

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4303471号

(P4303471)

(45) 発行日 平成21年7月29日(2009.7.29)

(24) 登録日 平成21年5月1日(2009.5.1)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 9/22 (2006.01)

A 6 1 K 9/22

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/32

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

請求項の数 26 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-559011 (P2002-559011)
 (86) (22) 出願日 平成14年1月22日(2002.1.22)
 (65) 公表番号 特表2004-522741 (P2004-522741A)
 (43) 公表日 平成16年7月29日(2004.7.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2002/000103
 (87) 国際公開番号 W02002/058677
 (87) 国際公開日 平成14年8月1日(2002.8.1)
 審査請求日 平成17年1月21日(2005.1.21)
 (31) 優先権主張番号 0100200-5
 (32) 優先日 平成13年1月24日(2001.1.24)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー 151 85セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (74) 代理人 100072730
 弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規フィルム・コーティング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体分散液 ;
 b) 界面活性剤 ;
 c) 0.05 から 8 重量 % のフマル酸ステアリルナトリウム ; および
 d) 水含有液体 ;
 を含む、医薬製剤に適用したときに、徐放性フィルム・コートを生じるフィルム・コーテ
 イング組成物。

【請求項 2】

医薬の核を覆う徐放性フィルム・コートであって、該核が薬理学的に活性な成分と任意
 に 1 もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み、該フィルム・コートが

a) アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体 ;
 b) 界面活性剤 ; および
 c) 0.05 から 12 重量 % のフマル酸ステアリルナトリウム ;
 を含む、かつ該フィルム・コートが水含有液体から堆積されるフィルム・コート。

【請求項 3】

a) 薬理学的に活性な成分と任意に 1 もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含
 む医薬の核 ; および

b) i) アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体 ;
 ii) 界面活性剤 ; および

10

20

iii) 0.05 から 12 重量% のフマル酸ステアリル ナトリウム ;
を含み、かつ水含有液体から堆積される徐放性フィルム・コート ;
を含む医薬製剤。

【請求項 4】

任意に 1 もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む複数のビーズ中に提供され、それぞれのビーズが請求項 2 に定義の徐放性フィルム・コートでコーティングされている、薬理学的に活性な成分を含む医薬製剤。

【請求項 5】

該ビーズが不溶性の核を含む、請求項 3 または 4 に記載の製剤。

【請求項 6】

該不溶性の核が、二酸化ケイ素、ガラス、またはプラスチック樹脂の粒子である、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 7】

薬理学的に活性な成分が心血管疾患または胃腸疾患の処置に活性を有する、請求項 3 または 4 に記載の製剤。

【請求項 8】

薬理学的に活性な成分が、 アドレナリン作動遮断薬である、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 9】

薬理学的に活性な成分が、メトプロロールまたはその薬理学的に許容される塩である、請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 10】

該メトプロロール塩が、酒石酸塩、フマル酸塩、または安息香酸塩である、請求項 9 に記載の製剤。

【請求項 11】

薬理学的に活性な成分がメトプロロールの S - エナンチオマーまたはその塩である、請求項 9 に記載の製剤。

【請求項 12】

メトプロロールの S - エナンチオマーの塩が安息香酸塩またはソルビン酸塩である、請求項 11 に記載の製剤。

【請求項 13】

薬理学的に活性な成分がコレステロール低下剤である、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 14】

該水含有液体が水である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

該界面活性剤が nonoxynol 100 である、請求項 1 から 14 の何れか 1 つに記載の組成物、フィルム・コート、または製剤。

【請求項 16】

該アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体と界面活性剤が Eudragit (登録商標) NE30D によって提供される、請求項 1 から 15 の何れか 1 つに記載の組成物、フィルム・コートまたは製剤。

【請求項 17】

アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体分散液、界面活性剤、フマル酸ステアリルナトリウム、および液体を、10 から 100 の範囲の温度で混合することを含む、請求項 1 または請求項 14 から 16 の何れか 1 つに記載のフィルム・コーティング組成物を製造する方法。

【請求項 18】

a) 請求項 1 または請求項 14 から 16 の何れか 1 つに記載のフィルム・コーティング組成物を医薬の核上に堆積させ ; そして

b) 液体を該組成物から除去することを含む、請求項 2 に記載のフィルム・コートを製造する方法。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

a) 請求項 1 または請求項 14 から 16 の何れか 1 つに定義した通りのフィルム・コーティング組成物で、医薬の核をコーティングし、そして
 b) 液体を該組成物から除去する
 ことを含む、請求項 3 に記載の製剤を製造する方法。

【請求項 20】

a) 請求項 1 または請求項 14 から 16 の何れか 1 つに定義した通りのフィルム・コーティング組成物で、複数のビーズをコーティングし、そして
 b) 液体を該組成物から除去することを、請求項 4 または請求項 14 から 16 の何れか 1 つに記載の製剤を製造する方法。

10

【請求項 21】

a) アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体分散液；
 b) 界面活性剤；
 c) 0.05 から 8 重量 % のフマル酸ステアрилナトリウム；および
 d) 水含有液体；
 を含む、医薬製剤に適用したときに、腸溶性フィルム・コートを生じる組成物。

【請求項 22】

医薬の核を覆う腸溶性フィルム・コートであって、該核が薬理学的に活性な成分と任意に 1 もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み、該フィルム・コートが
 a) アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体；
 b) 界面活性剤；および
 c) 0.05 から 12 重量 % のフマル酸ステアрилナトリウム；
を含み、かつ該フィルム・コートが水含有液体から堆積されるフィルム・コート。

20

【請求項 23】

a) 薬理学的に活性な成分と任意に 1 もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬の核；および
 b) i) アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体；
 ii) 界面活性剤；および
 iii) 0.05 から 12 重量 % のフマル酸ステアрилナトリウム；
を含み、かつ水含有液体から堆積される腸溶性フィルム・コート；
を含む医薬製剤。

30

【請求項 24】

複数のビーズ中に提供される薬理学的に活性な成分を含む医薬製剤であって、ここで、該ビーズが、任意に 1 もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み、そして、該ビーズが
 a) アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体；
 b) 界面活性剤；および
 c) 0.05 から 12 重量 % のフマル酸ステアрилナトリウム；
を含む腸溶性フィルム・コートでコーティングされており、かつ該フィルム・コートが水含有液体から堆積される、医薬製剤。

40

【請求項 25】

アクリル酸エチル / メタクリル酸メチル共重合体の量が 80 から 99.5 重量 % の範囲である、請求項 2 または 22 に記載のフィルム・コート。

【請求項 26】

界面活性剤の量が 0.05 から 12 重量 % の範囲である、請求項 2 または 22 に記載のフィルム・コート。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(本発明の分野)

50

本発明は、新規のフィルム・コーティングに関する。より特別には、本発明は、フィルム・コーティングが実質的に水性の環境で適用され得る、錠剤、ペレットなどといった医薬製剤からの制御された放出を達成するための新規のフィルム・コーティングに関する。

【背景技術】

【0002】

(本発明の背景)

薬剤の経口投与は、患者に最も便利である。適切な製剤はまた、安全性と簡便性の要請を満たさなければならない。薬剤および治療の要請の性質に依存して、薬剤の求められる送達プロファイルを得るために、製剤の研究において異なるアプローチをしなければならない。従って、1日に1回投与するような緩やかに溶解しうる薬剤は、1日に数回投与するような容易に溶解する薬剤に対して、別のタイプの製剤を要する。このことは、論文で広く論じられており、広いレビューも見出され得る。例えば Langer and Wise (Eds) "Medical applications of controlled release", vols I and II, CRC Press Inc, Boca Raton, 1984; Robinson and Lee (Eds) "Controlled drug delivery - fundamentals and applications", Marcel Dekker, NY 1987; Bogentoft and Sjoegren, in "Towards better safety of drugs and pharmaceutical products" (Ed: Braimer), Elsevier, 1980; Sandberg "Extended-release metoprolol", Thesis, Uppsala University, 1994 など。

【0003】

異なる製剤は、活性な薬剤の放出を制御する異なるメカニズムを有する。Sandberg (1994) による論文において、異なるタイプの薬剤の徐放剤(E R)が検討されている。主に2つのタイプの徐放剤の投与形が存在すると結論付けられている；薬剤がマトリックス物質(しばしばポリマーやワックス)と混合されているマトリックス系；および薬剤がポリマーフィルムによって囲まれている核(錠剤またはペレット)で製剤されている薬剤貯蔵系である。該フィルムは、そこでは、例えばその溶解速度、透過性、物質の溶解性などによって決定される放出速度制御障壁である。

【0004】

柔軟性の点から、フィルムで被覆された小さい個別の単位に薬剤が含まれている製剤は、非常に注目されている。該製剤は、幾つかの興味深い特徴、例えば用量や放出性の修飾や異なる投与形についての柔軟性、異なる用量の投与形を開発し得ること、投与形の大きさを固定化された組み合わせに合うよう改変し得ること、錠剤を分割し得ることなどを示す。幾つかの研究において、安全で、単純で、便利な治療は、メトプロロールとその塩のためにこの原理を利用することで達成され得る(Ragnarsson et al, Drug Development and Industrial Pharmacy 13, 1495 (1987); Sandberg et al, Eur J Clin Pharmacol 33, S3 (1988) and S9 (1988); Ragnarsson et al, Int J Pharmaceutics 79, 223 (1992); Sandberg et al, Ibid 68, 167 (1991); Sandberg et al, Pharmaceutical Research 10, 28 (1993); Sandberg et al, Drug Investigation 6, 320 (1993); Sandberg, Thesis Uppsala University, 1994)。

【0005】

メトプロロールのペレットへの製剤は、上記に従って、有機溶媒中のエチ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の溶液をスプレーしたフィルム・コーティングを利用した。しかし、環境上の理由のために、近い将来、ペレット系として処方されるべきこの薬剤および他の薬剤のための、水をベースとしたフィルム形成系を利用する必要がある。また、一般的に、有機溶媒を利用した錠剤のコーティングは、同じ理由で水をベースとしたフィルム形成物質に変えなければならない。従って、多くの努力が、薬剤送達系において、フィルム・コーティングのための適切な水をベースとした系を見出すことに向けられている。

【0006】

分散液の溶媒としての水中のラテックス粒子は、ほぼ半世紀前から知られている。これらの粒子は、10から1000nmの範囲のポリマーのコロイド状粒子であり、そしてフィルムを形成するものとして、例えば塗料、床のコーティング、印刷用インキ、接着剤などに利用されている。もし粒子状ポリマーが十分に低いガラス転移温度(T_g)を有してい

10

20

30

40

50

れば、水を蒸発させた場合に、粒子は融合してフィルムを形成し得る。

【 0 0 0 7 】

製薬業のための 水をベースとしたフィルム形成ポリマー ラテックスは、市販の分散液がより頻繁に市場に現れるようになった 8 0 年代の初期から知られている (例えば Aquac oat, FMC Corp.; Eudragit E-30D, Roehm Pharma)。さらなる開発は、幾つかの論文で試験され報告されている 幾つかの別の製品を与えている (Petereit and Weisbrod, Eur J P harmaceutics and Biopharm 47, 15 (1999); Petereit et al, Ibid, 41, 219 (1995); A mighi and Moes, STP Pharma Sci 7, 141 (1997); Bodmeier and Paeratakul, Pharm Res 11, 882 (1994); Ozturk et al, J Controlled Release 14, 203 (1990); Goodhart et al, Pharmaceutical Tech April, 64 (1984); Bodmeier and Paeratakul Int J Pharmce 10
utics 152, 17 (1997); Bodmeier and Paeratakul Drug Develop Ind Pharmacy 20, 1517 (1994))。

【 0 0 0 8 】

これらの および別の研究において、より興味深い分散液の 1 つは、ラテックスポリマーの低い T g により、約 2 8 . 5 % (w/w) の ポリ(アクリル酸エチル - メタクリル酸メチル)共重合体の粒子、および安定剤として 1 . 5 % (w/w) の 非イオン性 tenside Nonoxynol 1 00 (ポリ(オキシエチル化ノニルフェノール))を含む、Eudragit(登録商標) NE30D であると結論付けられ得る。しかし、最もよいスプレー条件とフィルムでコートされたペレットの技術的外観を得るためには、Petereit and Weisbrod (1995)によって報告されたように、抗粘着剤を分散液に加えなければならない。該抗粘着剤は、グリセリル モノステアレ 20
ート(G M S)である。また、G M Sを過剰の界面活性剤、例えば polysorbate 80 (PS80)などで分散させた場合は、G M Sは、分散液をスプレーする間やフィルムの乾燥の間、最も良い効果を示すことが報告されている。他方、我々は、例えばこれらの提案された手順に従って製造された製剤の透水性や製剤からの放出速度などに関して、許容される再現性で結果を得ることが難しいことを見出している。これの仮の説明は、例えば分散された粒子の大きさなどの G M S / P S 8 0 分散液の性質が、温度や混合の工程などの方法のパラメーターに大きく依存することであり、このことは、その結果から Petereit と Wei sbrod (1995) によって論文で結論付けられている。

【 0 0 0 9 】

抗粘着剤(anti-sticking agent)はまた、剥離剤(detackifier)、滑剤(glidant)、そして滑沢剤とも言われ、薬学的な研究において用いられている周知の薬剤である。同様の物質は、抗ケーキ化剤(anti-caking agent)として、食品産業において用いられている。この目的のために最も一般的に用いられている物質は、例えばステアリン酸エステル(塩)、タルク、ポリエチレングリコール、パラフィン、ラウリル スルフェート、シリカ、および澱粉などである (M E Aulton (Ed) Pharmaceutics - the science of dosage form design Churchill Livingstone 1988; Susan Brewer Food Additives, document EHE-677 I l l i n o i s Co-operative Extension Service, 1994; M Ash and I Ash (Eds) Handbook of P harmaceutical Additives, Gower Publishing Ltd, 1995)。フィルム形成分散液に関して、最もポピュラーな抗粘着剤は、G M S、タルク、およびシリカであると思われる。しかし、報告されたこれら後者の多くの適応において、これらの物質は、より均一な系を得る 40
ために、別の加えられた物質、好ましくは界面活性剤または両親媒性ポリマーで先ず分散させなければならない。

【 0 0 1 0 】

これらの原理を利用している幾つかの特許または特許明細書が存在する。従って、Wolff et al, WO 00/13687; Wolff et al, WO 00/13686; Nagy et al, WO 99/42087; Lee et al, WO 99/30685; Eichel et al, US 5,529,790; Eichel US 5,478,573; Chen, US 5,260,068; Petereit et al, EP 403,959; は、異なるタイプの薬剤の(制御された)放出のための、Eudragit の使用を公開している。該明細書において、抗粘着剤が用いられなければならない場合、界面活性のある分子と タルクもしくはステアレートの組み合わせが、最も一般的である。しかし、これらのアプローチは、例えば混合可能ではない物質との組 50

み合わせや、追加すべき分散液添加剤が多量であることや、製造工程での再現性がないことなどの 幾つかの問題が生じるために、我々の目的のためには魅力的ではない。

【 0 0 1 1 】

フマル酸ステアリル ナトリウム(2 - プテンジオン酸 モノオクタデシルエステル ナトリウム塩; Pruv(登録商標))は、打錠のための滑沢剤として通常用いられる 薬学的な添加剤である。多くの場合において、それは例えばステアリン酸マグネシウムなどに置き換え得る。フマル酸ステアリル ナトリウムは、ステアリン酸マグネシウムより優れている (Handbook of Pharmaceutical Excipients (Eds: A Wade and P J Weller) 2nd edition, Pharmaceutical Press, London 1994; A W Hoelzer and J Sjoegren Int J Pharmaceutics 2, 145 (1979); G K Bolhuis and A W Hoelzer in Pharmaceutical powder compaction technology (Eds G Aldeborn and C Nystroem), Marcel Dekker Inc, NY 1995, chapter 16)。また、Pruv は、幾つかの食物への適応が認可されている(Code of Federal Regulations, title 21, volume 3, part 172)。Pruv の水への溶解度は、Handbook に記載のデータに従って、 $\lg(\text{溶解度: g(Pruv)} / \text{g(水)}) = 0.057 \cdot T / () - 5.7$ によって記載される。従って、例えば60 の溶解度は0.005 g / g(水)である。さらに、Davies (B Joensson, B Lindman, K Holmberg, and B Kronberg Surfactants and Polymers in aqueous solutions John Wiley & Sons, Chichester, 1998 p 353) によって記載された方法に従って 計算されたそのHLB値は、HLB = 約19である。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 2 】

(本発明の目的)

本発明の目的は、上記の問題を有さない新しいフィルム・コーティング・システムを提供することである。新しいフィルム・コーティング・システムの改善された性質は、例えば、非粘着性、工程の再現性、およびフィルム形成工程の前に分散液に加える追加添加剤が最少となることなどである。本発明の別の態様は、該新しいフィルム形成システムを用いてコーティングされた、ペレットや錠剤などの製剤を製造する方法を提供することである。

【 0 0 1 3 】

(本発明の要約)

我々は、驚くべき事に、医薬製剤に適切なラテックス分散液を提供する 新規のフィルム・コーティング組成物であって、得られたフィルムが製剤からほぼ一定の放出(ゼロ・オーダー)を与える障壁として提供される、新規のフィルム・コーティング組成物を見出した。さらに、得られたフィルムの物理的な性質は、付着などの工程上問題が起こらないようなものであった。

【 0 0 1 4 】

本発明は、医薬製剤をコーティングするのに用いるのに適切なフィルム・コーティング組成物を提供する。該組成物は、

- a) アクリルポリマー分散液;
 - b) 界面活性剤;
 - c) フマル酸ステアリル ナトリウム; および
 - d) 水含有液体;
- を含む。

【 0 0 1 5 】

(本発明の詳細な説明)

別の態様において、本発明は、医薬の核を覆うフィルム・コートであって、該核が、薬理的に活性な成分と 任意に1もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み、該フィルム・コートが、

- a) アクリルポリマー;
- b) 界面活性剤; および
- c) フマル酸ステアリル ナトリウム;

を含み、かつ該フィルム・コートが水含有液体から堆積される、フィルム・コートを提供する。

【 0 0 1 6 】

適切には、フィルム・コートは、1 から 1 0 0 μ m の範囲の、好ましくは 5 から 5 0 μ m の範囲の、より好ましくは 1 0 から 3 0 μ m の範囲の厚さを有する。

【 0 0 1 7 】

別の態様において、本発明は、

a) 薬理学的に活性な成分と、任意に 1 もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬の核；および

b) i) アクリルポリマー；

ii) 界面活性剤；および

iii) フマル酸ステアリル ナトリウム；

を含むフィルム・コート；

を含み、該フィルム・コートが水含有液体から堆積される、医薬製剤を提供する。

【 0 0 1 8 】

本発明の好ましい態様において、薬理学的に活性な成分は、任意に 1 もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む複数のビーズ中に提供される。該ビーズは、それぞれ上記のフィルム・コートでコーティングされている。該フィルム・コーティングされたビーズは、カシェ剤中に提供されてもよく、また硬ゼラチンカプセル剤として製剤されてもよく、また他の薬学的に許容される添加剤を任意に添加して、既知の方法を用いて圧縮され、錠剤を形成してもよい。錠剤に打錠されたコーティングされたビーズは、当業者に既知の慣用の方法によって得られる。

【 0 0 1 9 】

また、該工程の間で、適切な別の薬剤を加え得る。例えば、錠剤化の段階において、適切な充填剤、例えば微晶性セルロース、タルク、フマル酸ステアリル ナトリウムなどを用いて、許容される製剤の圧縮性、例えば錠剤の硬さなどを得ることができる。

【 0 0 2 0 】

適切には、ビーズは、0.01 - 2 mm の範囲の、好ましくは 0.05 - 1.0 mm の範囲の、より好ましくは 0.1 - 0.7 mm の範囲の直径を有する。

必要に応じて、ビーズは、活性な成分がスプレーなどによってその上に堆積されている不溶性の核を含み得る。不活性な核に適切な物質は、二酸化ケイ素、ガラス、プラスチック樹脂の粒子である。プラスチック物質の適切なタイプは、ポリプロピレンやポリエチレンのような薬学的に許容されるプラスチックであり、好ましくはポリプロピレンである。該不溶性の核は、0.01 - 2 mm の範囲の、好ましくは 0.05 - 0.5 mm の範囲の、より好ましくは 0.01 - 0.3 mm の範囲の直径を有する。

【 0 0 2 1 】

より好ましい態様において、本発明は、薬理学的に活性な成分が、すぐに放出される錠剤と比べて、例えば 8 から 24 時間などの長時間、好ましくは 20 から 24 時間に渡って制御される、放出制御製剤を提供する。

【 0 0 2 2 】

好ましくは、薬理学的に活性な成分は、心血管性疾患や胃腸疾患の処置に活性を有する。特に、薬理学的に活性な成分が、アドレナリン作動遮断薬である。本明細書中で言う

アドレナリン作動遮断薬は、アセブトロール、アルブレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキシロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール(bufuralol)、ブニトロロール、ブプラノロール(buprandolol)、ブトフィロロール(butofilolol)、カラゾロール(carazolol)、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール(cetamolol)、クロラノロール(cloranolol)、ジレバロール(dilevalol)、エパノロール(epanolol)、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール(mepindolol)、メチプラノロール(metipranolol)、メトプロロール、モプロロール(moprolol)、

10

20

30

40

50

ナドロール、ナドキシロール(nadoxolol)、ネビバロール(nebivalol)、ニブラジロール、オクスプレノール、ペンブトロール(perbutolol)、ピンドロール、プラクトロール(practolol)、プロネタロール(pronethalol)、プロブラノール、ソタロール、スフィナロール(sufinalol)、タリンドール(talindol)、タータトロール(tertatolol)、チリソロール、チモロール、トリプロロール(toliprolol)、およびキシベノール(xibenolol)、および立体異性体、およびこれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または該塩の溶媒和物からなる群から選択される化合物を含み、これらに制限されない。好ましい アドレナリン作動遮断薬は、メトプロロール、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 2 3 】

あるいは、薬理学的に活性な成分は、HMG-CoA(3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル 補酵素A) レダクターゼ阻害剤を含み、これに限定されないコレステロール低下剤である。HMG-CoA レダクターゼ阻害剤は、アトルバスタチン、ベルバスタチン(bervastatin)、セリバスタチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、フルバスタチン、イタバスタチン(itavastatin)、イバスタチン(ivastatin)、ロバスタチン、メバスタチン(mevastatin)、ニコスタチン(nicostatin)、プラバスタチン、リバスタチン(rivastatin)、ロスバスタチン(rosuvastatin)、およびシンバスタチンから選択されるスタチンであり得る。特に好ましいスタチンは、しかしながら、ヨーロッパ特許出願 EP-A-0114027 に公開されたスタチン または薬学的に許容される塩(特にナトリウム塩)、またはその溶媒和物、または該塩の溶媒和物であり、そして化合物名:(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メチル(メチルスルホニル)-アミノ]-ピリミジン-5-イル](3R,5S)-3,5-ジヒドロキシペプタ-6-エン酸の化合物、およびそのカルシウム塩やナトリウム塩のような塩は、ヨーロッパ特許公開番号 No. EP-A-0521471 および Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444 に公開されている。

【 0 0 2 4 】

本発明の特許明細書において、"コレステロール低下剤"という用語は、活性であるか不活性であるかにかかわらず、エステル、立体異性体、プロドラッグ、および代謝産物のような化学修飾、およびこれらの何れかの薬学的に許容される塩または溶媒和物、または該塩の溶媒和物を含む。

本発明の医薬製剤は、心血管疾患および胃腸疾患を処置するために用いられ得る。

【 0 0 2 5 】

さらに別の態様において、本発明は、メトプロロール放出制御製剤であって、

a) メトプロロールまたはその薬学的に許容される塩と、任意に1もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む メトプロロールの核；および

b) 上記のフィルム・コート；

を含むメトプロロール放出制御製剤を提供する。

【 0 0 2 6 】

好ましい態様において、メトプロロールまたはその薬学的に許容される塩を含む核は、メトプロロールまたはその薬学的に許容される塩と、任意に1もしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含むビーズであって、それぞれのビーズが上記のようにフィルム・コートでコーティングされているビーズを含む。好ましくは、ビーズは前述のような不活性な核を有する。

【 0 0 2 7 】

適切なメトプロロールの薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、または安息香酸塩を含み、特にコハク酸塩である。メトプロロールまたはその塩(特に安息香酸塩またはソルビン酸塩)の S-エナンチオマーもまた用い得る。

【 0 0 2 8 】

本明細書中で用いられるアクリルポリマー分散液という用語は、下記のモノマー：アクリル酸と そのエステル、特にメチル、エチル、プロピル、およびブチルエステル；およびメタクリル酸と そのエステル、特にメチル、エチル、プロピル、およびブチルエス

10

20

30

40

50

ルのポリマー、またはこれらを2つ もしくはそれ以上含む共重合体であって、実質的に水性の液体、好ましくは水中に分散されているポリマーまたは共重合体を意味する。また、ヒドロキシ化されたアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルを含む。

【0029】

1つの態様において、本発明は、徐放形に適切なフィルム・コーティングを提供する。適切には、この場合において用いられるアクリルポリマー分散液は、ポリマーもしくは共重合体が $T_g < \text{室温}$ である 均一な粒子を含む。該ポリマーもしくは共重合体は、例えば、アクリル酸メチル/メタクリル酸メチル共重合体、または アクリル酸ブチル/メタクリル酸ブチル共重合体のようなアクリル酸エステルおよび/またはメタクリル酸エステルである。この使用に好ましいアクリル酸ポリマーのグループは、アクリル酸エチル/メタクリル酸メチル共重合体、例えばアクリル酸エチルの濃度が約 67 モル%である Eudragit (登録商標) NE30D、またはthe Journal of Applied Polymer Science 1970, 14, 73-78 に記載されている、アクリル酸エチルの濃度が 50 重量%以上である アクリル酸エチル/メタクリル酸メチル共重合体を含む。

10

【0030】

あるいは、適切な徐放形を得るために用いられるアクリルポリマー分散液は、核のポリマーもしくは共重合体と 殻のポリマーもしくは共重合体を含む異なる種類の粒子を含み、該殻のポリマーもしくは共重合体が $T_g < \text{室温}$ であり、例えばアクリル酸ブチルポリマーなどであって、核のポリマーもしくは共重合体が $T_g > \text{室温}$ である 異なる種類の粒子を含む。好ましくは、殻のポリマーは、 T_g が室温未満である アクリル酸エステル(塩) および/またはメタクリレートポリマーもしくは共重合体を含む。より好ましくは、殻のポリマーは、アクリル酸エチルポリマーである。

20

【0031】

別の態様において、本発明は、腸溶性コーティングを提供するのに適切なフィルム・コーティングを提供する。適切には、この場合において用いられるアクリルポリマーは、ポリマーもしくは共重合体が、水性の分散液中で $T_g < \text{室温}$ であるが、乾燥状態では $T_g > \text{室温}$ である 均一な粒子を含む。適切なポリマーは、アクリル酸と そのエステル、特にメチル、エチル、プロピル、およびブチルエステル；およびメタクリル酸と そのエステル、特にメチル、エチル、プロピル、およびブチルエステルを含む。特に好ましいポリマーは、商品名 Eudragit L30D(登録商標) (Roehm Pharma)、または Eudragit FS30D(登録商標) (Roehm Pharma)で提供されるポリマーである。任意に、さらに抗粘着剤を要し得る。

30

【0032】

適切には、フィルム・コーティング組成物におけるアクリルポリマーの量は、15 から 50 重量%の範囲である。好ましくは、フィルム・コーティング組成物におけるアクリルポリマーの量は、20 から 40 重量%の範囲である。より好ましくは、フィルム・コーティング組成物におけるアクリルポリマーの量は、25 から 35 重量%の範囲である。

【0033】

適切には、フィルム・コートにおけるアクリルポリマーの量は、80 から 99.5 重量%の範囲である。好ましくは、フィルム・コートにおけるアクリルポリマーの量は、85 から 99 重量%の範囲である。より好ましくは、フィルム・コートにおけるアクリルポリマーの量は、85 から 95 重量%の範囲である。

40

【0034】

適切には、界面活性剤は、以下：
ソルピタンエステル(Span シリーズ)のような非イオン性界面活性剤；
ポリソルベート(Tween シリーズ)；
ポリオキシエチル化グリコール モノエーテル(Brij シリーズ)；
ポリオキシエチル化アルキルフェノール(Tritonシリーズ または Igepal シリーズなど)；
；
アルキルグルコシド(例えばドデシルマルトシド)；
糖脂肪酸エステル(例えばラウリル酸スクロース)；

50

サポニンなど；

またはこれらの混合物；

【 0 0 3 5 】

ベタインのような両親媒性界面活性剤；

ドデシル硫酸ナトリウム S D S などの硫酸化された脂肪アルコールのような アニオン性界面活性剤；

硫酸化されたポリオキシエチル化アルコール；

スルホコハク酸ジオクチルのようなそれ以外の界面活性剤；

胆汁酸塩(例えばデオキシコール酸ナトリウムのようなジヒドロキシ胆汁酸塩、グリココール酸ナトリウムのようなトリヒドロキシ胆汁酸塩)；

フシジン酸塩(エステル)(例えばジヒドロフシジン酸ナトリウム)など；

【 0 0 3 6 】

アンモニウム化合物のようなカチオン性界面活性剤；

石鹸、脂肪酸、およびアルカン酸のような脂質とその塩(例えばオクタン酸、オレイン酸)；

モノグリセリド(例えばモノレイン)；

中性 もしくは正に荷電した もしくは負に荷電したリン脂質(例えばホスファチジルコリン ジアルキル、ホスファリジルセリン ジアルキルなど)；

などのうちの1つである。

【 0 0 3 7 】

より好ましくは、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤である。最も好ましくは、界面活性剤は、nonoxynol 100 である。

【 0 0 3 8 】

適切には、フィルム・コーティング組成物における界面活性剤の量は、0.05 から 8 重量%の範囲である。好ましくは、フィルム・コーティング組成物における界面活性剤の量は、0.1 から 6 重量%の範囲である。より好ましくは、フィルム・コーティング組成物における界面活性剤の量は、0.5 から 4 重量%の範囲である。

【 0 0 3 9 】

適切には、フィルム・コートにおける界面活性剤の量は、0.05 から 12 重量%の範囲である。好ましくは、フィルム・コートにおける界面活性剤の量は、2 から 10 重量%の範囲である。より好ましくは、フィルム・コートにおける界面活性剤の量は、4 から 8 重量%の範囲である。

【 0 0 4 0 】

本発明の最も好ましい具体的態様において、アクリルポリマーと界面活性剤は、Eudragit(登録商標) NE30D によって、上記で定義した組成物、フィルム・コート、または製剤中に提供される。

【 0 0 4 1 】

フマル酸ステアリル ナトリウム(あるいは2 - ブテンジオン酸モノオクタデシルエステル ナトリウム塩として知られる)は、Penn-West Pharmaceuticals から、商品名：PRUV(登録商標) で市販されている。

【 0 0 4 2 】

適切には、フィルム・コーティング組成物におけるフマル酸ステアリル ナトリウムの量は、0.05 から 8 重量%の範囲である。好ましくは、フィルム・コーティング組成物におけるフマル酸ステアリル ナトリウムの量は、0.1 から 6 重量%の範囲である。より好ましくは、フィルム・コーティング組成物におけるフマル酸ステアリル ナトリウムの量は、0.5 から 4 重量%の範囲である。

【 0 0 4 3 】

適切には、フィルム・コートにおけるフマル酸ステアリル ナトリウムの量は、0.05 から 12 重量%の範囲である。好ましくは、フィルム・コートにおけるフマル酸ステアリル ナトリウムの量は、2 から 10 重量%の範囲である。より好ましくは、フィルム・コ

10

20

30

40

50

ートにおけるフマル酸ステアリル ナトリウムの量は、4 から 8 重量 % の範囲である。

【0044】

適切には、水含有液体は、水と 水と混和し得る有機液体、例えば エタノール、プロパノール、またはイソプロパノールなどの低級アルカノールを含む。安全性の観点から、有機液体の割合は、最少であることが好ましいが、例えば 0 から 20 体積 % の範囲などの少量であれば許容される。好ましくは、液体は水である。

【0045】

フィルム・コーティング組成物は、特にフィルム・コートが液体として水を用いて施される、水性のフィルム・コーティング組成物としての使用に適している。液体が水である場合、ラテックスは、好ましくはポリ(アクリル酸エチル - メタクリル酸メチル)共重合体、例えば Eudragit NE30D(登録商標)(Roehm Pharma)などである。この工程は、環境的に許容されない有機溶媒を使用する必要がないので、特に利点がある。その幾つかは、その可燃性のために現工程上の問題となっているが、一方、上記の水性のコーティングでは多くの問題が解消される。

【0046】

別の態様において、本発明は、フィルム・コーティング組成物の製造方法を提供する。従って、アクリルポリマー分散液、界面活性剤、フマル酸ステアリル ナトリウム、および液体を、10 から 100 の範囲の温度で混合することを含む、フィルム・コーティング組成物の製造方法を提供する。

【0047】

本方法の1つの具体的態様において、アクリルポリマー分散液、界面活性剤、フマル酸ステアリル ナトリウム、および液体は、室温で混合し、次に注意深く攪拌しながら、ゆっくりと望ましい温度まで、好ましくは約 60 まで加熱する。数分後、混合物を注意深く攪拌しながら、室温までゆっくりと冷却し、その後、例えばスプレーすることなどによって、フィルムを製造する。

【0048】

別の具体的態様において、第1にフマル酸ステアリル ナトリウムを液体と混合し、混合物を注意深く攪拌しながら、ゆっくりと望ましい温度まで、好ましくは約 60 まで加熱する。数分後、アクリルポリマー分散液と界面活性剤を加え、数分間攪拌を続け、そして混合物を上記のように冷却する。

【0049】

さらに別の具体的態様において、フマル酸ステアリル ナトリウム、アクリルポリマー分散液、および界面活性剤を、始めに混合し、注意深く攪拌しながら、望ましい温度まで、好ましくは約 60 まで加熱する。次に液体(前もって加熱してもしなくてもよい)を加え、そして混合物を上記のように扱う。

【0050】

これらの典型的な一般的な方法以外のプロトコルも可能である。このように、例えば成分の混合の間の温度は、好ましくは約 60 である。しかし、異なる適応において、特定の要請に合わせて、別の温度、より高い温度もしくはより低い温度も選択し得る。より低い温度は、室温まで冷却する際に、混合物中で より大きい粒子のフマル酸ステアリル ナトリウムを提供する。より高い温度は、フマル酸ステアリル ナトリウムが高い含量で必要である場合に選択され得、推奨される。また、余分の界面活性剤、着色料などの別の添加剤を、工程の間の何れかの時に加え得る。

【0051】

適切には、混合は、攪拌や振盪のような方法によって達成されるが、当業者に既知の別の均一化方法を用いてもよい。

【0052】

別の態様において、本発明は、医薬の核をフィルム・コーティングするための方法であって、上記のフィルム・コーティング組成物を核に適用する方法を提供する。好ましくは、フィルム・コーティング組成物は、例えば流動床中などで、トップ・スプレー法または

10

20

30

40

50

ボトム・スプレー法で、スプレーすることによって適用される。用いられる別のコーティング方法は、標準のコーティング・パン中で、"Theory and Practice in Industrial Pharmacy" edited by Lachman, published by Lea and Feabiger 1986 3rd edition に記載されている perforated pan、Accela-cota、immersion swords、Glatt、または浸漬チューブで、コーティングされる。

【 0 0 5 3 】

別の態様において、本発明は、上記のフィルム・コーティング組成物から、液体を除去することを含む、上記で定義したフィルム・コートを製造する方法を提供する。適切には、液体は、例えば流動床中でのスプレー乾燥などによる蒸発によって除去される。錠剤を標準のコーティング・パン中でコーティングする場合、熱空気を乾燥に用いる。

10

【 0 0 5 4 】

さらに別の態様において、本発明は、上記の医薬の核を、上記のフィルム・コーティング組成物でコーティングすることを含む、上記の製剤を製造する方法を提供する。

さらなる態様において、本発明は、上記のフィルム・コーティング組成物で複数のビーズをコーティングすることを含む、製剤中で薬理的に活性な成分が上記の複数のビーズとして提供されている製剤を製造する方法を提供する。

【 0 0 5 5 】

典型的には、フィルム・コーティング組成物は、

- a) 2 5 から 3 5 重量 % のアクリルポリマー分散液 ;
- b) 0 . 1 から 4 重量 % の界面活性剤 ;
- c) 0 . 1 から 4 % のフマル酸ステアリル ナトリウム ; および
- d) 1 0 0 % までの水含有液体 ;

20

を含む。

【 実施例 】

【 0 0 5 6 】

(実施例)

下記の実施例は、例示のみであって、制限するものではない。当業者は、この実施例がガイドラインとみなされるべきであり、そして本発明が例示された組成物に制限されないことを認識する。広い範囲の組み合わせは、それぞれの特定の適応に要求される必要な性質を有するフィルム・コーティングを与え得る。

30

【 0 0 5 7 】

実施例 1 : フマル酸ステアリル ナトリウムと NE30D(登録商標)からのフリー・フィルムの製造

フマル酸ステアリル ナトリウムと NE30D(登録商標)の 3 つの混合物を室温で以下のよう

に製造した。
A : 1 0 . 3 2 3 g の NE30D(登録商標) + 0 . 0 1 4 9 g のフマル酸ステアリル ナトリウム + 3 . 7 5 ml の H_2O (0 . 1 1 % (w/w) のフマル酸ステアリル ナトリウムとなる、粒子当たりのフマル酸ステアリル ナトリウムの割合は約 0 . 5 %) ;

B : 1 0 . 2 7 8 g の NE30D(登録商標) + 0 . 0 3 0 4 g のフマル酸ステアリル ナトリウム + 3 . 7 5 ml の H_2O (0 . 2 2 % (w/w) のフマル酸ステアリル ナトリウムとなる、粒子当たりのフマル酸ステアリル ナトリウムの割合は約 1 %) ;

40

C : 1 0 . 4 0 7 g の NE30D(登録商標) + 0 . 0 5 0 8 g のフマル酸ステアリル ナトリウム + 3 . 7 5 ml の H_2O (0 . 3 5 % (w/w) のフマル酸ステアリル ナトリウムとなる、粒子当たりのフマル酸ステアリル ナトリウムの割合は約 1 . 6 %) .

【 0 0 5 8 】

混合物は、穏やかに攪拌しながら、ゆっくりと 6 0 まで加熱した。2 分後、穏やかに攪拌しながら、分散液を室温まで冷却(加熱中止による)した。3 つの分散液のフリー・フィルム(1 0 × 1 0 c m ²)を、テフロン(登録商標)の鋳型にそれぞれの分散液を約 1 0 ml 注ぎ、乾燥させるために、2 5 、相対湿度 6 0 % で置き、1 8 時間フィルム形成することによって得られた。

50

【 0 0 5 9 】

結果：

フィルムの粘着性をフィルムの単純な手触りによって試験した。最もよい非粘着フィルムは、分散混合液 C から得られたものであると判断した。従って、このフィルムを、実施例 2 に記載したような透過性試験で試験した。

【 0 0 6 0 】

実施例 1 の比較：GMS/PS80/NE30D からのフィルムの製造

GMS、PS80、および NE30D(登録商標)の 3 つの混合物を製造した。GMS と PS80 の異なる混合条件を用いて、攪拌速度の影響を試験した。従って、第 1 に GSM と PS80 は、それぞれ下記の D、E、または F に従って混合した。次に、適切な量のこの分散液を NE30D (登録商標)に加え、意図した組成物を得た。同量の GSM、PS80、および NE30D(登録商標)、すなわち 0.225 g の GSM、0.090 g の PS80、および 15.0 g の NE30D を用いて、1.5 % (w/w) GSM (粒子当たりの GSM の割合 = 5 %)の分散液を得た。この組成物は、Petereit and Weisbrod(1995)の論文から得た。

D：1 時間；ホモジェナイザー，6000 rpm；65 ；

E：20 分；ホモジェナイザー，3000 rpm；65 ；

F：4 時間；マグネットスターラー；65 。

【 0 0 6 1 】

3 つの分散液のフリー・フィルムを、それぞれの分散液 約 10 ml をテフロン製の鋳型に注ぎ、乾燥させるために、25℃、相対湿度 60 % で置き、18 時間フィルム形成することによって得た。

【 0 0 6 2 】

実施例 2：フリー・フィルムの透過性

実施例 1 (フィルム C) と 実施例 1 の比較 (フィルム D、E、F) に従って製造したフィルム C、D、E、および F を、フリー・フィルムによって分離されている 2 つのチャンバーからなる拡散チャンパー中に置いた(Hjaertstam, Thesis, Chalmers University of Technology, Goeteborg 1998)。ラベルされた水の輸送は、25℃で、ドナー側からレシーバー側へ膜を介して行われた。適切な体積を、異なる時間でレシーバー側から取った。フィルムの透過性を、時間に対してラベルされた水の輸送量のデータの勾配から計算した。

【 0 0 6 3 】

結果：

透過性試験の結果を表 1 に示した。高い可変性の透過性は、3 つの GSM / PS80 / NE30D 分散液で得られた。しかし、データ中の傾向は、よりよく分散された GSM 粒子が生じるプロトコルが、より低い透過性を与えることを示唆した (D は E よりよく、E は F よりよい)。それにもかかわらず、本発明に従って、フマル酸ステアрил ナトリウム / NE30D 分散液から得られる フィルム C によって示される低い透過性を得ることはできなかった。さらに、フィルム C の透過性は、薬剤メトプロロールのコーティングに使用される 有機溶媒をベースとしたフィルム (G) に典型的なフリー・フィルムで予期され得るものに匹敵する (Lindstedt, Ragnarsson, and Hjaertstam, Int J Pharmaceutics 56, 261 (1989))。従って、より優れた質のフリー・フィルムは、1 つのみの添加剤と フィルム製造前の非常に単純な工程 (60℃で 2 分間の穏やかな攪拌) で、本発明で得られる。

【 表 1 】

表 1：フリー・フィルムの透過性

フィルム	C	D	E	F	G
透水性 ($\text{m}^2 \text{s}^{-1} \times 10^{12}$)	1.8	30.1	40.5	51.0	> 1.8 (1.8-10)

【 0 0 6 4 】

実施例 3：コーティングされたメトプロロール コハク酸塩のペレットの製造

メトプロロール コハク酸塩のペレットへのフィルム・コーティング(大きさ 0.40 - 0.63 mm, 二酸化ケイ素の不活性な核)は、研究室規模で、流動床 Wurster 装置で行った。2つの混合物をコーティング溶液として製造した。

A: 0.916 g のフマル酸ステアリル ナトリウムを、67.59 g の水に加えた。次に、186.62 g の NE30D を加えた(0.36 % (w/w) のフマル酸ステアリル ナトリウムとなる、NE30D が 30 % の粒子を含むと仮定して、粒子当たりのフマル酸ステアリル ナトリウムの割合は約 1.6 %)。穏やかに攪拌しながら、混合物をゆっくりと 57 - 60 °C まで加熱した。2 分後、穏やかに攪拌しながら、混合物を室温まで冷却(加熱中止による)した。

【0065】

B: 1.86 g のフマル酸ステアリル ナトリウムを、67.08 g の水に加えた。次に、186.31 g の NE30D を加えた(0.73 % (w/w) のフマル酸ステアリル ナトリウムとなる、NE30D が 30 % の粒子を含むと仮定して、粒子当たりのフマル酸ステアリル ナトリウムの割合は約 3.3 %)。混合物を、穏やかに攪拌しながら、ゆっくりと 61 °C に加熱した。5 分後、混合物を穏やかに攪拌しながら、室温まで冷却(加熱中止による)した。

【0066】

コーティング条件は以下の通りであった。

【表 2】

ベッド重量	200 g
コーティング溶液	~170 g
スプレー速度	5.3 g/分
噴霧空気圧	2.5 bar
流動空気速度	35 m ³ /時
入口の空気の温度	30 °C
出口の空気の温度	20 °C

次に、コーティングしたペレットを、流動床中、40 °C で乾燥した(約 20 分間)。この段階の間、流動空気速度は、約 20 m³ / 時であった。

【0067】

結果：工程の間に、ペレットの粘着などの問題は起こらなかった。

【0068】

実施例 4：コーティングされたペレットからのメトプロロールの放出

実施例 3 に従って製造した約 100 mg のペレットからのメトプロロールの放出は、37 °C で、USP 溶解装置 II (回転パドル) を用いて、攪拌速度 100 rpm で試験した。放出溶媒は、イオン強度 = 0.1 M、pH = 6.8 のリン酸緩衝液を含む。試料を、分析(1 cm セル中、273 nm でのメトプロロールの吸光度)のために回収した。放出されたメトプロロールの量は、放出試験において用いたものと同じ溶媒での標準メトプロロール溶液の吸光度の測定から決定した。

【0069】

結果：実施例 4 に従って行った異なるコーティング溶液 A および B に関して、時間に対する放出されたメトプロロールの量を、表 2 に示している。初期ラグタイムの後、コーティングされたペレットからのメトプロロールのほぼ一定の放出が、両方の調整液において、大部分の時間で得られることが分かった。最も速い放出は、フマル酸ステアリル ナトリウムをより多く含むコーティング溶液(溶液 B)でコーティングしたペレットで観測された。第 2 の試験での低い標準偏差(SD)の理由は、この場合の放出試験が、自動装置セットアップで行われたことによる。

【0070】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2 : コーティングされたペレットからのメトプロロールの放出(%)

時間/時	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	16	18	20
(A)% 放出	0.7	0.6	1	—	4	14	26	37	47	—	—	86
S D (%)	0.3	0.5	0.6		1	1	2	2	2			2
(B)% 放出	—	3	4	9	16	29	41	52	63	79	84	87
S D (%)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

10

【 0 0 7 1 】

実施例 5 : コーティングされたメトプロロールのペレットからの錠剤の製造

実施例 3 に従って製造した コーティングされた薬剤のペレット A および B を、Turbula mixer T2C (Willy A. Bachofen, Switzerland) 中で、等量の微晶性セルロース Avicel PH102 と、約 4 分間混合した。0.15% のフマル酸ステアリル ナトリウムを加えた後、粉末を 2 分間混合した。混合が終了した後、それを傍心圧縮機 (KilianSP300, Germany) で、約 8 kN の圧力で錠剤に打錠した。典型的な錠剤の重量は、約 200 mg であり、それぞれの錠剤中で、メトプロロールは 50 mg よりわずかに少なかった。

結果 : コーティングされたペレットの錠剤化には、問題が生じなかった。

【 0 0 7 2 】

20

実施例 6 : コーティングされたペレットからのメトプロロールの放出

実施例 5 に従って作られた錠剤からのメトプロロールの放出は、37 で、USP 溶解装置 II (回転パドル) を用いて、攪拌速度 = 100 rpm で試験した。放出溶媒は、イオン強度 = 0.1 M、pH = 6.8 のリン酸緩衝液を含む。試料を、分析 (1 cm セル中、273 nm でのメトプロロールの吸光度) のために回収した。放出されたメトプロロールの量を、放出試験で用いたものと同じ溶媒の標準メトプロロール溶液の吸光度の測定から決定した。

【 0 0 7 3 】

結果 :

実施例 3 に従って作られた異なるペレット A および B に関して、時間に対する放出されたメトプロロールの量は、表 3 に示してある。許容される放出プロフィールが得られることが見出された。

30

【表 4】

表 3 : コーティングされたペレットで打錠された錠剤からのメトプロロールの放出(%)

時間/時	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	16	18	20
(A)% 放出	14	19	30	—	44	55	64	72	79	—	—	102
S D (%)	2	2	2		3	4	5	4	5			4
(B)% 放出	—	12	23	32	41	51	60	67	73	83	86	89
S D (%)		1	2	3	3	4	4	4	5	5	4	5

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 アルネ・ヘルツァー
スウェーデン、エス - 4 3 1 8 3メルンダル、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・メルン
ダル
- (72)発明者 ヤン - エリック・レフロト
スウェーデン、エス - 4 3 1 8 3メルンダル、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・メルン
ダル
- (72)発明者 スタファン・シャンツ
スウェーデン、エス - 4 3 1 8 3メルンダル、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・メルン
ダル

審査官 清野 千秋

- (56)参考文献 特開昭 6 2 - 0 0 0 4 2 0 (J P , A)
特開平 0 4 - 2 3 5 1 2 3 (J P , A)
特表平 1 0 - 5 0 9 4 2 7 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K 9/00
A61K 47/00
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)