

(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2012-509918

(P2012-509918A)

(43) 公表日 平成24年4月26日(2012.4.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4422	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/549 (2006.01)	A 6 1 K 31/549	
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-537877 (P2011-537877)	(71) 出願人	507113188
(86) (22) 出願日	平成21年11月19日 (2009.11.19)		バイエル・ファルマ・アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月25日 (2011.7.25)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/008232		ドイツ連邦共和国デー 1 3 3 5 3 ベルリン、 ミューラーシュトラッセ 1 7 8 番
(87) 国際公開番号	W02010/060564	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開日	平成22年6月3日 (2010.6.3)		弁理士 青山 稜
(31) 優先権主張番号	102008059206.4	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成20年11月27日 (2008.11.27)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニフェジピンまたはニソルジピンおよびアンジオテンシン II アンタゴニストおよび/または利尿剤を含む医薬投与形

(57) 【要約】

本発明は、ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも1種のアンジオテンシン II アンタゴニストおよび/または少なくとも1種の利尿剤の有効成分の組み合わせを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンが体内で制御(修飾)された方法で放出され、アンジオテンシン II アンタゴニストおよび/または利尿剤が速く放出される(即時放出(IR))ことを特徴とする医薬投与形、ならびに、その製造方法、医薬としてのその使用、ならびに障害の予防、二次予防または処置のためのその使用に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも 1 種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび / または少なくとも 1 種の利尿剤の有効成分の組み合わせを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンがコア中に存在し、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび / または利尿剤がコアの周りのマントルコーティング中に存在することを特徴とする医薬投与形。

【請求項 2】

ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも 1 種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび / または少なくとも 1 種の利尿剤の有効成分の組み合わせ、ならびに少なくとも 1 種のフィルム形成ポリマーを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンがコア中に存在し、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび / または利尿剤がコアの周りのマントルコーティング中に存在することを特徴とする医薬投与形。

10

【請求項 3】

ニフェジピンまたはニソルジピンが体内で制御(修飾)された方法で放出され、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび / または利尿剤が即時放出されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載された医薬投与形。

【請求項 4】

アンジオテンシンIIアンタゴニストが、カンデサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、エンパサルタン、エプロサルタン、バルサルタンまたはオルメサルタン、または、これらのアンジオテンシンIIアンタゴニストのプロドラッグの 1 つから選択される、請求項 1、2 または 3 の何れか 1 項に記載された医薬投与形。

20

【請求項 5】

カンデサルタンがカンデサルタン シレキセチルの形態で用いられ、オルメサルタンがオルメサルタン メドキシミルの形態で用いられる、請求項 4 に記載された医薬投与形。

【請求項 6】

利尿剤が、アセタゾラミド、ジクロフェナミド、メタゾラミド、フロセミド、トラセミド、ブメタニド、エタクリン酸、ピレタニド、アミロライド、トリアムテレン、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、エプレレノン、ヒドロクロロチアジド、クロルタリドン、キシパミド、メトラゾン、メフルシドおよびインダパミドからなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載された医薬投与形。

30

【請求項 7】

USP 放出法に従って、装置 2 (パドル)を用いて、少なくとも 85% のニフェジピンまたはニソルジピン(当該有効成分の示された総量に基づく)を、少なくとも 4 時間、最大 24 時間に亘って放出し、少なくとも 70% のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび / または利尿剤(当該有効成分の示された総量に基づく)を 30 分に亘って放出することを特徴とする、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載された医薬投与形。

【請求項 8】

ニフェジピンまたはニソルジピンが最少投与量 5 mg および最大投与量 90 mg で用いられ、アンジオテンシンIIアンタゴニストが最少投与量 2 mg および最大投与量 500 mg で用いられ、そして / または利尿剤が最少投与量 0.5 mg および最大投与量 500 mg で用いられることを特徴とする請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載された医薬投与形。

40

【請求項 9】

コアが浸透性放出系である、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載された医薬投与形。

【請求項 10】

浸透性放出系のコートが、酢酸セルロース、または、酢酸セルロースとポリエチレングリコールの混合物からなることを特徴とする、請求項 9 に記載された医薬投与形。

【請求項 11】

マントルコーティングが、少なくとも 1 種の有効成分の即時放出に適切なフィルム形成ポリマーを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 10 の何れか 1 項に記載された医薬投与形

50

。

【請求項 1 2】

フィルム形成ポリマーが、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシメチルプロピルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(Na-CMC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)およびそれらの混合物を含むセルロース誘導体の群、または、ポリビニルピロリドン(ポビドン、PVP)、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー(コポビドン)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールコポリマー(PVA-コ-PEG)およびそれらの混合物を含む合成ポリマーの群から選択される、請求項 1 1 に記載された医薬投与形。

10

【請求項 1 3】

フィルム形成ポリマーが、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールコポリマー(PVA-PEGコポリマー)およびそれらの混合物を含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 2 に記載された医薬投与形。

【請求項 1 4】

マントルコーティング中、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤の割合が、マントルコーティングの乾燥重量に基づいて 10 ~ 50 %であることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 3 の何れか 1 項に記載された医薬投与形。

20

【請求項 1 5】

医薬投与形におけるマントルコーティングの重量が、20 ~ 300 mgであることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 3 の何れか 1 項に記載された医薬投与形。

【請求項 1 6】

マントルコーティングの厚さが 50 ~ 1500 μm であることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載された医薬投与形。

【請求項 1 7】

少なくとも 1 種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも 1 種の利尿剤、少なくとも 1 種のフィルム形成ポリマー、ならびに、適切な場合はさらなる賦形剤を含む水性コーティング懸濁液を、40 ~ 70 の流入空気温度で、コアにスプレーすることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 6 の何れか 1 項に記載された医薬投与形を製造する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも 1 種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも 1 種の利尿剤の有効成分の組み合わせを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンが体内で制御(修飾)された方法で放出され、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤が速く放出される(即時放出(IR))ことを特徴とする医薬投与形、ならびに、その製造方法、医薬としてのその使用、ならびに障害の予防、二次予防または処置のためのその使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

高血圧の薬理的治療の主要な標的は、心血管障害、脳血管障害、および終末器官に対する損傷などの続発症を防ぐために、血圧を制御することである。高血圧に罹患している患者の最初の管理は、一般的に、高血圧単剤治療で開始する(European Society of Hypertension Guidelines 2007, Joint National Committee VII (JNC VII) Guidelines, Japanese Society of Hypertension (JSH) Guidelines)。高血圧単剤治療を用いたとき、多くの患者は、国際ガイドラインに記載された求められる標的 blood pressure に到達しないことが予測される。米国において、単剤治療に適応する高血圧患者の約 33 % が、最初の 1 年以内に第 2 選択治療に変更される。

50

【0003】

カルシウムアンタゴニスト、例えばニフェジピンおよびニソルジピンなどは、確立された有効成分として、高血圧治療で良い結果で用いられる。示した例は、当業者によく知られており、関連の文献に記載されている。動脈血管に対する直接的な効果により、それらは、患者の大部分で血圧を確かに低下させる。しかし、それらは、優先的に輸入細動脈を拡張することにより、腎臓中の濾過圧の上昇を起こす。腎臓が既に損傷を受けている場合、これにより、濾過装置での圧力上昇を引き起こし、そして患者に蛋白尿が現れ得る。この作用は、治療有効量のアンジオテンシンIIアンタゴニストの追加によって予防し得る。適当なアンジオテンシンIIアンタゴニストは、既知のアンジオテンシンIIアンタゴニスト、例えば、アジルサルタン、カンデサルタン、エンバサルタン(embursartan)、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、バルサルタンまたはオルメサルタンなどである。示した例は、当業者によく知られており、関連の文献に記載されている。アンジオテンシンIIアンタゴニストはまた、輸出細動脈領域の拡張効果も有するため、これらの物質の追加的投与は、濾過圧の望ましくない上昇を防ぎ得る。

10

【0004】

Hayashi K; Nagahama T, Oka K, Epstein M, Sarute T: Disparate effects of calcium antagonists on renal microcirculation. Hypertens Res 1996; 19: 31-36に開示された通り、ニフェジピンおよび/またはニソルジピンと、アンジオテンシンIIアンタゴニストとの組み合わせは、血圧を非常に良好に低下させると共に、腎臓に対する負荷も低い。このことは、著しい治療的進歩を表す。さらに、当該組み合わせによって、カルシウムアンタゴニストにより生じる末梢の浮腫およびノルアドレナリンの反射放出によって引き起こされる交換神経系の刺激などの他の副作用を低下させることも可能となる。さらに、近年の研究の結果は(ACCOMPLISH; American Cardiology Congress Jamerson KA, et al. 31 March 2008; Chicago, IL.)、血圧制御率に関してだけでなく、カルシウムアンタゴニストが用いられるときは、心血管罹患率および心血管死亡率の低下に関しても、固定化された組み合わせが好都合であることを示す。

20

【0005】

長期間にわたり処置を必要とする疾患の場合において、または、疾患の長期間予防のために、医薬の摂取頻度は出来る限り少なく保つことが望ましい。このことは、患者にとってより好都合であるだけでなく、不規則な摂取による不都合を軽減することによって処置の信頼性も高めることにもなる。例えば1日2回の投与から1回への摂取頻度の望ましい減少は、投与形からの有効成分の修飾放出によって治療的有效な血漿レベルを延長することによって達成され得る。

30

【0006】

修飾有効成分放出を有する投与形の摂取後、さらに、血漿レベルの経過をなだらかにする(いわゆるピーク-トラフ比を最小化する)ことによって、すなわち即時放出医薬形投与後にしばしば観察される高い有効成分血漿濃度を避けることによって、濃度ピークに相關する望ましくない副作用の発生を減らすことを可能にする。

【0007】

有効成分の修飾放出により、ピーク-トラフ比を減少させ、1日1回の投与を可能とした形態で有効成分を利用可能とすることは、長期間治療または予防および心血管障害の二次予防に特に好都合である。

40

【0008】

製剤の開発において、有効成分の物理化学的性質および生物学的性質、例えばニフェジピンの比較的低い水溶解性(約9mg/l)および約2時間の血漿半減期を考慮しなければならない。従って、ニフェジピンおよび/またはニソルジピンが、その物理化学的性質および生物学的性質を考慮して修飾放出される特別の医薬製剤が、1日1回の望ましい投与に必要である。

【0009】

市販の製品の形態のアンジオテンシンIIアンタゴニストは、その顕性の血漿半減期が短

50

いにもかかわらず、その効果が24時間より長く持続するため、全て速放型(即時放出(IR))製剤として市販されている。従って、少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよびニフェジピンまたはニソルジピンを含む医薬投与形であって、アンジオテンシンIIアンタゴニストが速放型であり、ニフェジピンまたはニソルジピンが修飾放出型である医薬投与形を提供することが望ましい。

【0010】

ニフェジピンおよび/またはニソルジピンならびにアンジオテンシンIIアンタゴニストの生物学的性質を考慮して、両方の有効成分について、バイオアベイラビリティが著しく減少することなく腸下部から吸収されることが非常に重要である。これは、全有効成分の約30~50%にしか当てはまらず、従って、有効成分の組み合わせの適切な選択が、

10

【0011】

利尿剤は、ヒトまたは動物の身体から水を除くために用いられる医薬である。幾つかの例において、塩の排泄もまた増大する。これは、血漿の容積と末梢の抵抗の減少を起こす。利尿剤は血圧を低下させるために主に用いられる。多様なタイプの利尿剤が存在する。炭酸脱水酵素阻害剤(アセタゾラミド)：主に近位尿細管でのプロトン分泌および重炭酸ナトリウム再吸収の遮断。現在では、その使用は、緑内障の処置のために眼科での使用にほぼ排他的に限定されている。

ループ利尿剤(フロセミド、トラセミド、ブメタニド、エタクリン酸、ピレタニド)：ヘンレ係蹄の太い上行脚でNa⁺/2Cl⁻/K⁺輸送系の可逆的阻害。

20

カリウム保持性利尿剤(アミロライド、トリアムテレン)：遠位尿細管後半部(late distal tubulus)および集合管でのNa⁺チャネルの遮断。Na⁺再吸収を阻害。結果として、K⁺分泌を減少。

アルドステロンアンタゴニスト(スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、エプレレノン)：アルドステロン受容体に競合的に結合。結果として、Na⁺再吸収およびK⁺分泌を阻害。肝硬変関連腹水症のために、および慢性心不全の追加的治療として使用される。

チアジド利尿剤および他のスルホンアミド利尿剤(ヒドロクロロチアジド(=HCTZ)、クロロチアジド、クロルタリドン、キシパミド、インダパミド、メフルシド)：遠位尿細管前半部(fast distal tubulus)(管腔)でのNa⁺-Cl⁻共輸送の可逆的阻害、炭酸脱水酵素の阻害、GFRの減少。ヒドロクロロチアジドは降圧剤と組み合わせてしばしば用いられる。単剤治療において、利尿剤、例えばHCTZなどの追加は、組み合わせ剤の降圧作用を増強する。

30

【0012】

利尿剤およびアンジオテンシンIIアンタゴニストの組み合わせは、例えば欧州特許第1306088B号(カンデサルタンおよびフロセミド)より当業者に既知であり、高血圧を処置する固定化された組み合わせとしては、例えばHyzaar(登録商標)(=ロサルタンカリウム+HCTZ)(Merck)、Co-Diovan(登録商標)(=バルサルタン+HCTZ)(Novartis)またはBoehringer's Micardis Plus(登録商標)(=テルミサルタン+HCTZ)がある。

【0013】

アンジオテンシンIIアンタゴニストと、第1にカルシウムチャネルブロッカー、または第2に利尿剤との組み合わせは、例えばWO 92/10097より当業者に既知である。エプロサルタンとニフェジピンの組み合わせおよびエプロサルタンとヒドロクロロチアジドの組み合わせが明示的に記載されている。即時放出型硬ゼラチンカプセル剤および錠剤が具体的に開示されている。

40

【0014】

アンジオテンシンIIアンタゴニストと組み合わせた活性化合物ニフェジピンまたはニソルジピンを放出する修飾/遅延型投与形およびその製造が、例えばWO 2007/003330に記載されている。これらの製剤において、ニフェジピンとアンジオテンシンIIアンタゴニストは共に遅延形態で放出される。

【0015】

50

利尿剤は、様々な血漿半減期および活性持続時間を有するが、市販されている製品としては、大部分が、1日1回摂取用即時放出(IR)製剤として上市されている。従って、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤が即時放出され、ニフェジピンまたはニソルジピンが修飾放出される、少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤およびニフェジピンまたはニソルジピンを含む医薬投与形を提供することが望ましい。

【0016】

放出が修飾された医薬投与形を製造するための種々の方法が知られている。例えば、B. Lippold in "Oral Controlled Release Products: Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment" Editors U. Gundert-Remy and H. Moller, Stuttgart, Wiss.Verl.-Ges., 1989, 39-57を参照のこと。

10

【0017】

ニフェジピンまたはニソルジピンを修飾/遅延放出する投与形およびその製造方法は、例えば、欧州特許第0 299 211号、欧州特許第0 386 440号、欧州特許第0 776 660号およびWO 2003/080057に記載されている。

【0018】

有効成分ニフェジピンまたはニソルジピンを修飾/遅延放出する特に適当な投与形は、浸透性放出系に基づく。これらでは、例えば、カプセル剤または錠剤など、好ましくは錠剤であるコアが、少なくとも1個のオリフィスを有する半透膜によって囲まれている。水透過膜は、コアの成分を透過しないが、浸透によって外側から系に水が入ることを可能とする。浸透した水が、生じた浸透圧によって、膜のオリフィスから溶解または懸濁された形態の有効成分を放出させる。全有効成分の放出およびその放出速度は、半透膜の厚さと多孔性、コアの組成およびオリフィスの数および大きさによって、実質的に制御できる。その利点、製剤の側面、使用形態および製造工程についての情報は、とりわけ下記の文献に記載されている。

20

・Santus, G., Baker, R.W., "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature", Journal of Controlled Release 35 (1995), 1-21;

・Verma, R.K., Mishra, B., Garg, S., "Osmotically controlled oral drug delivery", Drug Development and Industrial Pharmacy 26 (7), 695-708 (2000);

・Verma, R.K., Krishna, D.M., Garg, S., "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems", Journal of Controlled Release 79 (2002), 7-27;

30

・Verma, R.K., Arora, S., Garg, S., "Osmotic pumps in drug delivery", Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 21 (6) (2004), 477-520;

・米国特許第4,327,725号、米国特許第4,765,989号、米国特許第20030161882号、欧州特許第1 024 793号。

【0019】

被覆浸透性放出系も同様に知られている。例えば欧州特許第0 339 811号は、コア中にニフェジピンおよび膨潤剤を含み、0.0025cmの厚さの層を有するHPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)のマントルコーティングによって囲まれている、酢酸セルロースコートからなる浸透性放出系を記載している。米国特許第4,948,592号、WO 93/037 11およびWO 93/00071は、コア中に或る割合の有効成分を含み、マントルコーティング中に直接放出され得る或る割合の同一の有効成分を含む遅延放出プロファイルを有する浸透性放出系を記載している。ここで、マントルコーティングは、それぞれの場合で、医薬活性に必要とされる有効成分の総量のほんの一部を含む。アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤を含む種々の有効成分を有する有効成分の組み合わせ剤またはマントルコーティングは、記載されていない。

40

【発明の概要】

【0020】

本発明の目的は、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤が即時放出

50

され(I R)、ニフェジピンまたはニソルジピンが遅延放出され、従って、既知の個別の製剤の放出挙動に対応している、ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも1種の利尿剤を含む安定な医薬製剤を提供することである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

驚くべき事に、本発明により、薬学的作用に十分な量のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤を含み、該アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤が即時放出され、かつ、ニフェジピンまたはニソルジピンを含み、該ニフェジピンまたはニソルジピンが制御(修飾)放出され得る、安定な医薬投与形を提供することが可能である。アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤の即時放出を確実にするために、投与形の外側のマントル層にそれを組み込むことが必要である。必要とされる有効成分の量のために、有効成分を全く含まない現在知られている浸透性放出系のフィルム層よりもはるかに厚いマントル層を必要とする。従って、外側のマントル層の挙動は、用いられる有効成分の性質によって強く影響を受ける。特に、酢酸セルロースをベースとする浸透性有効成分放出系は、滑らかな疎水性表面のために、厚い層の適用に重要である。また、本発明は、驚くべきことに、厚い層の結合力が低いという一般的な問題を克服し、マントル層の落剥が観察されない。マントル層中の有効成分の量に関して、均一な投与形を提供することについての要求(含量均一性)もまた満たしている。通常層が厚くなるにつれて変化が大きくなるため、マントル層が厚い程これが難しくなる。さらに、厚いマントル層は、湿性の温かい条件下で長い処理時間を必要とし、当該条件は、マントル層中の有効成分の化学的分解を加速し得る。驚くべきことに、本発明による投与形は、既知の個別の製剤とほぼ対応する有効成分放出挙動を達成し、すなわちアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤の即時放出(I R)と、ニフェジピンまたはニソルジピンの制御(修飾、遅延)放出を達成する。従って、本発明による投与形は、同じ用量の既知の個別の製剤と生物学的に等価であると考えられる。さらに、本発明の製造工程におけるスプレー塗布工程の間で、驚くべきことに、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤の安定性は確保される。

10

20

【0022】

本発明は、ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも1種の利尿剤の有効成分の組み合わせ、ならびに少なくとも1種のフィルム形成ポリマーを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンがコア中に存在し、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤がコアの周りのマントルコーティング中に存在することを特徴とする医薬投与形を提供する。

30

【0023】

本発明は、さらに、フィルム形成ポリマーが部分的に加水分解されたポリビニルアルコールであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0024】

本発明は、さらに、用いられるフィルム形成ポリマーが市販された製品であって、すでにさらなる薬学的賦形剤を含み、簡単に水に溶解する“仕上げコーティング剤”であることを特徴とする、医薬投与形を提供する。

40

【0025】

本発明は、さらに、用いられるフィルム形成ポリマーが、組成が部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール(PEG 3350)、ポリソルベート 80(Tween 80)である、Opadry II 85F19250 Clear(Colorcon社のPVAをベースとする仕上げコーティング剤)であることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0026】

本発明は、さらに、ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストの有効成分の組み合わせ、ならびに少なくとも1種のフィルム

50

形成ポリマーを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンがコア中に存在し、アンジオテンシンIIアンタゴニストがコアの周りのマントルコーティング中に存在することを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0027】

本発明は、さらに、ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも1種の利尿剤の有効成分の組み合わせ、ならびに少なくとも1種のフィルム形成ポリマーを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンがコア中に存在し、利尿剤がコアの周りのマントルコーティング中に存在することを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0028】

本発明は、さらに、ニフェジピンまたはニソルジピン、1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび少なくとも1種の利尿剤の有効成分の組み合わせ、ならびに少なくとも1種のフィルム形成ポリマーを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンがコア中に存在し、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび利尿剤がコアの周りのマントルコーティング中に存在することを特徴とする医薬投与形を提供する。

10

【0029】

本発明の医薬投与形は、ニフェジピンまたはニソルジピンの放出が遅延型であり、アンジオテンシンIIアンタゴニストまたは利尿剤が即時放出されることを特徴とする。

【0030】

本発明は、さらに、医薬投与形が固体であり、経口で投与され、浸透性有効成分放出系に基づいて構成されることを特徴とする、医薬投与形を提供する。

20

【0031】

本発明は、さらに、有効成分が結晶形で存在するか、大部分が結晶形で存在することを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0032】

本発明は、さらに、有効成分が微粉化された形態で存在することを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0033】

本発明は、さらに、有効成分が、完全にまたは部分的に非晶質の形態で存在することを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0034】

本発明は、さらに、ニフェジピンまたはニソルジピンが最少投与量5mgおよび最大投与量90mgで用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

30

【0035】

本発明は、さらに、ニフェジピンが最少投与量10mgおよび最大投与量60mgで用いられ、ニソルジピンが最少投与量5mgおよび最大投与量30mgで用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0036】

本発明は、さらに、ニフェジピンが20mg、30mgまたは60mgの投与量で用いられ、ニソルジピンが最少投与量5mgおよび最大投与量30mgで用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

40

【0037】

本発明は、さらに、ニフェジピンまたはニソルジピンが最少投与量10mgおよび最大投与量40mgで用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0038】

本発明は、さらに、アンジオテンシンIIアンタゴニストが、アジルサルタン、カンデサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、エンバサルタン、エプロサルタン、バルサルタンまたはオルメサルタン、またはそのプロドラッグまたは薬学的に許容される塩であることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0039】

本発明は、さらに、アンジオテンシンIIアンタゴニストが、カンデサルタン、オルメサ

50

ルトンまたはテルミサルタン、またはそのプロドラッグまたは薬学的に許容される塩であることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0040】

本発明は、さらに、アンジオテンシンIIアンタゴニストが、カンデサルタンまたはテルミサルタン、またはそのプロドラッグまたは薬学的に許容される塩であることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0041】

本発明は、さらに、アンジオテンシンIIアンタゴニストが、カンデサルタン シレキセチルであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0042】

本発明は、さらに、用いられるアンジオテンシンIIアンタゴニストが、4～16mgの投与量のカンデサルタンまたはそのプロドラッグであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0043】

本発明は、さらに、用いられるアンジオテンシンIIアンタゴニストが、2～32mgの投与量のカンデサルタンまたはそのプロドラッグであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0044】

本発明は、さらに、用いられるアンジオテンシンIIアンタゴニストが、4mg、8mg、16mgまたは32mgの投与量のカンデサルタンまたはそのプロドラッグであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0045】

本発明は、さらに、用いられるアンジオテンシンIIアンタゴニストが、4～16mgの投与量のカンデサルタンまたはそのプロドラッグであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0046】

本発明は、さらに、用いられるアンジオテンシンIIアンタゴニストが、5～40mgの投与量のオルメサルタンまたはそのプロドラッグであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0047】

本発明は、さらに、オルメサルタンまたはそのプロドラッグが10～40mgの投与量で用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0048】

本発明は、さらに、用いられるアンジオテンシンIIアンタゴニストが、10～80mgの投与量のテルミサルタンであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0049】

本発明は、さらに、テルミサルタンが10～40mgの投与量で用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

本発明は、さらに、テルミサルタンが、20mg、40mgまたは80mgの投与量で用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0050】

本発明は、さらに、ロサルタンが、25～100mgの投与量で用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

本発明は、さらに、ロサルタンが、40～60mgの投与量で用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0051】

本発明は、さらに、イルベサルタンが、50～500mgの投与量で用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

本発明は、さらに、イルベサルタンが、75～300mgの投与量で用いられることを特徴とする医薬投与形を提供する。

10

20

30

40

50

【0052】

本発明は、さらに、利尿剤が、ヒドロクロロチアジド、クロルタリドン、メフルシド、ピレタニドまたはインダパミドであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

本発明は、さらに、利尿剤が、ヒドロクロロチアジドまたはクロルタリドンであることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0053】

本発明は、さらに、浸透性1室系(single-chamber system)からなる医薬投与形を提供する。

【0054】

本発明は、さらに、

- ・ 5 ~ 50 %の有効成分ニフェジピンまたはニソルジピン、
- ・ 10 ~ 50 %のキサンタン、
- ・ 5 ~ 40 %のビニルピロリドン - 酢酸ビニル コポリマー

を含むコアと、さらに、コアの成分を透過しない水透過性物質からなり、少なくとも1個のオリフィスを有するコートを含む、浸透性1室系からなる医薬投与形を提供する。

【0055】

本発明は、さらに、浸透活性な添加剤として、コア中に塩化ナトリウムをさらに含む医薬投与形を提供する。

本発明は、さらに、浸透活性な添加剤として、コア中に、塩化ナトリウムを、内部コアの成分の総重量に基づいて30%までの量でさらに含む医薬投与形を提供する。

【0056】

本発明は、さらに、コートが、酢酸セルロース、または、酢酸セルロースとポリエチレングリコールの混合物からなることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0057】

本発明は、さらに、複数のコアの成分を互いに混合し、造粒し、錠剤化し、得られたコアをコートで被覆し、次にコートに1個以上のオリフィスを提供することを特徴とする、浸透性1室系を製造する方法を提供する。

【0058】

本発明は、さらに、湿式造粒を行うことを特徴とする、浸透性1室系を製造する方法を提供する。

【0059】

本発明は、さらに、浸透性2室系(two-chamber system)からなる医薬投与形を提供する。

【0060】

本発明は、さらに、

- ・ 5 ~ 50 %の有効成分ニフェジピンまたはニソルジピン、
- ・ 40 ~ 95 %の1種以上の浸透活性なポリマー、

を含む有効成分層、および、

- ・ 40 ~ 95 %の1種以上の浸透活性なポリマー、
- ・ 5 ~ 40 %の浸透活性な添加剤、

を含む浸透層を有するコアと、さらに、コアの成分を透過しない水透過性物質からなり、少なくとも1個のオリフィスを有するコートを含む、浸透性2室系からなる医薬投与形を提供する。

【0061】

本発明は、さらに、浸透活性な添加剤として、コア中に塩化ナトリウムをさらに含む医薬投与形を提供する。

【0062】

本発明は、さらに、コア中の有効成分層において浸透活性なポリマーとして40 ~ 100 mPa · sの粘度を有するポリエチレンオキシド(5%濃度水溶液, 25)を含み、そして、コア中の浸透層において浸透活性なポリマーとして5000 ~ 8000 mPa · sの粘度を

10

20

30

40

50

有するポリエチレンオキシド(1%濃度水溶液, 25)を含む医薬投与形を提供する。

【0063】

本発明は、さらに、コートが、酢酸セルロース、または、酢酸セルロースとポリエチレングリコールの混合物からなることを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0064】

本発明は、さらに、

- ・有効成分層の複数の成分を混合し、造粒し、
- ・浸透層の複数の成分を混合し、造粒し、
- ・両方のセットの顆粒を二層打錠機で打錠し、二層の錠剤を得て、
- ・得られた内部コアをコートで被覆し、そして
- ・コートに、有効成分側で、1個以上のオリフィスを提供する

ことを特徴とする浸透性2室系を製造する方法を提供する。

【0065】

本発明は、さらに、有効成分層の成分に乾式造粒が行われることを特徴とする、浸透性2室系を製造する方法を提供する。

【0066】

本発明は、さらに、医薬投与形を含む医薬を提供する。

本発明は、さらに、障害の予防、二次予防および/または処置のための医薬投与形の使用を提供する。

本発明は、さらに、障害の予防、二次予防および/または処置のための医薬を製造するための、医薬投与形の使用を提供する。

【0067】

本発明は、さらに、心血管障害の予防、二次予防および/または処置における使用を提供する。

本発明は、さらに、高血圧の予防、二次予防および/または処置における使用を提供する。

【0068】

本発明は、さらに、医薬投与形を製造するための、ニフェジピンまたはニソルジピンおよびアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤の使用を提供する。

【0069】

本発明は、さらに、ニフェジピンまたはニソルジピンおよびアンジオテンシンIIアンタゴニストに加えて、さらなる抗高血圧有効成分が組み込まれた医薬投与形を提供する。

【0070】

本発明は、さらに、ニフェジピンまたはニソルジピンおよびアンジオテンシンIIアンタゴニストに加えて、利尿剤が組み込まれた医薬投与形を提供する。

本発明は、さらに、ヒドロクロロチアジドが用いられた医薬投与形を提供する。

【0071】

本発明は、さらに、経口で投与されることができ、ニフェジピンまたはニソルジピン/アンジオテンシンIIアンタゴニストの組み合わせを含み、有効成分放出系に基づく固体医薬投与形を投与することによって、心血管障害を予防、二次予防および/または処置するための方法を提供する。

【0072】

本発明による医薬投与形のコアは、その一部において、遅延放出型錠剤、マントル錠、被覆錠剤、被覆マントル錠、遅延放出型カプセル剤、または浸透性有効成分放出系であってもよく、少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも1種の利尿剤を含む本発明によるマントルコーティングで被覆されていてもよい。コアは、好ましくは浸透性有効成分放出系である。

【0073】

従って、本発明は、好ましくは、ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも1種の利尿剤の有効成

10

20

30

40

50

分の組み合わせを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンが浸透性有効成分放出系のコア中に存在し、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤が浸透性有効成分放出系の最外部のマントルコーティング中に存在することを特徴とする医薬投与形を提供する。

【0074】

本発明は、さらに、ニフェジピンまたはニソルジピンおよび少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも1種の利尿剤の有効成分の組み合わせを含む医薬投与形であって、ニフェジピンまたはニソルジピンがコア中に存在し、制御(修飾)放出され、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤がマントルコーティング中に存在し、体内で即時放出されることを特徴とする医薬投与形を提供する。

10

【0075】

アンジオテンシンIIアンタゴニストとして使用するのに好ましいのは、アジルサルタン、カンデサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、エンバサルタン、エプロサルタン、バルサルタンまたはオルメサルタンであり、特に好ましいのは、カンデサルタン、オルメサルタンまたはテルミサルタンであり、特に非常に好ましいのは、カンデサルタンまたはテルミサルタンまたはそれらのプロドラッグである。用語“プロドラッグ”は、それ自身生物学的に活性であるか、または、不活性であるが滞留時間で体内で本発明によって用いられる化合物へ変換される(例えば代謝または加水分解によって)化合物を含む。カンデサルタンのプロドラッグは、例えば、カンデサルタン シレキセチルである。これおよび適当なプロドラッグのさらなる例は、J. Med. Chem. 1993 Aug 6;36(16):2343-9に開示されている。オルメサルタンのプロドラッグは、例えば、オルメサルタン メドキシミルである。記載されたサルタン類はまた、薬学的に適当な塩形で存在してもよく、例えばロサルタンカリウムおよびメシル酸エプロサルタンである。特に好ましい態様において、アンジオテンシンIIアンタゴニストカンデサルタン シレキセチルを使用する。

20

【0076】

記載され得る好ましい利尿剤は、炭酸脱水酵素阻害剤、例えば、アセタゾラミド、ジクロフェナミドおよびメタゾラミドなど、あるいは、ループ利尿剤、例えば、フロセミド、トラセミド、ブメタニド、エタクリン酸およびピレタニドなど、あるいは、カリウム保持性利尿剤、例えば、アミロライドおよびトリウムテレンなど、あるいは、アルドステロンアンタゴニスト、例えば、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウムおよびエプレレノンなど、あるいは、チアジド利尿剤および他のスルホンアミド利尿剤、例えば、ヒドロクロロチアジド、クロルタリドン、キシパミド、メトラゾン、メフルシドおよびインダパミドなどである。ヒドロクロロチアジド、クロルタリドン、メフルシド、ピレタニドおよびインダパミドが、特に好ましいものとして記載され得る。特に非常に好ましいのは、ヒドロクロロチアジドまたはクロルタリドンを使用するものである。

30

【0077】

本発明による投与形は、好ましくは、ニフェジピンまたはニソルジピンを5~90mgの投与量で含み、ニフェジピンの場合は、好ましくは10~60mgの投与量で、特に好ましくは20mg、30mgまたは60mgの投与量で含み、ニソルジピンの場合は、好ましくは5~30mgの投与量で含み、かつ、少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストを2~500mgの投与量で含み、好ましくはカンデサルタンを、特に好ましくはカンデサルタン シレキセチルを、2~40mg、好ましくは4~32mg、特に好ましくは4mg、8mg、16mgまたは32mgの投与量で含み、また、好ましくはオルメサルタンを、特に好ましくはオルメサルタン メドキシミルを、5~40mg、好ましくは10~40mgの投与量で含み、また、好ましくはテルミサルタンを、10~80mg、特に好ましくは20mg、40mgまたは80mgの投与量で含み、また、好ましくはロサルタンを、25~100mg、好ましくは40~60mgの投与量で含み、また、好ましくはアジルサルタンを、20~80mgの投与量で含み、また、好ましくはバルサルタンを、40~320mg、好ましくは80~160mgの投与量で含み、また、好ましくはイルベサルタンを、50~500mg、好ましくは75~300mgの投与量で含み、また、好ましくはエプロサルタンを、300~60

40

50

0 mgの投与量で含み、かつ/または、少なくとも1種の利尿剤を0.5 ~ 500 mgの投与量で含み、好ましくはヒドロクロチアジド(HCT、HCTZ)を12.5 ~ 25 mgの投与量で含み、また、好ましくはクロルタリドンを12.5 mg ~ 50 mgの投与量で含み、また、好ましくはメトラゾンを5 ~ 10 mgの投与量で含み、また、好ましくはスピロラク톤を25 ~ 100 mgの投与量で含み、また、好ましくはフロセミドを20 ~ 80 mgの投与量で含み、また、好ましくはメフルシドを12.5 mgの投与量で含み、また、好ましくはピレタニドを3 ~ 6 mgの投与量で含み、また、好ましくはインダパミドを0.5 ~ 5 mgの投与量で含む。

【0078】

特に好ましい投与量の組み合わせは、20 mg、30 mgおよび60 mgの投与量のニフェジピンと、4 mg、8 mg、16 mgおよび32 mgの投与量のカンデサルタン シレキセチル、かつ/または、12.5 mgおよび25 mgの投与量のヒドロクロチアジド、および、12.5 mg、25 mgおよび50 mgの投与量のクロルタリドンから選択される利尿剤との、全87種の可能な組み合わせ全てである。

10

【0079】

これらの可能な組み合わせは、下記の錠剤で説明される(全ての量はmgである)。

表 a) 2種の有効成分の組み合わせ

【表 1】

No.	ニフェジピン	カンデサルタン シレキセチル	ヒドロクロロチ アジド	クロルタリドン
1	20	4		
2	20	8		
3	20	16		
4	20	32		
5	20		12.5	
6	20		25	
7	20			12.5
8	20			25
9	20			50
10	30	4		
11	30	8		
12	30	16		
13	30	32		
14	30		12.5	
15	30		25	
16	30			12.5
17	30			25
18	30			50
19	60	4		
20	60	8		
21	60	16		
22	60	32		
23	60		12.5	
24	60		25	
25	60			12.5
26	60			25
27	60			50

10

20

30

【 0 0 8 0 】

表 b) 3種の有効成分の組み合わせ

【表 2】

No.	ニフェジピン	カンデサルタン シレキセチル	ヒドロクロロチ アジド	クロルタリドン
28	20	4	12.5	
29	20	4	25	
30	20	4		12.5
31	20	4		25
32	20	4		50
33	20	8	12.5	
34	20	8	25	
35	20	8		12.5
36	20	8		25
37	20	8		50
38	20	16	12.5	
39	20	16	25	
40	20	16		12.5
41	20	16		25
42	20	16		50
43	20	32	12.5	
44	20	32	25	
45	20	32		12.5
46	20	32		25
47	20	32		50
48	30	4	12.5	
49	30	4	25	
50	30	4		12.5
51	30	4		25
52	30	4		50
53	30	8	12.5	
54	30	8	25	
55	30	8		12.5
56	30	8		25
57	30	8		50
58	30	16	12.5	
59	30	16	25	
60	30	16		12.5
61	30	16		25
62	30	16		50
63	30	32	12.5	
64	30	32	25	
65	30	32		12.5

10

20

30

40

【表 3】

66	30	32		25
67	30	32		50
68	60	4	12.5	
69	60	4	25	
70	60	4		12.5
71	60	4		25
72	60	4		50
73	60	8	12.5	
74	60	8	25	
75	60	8		12.5
76	60	8		25
77	60	8		50
78	60	16	12.5	
79	60	16	25	
80	60	16		12.5
81	60	16		25
82	60	16		50
83	60	32	12.5	
84	60	32	25	
85	60	32		12.5
86	60	32		25
87	60	32		50

10

20

【0082】

他に特に好ましい投与量の組み合わせは、20mg、30mgおよび60mgの投与量のニフェジピンと、20mg、40mg、80mgの投与量のテルミサルタン、かつ/または、12.5mgおよび25mgの投与量のヒドロクロロチアジド、および、12.5mg、25mgおよび50mgの投与量のクロルタリドンから選択される利尿剤との、全ての可能な2成分および3成分の組み合わせである。

30

【0083】

好ましくは、ニフェジピンまたはニソルジピン有効成分の全量が、コア中に、好ましくは浸透性放出系のコア中に存在し、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤有効成分の全量がマントルコーティング中に存在する。アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび利尿剤をマントルコーティング中に含む態様において、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび利尿剤は、マントルコーティングの同じ層に存在しても、マントルコーティングの連続して適用された別個の層に存在してもよい。

40

【0084】

適切な場合は、特に体重および投与経路のタイプ、医薬に関連する個体の挙動、製剤の性質および投与を行う時間または間隔の関数として、記載された量から逸脱することが必要であり得る。従って、幾つかの場合において、上記の最少量より少ない量で用いることが適切であり得る。一方、他の場合において、記載された上限を超える必要がある。

【0085】

本発明は、さらに、経口で投与され、ニフェジピンまたはニソルジピンと、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤との1日1回投与されるべき有効成分の組み合わせを含む、浸透性放出系に基づく固体医薬投与形であって、USP放出法に従って、装置2(パドル)を用いて、1分当たり100回転で、1%のラウリル硫酸ナトリウムを

50

添加した900mlのリン酸緩衝液(pH 6.8)中、37 で、少なくとも85%のニフェジピンまたはニソルジピン(当該有効成分の示された総量に基づく)を、少なくとも4時間、最大24時間に亘って放出し、好ましくは5~17%のニフェジピンまたはニソルジピンを4時間以内で放出し、43~80%のニフェジピンまたはニソルジピンを12時間以内で放出すること、および、USP放出法に従って、装置2(パドル)を用いて、1分当たり75回転で、1000mlの適当な媒体中、例えばリン酸緩衝液中で、37 で、少なくとも70%のアングiotenシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤(当該有効成分の示された総量に基づく)を30分以内で放出することを特徴とする固体医薬投与形を提供する。

【0086】

本発明は、さらに、経口で投与され、ニフェジピンまたはニソルジピンと、アングiotenシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤との1日1回投与されるべき有効成分の組み合わせを含む、浸透性放出系に基づく固体医薬投与形であって、USP放出法に従って、装置2(パドル)を用いて、1分当たり75回転で、900mlの適当な媒体中、例えば1.0%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した0.1N塩酸(pH 1.0)中、または、1.0%ラウリル硫酸ナトリウムを添加したリン酸緩衝液(pH 6.8)中で、37 で、少なくとも85%のニフェジピンまたはニソルジピン(当該有効成分の示された総量に基づく)を少なくとも4時間、最大24時間に亘って放出し、好ましくは5~17%のニフェジピンまたはニソルジピンを4時間以内で放出し、43~80%、特に好ましくは45~75%のニフェジピンまたはニソルジピンを12時間以内で放出すること、および、少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%、特に好ましくは少なくとも80%のアングiotenシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤(当該有効成分の示された総量に基づく)を30分以内で放出することを特徴とする固体医薬投与形を提供する。

【0087】

放出試験の条件が、有効成分の溶解性に適合させなければならないことが、当業者に知られている。ニフェジピンおよびカンデサルタン シレキセチルを含む製剤において、in vitro溶解試験は、好ましくは、例えば両方の有効成分について同時に、USP放出法に従って、装置2(パドル)を用いて、75回転で900mlの適当な媒体中、37 で行われ、ここで、適当な媒体は、それぞれ0.6~1.0%ラウリル硫酸ナトリウムまたは0.6~1.0%ポリソルベート 20(Tween 20)を添加した0.1N塩酸(pH 1.0)、0.01N塩酸(pH 2.0)、酢酸緩衝液(pH 4.5)、リン酸緩衝液(pH 6.5)、リン酸緩衝液(pH 6.8)およびリン酸緩衝液(pH 8.0)から選択される。特に好ましいのは、1.0%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した0.1N塩酸(pH 1.0)である。

【0088】

本発明は、さらに、経口で投与され、ニフェジピンとカンデサルタン シレキセチルと、適切な場合は利尿剤との1日1回投与されるべき有効成分の組み合わせを含む、浸透性放出系に基づく固体医薬投与形であって、USP放出法に従って、装置2(パドル)を用いて、1分当たり75回転で、1.0%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した900mlの0.1N塩酸(pH 1.0)中、37 で、少なくとも85%のニフェジピン(ニフェジピンの示された総量に基づく)を24時間に亘って放出し、5~17%のニフェジピンを4時間以内で放出し、45~75%のニフェジピンを12時間以内で放出し、かつ、少なくとも70%のカンデサルタン シレキセチル(カンデサルタン シレキセチルの示された総量に基づく)を30分以内で放出することを特徴とする固体医薬投与形を提供する。

【0089】

本発明は、さらに、経口で投与され、ニフェジピンとテルミサルタンと、適切な場合は利尿剤との1日1回投与されるべき有効成分の組み合わせを含み、浸透性放出系に基づく固体医薬投与形であって、USP放出法に従って、装置2(パドル)を用いて、1分当たり75回転で、0.6%ラウリル硫酸ナトリウムを添加した900mlの酢酸緩衝液(pH 4.5)中、37 で、少なくとも85%のニフェジピン(ニフェジピンの示された総量に基づく)を24時間に亘って放出し、5~17%のニフェジピンを4時間以内で放出し、4

10

20

30

40

50

3 ~ 80%のニフェジピンを12時間以内で放出し、かつ、少なくとも60%のテルミサルタン(テルミサルタンの示された総量に基づく)を30分以内で放出することを特徴とする固体医薬投与形を提供する。

【0090】

本発明は、さらに、経口で投与され、ニフェジピンまたはニソルジピンと、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤との1日1回投与されるべき有効成分の組み合わせを含み、浸透性放出系に基づく固体医薬投与形であって、ニフェジピンの放出プロファイルが、30分未満まで、好ましくは15分未満まで、特に好ましくは5分未満まで、同じ投与量のAdalat(登録商標)GITS製剤におけるニフェジピンの放出プロファイルと異なっており、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤の放出プロファイルが、10分未満まで、好ましくは5分未満まで、例えば、Atacand(登録商標)またはBlopress(登録商標)でのカンデサルタン シレキセチル、あるいは、Kinzalmono(登録商標)またはMicardis(登録商標)でのテルミサルタン、あるいは、Esidrix(登録商標)でのヒドロクロロチアジドなどの有効成分に対応する同じ投与量の市販の製剤におけるアンジオテンシンIIアンタゴニストの放出プロファイルと異なっていることを特徴とする固体医薬投与形を提供する。

10

【0091】

本発明による医薬投与形中の複数の有効成分は、結晶形で存在しても、非結晶性の非晶質の形態で存在しても、結晶性および非晶質である有効成分の部分を含む混合物で存在してもよい。幾つかの有効成分は、複数の結晶形態で存在し得る。原則として、本発明の医薬投与形は、全ての可能な結晶形の有効成分を含み得る。例えば、カンデサルタン シレキセチルは、形態IまたはタイプC(欧州特許第0 459 136 B1号)をとることが知られている。さらに、カンデサルタン シレキセチルの他の結晶形態(例えばWO 2008/035360 A)があることが知られている。カンデサルタン シレキセチルは、好ましくは、結晶形態Iで用いられる。テルミサルタンも、多型の結晶形態Bを有することが知られている(WO 00/43370 A参照)。

20

【0092】

可能な限り均一な有効成分の分配を達成するために、有効成分は、可能な限り小さい粒子サイズで本発明による投与形に用いられる。当業者は、粒子サイズを小さくする方法を熟知している。これらの中でも、好ましくは、特に、エアジェット・ミルを用いて細かく挽くこと(微粉化)である。この粉碎工程を用いて、典型的に、10 μm の X_{50} 値および30 μm 以下の X_{90} 値によって特徴づけられる粒子サイズ分布を達成することが可能である。

30

【0093】

本発明による投与形が結晶形の有効成分を含むならば、それらは、本発明の好ましい態様において、好ましくは10 μm 未満の、好ましくは5 μm 未満の、特に好ましくは3 μm 未満の平均粒径を有する、微粉化された形で用いられる。ここで、ニフェジピンまたはニソルジピンは、好ましくは、2 ~ 6 μm の X_{50} 値および12 μm 未満の X_{90} 値(90%部)の平均粒径を有する。カンデサルタン シレキセチルは、好ましくは、0.5 ~ 8 μm 、好ましくは1 ~ 5 μm の X_{50} 値および20 μm 未満、好ましくは10 μm 未満の X_{90} 値(90%部)の平均粒径を有する。 X_{50} 値および X_{90} 値は、通常、レーザー回折によって決定された粒子サイズ分布を言い、容積分布として記載される。

40

【0094】

浸透性1室系(基本的浸透ポンプ)および2室系(プッシュプル系)の双方が、浸透性有効成分放出系に相当である。

【0095】

浸透性有効成分放出系のコートは、1室系および2室系の双方において、内部コアの成分を透過しない水透過性物質からなる。このようなコート物質は原則として既知であり、例えば欧州特許第024 793 B1号の3 ~ 4頁(この開示は言及することによって本明細書に組み込まれる)に記載されている。本発明でコート物質として用いられるのに好ましいの

50

は、酢酸セルロース、または、酢酸セルロースとポリエチレングリコールの混合物である。

【0096】

浸透性1室系において、内部コアは、好ましくは、5～50%のニフェジピンまたはニソルジピン、10～50%のキサンタンおよび5～40%のビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマーを含み、適切な場合は、100%までの差を、さらに、親水性膨潤性ポリマー、浸透活性な添加剤および薬学的に慣用な賦形剤からなる群から選択される1種以上のさらなる成分によって埋める。内部コアの成分の合計は100%であり、%データは、それぞれの場合で、内部コアの総重量に基づく。

【0097】

浸透性1室系は、内部コアの必須成分の1つとして、親水性水膨潤性ポリマーであるキサンタンを含む。これは、陰イオン性ヘテロ多糖類であり、例えばRhodigel(登録商標)の商品名で市販されている(Rhodia製)。それは、内部コアの総重量に基づいて、10～50%、好ましくは20～40%の量で存在する。

【0098】

内部コアのさらなる必須成分は、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマーである。このコポリマーは、それ自身既知であり、いずれかの望ましいモノマー混合比で生産され得る。好ましく用いられる市販のKollidon(登録商標)VA64(BASF製)は、例えば、60:40コポリマーである。それは、一般的に、約45000～約70000の光散乱法によって決定される重量平均分子量M_wを有する。内部コア中のビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマーの量は、内部コアの成分の総重量に基づいて、5～40%であり、好ましくは15～25%である。

【0099】

適切な場合、内部コア中にさらに存在する親水性膨潤性ポリマーは、例えば、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、ポリアクリル酸およびそれらの塩である。

【0100】

適切な場合に内部コア中にさらに存在する浸透活性な添加剤は、例えば、薬学での使用において許容される全ての水溶性物質、例えば、薬局方または“Hager”や“Remington Pharmaceutical Science”で記載された水溶性賦形剤などである。特に、無機酸または有機酸の水溶性塩、あるいは、水への溶解度が高い非イオン性有機物質、例えば、炭水化物、特に糖類、糖アルコール、または、アミノ酸などを使用することが可能である。例えば、浸透活性な添加剤は、アルカリ金属やアルカリ土類金属、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムの無機塩、例えば塩化物、硫酸塩、炭酸塩および重炭酸塩、ならびに、かかるアルカリ金属やアルカリ土類金属のリン酸塩、リン酸水素塩またはリン酸二水素塩、酢酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、またはアスコルビン酸塩から選択され得る。さらに、五炭糖、例えばアラビノース、リボースまたはキシロース、六炭糖、例えばブドウ糖、果糖、ガラクトースまたはマンノース、二糖類、例えばショ糖、麦芽糖または乳糖、または、三糖類、例えばラフィノースを使用することが可能である。水溶性アミノ酸は、グリシン、ロイシン、アラニンまたはメチオニンを含む。塩化ナトリウムが、本発明に用いられるのに特に好ましい。浸透活性な添加剤は、好ましくは、内部コア成分の総重量に基づいて、30%までの量で存在する。

【0101】

適切な場合に内部コア中にさらに存在する薬学的に慣用な賦形剤は、例えば、緩衝物質、例えば重炭酸ナトリウム、結合剤、例えば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またはポリビニルピロリドン、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、あるいは、流動制御剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素、および、安定剤、例えば抗酸化剤である。

【0102】

10

20

30

40

50

浸透性 1 室系を製造するために、例えば、ニフェジピンまたはニソルジピンを含む内部コアの成分を混合し、それらに、適切ならば湿式または乾式、好ましくは湿式造粒を行い、次いで打錠し、得られた内部コアに、1 個以上のオリフィスを提供されたコートを提供することが可能である。

【0103】

浸透性 2 室系において、内部コアは、1 つの有効成分層および 1 つの浸透性層の 2 層からなる。このタイプの浸透性 2 室系は、その詳細について、例えばドイツ特許第 34 17 11 3 C 2 号(この開示は言及することによって本明細書に組み込まれる)に記載されている。

【0104】

好ましくは、有効成分層は、5 ~ 50 %、好ましくは 10 ~ 45 %、さらに好ましくは 10 ~ 40 %、さらに好ましくは 10 ~ 30 %、さらに特に好ましくは 15 ~ 25 %、特に好ましくは 18 ~ 22 %、非常に特に好ましくは 20 % のニフェジピンまたはニソルジピンを含み、かつ、40 ~ 95 %、好ましくは 50 ~ 85 %、さらに好ましくは 55 ~ 85 %、さらに好ましくは 60 ~ 85 %、さらに非常に特に好ましくは 65 ~ 85 %、特に好ましくは 70 ~ 80 % の 1 種以上の浸透活性なポリマー、好ましくは中程度の粘度(40 ~ 100 mPa · s ; 5 % 濃度水溶液, 25) のポリエチレンオキsidを含み、かつ、好ましくは、浸透層が、40 ~ 90 %、好ましくは 50 ~ 80 %、さらに好ましくは 55 ~ 75 %、さらに好ましくは 55 ~ 70 %、特に 60 ~ 67 % の 1 種以上の浸透活性なポリマー、好ましくは高粘度(5000 ~ 8000 mPa · s ; 1 % 濃度水溶液, 25) のポリエチレンオキsidを含み、かつ、5 ~ 40 %、好ましくは 10 ~ 40 %、さらに好ましくは 15 ~ 40 %、さらに好ましくは 20 ~ 40 %、特に好ましくは 20 ~ 35 % の浸透活性な添加剤を含み、ここで、個々の層で互いに独立して、それぞれの場合で、100 % までの差を、1 種以上の薬学的に慣用な賦形剤の形態のさらなる成分によって埋める。% データは、それぞれの場合で、特定の内部コア層の総重量に基づく。

【0105】

浸透性 2 室系の内部コアに用いられる浸透活性な添加剤は、さらに、上記の 1 室系の場合と同じものであり得る。これに関連して塩化ナトリウムが好ましい。

【0106】

浸透性 2 室系の内部コアに用いられる薬学的に慣用な賦形剤は、上記の 1 室系の場合と同じであり得る。好ましくは、これに関連して、結合剤、例えば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またはポリビニルピロリドン、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、あるいは、流動制御剤、例えば微細化二酸化ケイ素、有効成分層と浸透層を区別するための 2 つの層の一方において着色料、例えば酸化鉄であり、そして、有効成分層において安定剤 / 抗酸化剤である。

【0107】

浸透性 2 室系を製造するために、例えば、ニフェジピンまたはニソルジピンを含む有効成分層の成分を混合し、湿式または乾式、好ましくは乾式造粒を行い、浸透層の成分を混合して造粒し、次いで両方のセットの顆粒を二層打錠機で打錠することが可能である。次いで、得られた内部コアに、コートを提供する。コートは、有効成分側で、1 個以上のオリフィスが提供されている。あるいは、この工程において、1 個以上のオリフィスの提供が行われてもよい。この場合において、1 つ以上のさらなるマントルコーティングを有するコーティングのコーティング後にのみ行われ、錠剤の両側に、それぞれ、外側から内部コアに延びた、すなわち、マントルコーティングおよびコートを横切って延びた 1 個のオリフィスが提供される。

【0108】

本発明の好ましい態様において、浸透性 2 室系の製造において、有効成分層の成分と浸透層の成分の双方を、それぞれ、特に回転式造粒によって造粒する。

【0109】

好ましくは、本発明に従って、有効成分の組み合わせの物理化学的性質のために、有効

10

20

30

40

50

成分層および浸透層を分離させた浸透性2室系(プッシュプル系)であり、例として、好都合には、2層錠剤として製剤化されたものである。ここで、浸透性1室系と比べた利点は、より長い時間に亘るより均一な放出速度であり、また、系が必要とする有効成分の過剰分を減らす可能性である。

【0110】

本発明による投与形のマントルコーティングは、少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも1種の利尿剤、ならびに少なくとも1種のフィルム形成ポリマーを含む。フィルム形成ポリマーは、有効成分の即時放出に相当であるように選択され得る。マントルコーティング中にアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび利尿剤を含む態様において、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび利尿剤は、同じコーティング層に存在しても連続して適用された別個のコーティング層に存在してもよい。

10

【0111】

フィルム形成ポリマーとして適当なものは、セルロース誘導体、合成ポリマーおよびそれらの混合物である。

【0112】

記載され得るセルロース誘導体は、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシメチルプロピルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(Na-CMC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)およびそれらの混合物である。

20

【0113】

記載され得る合成ポリマーは、ポリビニルピロリドン(ポビドン、PVP)、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー(コポビドン)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールコポリマー(PVA-コ-PEG)およびそれらの混合物である。

【0114】

好ましいフィルム形成剤は、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールコポリマー(PVA-PEGコポリマー)およびそれらの混合物である。

30

【0115】

好ましいフィルム形成剤は、特に、部分的に加水分解されたポリビニルアルコールである。

【0116】

好ましいのは、さらに、特に市販されている下記の調製物、すなわち、すでにさらに薬学的賦形剤を含み水に容易に溶解する“仕上げコーティング剤”である。

- ・Kollicoat IR 白色 (白色色素を含むBASF社のPVA-コ-PEGをベースとする仕上げコーティング剤)、組成: Kollicoat IR (PVA-コ-PEG)、Kollidon VA64 (コポビドン)、カオリン、ラウリル硫酸ナトリウム、二酸化チタン;

- ・Sepifilm IR 無色 (SEPPIC社の色素を含まないPVA-コ-PEGをベースとする仕上げコーティング剤)、組成: Kollicoat IR (PVA-コ-PEG)、ポリデキストロース、カオリン、ポリエチレングリコール(PEG 400);

40

- ・Opadry II 85F19250 Clear (Colorcon社のPVAをベースとする仕上げコーティング剤)、組成: 部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール(PEG 3350)、ポリソルベート 80 (Tween 80)。この仕上げコーティング剤が特に好ましい。

- ・Opadry II 85F28393 (Colorcon社のPVAをベースとする仕上げコーティング剤)、組成: 部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール(PEG 3350)、二酸化チタン。

【0117】

マントルコーティングはまた、個々の成分、例えば下記の市販の調製物: BASF Kollico

50

at IR (PVA-co-PEG)、BASF Kollidon VA64 (コポビドン)、Merck Emprove (PVA)から製造され得る。

【0118】

マントルコーティングは、さらに、賦形剤、例えば、湿潤剤(例えばラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、レシチン(特に大豆レシチン)、ポリソルベート(特にポリソルベート 80、同義語であるTween 80))、色素(例えば二酸化チタン、タルク)、着色顔料(例えば酸化鉄(赤、黄または黒)またはそれらの混合物)、放出剤(例えばカオリン、タルク、微細化シリカ、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸グリセロール)および/または可塑剤(例えばポリエチレングリコール(特にポリエチレングリコール 400、ポリエチレングリコール 3350)、ポリプロピレングリコール、プロピレングリ

10

【0119】

マントルコーティング中、アンジオテンシンIIアンタゴニストの割合は、適切であれば利尿剤と共に、マントルコーティングの乾燥重量に基づいて、10～50%、好ましくは15～40%、好ましくは10～40%、特に好ましくは20～40%、さらに好ましくは20～45%、特に好ましくは25～45%、特に好ましくは30～45%、非常に特に好ましくは20%、30%、33%、40%または45%であり、フィルム形成ポリマーの割合は、20～75%、好ましくは25～60%、特に好ましくは約30～45%であり、色素の割合は0～20%であり、湿潤剤の割合は0～3%、好ましくは1～2%である。仕上げコーティング剤が用いられる場合は、アンジオテンシンIIアンタゴニストの

20

【0120】

本発明による投与形において存在してもよい着色コーティング以外のマントルコーティングの割合は、コア重量に基づいて、5～100%、好ましくは5～80%、特に好ましくは10～50%であり、さらに特に好ましくは、例えば約10%、15%、20%、30%、40%または50%より多い。

30

【0121】

投与形の総重量に基づいて、本発明による投与形において存在してもよい着色コーティング以外のマントルコーティングの割合は、4～50%、好ましくは5～45%、特に好ましくは9～33%であり、さらに特に好ましくは、例えば、約10%、15%、20%、25%、30%または33%より多い。

【0122】

本発明による投与形中のマントルコーティングの重量は、一般的に、10～300mg、好ましくは20～300mg、好ましくは25～250mg、特に好ましくは50～200mg、さらに特に好ましくは100mg～150mgである。有効成分層において有効成分が1種のみ存在するならば、本発明による投与形中のマントルコーティングの重量は、10～300mg、好ましくは10～250mg、好ましくは10～150mg、特に好ましくは10～100mg、さらに特に好ましくは10mg～80mgである。有効成分層において2種の有効成分が存在するならば、本発明による投与形中のマントルコーティングの重量は、10～300mg、好ましくは20～250mg、好ましくは30～200mg、特に好ましくは40～200mg、さらに特に好ましくは40mg～150mgである。ここで、マントルコーティングの重量は、有効成分コーティングの重量のみを含み、存在してもよい着色コーティングの重量を含まない。

40

50

【0123】

マントルコーティングの厚さは、25～1500 μ m、好ましくは50～1500 μ m、特に好ましくは50～1200 μ m、さらに特に好ましくは75～1200 μ m、非常に特に好ましくは100～1000 μ mであり、さらに特に好ましくは25 μ m、50 μ m、75 μ m、100 μ m、150 μ m、200 μ m、250 μ mより厚い。

【0124】

本発明による投与形は、含量均一性の薬局方の要求(例えばUSP 31、単位投与形の均一性)を満たす。ここで、許容値は15%未満であり、マントルコーティング中のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤の含量の標準偏差(%)は、n=10の個々の用量について、6.25%未満、好ましくは6%未満、特に好ましくは5%であり、あるいは、n=10の個々の用量について、7.5%未満、好ましくは6%未満、特に好ましくは5%未満である。ここで、n=10またはn=30の測定された個々の含量から計算されるマントルコーティング中のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤の平均含量は、錠剤の特定された含量に基づいて、95～105%、好ましくは97～103%、特に好ましくは98.5～101.5%である。

10

【0125】

摩耗試験において(例えばUSP 31 <1216> 錠剤破砕性に従う)、本発明による投与形は、投与形の重量に基づいて、0.5%未満、好ましくは0.1%未満、特に好ましくは0.01%未満の非常に低い摩耗を示すか、あるいは、摩耗が測定不能である。

20

【0126】

錠剤を試験するのに適当な装置(例えばSchleuniger Type 6D または Type 8M, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland)を用いて破壊抵抗を試験したとき、本発明による投与形は、200Nより大きい、好ましくは300Nより大きい破壊抵抗性を示す。特に好ましい態様において、449Nまで破壊抵抗性を試験する間、マントルコーティングの破壊または剥落がなく、最大でも僅かな塑性変形である。

【0127】

崩壊試験において(例えばUSP 31 <701> 崩壊 に従う)、精製水を媒体として用いて、37 $^{\circ}$ Cで、本発明による投与形のマントルコーティングが、40分以内で、好ましくは25分以内で、特に好ましくは10分以内で、コアから完全に分離し得る。

30

【0128】

in vitro溶解試験において、本発明による投与形は、少なくとも85%のニフェジピンまたはニソルジピン(当該有効成分の示された総量に基づく)を、少なくとも4時間、最大24時間に亘って放出し、好ましくは5～17%のニフェジピンまたはニソルジピンを4時間以内で、43～80%、特に好ましくは45～75%のニフェジピンまたはニソルジピンを12時間以内で放出する。さらに、in vitro溶解試験において、本発明による投与形は、少なくとも60%、好ましくは70%、特に好ましくは少なくとも80%のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または利尿剤(当該有効成分の示された総量に基づく)を30分に亘って放出する。in vitro溶解試験は、装置2(パドル)を用いて、50～100回転、好ましくは75回転または100回転で、900～1000mlの適当な媒体中、37 $^{\circ}$ Cで、USP放出法に従って行われる。有効成分の溶解度に依存して、適当な媒体は、例えば、0～1% ラウリル硫酸ナトリウムまたは0～1% ポリソルベート 20(Tween 20)、好ましくは0.4～1.0% ラウリル硫酸ナトリウムを含む、0.1N 塩酸(pH 1.0)、0.01N 塩酸(pH 2.0)、酢酸緩衝液(pH 4.5)、リン酸緩衝液(pH 4.5)、リン酸緩衝液(pH 6.8)およびリン酸緩衝液(pH 8.0)からなる群から選択され得る。in vitro溶解試験は、同時に、製剤中に存在する全ての有効成分について同じ媒体中で同時に行われても、個々の有効成分について異なる媒体について独立に行われてよい。

40

【0129】

本発明は、さらに、コア、好ましくはコアとしての浸透性有効成分放出系と、マントル層を含む本発明による投与形を製造する方法であって、マントルコーティングを適用する

50

ために、例えば800gのコアを名目上1kgの物質供給能力を有するドラムコーターに加え、そして、少なくとも1種のアンジオテンシンIIアンタゴニストおよび/または少なくとも1種の利尿剤、少なくとも1種のフィルム形成ポリマー、および、適切な場合は、さらなる賦形剤を含む、例えば1600gの水性コーティング懸濁液をスプレー塗布する。流入空気温度は、40~70、好ましくは55~65、特に好ましくは60であり、例えば、約120m³/hの流入空気量、および10~18rpm、好ましくは12~15rpmのドラム速度である。用いられるスプレーノズルは、例えば、0.8~1.2mmの直径を有する丸いヘッドノズルであっても、1.6~2.2barの噴霧圧力で作動する平らなジェットノズルであってもよい。例えば、4g/分の初期スプレー速度を、スプレー工程の間で、連続して、または個々の段階で、例えば10~30分毎に、例えばそれぞれの場合で1g/分の段階で、または、それぞれの場合で実際のスプレー速度の10%ずつ18g/分まで増加させてもよい。スプレー工程が終了した後、例えば180~240分後、さらにスプレーすることなく、例えば5~60分間、好ましくは10~30分間、またはドラム中、室温まで冷却するまで、ドラムを不連続にまたは連続的に回転させながら、好ましくは6~15rpmのドラム速度で連続的に回転させながら、錠剤を磨いてもよい。より大きなまたはより小さなドラムコーターにおいて、工程パラメーターを適切に適合させてもよい。種々のサイズのドラムコーターに適切な工程パラメーターは、実施例2、9および13に例示的に記載されている。

10

【0130】

好ましくは、有効成分のスプレー塗布を確実にするためにスプレー工程の間で調節できる最適なスプレーアームに、スプレーノズルを取り付ける。

20

【0131】

水性コーティング懸濁液は、好ましくは、コーティング懸濁液の総重量に基づいて、約20~約30%、特に好ましくは25~30%の固体を含む。

【0132】

スプレー工程の終点は、種々の方法で決定され得る。他方、スプレー塗布されるべきコーティング懸濁液の量は固定化され得る；ここで、約5~20%、好ましくは10~15%の典型的なスプレーの損失を考慮する必要がある。他方、終点はまた、コートされるべき錠剤のインプロセス制御によって決定され得る。この最後に、規定された間隔で、好ましくは、ラインインプロセス制御の内容において、スプレー工程の間で、錠剤を取り、そして、層の厚さまたはコーティング層の有効成分含量において、秤量によって、および/または分光法、例えば、NIR、ラマンまたはテラヘルツ分光分析によって決定される。得られたインプロセス制御値に基づいて、適用されるべき特定の量に到達した正確な時点で、スプレー工程を終了させる。原則として、分光法は、インラインプロセス制御にも適当である。この場合、スプレー工程の間で、個々の錠剤を、それをドラムコーターから除く必要がなく連続的に測定できるように、分光分析プローブをドラムコーターに備え付ける。

30

【0133】

有効成分を含まないさらなるコーティング、例えば光保護および/または着色コーティングは、必要であれば、本発明による投与形のマントルコーティングに適用され得る。この目的に適切な賦形剤は、主に、マントルコーティングに用いられたものと同じ賦形剤である。この目的に適切な物質は、特に、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのポリマーであり、適切な場合は、適切な可塑剤、例えばポリエチレングリコール、および色素、例えば二酸化チタンまたは酸化鉄と組み合わせたものである。

40

【0134】

好ましくは、特に、市販の調製物、すなわち、すでにさらなる薬学的賦形剤を含み、かつ水に容易に溶解する“仕上げコーティング剤”、例えば組成：部分的に加水分解されたポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール(PEG 3350)、二酸化チタン、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄およびポリソルベート 80 (Tween 80)であるOpadry II 8

50

5F230009 橙色(Colorcon社のPVAをベースとする仕上げコーティング剤)である。

【0135】

本発明は、さらに、本発明による投与形を含む、1日1回摂取されるための経口医薬を提供する。

【0136】

本発明は、さらに、心血管障害、例えば高血圧の予防、二次予防または処置のための本発明による投与形の使用を提供する。

【0137】

本発明は、さらに、心血管障害、例えば高血圧、心筋梗塞、再梗塞、狭心症、冠動脈心疾患、慢性心不全、一過性虚血発作または発作を、予防、二次予防または処置する医薬を製造するための、本発明による投与形の使用を提供する。

10

【0138】

本発明は、さらに、本発明による投与形を投与することによって、心血管障害を予防、二次予防または処置する方法を提供する。

【0139】

ニフェジピンまたはニソルジピンと、アンジオテンシンIIアンタゴニストおよび利尿剤との組み合わせは、特に、単剤治療または2種併用治療が望ましい血圧低下をもたらしていない患者を処置するのに適当である。治療抵抗性の患者は、しばしば、血圧の十分な制御が特に重要である患者である。カルシウムアンタゴニストおよび利尿剤は両方ともレニン/アンジオテンシン系とは独立に血圧を低下させる医薬に属する；しかし、それらは、その作用メカニズムが異なっている。カルシウムアンタゴニストは、第一に血管拡張剤でありかつ弱いナトリウム利尿作用を有し、一方、利尿剤(チアジド類)はその逆である。レニン/アンジオテンシン系を阻害するならば、利尿剤の作用はカルシウムアンタゴニストの作用に付加的である。驚くべきことに、上記の3成分組み合わせ剤が、治療抵抗性の患者でさえも血圧を十分に制御し得ることが示された。

20

【0140】

以下に、本発明を好ましい実施例によって説明する。しかし、本発明は、これらの実施例に限定されない。特記しない限り、全ての量は重量%で記載する。

【実施例】

【0141】

実施例の章

実施例1：浸透性放出系(2室系)

コアの組成(mg/コア)(示された含量 = 30mgのニフェジピン)

【表4】

有効成分層：	
微粉化ニフェジピン	33.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(5cp)	8.2 mg
ポリエチレンオキシド(分子量200 000)	122.2 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
合計	163.8 mg

40

【表 5】

浸透層：	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(5 cp)	4.1 mg
塩化ナトリウム	23.9 mg
ポリエチレンオキシド(分子量5 000 000)	52.9 mg
酸化鉄(赤)	0.8 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.2 mg
合計	81.9 mg

10

【表 6】

コート(浸透膜)	
酢酸セルロース	32.3 mg
ポリエチレングリコール 3 3 5 0	1.7 mg
合計	34.0 mg

【 0 1 4 2 】

製造：

有効成分層の成分を混合し、乾式造粒を行った。浸透層の成分もまた混合し、乾式造粒を行った。二層打錠機で、両方のセットの顆粒を打錠し、二層の錠剤を得た。錠剤を、アセトン中の酢酸セルロースおよびポリエチレングリコールの溶液で被覆し、乾燥した。各錠剤に、レーザービームを用いて、有効成分側に直径0.9 mmのオリフィスを設けた。

20

当該工程後に得られたコアは、直径8.8 mm、高さ4.6 mm、および重量276.6 mg ± 4.8 mgを有した。

【 0 1 4 3 】

実施例 1 a : 浸透性放出系 (2 室系)

コアの組成 (mg/コア) (示された含量 = 60 mg のニフェジピン)

【表 7】

有効成分層：	
微粉化ニフェジピン	66.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(5 cp)	16.4 mg
ポリエチレンオキシド(分子量200 000)	244.4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.8 mg
合計	327.6 mg

30

【表 8】

浸透層：	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(5 cp)	8.2 mg
塩化ナトリウム	47.8 mg
ポリエチレンオキシド(分子量5 000 000)	105.8 mg
酸化鉄(赤)	1.6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
合計	163.8 mg

40

【表 9】

コート(浸透膜)	
酢酸セルロース	38.0 mg
ポリエチレングリコール 3350	2.0 mg
合計	40.0 mg

【0144】

製造：実施例 1 に準ずる

当該工程後に得られたコアは、直径 10.6 mm、高さ 6.4 mm および重量 531.0 mg ± 3.9 mg を有した。

10

【0145】

実施例 1 b：浸透性放出系(2室系)

コアの組成(mg/コア)(示された含量 = 20 mg のニフェジピン)

【表 10】

有効成分層：	
微粉化ニフェジピン	22.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(5 cp)	5.5 mg
ポリエチレンオキシド(分子量200 000)	81.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
合計	109.3 mg

20

【表 11】

浸透層：	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(5 cp)	3.6 mg
塩化ナトリウム	21.2 mg
ポリエチレンオキシド(分子量5 000 000)	47.0 mg
酸化鉄(赤)	0.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.2 mg
合計	72.7 mg

30

【表 12】

コート(浸透膜)	
酢酸セルロース	33.2 mg
ポリエチレングリコール 3350	1.7 mg
合計	34.9 mg

40

【0146】

製造：実施例 1 に準ずる

当該工程後に得られたコアは、直径 8.3 mm、高さ 4.2 mm および重量 216.0 mg ± 3.9 mg を有した。

【0147】

実施例 2：被覆コア

調製：

高比率の酸化鉄(赤)粒子を含む 500 g の仕上げコーティング混合物 Colorcon Opadry II 85G25457 を、製造者の指示に従って、仕上げコーティング混合物を 2000 ml の純水中でプロペラ攪拌機の助けで攪拌し、その後さらに 45 分間攪拌することによって再構成

50

した(コーティング懸濁液)。

【0148】

810.5 g (2930 アイテムに相当)の実施例1によるコア(示された含量 = 30 mg ニフェジピン)を、60 の流入空気温度で予め温めた、120 m³/hの流入空気量および10 rpm(1分当たりの回転数)のドラム速度でCoater Glatt GC300に導入した。流入空気温度(60)、流入空気量(120 m³/h)およびドラム速度(10 rpm)のパラメーターを、全コーティング工程で維持した。

【0149】

コーティング懸濁液をスプレー塗布するために、1.6 barの噴霧圧力で、0.8 mmの直径を有する丸いスプレーノズルを選択した。ここで、全コーティング工程の間で、それぞれの場合で、可動式スプレーアームを、均一なスプレーパターンが得られるように調節した。

10

【0150】

コーティング工程の間に亘って徐々にスプレー速度を加速させ、最初に6 g/分、最後に16 g/分で、下記の段階を用いてコーティング懸濁液をコアに適用した。

【表13】

時間[分]	スプレー速度[g/分]
0 - 40	6
40 - 50	7
50 - 70	8
70 - 80	9
80 - 90	10
90 - 100	11
100 - 130	12
130 - 140	13
140 - 150	14
150 - 160	15
160 - 210	16

20

30

【0151】

総スプレー時間は210分であった。さらにスプレーすることなく、錠剤をドラム中でさらに10分間磨いた。

【0152】

コーティング工程前に、コーティング工程の間の種々の時間で、そしてコーティング工程直後で、錠剤のサンプルを取り、重量の増加を測定した。

下記の結果が得られた。

【表 1 4】

時間[分]	重量[mg]	標準偏差[mg]
0	276.6	4.8
30	298.5	4.8
60	311.0	5.3
90	326.3	6.8
120	351.6	9.1
150	380.4	8.4
180	414.4	10.9
210	446.1	12.2

10

従って、得られた錠剤は、 $446.1\text{ mg} \pm 12.2\text{ mg}$ の重量を有した。これは、 170 mg の適用されたコーティングに相当する。

【0153】

得られた錠剤は、直径 10.3 mm および高さ 6.0 mm を有した。錠剤の断面積を直接光顕微鏡で調べた。約 0.13 mm の厚さの酢酸セルロースコーティングを有する二層錠剤からなるGITSコアを、約 0.7 mm の厚さの均一な赤色層で被覆した。

【0154】

得られた錠剤を、破壊抵抗試験用装置(Schleuniger Type 6D, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland)で調べた。最大 449 N の力で、錠剤は破壊されず、フィルムコーティングの僅かな塑性変形のみが起こった。

20

【0155】

得られた錠剤を、USP 31 (<1216> 錠剤破碎性)に従って摩耗について試験した。摩耗は観察されなかった。

【0156】

得られた錠剤を、USP 31 (<701> 崩壊)に従って、精製水を媒体として用いて、37で、崩壊時間について試験し、連続的にモニターした。最大でも25分後には、フィルムコーティングは完全に分離した。

30

【0157】

得られた錠剤を、USP 31 (<711> 溶解)に従って、装置2(パドル装置)を用いて、 50 rpm (1分での回転数)および 1000 ml の精製水を媒体として、37で、放出について試験し、連続的にモニターした。最大でも25分後には、フィルムコーティングが完全に分離した。

【0158】

実施例3：テルミサルタン含有マントル層を有する浸透性放出系

30%のテルミサルタン(コーティング懸濁液の固体含量に基づく)を、ポリビニルアルコール誘導体をベースとするコーティング懸濁液中に、均一に懸濁する。

【0159】

実施例1、1aまたは1bによる幾つかのコアを、コーターに典型的なバッチサイズの約75%が満たされるようにドラムコーターに導入する。実施例2に従って、錠剤の総重量がコーターの典型的なバッチサイズの約125%に対応するまで、テルミサルタン含有コーティング懸濁液をこれらのコアに適用する。

40

【0160】

実施例4：カンデサルタン含有マントル層を有する浸透性放出系

20%のカンデサルタン シレキセチル(コーティング懸濁液の固体含量に基づく)を、ポリビニルアルコール誘導体をベースとするコーティング懸濁液に均一に懸濁する。

【0161】

実施例1、1aまたは1bによる幾つかのコアを、コーターに典型的なバッチサイズの

50

約 80% が満たされるように、ドラムコーターに導入する。実施例 2 に従って、コーターの典型的なバッチサイズの約 120% に対応するまで、カンデサルタン シレキセチル含有コーティング懸濁液をこれらのコアに適用する。

【0162】

実施例 5：ニフェジピン+テルミサルタンを含む錠剤の組成例

全てのデータはmgであり、実施例 1、1a、1b、2 および 3 に従って、量および濃度を適合させて製造した。

【表 15】

製剤	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i	5j	5k	5l
<u>有効成分層:</u>												
微粉化ニフェジピン	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	22.0	22.0	66.0	66.0
HMPC (5 cp)	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	5.5	5.5	16.4	16.4
PEO 200 000	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	81.5	81.5	244.4	244.4
ステアリン酸 マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.8	0.8
<u>浸透層:</u>												
HMPC (5 cp)	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	3.6	3.6	8.2	8.2
塩化ナトリウム	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	21.2	21.2	47.8	47.8
PEO 5 000 000	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	47.0	47.0	105.8	105.8
酸化鉄(赤)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	1.6	1.6
ステアリン酸 マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4
<u>浸透膜</u>												
酢酸セルロース	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	33.2	33.2	38.0	38.0
PEG 3350	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	2.0	2.0

10

20

30

【表 1 6】

有効成分コーティング												
微粉化テルミサルタン	20.0	20.0	20.0	20.0	80.0	80.0	80.0	80.0	20.0	80.0	20.0	80.0
酸化鉄(赤)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Kollicoat IR	53.5	51.4			116.0	99.1						
Kollidon VA 64	7.5	5.7			16.0	11.0						
二酸化チタン		11.8				22.7						
カオリン	12.0	13.4			26.0	25.9						
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0	1.7			4.0	3.3						
Sepifilm IR 無色			84.0				162.0					
Opadry II 85F28393				84.0				162.0	84.0	121.5	84.0	189.0

10

20

【 0 1 6 3】

実施例 6：ニフェジピン+カンデサルタン シレキセチルを含む錠剤の組成例

全てのデータはmgであり、実施例 1、1 a、1 b、2 および 4 に従って、量および濃度を適合させて製造した。

【表 17】

製剤	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h	6i	6j	6k	6l
<u>有効成分層:</u>												
微粉化ニフェジピン	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	22.0	22.0	66.0	66.0
HMPC (5 cp)	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	5.5	5.5	16.4	16.4
PEO 200 000	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	81.5	81.5	244.4	244.4
ステアリン酸 マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.8	0.8
<u>浸透層:</u>												
HMPC (5 cp)	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	3.6	3.6	8.2	8.2
塩化ナトリウム	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	21.2	21.2	47.8	47.8
PEO 5 000 000	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	47.0	47.0	105.8	105.8
酸化鉄(赤)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	1.6	1.6
ステアリン酸 マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4
<u>浸透膜</u>												
酢酸セルロース	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	33.2	33.2	38.0	38.0
PEG 3350	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	2.0	2.0

10

20

30

【表 18】

有効成分コーティング												
微粉化カンデサルタン シレキセチル	4.0	4.0	4.0	4.0	32.0	32.0	32.0	32.0	4.0	32.0	4.0	32.0
酸化鉄(赤)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Kollicoat IR	10.7	12.2			85.6	80.8						
Kollidon VA 64	1.5	1.4			12.0	9.0						
二酸化チタン		2.8				18.5						
カオリン	2.4	3.2			19.2	21.1						
ラウリル硫酸ナトリウム	0.4	0.4			3.2	2.6						
Sepifilm IR 無色			20.0				132.0					
Opadry II 85F28393				20.0				132.0	20.0	99.0	20.0	132.0

10

20

【0164】

実施例 7：ニフェジピン + テルミサルタン + HCT を含む錠剤の組成例

全てのデータはmgであり、実施例 1、1 a、1 b、2 および 3 に従って、量および濃度を適合させて製造した。

【表 19】

製剤	7a	7b	7c	7d	7e	7f	7g	7h	7i	7j	7k	7l
有効成分層：												
微粉化ニフェジ ピン	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	22.0	22.0	66.0	66.0
HMPc (5 cp)	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	5.5	5.5	16.4	16.4
PEO 200 000	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	81.5	81.5	244.4	244.4
ステアリン酸マ グネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.8	0.8
浸透層：												
HMPc (5 cp)	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	3.6	3.6	8.2	8.2
塩化ナトリウム	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	21.2	21.2	47.8	47.8
PEO 5 000 000	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	47.0	47.0	105.8	105.8
酸化鉄(赤)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	1.6	1.6
ステアリン酸マ グネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4
浸透膜												
酢酸セルロース	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	33.2	33.2	38.0	38.0
PEG 3350	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	2.0	2.0

10

20

30

【表 20】

有効成分コーティング													
微粉化テルミサルタン	40.0	40.0	40.0	40.0	80.0	80.0	80.0	80.0	40.0	80.0	40.0	80.0	
微粉化ヒドロクロロチアジド	12.5	12.5	12.5	12.5	25.0	25.0	25.0	25.0	12.5	12.5	12.5	25.0	
酸化鉄(赤)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
Kollocoat IR	116.0	99.1			16.0	99.1							
Kollidon VA 64	16.0	11.0			16.0	11.0							
二酸化チタン		22.7				22.7							
カオリン	26.0	25.9			26.0	25.9							
ラウリル硫酸ナトリウム	4.0	3.3			4.0	3.3							
Sepifilm IR 無色			162.0				162.0						
Opadry II 85F28393				62.0				62.0	121.5	121.5	89.0	189.0	

10

20

【 0 1 6 5 】

実施例 8 : ニフェジピン + カンデサルタン シレキセチル + H C T を含む錠剤の組成例

全てのデータはmgであり、実施例 1、1 a、1 b、2 および 4 に従って、量および濃度を適合させて製造した。

【表 2 1】

製剤	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g	8h	8i	8j	8k	8l
<u>有効成分層:</u>												
微粉化ニフェジピン	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	22.0	22.0	66.0	66.0
HMPC (5 cp)	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	5.5	5.5	16.4	16.4
PEO 200 000	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	81.5	81.5	244.4	244.4
ステアリン酸 マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.8	0.8
<u>浸透層:</u>												
HMPC (5 cp)	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	3.6	3.6	8.2	8.2
塩化ナトリウム	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	21.2	21.2	47.8	47.8
PEO 5 000 000	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	47.0	47.0	105.8	105.8
酸化鉄(赤)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	1.6	1.6
ステアリン酸 マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4
<u>浸透膜</u>												
酢酸セルロース	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	33.2	33.2	38.0	38.0
PEG 3350	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	2.0	2.0

10

20

30

【表 2 2】

有効成分コーティング												
微粉化カンデサルタン シレキセチル	80	80	80	80	160	160	160	160	80	160	80	160
微粉化ヒドロクロロチアジド	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
酸化鉄(赤)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Kollocoat IR	85.6	80.8			85.6	80.8						
Kollidon VA 64	12.0	9.0			12.0	9.0						
二酸化チタン		18.5				18.5						
カオリン	19.2	21.1			19.2	21.1						
ラウリル硫酸ナトリウム	3.2	2.6			3.2	2.6						
Sepifilm IR 無色			132.0				132.0					
Opadry II 85F28393				132.0				132.0	99.0	99.0	132.0	132.0

10

20

【0166】

実施例 9 : 3.2 mg のカンデサルタン シレキセチルを含むマントル層と着色コーティングを有する 6.0 mg のニフェジピンを含む浸透性放出系の製造

コーティング懸濁液を調製するために、240 g の微粉化カンデサルタン シレキセチル ($X_{50} < 3 \mu\text{m}$ および $X_{90} < 7 \mu\text{m}$ で記載される粒子サイズ分布を有する) を、プロペラスターラーを用いて、1440 g の精製水に懸濁する。360 g の仕上げコーティング剤 Opadry II 85F19250 Clear を添加し、さらに約 45 分間攪拌した後、均一な懸濁液が得られた。

30

【0167】

3 kg の実施例 1 a によるコアを、60 の流入空気温度で予め温めた、160 m³/h の流入空気量および 18 rpm (1 分当たりの回転数) のドラム速度で、非分離小ドラムおよび 2 個のスプレーノズルを有するスプレーアームを備えたドラムコーター BFC 5 (L. B. BOHL E Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh) に導入した。流入空気温度 (60)、流入空気量 (160 m³/h) およびドラム速度 (18 rpm) のパラメーターを、全コーティング工程で維持した。

40

【0168】

コーティング懸濁液をスプレー塗布するために、1.0 mm の直径を有する 2 つのノズルを使用し、0.8 bar のスプレー圧力および 0.7 bar の形成圧力を用いて楕円スプレーコーンを得た。全コーティング工程の間で、スプレーアームを、均一なスプレーパターンが得られるように調節した。

【0169】

コーティング工程の間に亘って徐々にスプレー速度を加速させ、最初の 1 時間を 8 g / 分、2 時間目を 12 g / 分で開始して、コーティング懸濁液をコアに適用した。

【0170】

50

総スプレー時間は、約 150 分であった。さらにスプレーすることなく、錠剤をドラム中で 12 rpm のドラム速度でさらに 30 分間磨いた。

【0171】

コーティング工程前に、コーティング工程の間の種々の時間で、そしてコーティング工程直後で、錠剤のサンプルを取り、重量の増加を測定した。スプレー工程の終点を重量の増加によって決定した。

下記の結果が得られた。

【表 23】

時間[分]	重量[mg]	標準偏差[mg]
0	531.0	3.9
30	544.8	4.1
60	558.3	4.6
90	572.9	3.4
120	593.2	6.4
150	612.6	6.5

10

従って、得られた錠剤は、 $612.6 \text{ mg} \pm 6.5 \text{ mg}$ の重量を有した。これは、約 81.6 mg の適用されたコーティングの理論値に相当する。得られた錠剤は直径 10.9 mm および高さ 7.0 mm を有した。得られた錠剤は、滑らかな、僅かに光沢のある表面を有した。

20

【0172】

得られた錠剤の破壊抵抗性を、破壊抵抗試験用装置 (Schleuniger Type 6D, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland) で調べた。400 N より大きい力でのみ錠剤が壊れた。

【0173】

得られた錠剤を、USP 31 (<1216> 錠剤破碎性) に従って摩耗について試験した。摩耗は観察されなかった。

【0174】

得られた錠剤を、USP 31 (<701> 崩壊) に従って、精製水を媒体として用いて、37 で、崩壊時間について試験し、連続的にモニターした。最大でも 10 分後には、フィルムコーティングが完全に分離した。

30

【0175】

得られた錠剤を、USP 31 (<711> 溶解) に従って、装置 2 (パドル装置) で、75 rpm (1 分での回転数) および 0.6% のラウリル硫酸ナトリウムを添加した 900 ml の酢酸緩衝液 (pH 4.5) を媒体として、37 で、放出について試験した。放出媒体中の有効成分含量を、HPLC によって、UV 検出を用いて測定した。30 分後、少なくとも 80% のカンデサルタン シレキセチルを放出した (個々の 12 個の値の最小値)。ニフェジピン放出は、4 時間後に 10% (個々の 6 個の値の平均値, 個々の値の範囲 = 7 ~ 12%)、12 時間後に 52% (45 ~ 56%)、および、24 時間後に 98% (91 ~ 100%) であった。

【0176】

得られた錠剤を、USP 31 (<711> 溶解) に従って、装置 2 (パドル装置) で、75 rpm (1 分での回転数) および 0.6% のラウリル硫酸ナトリウムを添加した 900 ml の 0.1 N 塩酸 (pH 1.0) を媒体として、37 で、放出について試験した。放出媒体中の有効成分含量は、HPLC によって、UV 検出を用いて測定した。30 分後、少なくとも 88% のカンデサルタン シレキセチルを放出した (個々の 6 個の値の最小値)。

40

【0177】

得られた錠剤から無作為に選択された 10 個の錠剤のうち、カンデサルタン シレキセチルの個々の含量を、それぞれの場合で、HPLC によって UV 検出を用いて測定した。個々の含量の平均値は 32.0 mg であり、平均値に基づく標準偏差は 5.0% であった。含量の均一性についての試験において、これは、12.1% の許容値という結果であった。

50

【0178】

さらに着色コーティングを適用するために、3.065 kgの錠剤を、60 の流入空気温度で予め温めた、160 m³/hの流入空気量および18 rpm(1分当たりの回転数)のドラム速度で、ドラムコーター BFC 5 (L. B. BOHLE Maschinen + Verfahren GmbH, D-59320 Ennigerloh)に導入した。流入空気温度(60)、流入空気量(160 m³/h)およびドラム速度(18 rpm)のパラメーターを、全コーティング工程で維持した。コーティング懸濁液をスプレーするために、1.0 mmの直径を有する2つのノズルを使用し、0.8 barのスプレー圧力および0.7 barの形成圧力を用いて楕円スプレーコーンを得た。全コーティング工程の間で、スプレーアームを、均一なスプレーパターンが得られるように調節した。

【0179】

10

165 gの仕上げコーティング剤 Opadry II 85F230009を、495 gの精製水に懸濁することによって、コーティング懸濁液を調製した。444 gの得られた着色コーティング懸濁液を、8 g/分のスプレー速度で錠剤に適用した。総スプレー時間は約55分であった。スプレーされるコーティング懸濁液の具体的な量によって、スプレー工程の終点を決定した。さらにスプレーすることなく錠剤をドラム中でさらに15分磨いた。

【0180】

得られた被覆錠剤は、635.7 mg ± 6.7 mgの重量を有した。これは、約23.1 mgの適用されたコーティングの理論値に相当する。得られた被覆された錠剤は直径11.0 mmおよび高さ7.1 mmを有した。得られた被覆された錠剤は、滑らかな、僅かに光沢のある表面を有した。

20

【0181】

被覆錠剤からの有効成分の放出は、着色コーティングのない錠剤からの放出と比較して、5分未満遅れる。

【0182】

実施例10：ニフェジピン+カンデサルタン シレキセチルを含む錠剤の組成

全てのデータはmgであり、実施例1、1a、1bおよび9に従って、量および濃度を適合させて製造した。

【表 2 4】

製剤	10a	10b	10c	10d	10e	10f	10g	10h	10i	10j	10k	10l
有効成分層:												
微粉化ニフェジピン	66.0	66.0	66.0	66.0	33.0	33.0	33.0	33.0	22.0	22.0	22.0	22.0
HMPC (5 cp)	16.4	16.4	16.4	16.4	8.2	8.2	8.2	8.2	5.5	5.5	5.5	5.5
PEO 200 000	244.4	244.4	244.4	244.4	122.2	122.2	122.2	122.2	81.5	81.5	81.5	81.5
ステアリン酸 マグネシウム	0.8	0.8	0.8	0.8	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3
浸透層:												
HMPC (5 cp)	8.2	8.2	8.2	8.2	4.1	4.1	4.1	4.1	3.6	3.6	3.6	3.6
塩化ナトリウム	47.8	47.8	47.8	47.8	23.9	23.9	23.9	23.9	21.2	21.2	21.2	21.2
PEO 5 000 000	105.8	105.8	105.8	105.8	52.9	52.9	52.9	52.9	47.0	47.0	47.0	47.0
酸化鉄(赤)	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7
ステアリン酸 マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
浸透膜												
酢酸セルロース	38.0	38.0	38.0	38.0	32.3	32.3	32.3	32.3	33.2	33.2	33.2	33.2
PEG 3350	2.0	2.0	2.0	2.0	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
有効成分コーティング												
微粉化カンデサルタン シレキセチル	32.0	16.0	8.0	4.0	32.0	16.0	8.0	4.0	32.0	16.0	8.0	4.0
Opadry II 85F19250	48.0	24.0	12.0	16.0*	48.0	24.0	12.0	16.0*	48.0	24.0	12.0	16.0*
着色コーティング												
Opadry II 85F230009	20.0	20.0	20.0	20.0	16.0	16.0	16.0	16.0	14.0	14.0	14.0	14.0

* 他の点で同一の組成で、仕上げコーティング剤の量は、6.0 ~ 16.0 mgの間で変化させ得る。

【 0 1 8 3 】

実施例 1 1 : 有効成分がマントルコーティング中に一緒に存在している、ニフェジピン + カンデサルタン シレキセチル + クロルタリドンおよびヒドロクロロチアジドからなる群から選択される利尿剤を含む錠剤の組成例

全てのデータはmgであり、実施例 1、1 a、1 bおよび 9 に従って、量および濃度を適合させて製造した。

10

20

30

40

【表 2 5】

製剤	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g	11h	11i	11j	11k	11l
有効成分層:												
微粉化ニフェジピン	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	22.0	22.0	66.0	66.0
HMPc (5 cp)	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	5.5	5.5	16.4	16.4
PEO 200 000	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	81.5	81.5	244.4	244.4
ステアリン酸 マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.8	0.8
浸透層:												
HMPc (5 cp)	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	3.6	3.6	8.2	8.2
塩化ナトリウム	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	21.2	21.2	47.8	47.8
PEO 5 000 000	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	47.0	47.0	105.8	105.8
酸化鉄(赤)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	1.6	1.6
ステアリン酸 マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4
浸透膜												
酢酸セルロース	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	33.2	33.2	38.0	38.0
PEG 3350	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	1.7	1.7	2.0	2.0

10

20

【表 2 6】

有効成分コーティング												
微粉化カンデサルタン シレキセチル	80	80	160	320	80	80	160	320	40	40	320	320
微粉化ヒドロクロロチアジド	12.5	25.0	25.0	25.0					12.5		25.0	
微粉化クロルタリドン					12.5	25.0	25.0	50.0		12.5		50.0
Opadry II 85F19250	30.75	49.5	61.5	85.5	30.75	49.5	61.5	123.0	24.75	24.75	85.5	123.0
着色コーティング												
Opadry II 85F230009	160	160	160	160	160	160	160	160	140	140	200	200

30

40

【 0 1 8 4 】

実施例 1 2 : 有効成分がマントルコーティングにおいて連続して適用された別個の層に存在している、ニフェジピン+カンデサルタン シレキセチル+クロルタリドンおよびヒド

50

ロクロチアジドからなる群から選択される利尿剤を含む錠剤の組成例

全てのデータはmgであり、実施例 1、1 a、1 b および 9 に従って、量および濃度を適合させて製造した。

【表 2 7】

製剤	12a	12b	12c	12d	12e	12f	12g	12h	12i	12j	12k	12l
有効成分層:												
微粉化ニフェジピン	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	22.0	22.0	66.0	66.0
HMPC (5 cp)	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	5.5	5.5	16.4	16.4
PEO 200 000	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	122.2	81.5	81.5	244.4	244.4
ステアリン酸 マグネシウム	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.8	0.8
浸透層:												
HMPC (5 cp)	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	3.6	3.6	8.2	8.2
塩化ナトリウム	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	21.2	21.2	47.8	47.8
PEO 5 000 000	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	52.9	47.0	47.0	105.8	105.8
酸化鉄(赤)	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	1.6	1.6
ステアリン酸 マグネシウム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4
浸透膜												
酢酸セルロース	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	33.2	33.2	38.0	38.0
PEG 3350	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	23.9	1.7	1.7	2.0	2.0

10

20

30

【表 2 8】

有効成分コーティング 1*												
微粉化カンデサルタン シレキセチル		8.0	16.0	16.0		8.0	16.0	16.0	4.0	4.0	32.0	32.0
Opadry II 85F19250		12.0	24.0	24.0		12.0	24.0	24.0	16.0	16.0	48.0	48.0
有効成分コーティング 2*												
微粉化ヒドロクロロチアジド	12.5	12.5	12.5	25.0					12.5		25.0	
微粉化クロルタリドン					12.5	12.5	12.5	25.0		12.5		50.0
Opadry II 85F19250	18.75	18.75	18.75	37.5	18.75	18.75	18.75	37.5	18.75	18.75	37.5	75.0
着色コーティング												
Opadry II 85F230009	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	14.0	14.0	20.0	20.0

10

20

* 2つの有効成分含有コーティング層を適用する順序を逆にし得る。

【0185】

実施例 1 3 : 70 mgのテルミサルタンを含むマントル層を有する、20 mgのニフェジピンを含む浸透性放出系の製造

コーティング懸濁液を調製するために、264 gの微粉化テルミサルタン($X_{50} < 2 \mu\text{m}$ および $X_{90} < 5 \mu\text{m}$ で記載される粒子サイズ分布を有する)を、プロペラスターラーを用いて、1584 gの精製水に懸濁する。396 gの仕上げコーティング剤Opadry II 85F19250 Clear を添加し、さらに約45分間攪拌した後、均一な懸濁液を得た。

30

【0186】

700 g (3240 アイテムに相当)の実施例 1 c によるコア(示される含量 = 20 mg ニフェジピン)を、60 の流入空気温度で予め温めた、120 m³/hの流入空気量および16 rpm(1分当たりの回転数)のドラム速度でCoater Glatt GC300に導入した。流入空気温度(60)、流入空気量(120 m³/h)およびドラム速度(16 rpm)のパラメーターを、全コーティング工程で維持した。

【0187】

コーティング懸濁液をスプレー塗布するために、1.6 barの噴霧圧力で、0.8 mmの直径を有する丸いスプレーノズルを選択した。ここで、全コーティング工程の間で、それぞれの場合で、可動式スプレーアームを、均一なスプレーパターンが得られるように調節した。

40

【0188】

コーティング工程の間に亘って徐々に増大させるスプレー速度を用いて、最初の1時間を3.5 g/分で、2時間目を7 g/分で開始して、コーティング懸濁液をコアに適用した。

【0189】

総スプレー時間は300分であった。さらにスプレーすることなく、錠剤をドラム中でさらに10分間磨いた。

【0190】

50

コーティング工程前に、コーティング工程の間の種々の時間で、そしてコーティング工程直後で、錠剤のサンプルを取り、重量の増加を測定した。スプレー工程の終点を重量の増加によって決定した。

【0191】

得られた錠剤は、 $389.5 \text{ mg} \pm 8.1 \text{ mg}$ の重量を有した。これは、約 173.5 mg の適用されたコーティングの理論値に相当する。得られた錠剤は直径 9.9 mm および高さ 5.8 mm を有した。得られた錠剤は滑らかな表面を有した。

【0192】

インプロセス制御により下記の結果を得た。

【表29】

時間[分]	重量[mg]	標準偏差[mg]
0	216.0	3.9
30	226.9	4.3
60	238.2	4.1
90	255.5	6.3
120	274.0	5.2
150	290.9	3.7
180	309.5	6.8
210	331.8	8.0
240	350.1	7.2
270	373.6	7.9
300	389.5	8.1

10

20

【0193】

得られた錠剤のうち10個の破壊抵抗性を、破壊抵抗試験用装置(Schleuniger Type 6D, Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland)で調べた。平均破壊抵抗は 320 N であり、個々の測定値は $280 \sim 390 \text{ N}$ の間であった。

【0194】

得られた錠剤を、USP 31 (<1216> 錠剤破碎性)に従って摩耗について試験した。摩耗は観察されなかった。

30

【0195】

得られた錠剤を、USP 31 (<701> 崩壊)に従って、精製水を媒体として用いて、37で、崩壊時間について試験し、連続的にモニターした。最大でも27分後には、フィルムコーティングが完全に分離した。

【0196】

得られた錠剤を、USP 31 (<711> 溶解)に従って、装置2(パドル装置)で、 75 rpm (1分での回転数)および 0.6% のラウリル硫酸ナトリウムを添加した 900 ml の酢酸緩衝液($\text{pH } 4.5$)を媒体として、37で、放出について試験した。6個の錠剤を調べた。放出媒体中の有効成分含量を、HPLCによって、UV検出を用いて測定した。30分後、平均 65% のテルミサルタンが放出され；60分後、テルミサルタンは全ての錠剤から完全に放出された。ニフェジピン放出は、4時間後に 10% 、12時間後に 55% 、および24時間後に 90% である。

40

【0197】

得られた錠剤から無作為に選択された10個の錠剤のうち、テルミサルタンの個々の含量を、それぞれの場合で、HPLCによってUV検出を用いて測定した。個々の含量の平均値は 70.0 mg であり、平均値に基づく標準偏差は 5.7% であった。含量の均一性についての試験において、これは、 13.7% の許容値という結果であった。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/EP2009/008232
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/28 A61K31/4178 A61K31/4184 A61K31/4422		
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) 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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/044862 A1 (HANALL PHARMACEUTICAL CO LTD [KR]; KIM SUNG WUK [KR]; JUN SUNG SOO [KR]) 17 April 2008 (2008-04-17) page 1, lines 7-17 page 7, lines 28-36 page 8, lines 20-25 page 10, line 21 - page 13, line 19 page 14, lines 10-13 page 15, lines 1-21 page 22; example 19 claims 1-23	1-17
Y	WO 2007/003330 A2 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; OHM ANDREAS [DE]; BENKE KLAUS [DE]; TINEL HA) 11 January 2007 (2007-01-11) cited in the application the whole document	1-17
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 10 March 2010		Date of mailing of the international search report 16/03/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Young, Astrid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/008232

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 197 47 261 A1 (BAYER AG [DE]) 29 April 1999 (1999-04-29) the whole document	1-17
A	WO 03/097045 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US]) 27 November 2003 (2003-11-27) the whole document	1-17

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/008232

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008044862	A1	17-04-2008	NONE
WO 2007003330	A2	11-01-2007	AU 2006265367 A1 11-01-2007 CA 2614085 A1 11-01-2007 CN 101257946 A 03-09-2008 DE 102005031577 A1 11-01-2007 EP 1904180 A2 02-04-2008 JP 2009500361 T 08-01-2009 KR 20080031382 A 08-04-2008 US 2009214664 A1 27-08-2009 ZA 200800176 A 30-09-2009
DE 19747261	A1	29-04-1999	AT 211907 T 15-02-2002 AU 1227899 A 17-05-1999 CA 2307018 A1 06-05-1999 WO 9921535 A1 06-05-1999 EP 1024793 A1 09-08-2000 ES 2172239 T3 16-09-2002 JP 4295916 B2 15-07-2009 JP 2001520985 T 06-11-2001 US 6294201 B1 25-09-2001
WO 03097045	A1	27-11-2003	AT 429223 T 15-05-2009 AU 2003240261 A1 02-12-2003 BR 0310092 A 15-02-2005 CA 2486144 A1 27-11-2003 CN 1652777 A 10-08-2005 DK 1507529 T3 03-08-2009 EC SP045429 A 03-01-2005 EP 1507529 A1 23-02-2005 ES 2325207 T3 28-08-2009 HK 1074773 A1 11-09-2009 JP 2005533023 T 04-11-2005 MX PA04011385 A 14-02-2005 NZ 536557 A 27-10-2006 RU 2324482 C2 20-05-2008 SI 1507529 T1 31-10-2009 US 2009099241 A1 16-04-2009 US 2005222137 A1 06-10-2005 ZA 200408737 A 22-02-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/008232

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/28 A61K31/4178 A61K31/4184 A61K31/4422		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2008/044862 A1 (HANALL PHARMACEUTICAL CO LTD [KR]; KIM SUNG WUK [KR]; JUN SUNG SOO [KR]) 17. April 2008 (2008-04-17) Seite 1, Zeilen 7-17 Seite 7, Zeilen 28-36 Seite 8, Zeilen 20-25 Seite 10, Zeile 21 - Seite 13, Zeile 19 Seite 14, Zeilen 10-13 Seite 15, Zeilen 1-21 Seite 22; Beispiel 19 Ansprüche 1-23	1-17
Y	WO 2007/003330 A2 (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; OHM ANDREAS [DE]; BENKE KLAUS [DE]; TINEL HA) 11. Januar 2007 (2007-01-11) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-17
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist 		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. März 2010		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 16/03/2010
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Young, Astrid

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2009/008232

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 197 47 261 A1 (BAYER AG [DE]) 29. April 1999 (1999-04-29) das ganze Dokument	1-17
A	WO 03/097045 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SHETTY SURAJ SHIVAPPA [US]) 27. November 2003 (2003-11-27) das ganze Dokument	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/008232

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008044862	A1	17-04-2008	KEINE
WO 2007003330	A2	11-01-2007	AU 2006265367 A1 11-01-2007 CA 2614085 A1 11-01-2007 CN 101257946 A 03-09-2008 DE 102005031577 A1 11-01-2007 EP 1904180 A2 02-04-2008 JP 2009500361 T 08-01-2009 KR 20080031382 A 08-04-2008 US 2009214664 A1 27-08-2009 ZA 200800176 A 30-09-2009
DE 19747261	A1	29-04-1999	AT 211907 T 15-02-2002 AU 1227899 A 17-05-1999 CA 2307018 A1 06-05-1999 WO 9921535 A1 06-05-1999 EP 1024793 A1 09-08-2000 ES 2172239 T3 16-09-2002 JP 4295916 B2 15-07-2009 JP 2001520985 T 06-11-2001 US 6294201 B1 25-09-2001
WO 03097045	A1	27-11-2003	AT 429223 T 15-05-2009 AU 2003240261 A1 02-12-2003 BR 0310092 A 15-02-2005 CA 2486144 A1 27-11-2003 CN 1652777 A 10-08-2005 DK 1507529 T3 03-08-2009 EC SP045429 A 03-01-2005 EP 1507529 A1 23-02-2005 ES 2325207 T3 28-08-2009 HK 1074773 A1 11-09-2009 JP 2005533023 T 04-11-2005 MX PA04011385 A 14-02-2005 NZ 536557 A 27-10-2006 RU 2324482 C2 20-05-2008 SI 1507529 T1 31-10-2009 US 2009099241 A1 16-04-2009 US 2005222137 A1 06-10-2005 ZA 200408737 A 22-02-2006

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 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72) 発明者 アレキサンダー・クール

中華人民共和国 1 0 0 0 2 0 北京、チャオ・ヤン・ディストリクト、チャオヤンメンワイ・ダイ
ジエ 6 番、ユニット 1 7 0 3・ブロック 1 5・オブ・セントラル・パーク

(72) 発明者 エリック・ブレンデル

ドイツ 4 2 6 5 7 ゴーリンゲン、イム・ウェル 1 0 番

(72) 発明者 フランク・プレッカー

ドイツ 5 8 2 8 5 ゲベルスベルク、カンブシュトラセ 3 4 番

(72) 発明者 アドリアン・フンケ

ドイツ 1 4 0 5 5 ベルリン、インスターブルクアレー 3 3 アー番

(72) 発明者 アンドレアス・オーム

ドイツ 4 1 4 6 8 ノイス、ザンクト - ゲオルク - シュトラセ 3 6 番

(72) 発明者 デニス・クベシク

カナダ、ティ 5 イー・6 エイチ 2、アルバータ、エドモントン、ビー・アベニュー 1 5 2 番、8 5
0 4

(72) 発明者 トーマス・フォルクメアー

ドイツ 1 4 1 9 5 ベルリン、ゲルフェルトシュトラセ 1 3 アー番

F ターム (参考) 4C076 AA29 AA37 AA96 BB01 CC11 CC41 EE06B EE06K EE07B EE07K

EE23K EE23M EE33K EE33M EE48B EE48K FF31 FF33 GG12 GG14

GG16

4C084 AA03 AA19 AA23 MA02 MA05 MA41 MA52 NA02 NA05 NA12

ZA421 ZA832 ZC172

4C086 AA01 AA02 BC10 BC25 BC26 BC62 BC89 GA07 MA03 MA05

MA41 MA52 NA02 NA05 NA12 ZA42 ZA83 ZC17