

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-102311

(P2011-102311A)

(43) 公開日 平成23年5月26日(2011.5.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/22 (2006.01)	A 6 1 K 9/22	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	

審査請求 有 請求項の数 13 O L 外国語出願 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-92 (P2011-92)	(71) 出願人	306007299
(22) 出願日	平成23年1月4日 (2011.1.4)		コスモ・テクノロジーズ・リミテッド
(62) 分割の表示	特願2001-502812 (P2001-502812) の分割		アイルランド、ダブリン1、アミアン・ストリート42-43番、コノリー・ビルディング
原出願日	平成12年6月9日 (2000.6.9)	(74) 代理人	100062144
(31) 優先権主張番号	M199A001317		弁理士 青山 稔
(32) 優先日	平成11年6月14日 (1999.6.14)	(74) 代理人	100101454
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		弁理士 山田 卓二
(31) 優先権主張番号	M12000A000422	(74) 代理人	100106518
(32) 優先日	平成12年3月3日 (2000.3.3)		弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	(74) 代理人	100146259
			弁理士 橋本 諭志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 制御放出および味感遮蔽経口医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】胃腸管で局所的に活性化薬剤から成る、徐放放出性、制御放出性投与製剤の提供。

【解決手段】3成分のマトリックス構造、即ち、a) 活性成分が少なくとも部分的に含有されている、40~90の間の融点を有する親油性化合物から成る親油性マトリックス; b) 両親媒性のマトリックス; c) 該親油性マトリックスおよび該両親媒性マトリックスが分散されているヒドロゲル形成化合物からなる外部親水性マトリックスからなる組成物。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) 活性成分が少なくとも部分的に含有されている、90 未満の融点を有する親油性化合物から成るマトリックス；
- b) 任意に両親媒性のマトリックス；
- c) 該親油性マトリックスおよび任意に該両親媒性マトリックスが分散されている外部親水性マトリックス；
- d) 任意に他の賦形剤；
- を含む、活性成分を含む制御放出性および味感遮蔽経口医薬組成物。

【請求項 2】

活性成分が少なくとも部分的に含有されている、90 未満の融点を有する親油性化合物から成る親油性または不活性マトリックス、および親水性マトリックスを含む請求項 1 記載の制御放出性組成物。

【請求項 3】

親油性マトリックスが、C6-C20のアルコールまたはC8-C20の脂肪酸または、脂肪酸とグリセロールまたはソルビトールまたは6個以下の炭素原子鎖を有する他のポリアルコールとのエステルから成る、親油性マトリックス、両親媒性マトリックスおよび親水性マトリックスを含む請求項 1 記載の味感遮蔽製剤。

【請求項 4】

両親媒性化合物がタイプ I または II の極性脂質（レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン）、セラミド、グリコールアルキルエーテル、脂肪酸とポリエチレングリコールとのエステルまたはジエチレングリコールである請求項 1～3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

親油性マトリックスが、不飽和または水素化アルコールまたは脂肪酸、それらの塩、エステルまたはアミド、脂肪酸のモノ-、ジ-またはトリグリセリド、そのポリエトキシル化誘導体、ワックス、コレステロール誘導体から選択される化合物から成る請求項 1、2 または 3 記載の組成物。

【請求項 6】

親水性マトリックスが、ヒドロゲル形成化合物から成る前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

親水性マトリックスが、アクリル酸またはメタクリル酸ポリマーまたはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、ポリサッカライド、デキストリン、ペクチン、スターチおよび誘導体、アルギン酸、天然または合成ゴム、ポリアルコールから選択される化合物から成る請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

胃抵抗性コーティングを含む前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

胃抵抗性コーティングがメタクリル酸ポリマーまたはセルロース誘導体から成る請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】

活性成分が、不活性/両親媒性マトリックス中に完全に含まれている、錠剤、カプセルまたは小型錠剤の形態の前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

活性成分が、親水性マトリックスおよび親油性/両親媒性マトリックスの両方に分散されている、錠剤、カプセルまたは小型錠剤の形態の請求項 1～10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

活性成分が、鎮痛薬、咳止め、気管支拡張薬、抗精神病薬、選択的 2 アンタゴニスト、

10

20

30

40

50

カルシウムアンタゴニスト、抗パーキンソン病薬、非ステロイド抗炎症薬、抗ヒスタミン、下痢止めおよび腸の抗炎症薬、鎮痙薬、不安緩解放剤、経口抗糖尿病薬、下剤、抗癩癩薬、局所抗菌薬の治療クラスに属する前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

活性成分が、メサラジン（5-アミノサリチル酸）、ブデソニド、メトホルミン、オクチロニウムブロマイド、ガバペンチン、カルビドーパ、ニメスリド、プロピオニリルカルニチン、イソソルビドモノ-およびジニトレート、ナプロキセン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジクロフェナック、チアプロフェニックアシッド、ニメスリド、クロロヘキシジン、ベンジダミン、チベゾニウムヨーダイド、セチルピリジニウムクロライド、ベンズアルコニウムクロライド、ナトリウムフルオライドから選択される請求項 1 1 記載の組成物。

10

【請求項 1 4】

生物粘着物質を含む前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

咀嚼可能な、または、口腔で、若しくは胃腸管の最初の部分で侵食され得る錠剤形態の前記請求項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3成分のマトリックス構造、すなわち、連続する両親媒性、親油性または不活性マトリックスにより形成され、最終的に親水性マトリックスに組み込まれるか、または分散されるマトリックス構造中に組み込まれた1またはそれ以上の活性成分を含む制御放出性および味感遮蔽組成物に関する。活性成分の溶解の制御のための複数のシステムを使用することにより、水性および/または生物学的液体中での活性成分の溶解速度が変更され、それにより、胃腸管での放出動態が制御され、そしてさらに、好ましくない味感特性を有し、あるいは投与部位の粘膜において、特に口中にて刺激作用を有する活性成分の経口投与も許容される。

20

本発明の組成物は、鎮痛薬、抗炎症薬、心作用薬、精神安定薬、抗高血圧剤、消毒薬および局所抗菌薬、抗パーキンソン病薬、抗ヒスタミン薬の治療クラスに属し、経口投与または胃腸管のいくらかの領域で局所的に作用させるのに適している。

30

【背景技術】

【0002】

(技術背景)

徐放放出性、制御放出性、遅延放出性またはとにかく変更された放出性製剤の調製は、様々な公知方法により行うことができる。

1. 不活性マトリックス、ここで、該マトリックス構造の主成分は水性の液体への親和力が乏しいために溶媒の浸透に対して幾分抵抗性を示す(このような特性は親油性として知られる)、の使用。

2. 親水性マトリックス、ここで該マトリックス構造の主成分は、主に分岐した鎖における強い親水基の存在により水和層内部の粘性が著しく増すために溶媒の浸透に高い抵抗性を示す、の使用

40

3. ある生物成分から成る酵素により分解されることができ生物侵食可能なマトリックスの使用。

前記の方法はいずれもしかしながら、不利益と欠点を持つ。

【0003】

不活性マトリックスは、例えば一般に、非線形性である、指数関数的な活性成分の放出を必然的に伴う。

親水性マトリックスは、活性成分の所定のフラクションが放出されるまでは線形性の性質を有するが、その後、線形性の放出から顕著に外れる。

生物侵食可能なマトリックスは、いわゆる「部位放出」を行うのに理想的であるが、侵

50

食に適した酵素または反応を見出さなければならないという問題を含む。さらにそれらはしばしば、毒物学的に完全に不活性ではない代謝物をインサイチュで放出する。

不活性親油性マトリックスに基づく多くの製剤が開示されている。Drug Dev. Ind. Pharm. 13(6), 1001-1022, (1987)は、活性成分を組み込んでいる親油性不活性マトリックスのためのポリ化要素(porization element)として種々の量のコロイド状シリカを使用する方法を開示する。

【0004】

不活性マトリックスのキャナライゼーションに関する同じ概念がUS 4608248に開示されており、ここでは、少量の親水性ポリマーが、異なるマトリックス物質の非連続性共浸透に関して不活性なマトリックスを形成している物質と混合される。

10

EP 375063は、ポリマーまたは不活性マトリックスを形成するのに適した物質を活性成分と一緒に溶解することおよび、次いで該発明のコアとして作用する不活性キャリアに該溶液を沈着させることを含む、活性成分の制御放出のための複合粒子顆粒の調製のための方法を開示する。あるいは、不活性キャリアを不活性ポリマーと活性成分を含む溶液と捏和し、次いでその溶解のために用いられた有機溶媒を蒸発して固体残存物を得る。得られる構造は「リザーバー(reservoir)」であり、即ち、最終形態の全対称軸に沿って肉眼的に同質ではない。

【0005】

同じ「リザーバー」構造がChem. Pharm. Bull. 46(3), 531-533, (1998)にも開示されており、ここでは、ペレットの表面に沈積される不活性ポリマー層のアニーリング法により適用性が改善されている。

20

「リザーバー」構造には、

- 有機溶媒中で活性成分を胃抵抗性親水性ポリマーと共に溶解させること、
 - 該懸濁液を乾燥させること、
 - 次いで、親水性または親油性マトリックス中、この2タイプの適用間で効果を区別することなくペレットを捏和および形成すること、
- を含む、親水性マトリックス中でのペレットの調製法を開示するWO 93/00889に開示される方法により得られる生成物も属する。

【0006】

EP 0453001は、親水性マトリックスに挿入された、「リザーバー」構造を有する複合粒子を開示する。基本的な複合粒子には、活性成分の放出速度を減じるための2つのコーティング膜、胃保護のためのpH依存性膜および、水性の液体の浸透を遅延させるためのpH-非依存性メタクリル膜が用いられている。

30

WO 95/16451は、胃抵抗性フィルムでコートされた親水性マトリックスによってのみ形成される、活性成分の溶解速度を制御するための組成物を開示する。

【0007】

胃腸管で局所的に活性な薬剤から成る、徐放放出性、制御放出性投与製剤を調製する場合、投与後の第一相、即ち、不活性マトリックスが対数期中最大の放出速度、つまり線形放出よりも高い偏差を有する時に、確実に放出を制御することが重要である。

【0008】

40

該目的は、表面の親水性マトリックス中に親油性ポリマーを用いて形成されている不活性マトリックス内部に両親媒性マトリックスを組み合わせることによる本発明により達成された。本発明の組成物は、マトリックスにおいて表面に存在する薬物が迅速に溶解する第一相がないことおよび、両親媒性層が内部の不活性マトリックスを形成している親油性化合物との水性溶媒の親和性の無さを補うという事実により特徴付けられる。

【発明の概要】

【0009】

(発明の開示)

本発明により、

- a) 活性成分が少なくとも部分的に組み込まれている、90 未満の融点を有する親油性

50

化合物および任意に両親媒性化合物から成るマトリックス、

b) 任意に両親媒性マトリックス、

c) 該親油性マトリックスおよび任意に該両親媒性マトリックスが分散されている外部親水性マトリックス、

d) 任意に他の賦形剤

から成る、活性成分を含む制御放出性および味感遮蔽経口医薬組成物が提供される。

【0010】

本発明の特別な態様は、

a) 活性成分が少なくとも部分的に組み込まれている、90未満の融点を有する両親媒性化合物および親油性化合物から成るマトリックス、

b) 該親油性/該両親媒性マトリックスが分散されている外部親水性マトリックス、

c) 任意に他の賦形剤、

を含む、1またはそれ以上の活性成分を含む制御放出性経口組成物から成る。

【0011】

本発明のさらなる態様により、

- C6-C20アルコールまたはC8-C20の脂肪酸または、脂肪酸のグリセロールまたはソルビトールまたは、6以下の炭素原子鎖を有する他のポリアルコールとのエステルから成る不活性または親油性マトリックス；

- タイプIまたはIIの極性脂質または、C1-C4アルキル鎖で部分的にエステル化されたグリコールから成る両親媒性マトリックス；

- サッカライド、デキストリン、ポリアルコールまたはセルロース化合物またはヒドロゲルにより主に形成される、前記マトリックスを含む外部親水性マトリックス；

- 医薬製剤に安定性を与えるための任意賦形剤

を含む1またはそれ以上の活性成分を含む、味感遮蔽経口医薬組成物が提供される。

【0012】

(発明の詳細な開示)

本発明の組成物は、以下のステップから成る方法により調製することができる。

a) 活性成分をまず、以下に詳細に記載される両親媒性特性を有する化合物から成るマトリックスまたはコーティング中へ、単に捏和または混合することにより含有させる。活性成分は両親媒性化合物と、溶媒を用いずにまたは少量の水-アルコール溶媒を用いて混合することができる。

b) a) で得られたマトリックスを低融点親油性賦形剤または賦形剤混合物に、賦形剤自体を軟質化しおよび/または溶解するよう加熱しながら組み込む。この方法により活性成分が単純な分散により組み込まれる。室温にて不活性マトリックス製剤を冷却した後、サイズを減じて活性成分粒子を含む不活性マトリックス粒子を得ることができる。

c) 不活性マトリックス顆粒を次いで、1またはそれ以上の親水性の水で膨張され得る賦形剤と混合する。混合物を次いで圧縮または錠剤化に供する。この方法では、錠剤が生物体液と接触すると、溶媒分子と結合し、そして新規構造内部に、水性の液体そのものの浸透に対するバリアとして作用する高粘度の膨張層が形成される。該バリアは、親水性マトリックスの内側にある不活性マトリックス内部に含有されている薬剤の溶解により引き起こされるスターティング「バースト効果」を拮抗する。

【0013】

本発明により用いることができる両親媒性化合物は、タイプIまたはIIの極性脂質(レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン)、セラミド、グリコールアルキルエーテル、例えばジエチレングリコールモノメチルエーテル(トランスクトール(R))を含む。

【0014】

親油性マトリックスは、40~90、好ましくは60から70の範囲内に融点を有する不飽和または水素化アルコールまたは脂肪酸、それらの塩、エステルまたはアミド、脂肪酸モノ-、ジ-またはトリグリセリド、そのポリエトキシ化誘導体、ワックス、セラ

10

20

30

40

50

ミド、コレステロール誘導体またはそれらの混合物から選択される物質から成る。

所望により、脂肪酸カルシウム塩を、アルギン酸を用いて調製される親水性マトリックスに次いで分散される親油性マトリックス中に組み込んで、これによって、内部に分散された親油性マトリックス顆粒と接触する手前まで溶媒が貫通した後親水性マトリックス粘度を顕著に増す。

【0015】

本発明の態様に従い、活性成分または活性成分の混合物を両親媒性化合物、例えばレシチン、他のタイプII極性脂質、界面活性剤などの混合物中に、またはジエチレングリコールモノエチルエーテル中に分散させて、活性成分を高い含有量、典型的には5~95% w/wの含有量で含む両親媒性マトリックスがまず調製される。得られた両親媒性マトリックスを次いで通常熱いうちに、不活性マトリックスを形成するのに適した親油性化合物、例えば飽和または不飽和脂肪酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、ラウリル酸またはオレイン酸またはそれらの混合物などと、もっと短い鎖を有する他の脂肪酸または塩またはアルコールまたは前記脂肪酸の誘導体、例えばモノ-、ジ-またはトリグリセリドなどと、またはポリエチレングリコールとのエステルと、単独で、またはワックス、セラミド、コレステロール誘導体または他の極性脂質と、親油性化合物混合物の融点または軟化点が40~90、好ましくは60~70の範囲になるような比率で組み合わせる。混合または捏和する。

10

または、不活性マトリックスおよび両親媒性マトリックスの形成の順序を逆転させ、不活性マトリックスを両親媒性化合物内部に組み込むことができる。

20

【0016】

得られた不活性親油性マトリックスは、押し出し形成および/または顆粒化法または、均質な分散および、出発混合物のマトリックス構造を保持するあらゆる他の公知方法により顆粒化される。

親水性マトリックスは、ヒドロゲルとして知られる賦形剤、即ち、乾燥状態から水和状態になり、いわゆる「分子緩和」、すなわち賦形剤そのものの重合鎖に存在する極性基による多数の水分子の配位による容積および重量の顕著な増加、を被る物質から成る。

【0017】

本発明で用いることができるヒドロゲルの例は、アクリル酸またはメタクリル酸のポリマーまたはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、ポリサッカライド、デキストリン、ペクチン、スターチおよび誘導体、天然または合成ゴム、アルギン酸から選択される化合物である。

30

味感遮蔽剤の場合、キシリトール、マルチトールおよびマンニトールのようなポリアルコールの親水性化合物としての使用も有利である可能性がある。

【0018】

活性成分を含む親油性マトリックス顆粒は、前記の親水性化合物と、典型的に100:0.5~100:50(親油性マトリックス:親水性マトリックス)の範囲の重量で混合される。任意に活性成分の一部を親水性物質と混合して、活性成分が親油性および親水性マトリックスの両方に分散された組成物を提供することができ、該組成物は好ましくは錠剤、カプセルおよび/または小型錠剤の形態である。

40

親油性および/または両親媒性マトリックス、ヒドロゲル形成化合物および、任意に親油性マトリックス中に含有されていない活性成分の混合物の圧縮により、その全容積において肉眼上均質な構造、すなわち、親水性マトリックス中に分散された親油性顆粒を含む構造が得られる。同様の結果は、親油性マトリックス顆粒を親水性ポリマーコーティングでコーティングすることにより得ることもできる。

本発明により得られる錠剤は、例えばメタクリル酸のポリマー(Eudragit(R))またはセルロース誘導体、例えばセルロースアセトフトレートから成る胃抵抗性フィルムを用いて公知のコーティング法に任意に供することができる。

【0019】

本発明により簡便に処方されることができる活性成分には、

50

- 鎮痛剤、例えばアセトアミノフェン、フェナセチン、ナトリウムサリチレート、
- 鎮咳剤、例えばデキストロメトロファン、コデインホスフェート、
- 気管支拡張薬、例えばアルブテロール、プロカテロール、
- 抗精神病薬、例えばハロペリドール、クロロプロマジン、
- 抗高血圧剤および冠動脈拡張剤、例えばイソソルビドモノ-およびジニトレート、カプトプリル、
- 選択的 α_2 アнтаゴニスト、例えばサルブタモール、テルブタリン、エフェドリン、オルシプレナリンスルフェート、
- カルシウムアンタゴニスト、例えばニフェジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、

10

【0020】

- 抗パーキンソン薬、例えばベルゴリド、カルピドーバ、レボドーバ、
- 非ステロイド抗炎症薬、例えば、ケトプロフェン、イブプロフェン、ジクロフェナック、ジフルニサル、ピロキシカム、ナプロキセン、ケトロラック、ニメスリド、チアプロフェニックアシッド、メサラジン(5-アミノサリチル酸)、
- 抗ヒスタミン、例えばテルフェネジン、ロラタジン、
- 下痢止めおよび腸抗炎症剤、例えばロペラミド、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、スルファサラジン、ブデノシド、
- 鎮痙剤、例えばオクチロニウムプロマイド、
- 不安緩解剤、例えばクロルジアゼポキシド、オキサゼパム、メダゼパム、アルプラゾラム、ドナゼパム、ロラゼパン、

20

【0021】

- 経口抗糖尿病薬、例えばグリピジド、メトホルミン、フェンホルミン、ジルクラジド、グリベンクラミド、
- 下剤、例えばピサコジル、ナトリウムピコスルフェート、
- 抗痙攣剤、例えばバルプロエート、カルバマゼピン、フェニトイン、ガバペンチン、
- 抗腫瘍薬、例えばフルタミド、エトポシド、
- 口腔消毒薬または抗菌薬、例えばベンザルコニウムクロライド、セチルピリジニウムクロライドまたはチベゾニウムヨーダイドおよびいくらかのアミノ誘導体、例えばベンジダミンおよびクロロヘキシジン並びにそれらの塩および誘導体、
- ナトリウムフルオライド。

30

【0022】

本発明の組成物は、常套の賦形剤、例えばキトサン、ポリアクリルアミド、天然または合成ゴム、アクリル酸ポリマーのような生物粘着賦形剤をさらに含むことができる。

本発明の組成物は、2以上の活性成分を含むことができ、それらのそれぞれは親水性マトリックスまたは不活性両親媒性マトリックス中に含まれてもよく、好ましくは錠剤、カプセルまたは小型錠剤の形態である。

【0023】

溶解特性に関して、水または水性の液体との接触により、マトリックスの表層、これは水性媒質の存在により、ヒドロゲルの重合鎖の拡大により膨張する、に水が迅速に浸透して高粘度水和表面が得られ、さらなる水の浸透により親水層の崩壊およびそれがゆえの内容物の放出が生じるまで約半分の濃度であり得る十分に決定されたポイントまで溶解が直線状に遅延され、また、放出された内容物は不活性マトリックス顆粒から成り、これらの構造に典型的な拡散メカニズムを誘発し、それゆえ活性成分の溶解特性はさらに遅延される。

40

【0024】

不活性な親油性マトリックス内部の両親媒性マトリックスの存在により、活性成分の放出特性のあらゆる不均一性が防止される。両親媒性部分に存在する界面活性剤により多孔性の小管、これは不活性マトリックスを横切って不活性マトリックス内部への溶媒の浸透に対する抵抗を妨げ、または減じる、のぬれ性が高まる。

50

【0025】

味感遮蔽錠剤を得るために、親水性マトリックスの成分は、親水性化合物により引き起こされるキャナライゼーションにより加速される浸透による活性物質の放出時間を最小にするべく注意深く選択される。

以下の実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。

【実施例】

【0026】

実施例 1

500 g の 5-アミノサリチル酸と 20 g のオクチロニウムブロマイドを、50 g の水 : エチルアルコール 1 : 3 の混合液に溶解した 10 g の大豆レシチンと約 50 で混合する。均質化させ、乾燥させた後、生じたマトリックスの顆粒をニーダー中で、20 g のカルナウバワックスおよび 50 g のステアリン酸と、均質に分散するまで加熱しながら処理し、次いで小さな顆粒に冷却押し出し成形する。不活性マトリックス顆粒を、30 g のカルボポール 971 P および 65 g のヒドロキシプロピルメチルセルロースを連続添加したミキサーに入れる。粉末を均質に分散させるための第一混合ステップ後、60 g のマイクロクリスタリンセルロースおよび 5 g のステアリン酸マグネシウムを添加する。混合後、最終混合物を 760 mg / 錠剤の単位重量に錠剤化する。生じた錠剤をセルロースアセトフタレートまたはポリメタクリレートおよび可塑剤にてフィルムコートし、胃抵抗性を得、胃での製剤の早期の放出を防ぐ。

得られた錠剤を擬似腸液中での溶解試験に供したところ、以下の特性を有する活性成分の放出を示した：60分後30%未満、180分後60%未満、5時間後80%未満。

【0027】

実施例 2

50 g のジエチレングリコールモノエチルエーテルを 500 g のマイクロクリスタリンセルロースに均等に分散し、次いで 100 g のブデソニドを添加し、混合して完全に均質化した。この混合物をさらに 400 g のブデソニドと共に添加し、次いで 100 g のカルナウバワックスおよび 100 g のステアリン酸を含む、予め 60 の温度に加熱した配合機中で分散させる。5分間捏和させた後、混合物を室温まで冷却し、1 mm 未満のサイズの顆粒に押し出し成形する。

適当なミキサーへ前記のように調製したマトリックス顆粒および以下の量の親水性賦形剤：1500 g のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび 500 g のポリカルボフィルと共に投入する。

成分をマトリックスが均質に分散するまで混合し、次いで 2450 g のマイクロクリスタリンセルロース、400 g のラクトース、100 g のコロイド状シリカおよび 50 g のステアリン酸マグネシウムと共に添加する。さらに 5分間混合した後、混合物を 250 mg / 錠剤の単位重量へ錠剤化する。

【0028】

実施例 3

850 g のメトホルミンを造粒機/ニーダー中で、100 g のステアリン酸および 55 g のカルナウバワックスと共に予め溶解させた 35 g のジエチレングリコールモノエチルエーテルと共に分散させる。系を加熱し、不活性マトリックス中の活性成分の顆粒化を行う。生じた 1040 g の製剤を 110 g のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび 20 g のステアリン酸マグネシウムと共に添加する。

最終混合物を、850 mg の活性成分に対応する 1170 mg / 錠剤の単位重量に錠剤化する。

生じた錠剤は、擬似腸液中での溶解試験に供したところ、以下の特性を有する活性成分の放出を示した：60分後35%未満、180分後60%未満、5時間後80%未満。

【0029】

実施例 4

120 g のオクチロニウムブロマイドを、10 g のジエチレングリコールモノエチレン

を予め溶解した造粒機/ニーダー中で、30gのステアリン酸および15gのミツロウと共に分散させる。

不活性マトリックス中の活性成分の顆粒化を行うために系を加熱する。生じた10gの製剤を5gのヒドロキシメチルセルロースおよび5gのポリカルボフィル、2gのステアリン酸マグネシウムおよび3gのマイクロクリスタリンセルロースと共に添加する。

最終混合物を、120mgの活性成分に対応する200mg/錠剤の単位重量に錠剤化する。

生じた錠剤は、擬似腸液中に溶解試験に供したところ、以下の特性を有する活性成分の放出を示した：60分後25%未満、180分後50%未満、180分後50%未満、5時間後70%未満。

【0030】

実施例5

12gのジエチレングリコールモノエチルエーテルを6gのマイクロクリスタリンセルロースおよび6gのカルボン酸カルシウムに添加し、次いで100gのガバペンチンを添加し、混合物を均質化する。その後、800gのガバペンチンを添加し、これを4.5gの白蠟および5gのステアリン酸と造粒機/ニーダー中で分散させる。不活性マトリックス中の活性成分の顆粒化を行うために系を加熱する。生じた916.5gの製剤を、39.5gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、10gのアルギン酸、11gのステアリン酸マグネシウムおよび6gのシロイドと共に添加する。最終混合物を900mgの活性成分に対応する1000mg/錠剤の単位重量に錠剤化する。

【0031】

実施例6

50g(25g)のカルビドーパおよび200g(100g)のレボドーパを、10gのジエチレングリコールモノエチルエーテルを予め溶解した造粒機/ニーダー中に、60g(30g)のステアリン酸および30g(15g)の黄蠟と共に分散させる。

不活性マトリックス中の活性成分の顆粒化を行うために系を加熱する。生じた340g(170g)の製剤を20g(10g)のヒドロキシプロピルメチルセルロース、10g(5g)のキサンタンガム、16g(8g)のマイクロクリスタリンセルロース、4g(2g)のステアリン酸マグネシウムと共に添加する。

最終混合物を、50(25)mgのカルビドーパおよび200(100)mgのジレボドーパに対応する400(200)mg/錠剤の単位重量に錠剤化する。

【0032】

実施例7

4gのニメシリドを50gのジエチレングリコールモノエチルエーテルに溶解し、次いで100gのマイクロクリスタリンセルロースを添加して、均質混合物を得る。

生じた混合物を、196gのニメスリド、50gのステアリン酸および25gのカルナウバワックスと共に造粒機/ニーダー中に添加する。不活性両親媒性マトリックス系中の活性成分の顆粒化を行うために系を加熱する。

425gの生じた顆粒を60gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、5gのポリカルボフィルおよび10gのステアリン酸マグネシウムと共に添加する。

最終混合物を、200mgの活性成分に対応する500mg/錠剤の単位重量に錠剤化する。

生じた錠剤は、擬似腸液中での溶解試験に供したところ、以下の特性を有する活性成分の放出を示した：1時間後25%未満、2時間後40%未満、4時間後60%未満、8時間後90%未満。

【0033】

実施例8

500gのプロピオニルカルニチンを90gのステアリン酸および40gのカルナウバワックスと共に、20gのジエチレングリコールモノエチルエーテルを予め溶解した造粒機/ニーダー中へ分散する。不活性/両親媒性マトリックス中の活性成分の顆粒化を行う

10

20

30

40

50

ために系を加熱する。生じた650gの製剤を、60gのヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび10gのステアリン酸マグネシウムと共に添加する。

最終混合物を500mgの活性成分に対応する720mg/錠剤の単位重量に錠剤化する。

生じた錠剤は、擬似腸液中での溶解試験に供したところ、以下の特性を有する活性成分の放出を示した：60分後40%未満、180分後60%未満、4時間後80%未満、8時間後90%未満。

【0034】

実施例9

1kgのニメスリドを、予め約70℃に加熱した高速造粒機に200gのセチルアルコールおよび25gのグリセロールパルミトステアレートと共に投入し、混合物を約15分間捏和し、約30℃まで温度を下げながら攪拌する。生じた不活性マトリックスを攪拌、捏和し続け、そして冷却しながら50gの大豆レシチンおよび50gのエチレングリコールモノエチルエーテルを添加する。顆粒を適当なサイズの金属スクリーンを通して押し出し成形し、50gのヒドロキシプロピルメチルセルロース、1320kgのマルトデキストリン、2kgのラクトース-セルロース混合物、50gのコロイド状シリカ、40gのアスパルテーム、150gのクエン酸、75gの風味剤および65gのステアリン酸マグネシウムと混合する。最終混合物を口中で溶けるのに適した堅さと好ましい味感を持つ、約500mgの単位重量に錠剤化する。

【0035】

実施例10

前記実施例のように行い、デキストリンをマンニトールと、ラクトース-セルロース混合物をキシロールと置き換えて咀嚼可能錠剤を調製する。生じた錠剤は好ましい味感を有し、咀嚼すると、風味を高める新鮮な感じを与える。

【0036】

実施例11

以下の成分を用いる以外は実施例9に記載のように行う。

- 活性成分：イブプロフェン	100mg	
- 親油性 / 不活性マトリックス成分：		
セチルアルコール	15mg	30
- 両親媒性マトリックス成分：		
大豆レシチン	8mg	
- 親水性マトリックス成分：マンニトール	167mg	
- マルトデキストリン	150mg	
- メチルヒドロキシプロピルセルロース	30mg	
- アジュバント：アスパルテーム	15mg	
- 風味剤	5mg	
- コロイド状シリカ	5mg	
- ステアリン酸マグネシウム	5mg	

口腔投与すると漸進的な侵食を受け、活性成分の苦い、刺激性の味感を有効に遮蔽する500mgの単位重量の錠剤が得られる。

【0037】

実施例12

以下の成分を用いる以外は実施例9に記載のように行う。

- 活性成分：ジクロフェナクナトリウム	25mg	
- 親油性 / 不活性マトリックス成分：		
セチルアルコール	5mg	
- グリセロールパルミトステアレート	5mg	
- 両親媒性マトリックス成分：		
大豆レシチン	7mg	50

-親水性マトリックス成分：キシリトール	1 6 8 m g
-マルトデキストリン	1 5 0 m g
-ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 0 m g
-アジュバント：アスパルテーム	5 m g
-風味剤	5 m g
-コロイド状シリカ	5 m g
-ステアリン酸マグネシウム	5 m g

口腔投与すると漸進的な侵食を受け、活性成分の苦い、刺激性の味感を有効に遮蔽する
4 0 0 m g の単位重量の錠剤が得られる。

【 0 0 3 8 】

10

実施例 1 3

以下の成分を用いる以外は実施例 9 に記載のように行う。

-活性成分：クロロヘキシジン	2 . 5 m g
-親油性 / 不活性マトリックス成分： セチルアルコール	0 . 5 m g
-グリセロールパルミトステアレート	0 . 5 m g
-両親媒性マトリックス成分： ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0 . 3 m g
-親水性マトリックス成分：キシリトール	3 8 m g
-マルトデキストリン	9 6 m g
-ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1 0 m g
-アジュバント：アスパルテーム	3 m g
-風味剤	5 m g
-コロイド状シリカ	2 m g
-ステアリン酸マグネシウム	2 m g

20

口腔投与すると漸進性の侵食を受ける、活性成分の苦い、刺激性の味感を有効に遮蔽する
1 5 0 m g の単位重量の錠剤が得られる。

【 0 0 3 9 】

実施例 1 4

1 k g のニメスリドを、予め約 7 0 ℃ に加熱した高速造粒機に 1 2 5 g のセチルアルコールと共に入れ、混合物を約 1 5 分間捏和し、約 3 0 ℃ まで温度を下げて攪拌し、次いで 3 0 g のレシチンを添加する。生じた不活性マトリックスを適当なサイズの金属スクリーンを通して押し出し成形し、2 . 4 1 5 k g のラクトース、1 . 0 k g のマルトデキストリン、5 0 g のヒドロキシプロピルメチルセルロース、5 0 g のコロイド状シリカ、4 0 g のアスパルテーム、1 5 0 g のクエン酸、7 5 g の風味剤および 6 5 g のステアリン酸マグネシウムと混合する。最終混合物を口で溶けるのに適した堅さと好ましい味感を持つ、約 5 0 0 m g の単位重量に錠剤化する。

30

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平成 23 年 1 月 21 日 (2011.1.21)

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

活性成分としてブデソニドを含む制御放出性経口医薬組成物であって、

a) 活性成分が少なくとも部分的に含有されている、4 0 ~ 9 0 ℃ の間の融点を有する親油性化合物から成る親油性マトリックス；

b) 両親媒性のマトリックス；

c) 該親油性マトリックスおよび該両親媒性マトリックスが分散されているヒドロゲル形成化合物からなる外部親水性マトリックス；

を含み、マトリックス a)、b) および c) の組み合わせが制御放出をもたらす、組成物。

【請求項 2】

活性成分が、b) 両親媒性マトリックス内に混合され、少なくとも部分的に含有されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

活性成分が、該親油性マトリックス内に混合され、少なくとも部分的に含有されている、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

親油性マトリックスが、C6-C20 のアルコール、C8-C20 の脂肪酸、および脂肪酸とグリセロール、ソルビトールまたは 6 個以下の炭素原子鎖を有する他のポリアルコールとのエステルからなる群から選択される化合物からなる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

親油性マトリックスが、不飽和または水素化アルコールまたは脂肪酸、それらの塩、エステルまたはアミド、脂肪酸のモノ-、ジ-またはトリグリセリド、そのポリエトキシル化誘導体、ワックス、およびコレステロール誘導体からなる群から選択される化合物からなる請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

両親媒性化合物が、タイプ I または II の極性脂質、セラミド、グリコールアルキルエーテル、脂肪酸とポリエチレングリコールとのエステルおよびジエチレングリコールからなる群から選択される化合物からなる請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

親水性マトリックスが、アクリル酸またはメタクリル酸ポリマーまたはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、ポリサッカライド、デキストリン、ペクチン、スターチおよび誘導体、アルギン酸、天然または合成ゴム、およびポリアルコールからなる群から選択される化合物からなる請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

活性成分が、該親油性 / 両親媒性マトリックス中に全部含まれ、錠剤、カプセルまたは小型錠剤の形態の、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

活性成分が、親水性マトリックスおよび親油性 / 両親媒性マトリックスの両方に分散されている、錠剤、カプセルまたは小型錠剤の形態の請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

該組成物が、咀嚼可能な、または、口腔で、若しくは胃腸管の最初の部分で侵食され得る錠剤形態である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

炎症性大腸炎および過敏性腸症候群の治療用である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

胃抵抗性コーティングを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

胃抵抗性コーティングが、メタクリル酸ポリマーまたはセルロース誘導体からなる請求項 12 記載の組成物。

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月22日(2011.3.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分としてブデソニドを含む制御放出性経口医薬組成物であって、
a) 活性成分が少なくとも部分的に含有されている、40～90 の間の融点を有する親油性化合物から成る親油性マトリックス；
b) 両親媒性のマトリックス；および
c) 該親油性マトリックスおよび該両親媒性マトリックスが分散されているヒドロゲル形成化合物からなる外部親水性マトリックス；
を含み、マトリックス a)、b) および c) の組み合わせが制御放出をもたらす、組成物。

【請求項 2】

活性成分が、b) 両親媒性マトリックス内に混合され、少なくとも部分的に含有されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

活性成分が、該親油性マトリックス内に混合され、少なくとも部分的に含有されている、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

親油性マトリックスが、 $C_6 - C_{20}$ のアルコール、 $C_8 - C_{20}$ の脂肪酸、および脂肪酸とグリセロール、ソルビトールまたは 6 個以下の炭素原子鎖を有する他のポリアルコールとのエステルからなる群から選択される化合物からなる、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

親油性マトリックスが、不飽和または水素化アルコールまたは脂肪酸、それらの塩、エステルまたはアミド、脂肪酸のモノ-、ジ-またはトリグリセリド、そのポリエトキシ化誘導体、ワックス、およびコレステロール誘導体からなる群から選択される化合物からなる請求項 1～3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

両親媒性化合物が、タイプ I または II の極性脂質、セラミド、グリコールアルキルエーテル、脂肪酸とポリエチレングリコールとのエステル、ジエチレングリコールモノメチルエーテルおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルからなる群から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

親水性マトリックスが、アクリル酸またはメタクリル酸ポリマーまたはコポリマー、アルキルビニルポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、ポリサッカライド、デキストリン、ペクチン、スターチおよび誘導体、アルギン酸、天然または合成ゴム、およびポリアルコールからなる群から選択される化合物からなる請求項 1～6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

活性成分が、該親油性 / 両親媒性マトリックス中に全部含まれ、錠剤、カプセルまたは小型錠剤の形態の、請求項 1～7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

活性成分が、親水性マトリックスおよび親油性 / 両親媒性マトリックスの両方に分散されている、錠剤、カプセルまたは小型錠剤の形態の請求項 1～7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

該組成物が、咀嚼可能な、または、口腔で、若しくは胃腸管の最初の部分で侵食され得る錠剤形態である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

炎症性大腸炎および過敏性腸症候群の治療用である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

胃抵抗性コーティングを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

胃抵抗性コーティングが、メタクリル酸ポリマーまたはセルロース誘導体からなる請求項 12 記載の組成物。

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	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/16 (2006.01)	A 6 1 K	47/16
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 K	31/606 (2006.01)	A 6 1 K	31/606
A 6 1 K	31/155 (2006.01)	A 6 1 K	31/155
A 6 1 K	31/195 (2006.01)	A 6 1 K	31/195
A 6 1 K	31/198 (2006.01)	A 6 1 K	31/198
A 6 1 K	31/18 (2006.01)	A 6 1 K	31/18
A 6 1 K	31/221 (2006.01)	A 6 1 K	31/221
A 6 1 K	31/4402 (2006.01)	A 6 1 K	31/4402
A 6 1 K	31/196 (2006.01)	A 6 1 K	31/196

- (72)発明者 ロベルト・ピツラ
 パナマ、パナマ・シティ、カリエ5 2番・イ・エキラ・メンデス、ピソ・セクスト、エディフィシ
 オ・バリャリオ
- (72)発明者 マッシモ・ペドラーニ
 パナマ、パナマ・シティ、カリエ5 2番・イ・エキラ・メンデス、ピソ・セクスト、エディフィシ
 オ・バリャリオ
- (72)発明者 マウロ・アヤーニ
 パナマ、パナマ・シティ、カリエ5 2番・イ・エキラ・メンデス、ピソ・セクスト、エディフィシ
 オ・バリャリオ
- (72)発明者 ロレンツォ・フォッサーティ
 パナマ、パナマ・シティ、カリエ5 2番・イ・エキラ・メンデス、ピソ・セクスト、エディフィシ
 オ・バリャリオ

Fターム(参考) 4C076 AA38 AA44 AA53 BB01 CC16 DD15 DD29 DD34A DD37A DD39
 DD41A DD46A DD52A DD63 DD70A EE06A EE09A EE11A EE30A EE32A
 EE36A EE38A EE48A EE51 EE55
 4C086 AA10 BC17 DA12 DA17 MA03 MA05 MA35 MA52 NA09 NA12
 ZA66
 4C206 AA10 FA31 FA44 FA56 FA59 HA31 JA11 MA03 MA05 MA55
 MA57 MA72 NA09 NA12 ZA66

【外国語明細書】

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

CONTROLLED RELEASE AND TASTE MASKING ORAL PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS

The present invention relates to controlled release and taste-masking compositions containing one or more active principles incorporated in a three-component matrix structure, i.e. a structure formed by successive
5 amphiphilic, lipophilic or inert matrices and finally incorporated or dispersed in hydrophilic matrices. The use of a plurality of systems for the control of the dissolution of the active ingredient modulates the dissolution rate of the active ingredient in aqueous and/or
10 biological fluids, thereby controlling the release kinetics in the gastrointestinal tract, and it also allows the oral administration of active principles having unfavourable taste characteristics or irritating action on the mucosae of the administration site, particularly in the buccal
15 area.

The compositions of the invention can contain active principles belonging to the therapeutical classes of analgesics, antiinflammatories, cardioactives, tranquillizers, antihypertensives, disinfectants and
20 topical antimicrobials, antiparkinson drugs, antihistamines and are suitable to the oral administration or for acting topically at some areas of the gastrointestinal tract.

TECHNOLOGICAL BACKGROUND

The preparation of a sustained, controlled, delayed or
25 anyhow modified release form can be carried out according to different known techniques:

1. The use of inert matrices, in which the main component of the matrix structure opposes some resistance to the penetration of the solvent due to the poor affinity
30 towards aqueous fluids; such property being known as lipophilia.

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

2

2. The use of hydrophilic matrices, in which the main component of the matrix structure opposes high resistance to the progress of the solvent, in that the presence of strongly hydrophilic groups in its chains, mainly branched, remarkably increases viscosity inside the hydrated layer.

3. The use of bioerodible matrices, which are capable of being degraded by the enzymes of some biological compartment.

All the procedures listed above suffer, however, from drawbacks and imperfections.

Inert matrices, for example, generally entail non-linear, but esponential, release of the active ingredient.

Hydrophilic matrices have a linear behaviour until a certain fraction of active ingredient has been released, then they significantly deviate from linear release.

Bioerodible matrices are ideal to carry out the so-called "site-release", but they involve the problem of finding the suitable enzyme or reactive to degradation. Furthermore, they frequently release in situ metabolites that are not wholly toxicologically inert.

A number of formulations based on inert lipophilic matrices have been described: Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (6), 1001-1022, (1987) discloses a process making use of varying amounts of colloidal silica as a porization element for a lipophilic inert matrix in which the active ingredient is incorporated.

The same notion of canalization of an inert matrix is described in US 4,608,248 in which a small amount of a hydrophilic polymer is mixed with the substances forming an inert matrix, in a non sequential compenetration of different matrix materials.

EP 375,063 discloses a technique for the preparation of multiparticulate granules for the controlled-release of

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

3

the active ingredient which comprises co-dissolution of polymers or suitable substances to form an inert matrix with the active ingredient and the subsequent deposition of said solution on an inert carrier which acts as the core of the device. Alternatively, the inert carrier is kneaded with the solution containing the inert polymer and the active ingredient, then the organic solvent used for their dissolution is evaporated off to obtain a solid residue. The resulting structure is a "reservoir", i.e. is not macroscopically homogeneous along all the symmetry axis of the final form.

The same "reservoir" structure is also described in Chem. Pharm. Bull. 46 (3), 531-533,, (1998) which improves the application through an annealing technique of the inert polymer layer which is deposited on the surface of the pellets.

To the "reservoir" structure also belong the products obtained according to the technique described in WO 93/00889 which discloses a process for the preparation of pellets in hydrophilic matrix which comprises:

- dissolution of the active ingredient with gastro-resistant hydrophilic polymers in organic solvents;
- drying of said suspension;
- subsequent kneading and formulation of the pellets in a hydrophilic or lipophilic matrix without distinction of effectiveness between the two types of application.

EP 0 453 001 discloses a multiparticulate with "reservoir" structure inserted in a hydrophilic matrix. The basic multiparticulate utilizes two coating membranes to decrease the release rate of the active ingredient, a pH-dependent membrane with the purpose of gastric protection and a pH-independent methacrylic membrane with the purpose of slowing down the penetration of the aqueous fluid.

WO 95/16451 discloses a composition only formed by a

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

4

hydrophilic matrix coated with a gastro-resistant film for controlling the dissolution rate of the active ingredient.

When preparing sustained-, controlled- release dosage forms of a medicament topically active in the gastrointestinal tract, it is important to ensure a controlled release from the first phases following administration, i.e. when the inert matrices have the maximum release rate inside the logarithmic phase, namely the higher deviation from linear release.

Said object has been attained according to the present invention, through the combination of an amphiphilic matrix inside an inert matrix, the latter formulated with a lipophilic polymer in a superficial hydrophilic matrix. The compositions of the invention are characterized by the absence of a first phase in which the medicament superficially present on the matrix is quickly solubilized, and by the fact the the amphiphilic layer compensate the lack of affinity of the aqueous solvent with the lipophilic compounds forming the inner inert matrix.

20 DISCLOSURE OF THE INVENTION

The invention provides controlled release and taste masking oral pharmaceutical compositions containing an active ingredient, comprising:

a) a matrix consisting of lipophilic compounds with melting point lower than 90°C and optionally by amphiphilic compounds in which the active ingredient is at least partially incorporated;

b) optionally an amphiphilic matrix;

c) an outer hydrophilic matrix in which the lipophilic matrix and the optional amphiphilic matrix are dispersed;

d) optionally other excipients.

A particular aspect of the invention consists of controlled release oral compositions containing one or more

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

5

active ingredients comprising:

a) a matrix consisting of amphiphilic compounds and lipophilic compounds with melting point below 90°C in which the active ingredient is at least partially incorporated;

5 b) an outer hydrophilic matrix in which the lipophilic/amphiphilic matrix is dispersed;

c) optional other excipients.

A further aspect of the invention provides taste masking oral pharmaceutical compositions containing one or
10 more active ingredients comprising:

- an inert or lipophilic matrix consisting of C6-C20 alcohols or C8-C20 fatty acids or esters of fatty acids with glycerol or sorbitol or other polyalcohols with carbon atom chain not higher than six;

15 - an amphiphilic matrix consisting of polar lipids of type I or II or glycols partially etherified with C1-C4 alkyl chains;

- an outer hydrophilic matrix containing the above matrices, mainly formed by saccharide, dextrin, polyalcohol
20 or cellulose compounds or by hydrogels;

- optional excipients to give stability to the pharmaceutical formulation.

DETAILED DISCLOSURE OF THE INVENTION

The compositions of the invention can be prepared by a
25 method comprising the following steps:

a) the active ingredient is first inglobated by simple kneading or mixing in a matrix or coating consisting of compounds having amphiphilic properties, which will be further specified below. The active principle(s) can be
30 mixed with the amphiphilic compounds without the aid of solvents or with small amounts of water-alcoholic solvents.

b) The matrix obtained in a) is incorporated in a low melting lipophilic excipient or mixture of excipients, while heating to soften and/or melt the excipient itself,

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

6

which thereby incorporates the active ingredient by simple dispersion. After cooling at room temperature an inert matrix forms, which can be reduced in size to obtain inert matrix granules containing the active ingredient particles.

5 c) The inert matrix granules are subsequently mixed together with one or more hydrophilic water-swella-
ble excipients. The mixture is then subjected to compression or
tableting. This way, when the tablet is contacted with
biological fluids, a high viscosity swollen layer is
10 formed, which coordinates the solvent molecules and acts as
a barrier to penetration of the aqueous fluid itself inside
the new structure. Said barrier antagonizes the starting
"burst effect" caused by the dissolution of the medicament
inglobated inside the inert matrix, which is in its turn
15 inside the hydrophilic matrix.

The amphiphilic compounds which can be used according
to the invention comprise polar lipids of type I or II
(lecithin, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine),
ceramides, glycol alkyl ethers such as diethylene glycol
20 monomethyl ether (Transcutol^(R)).

The lipophilic matrix consists of substances selected
from unsaturated or hydrogenated alcohols or fatty acids,
salts, esters or amides thereof, fatty acids mono-, di- or
triglycerids, the polyethoxylated derivatives thereof,
25 waxes, ceramides, cholesterol derivatives or mixtures
thereof having melting point within the range of 40 to
90°C, preferably from 60 to 70°C.

If desired, a fatty acid calcium salt may be
incorporated in the lipophilic matrix which is subsequently
30 dispersed in a hydrophilic matrix prepared with alginic
acid, thus remarkably increasing the hydrophilic matrix
viscosity following penetration of the solvent front until
contact with the lipophilic matrix granules dispersed
inside.

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

7

According to an embodiment of the invention, an amphiphilic matrix with high content in active ingredient, typically from 5 to 95% w/w, is first prepared by dispersing the active ingredient or the mixture of active ingredients in a mixture of amphiphilic compounds, such as lecithin, other type II polar lipids, surfactants, or in diethylene glycol monoethyl ether; the resulting amphiphilic matrix is then mixed or kneaded, usually while hot, with lipophilic compounds suitable to form an inert matrix, such as saturated or unsaturated fatty acids, such as palmitic, stearic, myristic, lauric, laurylic, or oleic acids or mixtures thereof with other fatty acids with shorter chain, or salts or alcohols or derivatives of the cited fatty acids, such as mono-, di-, or triglycerids or esters with polyethylene glycols, alone or in combination with waxes, ceramides, cholesterol derivatives or other apolar lipids in various ratios so that the melting or softening points of the lipophilic compounds mixtures is within the range of 40° to 90°C, preferably from 60 to 70°C.

Alternatively, the order of formation of the inert and amphiphilic matrices can be reversed, incorporating the inert matrix inside the amphiphilic compounds.

The resulting inert lipophilic matrix is reduced into granules by an extrusion and/or granulation process, or any other known processes which retain the homogeneous dispersion and matrix structure of the starting mixture.

The hydrophilic matrix consists of excipients known as hydrogels, i.e. substances which when passing from the dry state to the hydrated one, undergo the so-called "molecular relaxation", namely a remarkable increase in mass and weight following the coordination of a large number of water molecules by the polar groups present in the polymeric chains of the excipients themselves.

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

8

Examples of hydrogels which can be used according to the invention are compounds selected from acrylic or methacrylic acid polymers or copolymers, alkylvinyl polymers, hydroxyalkyl celluloses, carboxyalkyl celluloses, polysaccharides, dextrans, pectins, starches and derivatives, natural or synthetic gums, alginic acid.

In case of taste-masking formulations, the use of polyalcohols such as xylitol, maltitol and mannitol as hydrophilic compounds can also be advantageous.

The lipophilic matrix granules containing the active ingredient are mixed with the hydrophilic compounds cited above in a weight ratio typically ranging from 100:0.5 to 100:50 (lipophilic matrix: hydrophilic matrix). Part of the active ingredient can optionally be mixed with hydrophilic substances to provide compositions in which the active ingredient is dispersed both in the lipophilic and the hydrophilic matrix, said compositions being preferably in the form of tablets, capsules and/or minitables.

The compression of the mixture of lipophilic and/or amphiphilic matrix, hydrogel-forming compound and, optionally, active ingredient not inglobated in the lipophilic matrix, yields a macroscopically homogeneous structure in all its volume, namely a matrix containing a dispersion of the lipophilic granules in a hydrophilic matrix. A similar result can also be obtained by coating the lipophilic matrix granules with a hydrophilic polymer coating.

The tablets obtainable according to the invention can optionally be subjected to known coating processes with a gastro-resistant film, consisting of, for example, methacrylic acids polymers (Eudragit^(R)) or cellulose derivatives, such as cellulose acetophthalate.

Active ingredients which can conveniently be formulated according to the invention comprise:

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

9

- analgesics, such as acetaminophen, phenacetin, sodium salicylate;
- antitussives, such as dextromethorphan, codeine phosphate;
- 5 - bronchodilators, such as albuterol, procaterol;
- antipsychotics, such as haloperidol, chlorpromazine;
- antihypertensives and coronary-dilators, such as isosorbide mono- and dinitrate, captopril;
- 10 - selective β 2 antagonists such as salbutamol, terbutaline, ephedrine, orciprenaline sulfate;
- calcium antagonists, such as nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil;
- antiparkinson drugs, such as pergolide, carbidopa, levodopa;
- 15 - non steroid anti-inflammatory drugs, such as ketoprofen, ibuprofen, diclofenac, diflunisal, piroxicam, naproxen, ketorolac, nimesulide, thiaprophenic acid, mesalazine (5-aminosalicylic acid);
- 20 - antihistamines, such as terfenadine, loratadine;
- antidiarrheals and intestinal antiinflammatories, such as loperamide, 5-aminosalicylic, olsalazine, sulfasalazine, budesonide;
- spasmolytics such as octylonium bromide;
- 25 - anxiolytics, such as chlordiazepoxide, oxazepam, medazepam, alprazolam, donazepam, lorazepam;
- oral antidiabetics, such as glipizide, metformin, phenformin, gilclazide, glibenclamide;
- cathartics, such as bisacodil, sodium picosulfate;
- 30 - antiepileptics, such as valproate, carbamazepine, phenytoin, gabapentin;
- antitumorals, such as flutamide, etoposide;
- oral cavity disinfectants or antimicrobials, such

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

10

as benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride or tibezoneum iodide, and some amino derivatives such as benzydamine and chlorhexidine as well as the salts and derivatives thereof;

5 - sodium fluoride.

The compositions of the invention can further contain conventional excipients, for example bioadhesive excipients such as chitosans, polyacrylamides, natural or synthetic gums, acrylic acid polymers.

10 The compositions of the invention can contain more than one active ingredient, each of them being optionally contained in the hydrophilic matrix or in the inert amphiphilic matrix, and are preferably in the form of tablets, capsules or minitabets.

15 In terms of dissolution characteristics, contact with water or aqueous fluids causes the immediate penetration of water inside the more superficial layer of the matrix which, thanks to the presence of the aqueous solvent, swells due to the distension of the polymeric chains of the hydrogels, giving rise to a high viscosity hydrated front which prevents the further penetration of the solvent itself linearly slowing down the dissolution process to a well determined point which can be located at about half the thickness, until the further penetration of water would
20 cause the disintegration of the hydrophilic layer and therefore the release of the content which, consisting of inert matrix granules, however induces the diffusion mechanism typical of these structures and therefore further slows down the dissolution profile of the active
25 ingredient.
30

The presence of the amphiphilic matrix inside the lipophilic matrix inert allows to prevent any unevenness of the release profile of the active ingredient. The surfactants present in the amphiphilic portion promote

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

11

wettability of the porous canaliculuses which cross the inert matrix preventing or reducing resistance to penetration of the solvent inside the inert matrix.

To obtain taste masking tablets, the components of the hydrophilic matrix are carefully selected to minimize the active substance release time through penetration accelerated by the canalization induced by the hydrophilic compound.

The following Examples illustrate the invention in greater detail.

EXAMPLE 1

500 g of 5-aminosalicylic acid and 20 g of octylonium bromide are mixed with 10 g of soy lecithin dissolved in 50 g of a water : ethyl alcohol 1:3 mixture at about 50°C. After homogenization and drying, the granules of the resulting matrix are treated in a kneader with 20 g of carnauba wax and 50 g of stearic acid, heating until homogeneous dispersion, then cold-extruded into small granules. The inert matrix granules are loaded into a mixer in which 30 g of carbopol 971 P and 65 g of hydroxypropyl methylcellulose are sequentially added. After a first mixing step for homogeneously dispersing the powders, 60 g of microcrystalline cellulose and 5 g of magnesium stearate are added. After mixing, the final mixture is tabletted to unitary weight of 760 mg/tablet. The resulting tablets are film-coated with cellulose acetophthalate or polymethacrylates and a plasticizer to provide gastric resistance and prevent the early release of product in the stomach.

The resulting tablets, when subjected to dissolution test in simulated enteric juice, have shown a release of the active principles having the following profile: after 60 minutes no more than 30%, after 180 minutes no more than 60%, after 5 hours no more than 80%.

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

12

EXAMPLE 2

50 g of diethylene glycol monoethyl ether are homogeneously distributed on 500 g of microcrystalline cellulose; then 100 g of Budesonide are added, mixing to complete homogenization. This mix is further added with 400 g of Budesonide, then dispersed in a blender containing 100 g of carnauba wax and 100 g of stearic acid preheated at a temperature of 60°C. After kneading for 5 minutes, the mixture is cooled to room temperature and extruded in granules of size below 1 mm.

A suitable mixer is loaded with the matrix granules prepared as above and the following amounts of hydrophilic excipients: 1500 g of hydroxypropyl methylcellulose and 500 g of polycarbophil.

The components are mixed until homogeneous dispersion of the matrices, then added with 2450 g of microcrystalline cellulose, 400 g of lactose, 100 g of colloidal silica and 50 g of magnesium stearate. After further 5 minute mixing, the mix is tabletted to unitary weight of 250 mg/tablet.

EXAMPLE 3

850 g of metformin are dispersed in a granulator/kneader with 35 g of diethylene glycol monoethyl ether previously melted with 100 g of stearic acid and 55 g of carnauba wax. The system is heated to carry out the granulation of the active ingredient in the inert matrix. The resulting 1040 g of formulation are added with 110 g of hydroxypropyl methylcellulose and 20 g of magnesium stearate.

The final mixture is tabletted to unitary weight of 1170 mg/tablet equivalent to 850 mg of active ingredient.

The resulting tablets, when subjected to dissolution test in simulated enteric juice, have shown a release of the active principles having the following profile: after 60 minutes no more than 35%, after 180 minutes no more than

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

13

60%, after 5 hours no more than 80%.

EXAMPLE 4

120 g of octylonium bromide are dispersed in a granulator/kneader with 30 g of stearic acid and 15 g of beeswax in which 10 g of diethylene glycol monoethylene had previously been melted.

The system is heated to carry out the granulation of the active ingredient in the inert matrix. The resulting 10 g of formulation are added with 5 g of hydroxypropyl methylcellulose and 5 g of polycarbophyl, 2 g of magnesium stearate and 3 g of microcrystalline cellulose.

The final mixture is tabletted to unitary weight of 200 mg/tablet equivalent to 120 mg of active ingredient.

The resulting tablets, when subjected to dissolution test in simulated enteric juice, have shown a release of the active principles having the following profile: after 60 minutes no more than 25%; after 180 minutes no more than 50%; after 5 hours no more than 70%.

EXAMPLE 5

12 g of diethylene glycol monoethyl ether are loaded on 6 g of microcrystalline cellulose and 6 grams of calcium carbonate, then 100 g of Gabapentin are added and the mixture is homogenized. After that, 800 g of Gabapentin are added which are dispersed in a granulator/kneader with 4.5 g of white wax and 5 g of stearic acid. The system is heated to carry out the granulation of the active ingredient in the inert matrix. The resulting 916.5 g of formulation are added with 39.5 g of hydroxypropyl methylcellulose, 10 g of alginic acid, 11 g of magnesium stearate and 6 g of syloid. The final mixture is tabletted to unitary weight of 1000 mg/tablet equivalent to 900 mg of active ingredient.

EXAMPLE 6

50 g (25 g) of carbidopa and 200 g (100 g) of levodopa

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

14

are dispersed in a granulator/kneader with 60 g (30 g) of stearic acid and 30 g (15 g) of yellow wax, in which 10 (5) g of diethylene glycol monoethyl ether had previously been melted.

5 The system is heated to carry out the granulation of the active ingredient in the inert matrix. The resulting 340 g (170 g) of formulation are added with 20 g (10 g) of hydroxypropyl methylcellulose, 10 g (5 g) of xantangum, 16 g (8 g) of microcrystalline cellulose, 4 g (2 g) of
10 magnesium stearate.

The final mixture is tabletted to unitary weight of 400 (200) mg/tablet equivalent to 50(25) mg of carbidopa and 200 (100) mg di levodopa.

EXAMPLE 7

15 4 g of Nimesulide are solubilised in 50 g of diethylene glycol monoethyl ether, then 100 g of microcrystalline cellulose are added to obtain a homogeneous mixture.

The resulting mixture is added in a granulator/kneader
20 with 196 g of Nimesulide, 50 g of stearic acid and 25 g of carnauba wax. The system is heated to carry out the granulation of the active ingredient in the inert and amphiphilic matrix system.

25 425 g of the resulting granulate are added with 60 g of hydroxypropyl methylcellulose, 5 g of polycarbophil and 10 g of magnesium stearate.

The final mixture is tabletted to unitary weight of 500 mg/tablet equivalent to 200 mg of active ingredient.

30 The resulting tablets, when subjected to dissolution test in simulated enteric juice, have shown a release of the active principles having the following profile: after 1 hour no more than 25%, after 2 hours no more than 40%, after 4 hours no more than 60%, after 8 hours no more than 90%.

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

15

EXAMPLE 8

500 g of propionyl carnitine are dispersed in a granulator/kneader with 90 g of stearic acid and 40 g of carnauba wax, in which 20 g of diethylene glycol monoethyl ether had previously been melted. The system is heated to carry out the granulation of the active ingredient in the inert/amphiphilic matrix. The resulting 650 g of formulation are added with 60 g of hydroxypropyl methylcellulose and 10 g of magnesium stearate.

10 The final mixture is tabletted to unitary weight of 720 mg/tablet equivalent to 500 mg of active ingredient.

The resulting tablets, when subjected to dissolution test in simulated enteric juice, have shown a release of the active principles having the following profile: after 15 60 minutes no more than 40%, after 180 minutes no more than 60%, after 4 hours no more than 80%, after 8 hours no more than 90%.

EXAMPLE 9

One kg of Nimesulide is placed in a high rate granulator, pre-heated to about 70°, together with 200 g of cetyl alcohol and 25 g of glycerol palmitostearate; the mixture is kneaded for about 15 minutes and stirred while decreasing temperature to about 30°C. The resulting inert matrix is added, keeping stirring and kneading during 25 cooling, with 50 g of soy lecithin and 50 g of ethylene glycol monoethyl ether. The granulate is extruded through a metallic screen of suitable size and mixed with 50 g of hydroxypropyl methylcellulose, 1320 kg of maltodextrins, 2 kg of lactose-cellulose mixture, 50 g of colloidal silica, 30 40 g of aspartame, 150 g of citric acid, 75 g of flavour and 65 g of magnesium stearate. The final mixture is tabletted to unitary weight of about 500 mg, having hardness suitable for being dissolved in the mouth and a pleasant taste.

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

16

EXAMPLE 10

Operating as in the preceding example, chewable tablets are prepared replacing dextrin with mannitol and the lactose-cellulose mixture with xylitol. The resulting tablets have pleasant taste and give upon chewing a sensation of freshness enhancing the flavour.

EXAMPLE 11

Operating as described in example 9, but with the following components:

10	- active ingredient: ibuprofen	mg	100
	- lipophilic/inert matrix component:		
	cetyl alcohol	mg	15
	- amphiphilic matrix component:		
	soy lecithin	mg	8
15	- hydrophilic matrix components: mannitol	mg	167
	- maltodextrins	mg	150
	- methylhydroxypropylcellulose	mg	30
	- adjuvants: aspartame	mg	15
	- flavour	mg	5
20	- colloidal silica	mg	5
	- magnesium stearate	mg	5

500 mg unitary weight tablets are obtained, which undergo progressive erosion upon buccal administration, and effectively mask the bitter, irritating taste of the active ingredient.

EXAMPLE 12

Operating as described in example 9, but with the following components:

	- active ingredient: diclofenac sodium	mg	25
30	- lipophilic/inert matrix component:		
	cetyl alcohol	mg	5
	- glycerol palmitostearate	mg	5
	- amphiphilic matrix component:		
	soy lecithin	mg	7

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

17

	- hydrophilic matrix components: xylitol	mg 168
	- maltodextrins	mg 150
	- hydroxypropylmethylcellulose	mg 20
	- adjuvants: aspartame	mg 5
5	- flavour	mg 5
	- colloidal silica	mg 5
	- magnesium stearate	mg 5

400 mg unitary weight tablets are obtained, which undergo progressive erosion upon buccal administration, and effectively mask the irritating taste of the active ingredient.

EXAMPLE 13

Operating as described in example 9, but with the following components:

15	- active ingredient: chlorhexidine	mg 2,5
	- lipophilic/inert matrix component:	
	cetyl alcohol	mg 0.5
	- glycerol palmitostearate	mg 0.5
	- amphiphilic matrix component:	
20	diethylene glycol monoethyl ether	mg 0.3
	- hydrophilic matrix components: xylitol	mg 38
	- maltodextrins	mg 96
	- hydroxypropyl methylcellulose	mg 10
	- adjuvants: aspartame	mg 3
25	- flavour	mg 5
	- colloidal silica	mg 2
	- magnesium stearate	mg 2

150 mg unitary weight tablets are obtained, which undergo progressive erosion upon buccal administration, and effectively mask the irritating taste of the active ingredient.

EXAMPLE 14

One Kg of Nimesulide is placed in a high rate granulator, pre-heated to about 70°, together with g 125 of

WO 00/76478**PCT/EP00/05356**

18

cetyl alcohol: the mixture is kneaded for about 15 minutes and stirred while decreasing temperature to about 30°C, then added with g 30 of lecithin. The resulting matrix is then extruded through a metallic screen of suitable size
5 and mixed with 2.415 kg of lactose, 1.0 kg of maltodextrins, 50 g of hydroxypropyl methylcellulose, 50 g of colloidal silica, 40 g of aspartame, 150 g of citric acid, 75 g of flavour and 65 g of magnesium stearate. The
10 final mixture is tabletted to about 500 mg tablets, having hardness suitable for being dissolved in the mouth and pleasant taste.

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

19

CLAIMS

1. Controlled release and taste-masking oral pharmaceutical compositions containing an active ingredient, comprising:
- 5
- a) a matrix consisting of lipophilic compounds with melting point lower than 90°C in which the active ingredient is at least partially inglobated;
 - b) optionally an amphiphilic matrix;
 - 10 c) an outer hydrophilic matrix in which the lipophilic matrix and the optional amphiphilic matrix are dispersed;
 - d) optionally other excipients.
2. Controlled release compositions as claimed in claim 1 comprising a lipophilic or inert matrix consisting of lipophilic compounds with melting point below 90°C in which the active ingredient is at least partially inglobated and a hydrophilic matrix.
- 15
3. Taste-masking formulations as claimed in claim 1 comprising a lipophilic matrix, an amphiphilic matrix and a hydrophilic matrix, in which the lipophilic matrix consists of C6-C20 alcohols or C8-C20 fatty acids or esters of fatty acids with glycerol or sorbitol or other polyalcohols with carbon atom chain not higher than six.
- 20
4. Compositions as claimed in any one of claims 1 to 3 in which the amphiphilic compounds are polar lipids of type I or II (lecithin, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine), ceramides, glycol alkyl ethers, esters of fatty acids with polyethylene glycols or diethylene glycols.
- 25
- 30
5. Compositions as claimed in claim 1, 2 or 3, in which the lipophilic matrix consists of compound selected from unsaturated or hydrogenated alcohols or fatty acids, salts, esters or amides thereof, mono-, di- or triglycerids of

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

20

fatty acids, the polyethoxylated derivatives thereof, waxes, cholesterol derivatives.

6. Compositions as claimed in any one of the above claims, in which the hydrophilic matrix consists of
5 hydrogel-forming compounds.

7. Compositions as claimed in claim 6 in which the hydrophilic matrix consists of compounds selected from acrylic or methacrylic acid polymers or copolymers, alkylvinyl polymers, hydroxyalkylcellulose,
10 carboxyalkylcellulose, polysaccharides, dextrans, pectins, starches and derivatives, alginic acid, natural or synthetic gums, polyalcohols.

8. Compositions as claimed in any one of the above claims, comprising a gastro-resistant coating.

15 9. Compositions as claimed in claim 8, in which the gastro-resistant coating consists of methacrylic acid polymers or cellulose derivatives.

10. Compositions as claimed in any one of the above claims, in which the active ingredient is wholly contained
20 in the inert/amphiphilic matrix, in the form of tablets, capsules or minitables.

11. Compositions as claimed in any one of claims 1 to 10 in which the active ingredient is dispersed both in the hydrophilic matrix and in the lipophilic/amphiphilic
25 matrix, in the form of tablets, capsules or minitables.

12. Compositions as claimed in any one of the above claims, in which the active ingredient belongs to the therapeutical classes of analgesics, antitussives, bronchodilators, antipsychotics, selective β 2 antagonists,
30 calcium antagonists, antiparkinson drugs, non-steroidal antiinflammatory drugs, antihistamines, antidiarrheals and intestinal antiinflammatories, spasmolytics, anxiolytics, oral antidiabetics, cathartics, antiepileptics, topical antimicrobials.

WO 00/76478

PCT/EP00/05356

21

13. Compositions as claimed in claim 11, in which the active ingredient is selected from mesalazine (5-aminosalicylic acid), budesonide, metformin, octylonium bromide, gabapentin, carbidopa, nimesulide, propionylcarnitine, isosorbide mono- and dinitrate, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, diclofenac, thiaprophenic acid, nimesulide, chlorhexidine, benzydamine, tibezoneium iodide, cetylpyridinium chloride, benzalkonium chloride, sodium fluoride.

10 14. Compositions as claimed in any one of the above claims, containing bioadhesive substances.

15 15. Pharmaceutical compositions as claimed in the above claims, in the form of tablets chewable or erodible in the buccal cavity or in the first portion of the gastrointestinal tract.

(57) Abstract: Controlled release and taste masking compositions containing one or more active principles inglobated in a three-component matrix structure, i.e. a structure formed by successive amphiphilic, lipophilic or inert matrices and finally inglobated or dispersed in hydrophilic matrices. The use of a plurality of systems for the control of the dissolution of the active ingredient modulates the dissolution rate of the active ingredient in aqueous and/or biological fluids, thereby controlling the release kinetics in the gastrointestinal tract.