



【図 9】



【図 10】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/FR2004/002890
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 783 215 A (ARWIDSSON HANS ET AL) 21 July 1998 (1998-07-21) column 3, lines 12-36 column 3, lines 63-67 column 4, lines 8-32	1-9, 12-15, 20-36
X	EP 0 361 874 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 4 April 1990 (1990-04-04) abstract page 2, lines 20-23 page 2, line 52 - page 3, line 29 examples 1,3 claims	1-36
Y	US 6 077 533 A (PEDI FRANK ET AL) 20 June 2000 (2000-06-20)	1-36
X	examples 1,4	34
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *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 19 April 2005		Date of mailing of the international search report 29/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002890

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/017210 A1 (DEBREGEAS PATRICE ET AL) 23 January 2003 (2003-01-23)	1-36
X	paragraphs '0024! - '0027! paragraphs '0035!, '0037! - '0040! paragraphs '0045!, '0047! -----	34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2004/002890

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 35 and 36 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the effects attributed to the product or composition.

2. ☐ 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:

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/002890

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5783215	A	21-07-1998	AU 700949 B2	14-01-1999
			AU 2993695 A	09-02-1996
			BR 9506026 A	14-10-1997
			CA 2170526 A1	25-01-1996
			CN 1134108 A	23-10-1996
			CZ 9600731 A3	14-08-1996
			EE 3280 B1	15-08-2000
			EP 0723434 A1	31-07-1996
			FI 961056 A	06-05-1996
			HU 75772 A2	28-05-1997
			IL 114448 A	22-09-1999
			JP 9502738 T	18-03-1997
			NO 960837 A	29-02-1996
			NZ 289947 A	28-07-1998
			PL 313386 A1	24-06-1996
			RU 2141822 C1	27-11-1999
			WO 9601621 A1	25-01-1996
			SK 30396 A3	10-09-1997
			TR 960034 A2	21-06-1996
			TW 460300 B	21-10-2001
			ZA 9505545 A	08-01-1996
EP 0361874	A	04-04-1990	AT 97317 T	15-12-1993
			AU 626584 B2	06-08-1992
			AU 4233289 A	05-04-1990
			CA 1338596 C	17-09-1996
			DE 68910773 D1	23-12-1993
			DE 68910773 T2	11-05-1994
			DK 473889 A	28-03-1990
			EP 0361874 A2	04-04-1990
			ES 2060784 T3	01-12-1994
			IE 63039 B1	22-03-1995
			JP 2174931 A	06-07-1990
			JP 8019003 B	28-02-1996
			KR 143424 B1	15-07-1998
			NZ 230763 A	25-10-1991
			US 5855914 A	05-01-1999
US 6077533	A	20-06-2000	US 5411745 A	02-05-1995
			AT 228825 T	15-12-2002
			AU 2436395 A	18-12-1995
			DE 69529050 D1	16-01-2003
			DE 69529050 T2	09-10-2003
			EP 0711152 A1	15-05-1996
			JP 3015105 B2	06-03-2000
			JP 9500914 T	28-01-1997
			WO 9531972 A1	30-11-1995
US 2003017210	A1	23-01-2003	FR 2759293 A1	14-08-1998
			AT 255409 T	15-12-2003
			AU 744001 B2	14-02-2002
			AU 6626798 A	26-08-1998
			BG 64247 B1	30-07-2004
			BG 103647 A	31-03-2000
			BR 9807319 A	18-04-2000
			CA 2282082 A1	13-08-1998
			DE 69820239 D1	15-01-2004
			DE 69820239 T2	07-10-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/002890

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003017210 A1		DK 971702 T3	13-04-2004
		EA 1760 B1	27-08-2001
		EP 0971702 A1	19-01-2000
		ES 2210726 T3	01-07-2004
		WO 9834599 A1	13-08-1998
		HU 0001719 A2	28-11-2000
		IN 187998 A1	03-08-2002
		JP 2001512433 T	21-08-2001
		NO 993881 A	29-09-1999
		NZ 337216 A	29-09-2000
		PL 335107 A1	10-04-2000
		PT 971702 T	30-04-2004
		TW 561055 B	11-11-2003
		US 6458389 B1	01-10-2002
		ZA 9801123 A	20-08-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/002890A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/22

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 783 215 A (ARWIDSSON HANS ET AL) 21 juillet 1998 (1998-07-21) colonne 3, ligne 12-36 colonne 3, ligne 63-67 colonne 4, ligne 8-32	1-9, 12-15, 20-36
X	EP 0 361 874 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 4 avril 1990 (1990-04-04) abrégé page 2, ligne 20-23 page 2, ligne 52 - page 3, ligne 29 exemples 1,3 revendications	1-36
Y	US 6 077 533 A (PEDI FRANK ET AL) 20 juin 2000 (2000-06-20)	1-36
X	exemples 1,4	34
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 avril 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/04/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Villa Riva, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE		Demande internationale No PCT/FR2004/002890
C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no des revendications visées
Y	US 2003/017210 A1 (DEBREGEAS PATRICE ET AL) 23 janvier 2003 (2003-01-23)	1-36
X	alinéas '0024! - '0027! alinéas '0035!, '0037! - '0040! alinéas '0045!, '0047! -----	34

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2004/002890**Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que les revendications 35,36 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/a la composition.
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/002890

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5783215	A	21-07-1998	AU 700949 B2	14-01-1999
			AU 2993695 A	09-02-1996
			BR 9506026 A	14-10-1997
			CA 2170526 A1	25-01-1996
			CN 1134108 A	23-10-1996
			CZ 9600731 A3	14-08-1996
			EE 3280 B1	15-08-2000
			EP 0723434 A1	31-07-1996
			FI 961056 A	06-05-1996
			HU 75772 A2	28-05-1997
			IL 114448 A	22-09-1999
			JP 9502738 T	18-03-1997
			NO 960837 A	29-02-1996
			NZ 289947 A	28-07-1998
			PL 313386 A1	24-06-1996
			RU 2141822 C1	27-11-1999
			WO 9601621 A1	25-01-1996
			SK 30396 A3	10-09-1997
			TR 960034 A2	21-06-1996
			TW 460300 B	21-10-2001
			ZA 9505545 A	08-01-1996
EP 0361874	A	04-04-1990	AT 97317 T	15-12-1993
			AU 626584 B2	06-08-1992
			AU 4233289 A	05-04-1990
			CA 1338596 C	17-09-1996
			DE 68910773 D1	23-12-1993
			DE 68910773 T2	11-05-1994
			DK 473889 A	28-03-1990
			EP 0361874 A2	04-04-1990
			ES 2060784 T3	01-12-1994
			IE 63039 B1	22-03-1995
			JP 2174931 A	06-07-1990
			JP 8019003 B	28-02-1996
			KR 143424 B1	15-07-1998
			NZ 230763 A	25-10-1991
			US 5855914 A	05-01-1999
US 6077533	A	20-06-2000	US 5411745 A	02-05-1995
			AT 228825 T	15-12-2002
			AU 2436395 A	18-12-1995
			DE 69529050 D1	16-01-2003
			DE 69529050 T2	09-10-2003
			EP 0711152 A1	15-05-1996
			JP 3015105 B2	06-03-2000
			JP 9500914 T	28-01-1997
			WO 9531972 A1	30-11-1995
US 2003017210	A1	23-01-2003	FR 2759293 A1	14-08-1998
			AT 255409 T	15-12-2003
			AU 744001 B2	14-02-2002
			AU 6626798 A	26-08-1998
			BG 64247 B1	30-07-2004
			BG 103647 A	31-03-2000
			BR 9807319 A	18-04-2000
			CA 2282082 A1	13-08-1998
			DE 69820239 D1	15-01-2004
			DE 69820239 T2	07-10-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/002890

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2003017210 A1		DK 971702 T3	13-04-2004
		EA 1760 B1	27-08-2001
		EP 0971702 A1	19-01-2000
		ES 2210726 T3	01-07-2004
		WO 9834599 A1	13-08-1998
		HU 0001719 A2	28-11-2000
		IN 187998 A1	03-08-2002
		JP 2001512433 T	21-08-2001
		NO 993881 A	29-09-1999
		NZ 337216 A	29-09-2000
		PL 335107 A1	10-04-2000
		PT 971702 T	30-04-2004
		TW 561055 B	11-11-2003
		US 6458389 B1	01-10-2002
		ZA 9801123 A	20-08-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LU, MC, NL, PL, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ピエール、 チョルロフ
フランス国ブル、 スール、 イベット、 ブールバール、 パストゥール、 30、 ビス

(72)発明者 ベルナール、 ルクレルク
フランス国イグニー、 リュ、 アンブロワース、 クロワサ、 39

(72)発明者 ギヨーム、 ブノワ
フランス国シャルトル、 リュ、 サン - ジュリアン、 15、 パティマン、 1ア

(72)発明者 ローラン、 ベルトッチ
フランス国シルバン、 レ、 ムーラン、 ラ、 ミルレ、 ボワ、 ド、 ルバン、 1

Fターム(参考) 4C076 AA41 BB01 CC01 CC04 CC11 CC32 CC35 DD22A DD46A EE16A
EE31A EE32A EE38A EE55A FF32
4C084 AA02 BA03 BA44 CA62 DB01 NA11 ZA012 ZA022 ZA052 ZA062
ZA082 ZA122 ZA182 ZA362 ZA422 ZA542 ZB112 ZB332 ZB352 ZC332
4C206 AA01 AA02 DA25 MA02 MA03 MA05 MA11 MA55 MA72 NA11
ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA18 ZA36 ZA42 ZA54
ZB11 ZB33 ZB35 ZC33