

(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2017-514903

(P2017-514903A)

(43) 公表日 平成29年6月8日(2017.6.8)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 K 9/10 (2006.01) | A 6 1 K 9/10 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 47/32 (2006.01) | A 6 1 K 47/32 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 47/34 (2017.01) | A 6 1 K 47/34 | |
| A 6 1 K 47/04 (2006.01) | A 6 1 K 47/04 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2017-508782 (P2017-508782) | (71) 出願人 | 503422000 |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年5月1日 (2015.5.1) | | サン ファーマシューティカル インダストリーズ リミテッド |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成28年12月20日 (2016.12.20) | | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD. |
| (86) 国際出願番号 | PCT/IB2015/053209 | | インド国 マハラシュトラ州 400 063, ムンバイ, グレガオン (イー), ウェスタン エクスプレス ハイウェイ, サン ハウス, プロット No. 201 ビー/1 |
| (87) 国際公開番号 | W02015/166473 | | |
| (87) 国際公開日 | 平成27年11月5日 (2015.11.5) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 1183/DEL/2014 | (74) 代理人 | 110000659 |
| (32) 優先日 | 平成26年5月1日 (2014.5.1) | | 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所 |
| (33) 優先権主張国 | インド (IN) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放性懸濁組成物

(57) 【要約】

本発明は、有効成分の徐放性懸濁組成物に関する。前記徐放性懸濁組成物は、多層被覆された有効成分のコア及び懸濁基剤を含み、懸濁基剤が、少なくとも7日間の保管で、徐放性懸濁組成物のインピトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないような高浸透圧条件をもたらす。本発明は、前記徐放性懸濁組成物の調製方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) (i) 有効成分を含むコア ; 及び

(i i) 1 種以上の放出制御ポリマーを含む、前記コア上の被覆層

を含む多層被覆されたコア ; 並びに

(b) 懸濁基剤を含む、徐放性懸濁組成物であって、

前記懸濁基剤が、少なくとも 7 日間の保管で、前記徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないような高浸透圧条件をもたらす、徐放性懸濁組成物。

【請求項 2】

(a) (i) 有効成分を含むコア ; 及び

(i i) 1 種以上の放出制御ポリマーを含む、前記コア上の被覆層

を含む多層被覆されたコア ; 並びに

(b) 懸濁基剤を含む、徐放性懸濁組成物であって、

前記組成物が、少なくとも約 1 の浸透圧比を有することを特徴とし、少なくとも 7 日間の保管で、前記徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がない、

徐放性懸濁組成物。

【請求項 3】

前記懸濁基剤がオスモゲントを含む、請求項 1 又は 2 に記載の徐放性懸濁組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末である、請求項 1 又は 2 に記載の徐放性懸濁組成物。

【請求項 5】

前記有効成分が、コアを形成するために不活性粒子上に積層されている、請求項 1 又は 2 に記載の徐放性懸濁組成物。

【請求項 6】

前記不活性粒子が、ノンパレイルシード、結晶セルロース(粒)、二塩基性リン酸カルシウムビーズ、マンニトールビーズ、シリカビーズ、酒石酸ペレット、又はワックス系ペレットを含む群から選択される、請求項 5 に記載の徐放性懸濁組成物。

【請求項 7】

前記オスモゲントが、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、アラビノース、リボース、キシロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトース、デキストロース、及びラフィノースのような炭水化物 ; 塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素リチウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、及び三塩基性リン酸ナトリウムのような無機酸の水溶性塩 ; 酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、コハク酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、及びアスコルビン酸ナトリウムのような有機酸の水溶性塩 ; グリシン、ロイシン、アラニン、メチオニンのような水溶性アミノ酸 ; 尿素若しくはその誘導体 ; プロピレングリコール ; グリセリン ; ポリエチレンオキシド ; キサンタンガム ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース ; 又はこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 3 に記載の徐放性懸濁組成物。

【請求項 8】

前記放出制御ポリマーが、pH 依存性ポリマー若しくは pH 非依存性ポリマー、又はこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 1 に記載の徐放性懸濁組成物。

【請求項 9】

前記 pH 依存性ポリマーが、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー(例えば、オイドラギット(登録商標) L 1 0 0 及びオイドラギット(登録商標) S 1 0 0)、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー(例えば、オイドラギット(登録商標)

10

20

30

40

50

L 1 0 0 - 5 5 及びオイドラギット（登録商標）L 3 0 D - 5 5）、メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとのコポリマー（例えば、オイドラギット（登録商標）E 1 0 0、オイドラギット（登録商標）E P O）、アクリル酸メチルとメタクリル酸とアクリル酸オクチルとのコポリマー、スチレンとアクリル酸とのコポリマー、アクリル酸ブチルとスチレンとアクリル酸とのコポリマー、及びアクリル酸エチル-メタクリル酸コポリマーのようなアクリルコポリマー；セルロースアセテートフタレート；セルロースアセテートスクシネート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのようなヒドロキシアシルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートのようなヒドロキシアシルセルロースアセテートスクシネート；ビニルアセテートフタレート；ビニルアセテートスクシネート；セルロースアセテートトリメリテート；ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルブチラートフタレート、及びポリビニルアセトアセタールフタレートのようなポリビニル誘導体；ゼイン；シェラック；又はこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 8 に記載の徐放性懸濁組成物。

10

【請求項 1 0】

前記 pH 非依存性ポリマーが、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースのようなセルロースポリマー；メタクリル酸コポリマーのようなアクリルコポリマー（例えば、オイドラギット（登録商標）R S、オイドラギット（登録商標）R L、オイドラギット（登録商標）N E 3 0 D）；セルロースアセテート；ポリエチレン誘導体（例えば、ポリエチレングリコール及びポリエチレンオキッド）；ポリビニルアルコール；ポリビニルアセテート；ガム（例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、トラガカント、カラギーナン、アルギン酸、アカシアゴム、アラビアゴム、ジェランガム、及びキサンタンガム）；トリグリセリド；ワックス（例えば、コンプリトール（登録商標）、ルブリタブ（登録商標）およびゲルシア（登録商標））；脂質；脂肪酸若しくはそれらの塩／誘導体；ポリビニルアセテートとポリビニルピロリドンとの混合物（例えば、コリドン（登録商標）S R）；又はこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 8 に記載の徐放性懸濁組成物。

20

【請求項 1 1】

前記有効成分が、メトホルミン、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース、レバグリニド、ナテグリニド、グリベンクラミド、グリメピリド、グリピジド、グリクラジド、クロルプロパミド、トルブタミド、フェンホルミン、アログリブチン（alogliptin）、シダグリブチン、リナグリブチン、サキサグリブチン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ファルグリタザル（faraglitazar）、エングリタゾン、ダルグリタゾン、イサグリタゾン、ゾルグリタゾン、リラゲルチド、ムラグリタザル、ペリグリタザル、テサグリタザル、カナグリフロジン、ダバグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、ベラパミル、アルブテロール、サルメテロール、アセプトロール、ソタロール、ベニシラミン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、トロバフロキサシン、ガチフロキサシン、セフィキシム、セフジニル、セフプロジル、セファドロキシム、セフロキシム、セフポドキシム、テトラサイクリン、デメクロサイクリン塩酸塩、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム、アジスロマイシン、ロサルタン、イルベサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、ジルチアゼム、一硝酸イソソルビド、ラノラジン、プロパフェノン、ヒドロキシ尿素、ヒドロコドン、デラビルジン、ポリ硫酸ペントサン、アバカビル、アマンタジン、アシクロビル、ガンシクロビル、バラシクロビル、バルガンシクロビル、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ラミブジン、ジダノシン、ジドブジン、ナブメトン、セレコキシブ、メフェナム酸、ナプロキセン、プロボキシフェン、シメチジン、ラニチジン、アルベンダゾール、メベンダゾール、チアベンダゾール（thiobendazole）、ピラジナミド、プラジカンテル、クロルプロマジン、スマトリプタン、ブプロピオン、アミノ安息香酸エステル、臭化ピリドスチグミン、塩化カリウム、ナ

30

40

50

イアシン、トカイニド、クエチアピン、フェキソフェナジン、セルトラリン、クロルフェニラミン、リファンピン、メテナミン、ネファゾドン、モダフィニル、メタキサロン、モルヒネ、セベラマー、炭酸リチウム、フレカイニド酢酸塩、シメチコン、メチルドパ、クロロチアジド (chlorthiazide)、メチロシン、プロカインアミド、エンタカボン、メトプロロール、プロプラノロール (propranolol) 塩酸塩、クロルゾキサゾン、トルメチン、トラマドール、ベプリジル、フェニトイン、ガバペンチン、フルコナゾール、テルピナフィン、アトルバスタチン、ドキシセピン、リファブチン、メサラミン、エチドロネート、ニトロフラントイン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、テオフィリン、ニザチジン、メトカルパモール、ミコフェノール酸モフェチル、トルカボン、チクロピジン、カペシタピン、オルリスタット、コレセベラム (colsevelam)、メペリジン、ヒドロキシクロロキン、グアイフェネシン、グアンファシン、アミオダロン、キニジン、アトモキセチン、フェルバメート、ブソイドエフェドリン、カリソプロドール、ベンラファキシン、エトドラク、コンドロイチン、ランソプラゾール、パントプラゾール、エソメプラゾール、デクスランソプラゾール、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート、オキシベートナトリウム、又はイソトレチノインを含む群から選択される、請求項 1 に記載の徐放性懸濁組成物。

10

【請求項 1 2】

前記懸濁基剤が、懸濁剤、固結防止剤、湿潤剤、保存剤、緩衝剤、香味料、抗酸化剤、及びキレート剤を含む群から選択される 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を更に含む、請求項 3 に記載の徐放性懸濁組成物。

20

【請求項 1 3】

請求項 1 又は 2 に記載の徐放性懸濁組成物の調製方法であって、

- (i) 有効成分及び 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；
 - (ii) 放出制御ポリマー及び 1 種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解／分散させる工程；
 - (iii) 工程 (i) のコア上に工程 (ii) の被覆組成物を適用する工程；
 - (iv) 懸濁基剤を形成するために、1 種以上のオスモゲント及び薬学的に許容される賦形剤を薬学的に許容される媒体に溶解する工程；並びに
 - (v) 徐放性懸濁組成物を得るために、工程 (iii) の被覆コアを工程 (iv) の懸濁基剤に分散させる工程
- を含む、調製方法。

30

【請求項 1 4】

請求項 1 又は 2 に記載の徐放性懸濁組成物の調製方法であって、

- (A) (i) 有効成分及び 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；
 - (ii) 放出制御ポリマー及び 1 種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解／分散させる工程；
 - (iii) 工程 (i) のコア上に工程 (ii) の被覆組成物を適用する工程；
 - (iv) 懸濁液用の粉末を得るために、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を工程 (iii) の被覆コアと混合する工程
- を含む、懸濁液用の粉末を調製する工程；
- (B) 1 種以上のオスモゲント及び薬学的に許容される賦形剤を薬学的に許容される媒体に溶解することによって懸濁基剤を調製する工程；並びに
 - (C) 徐放性懸濁組成物を得るために、工程 (A) の懸濁液用の粉末を工程 (B) の懸濁基剤で再構成する工程
- を含む、調製方法。

40

【請求項 1 5】

請求項 1 又は 2 に記載の徐放性懸濁組成物の調製方法であって、

- (A) (i) 有効成分及び 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；

50

(i i) 放出制御ポリマー及び1種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解/分散させる工程；

(i i i) 工程 (i) のコア上に工程 (i i) の被覆組成物を適用する工程；

(i v) 懸濁液用の粉末を得るために、1種以上のオスモゲン及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を工程 (i i i) の被覆コアと混合する工程

を含む、懸濁液用の粉末を調製する工程；並びに

(B) 徐放性懸濁組成物を得るために、工程 (A) の懸濁液用の粉末を薬学的に許容される媒体で再構成する工程

を含む、調製方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効成分の徐放性懸濁組成物に関する。前記徐放性懸濁組成物は、多層被覆された有効成分のコア及び懸濁基剤を含み、懸濁基剤が、少なくとも7日間の保管で、徐放性懸濁組成物のインピットの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないような高浸透圧条件をもたらす。本発明は、前記徐放性懸濁組成物の調製方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

徐放性固形組成物は、特に、血漿中濃度の変動を示す有効成分及び短い半減期の有効成分に対して、即放性固形組成物よりも好ましい剤形である。徐放性固形組成物は、錠剤又はカプセル剤の形状にすることができ、有効成分の放出はリザーバー型又はマトリックス型を使用することによって制御される。しかしながら、徐放性固形組成物は、特に特定の患者群（例えば、小児及び老人）には嚥下が困難で、その結果、患者の服薬率が悪いという一定の欠点を抱えている。更に、高用量の有効成分は、この問題を悪化させる大型の組成物をもたらす。また、投与を容易にするために、錠剤等の徐放性固形組成物を小片に分割する傾向も残っており、最終的に不正確な投与及び/又は用量ダンピングをもたらす場合がある。これら全ての観点から、徐放性液体組成物は、徐放性固形組成物に対して最適な代替物を提供する。徐放性液体組成物は投与が容易で、それによって患者の服薬率の向上をもたらす。更に、徐放性液体組成物は、柔軟な投与計画を持つという特有の利点を提供する。

20

30

【0003】

徐放性液体組成物は有利であるが、そのような組成物の製剤化に関して幾分の複雑さが残されている。不規則な放出は治療量以下の作用又は毒性作用をもたらす場合があるので、これらの組成物の重要な要件は、その有効期間を通して、有効成分の所望の徐放性を提供することである。重要な障害として、保管中に懸濁基剤への有効成分の放出を避け、懸濁液が胃に入るときにのみ放出するようにすることが残されている。

【0004】

先行技術には、徐放性液体組成物の調製に対する様々な試みが開示されている。

【0005】

米国特許第6,156,340号は、有効成分で被覆された不活性なコアを含む徐放性懸濁液を開示しており、これは水に対する透過性が向上した2層のポリマーで更に被覆されていた。

40

【0006】

米国特許第7,906,145号は、水性の液相中のマイクロカプセルの徐放性懸濁液を開示しており、各マイクロカプセルは、有効成分のコアと、胃腸液中への有効成分の改良された放出を制御するコアに適用されたフィルム被覆（フィルム形成ポリマー、窒素含有ポリマー、可塑剤及び界面活性剤/滑沢剤を含む）とを含む。

【0007】

国際公開第W02011/107855号は、シール被覆で包まれた不活性ペレット、シール被覆された不活性ペレットを包む有効成分の層、及び有効成分層を包む速度制御が

50

リマーを含む被覆層を含む、すぐに使用できる徐放性の経口懸濁液を開示している。

【0008】

国際公開第WO2011/077451号は、有効成分が充填されたコアと、徐放性ポリマーを含むポリマー懸濁液とを含む徐放性懸濁液を開示しており、前記懸濁液は経口投与後少なくとも約6時間～約30時間の治療効果の持続時間を有する。

【0009】

国際公開第WO2008/122993号は、pH非依存性ポリマーの少なくとも1つの被覆を有する微粒子を含有する有効成分の懸濁液を開示している。

【0010】

国際公開第WO2012/063257号及び米国特許公開第2008/0118570号は、イオン交換樹脂を使用する徐放性懸濁液を開示している。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第6,156,340号公報

【特許文献2】米国特許第7,906,145号公報

【特許文献3】国際公開第WO2011/107855号公報

【特許文献4】国際公開第WO2011/077451号公報

【特許文献5】国際公開第WO2008/122993号公報

【特許文献6】国際公開第WO2012/063257号公報

20

【特許文献7】米国特許公開第2008/0118570号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

先行技術に開示された製剤には、保管中に被覆された単位から媒体中へ有効成分が浸出する可能性がある。更に、イオン交換樹脂系は保管中に著しい浸出がなく所望の徐放性を提供するが、これらの系は樹脂への有効成分の化学結合が必要であり、これは複雑で多くの有効成分には適さない。

【0013】

本分野において、単純な技術に基づき、且つ組成物の有効期間を通して所望の徐放性を提供する、有効成分の徐放性液体組成物を製剤する必要性が残されている。本発明は、このような組成物を提供し、小児だけでなく老人の患者に対して投与回数を減少することによって患者の服薬率を改善する。

30

【0014】

本発明の徐放性懸濁組成物は、比較的単純で、調製が容易で、機能的な再現性がある。徐放性懸濁組成物は、組成物の有効期間を通して所望の徐放性を提供する。本発明の科学者らは、驚くべきことに、懸濁基剤に生じさせた高浸透圧条件が、徐放性の被覆コアから懸濁基剤への有効成分の浸出に影響を及ぼすことを見出した。この高浸透圧条件は浸出の問題を最小限にし、従って、組成物の有効期間を通して実質的に同様のインビトロでの有効成分の徐放性をもたらす。その結果、この一貫したインビトロの放出は、組成物の有効期間を通して変動のない定常的な血漿中濃度を保証する。また、本発明の徐放性懸濁組成物は、異なる放出プロファイルを有する2種以上の有効成分又は2種以上の不適合性の有効成分を、単一の組成物中に組み込むことを可能にする。

40

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、有効成分の徐放性懸濁組成物に関する。前記徐放性懸濁組成物は、多層被覆された有効成分のコア及び懸濁基剤を含み、懸濁基剤が、少なくとも7日間の保管で、徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないような高浸透圧条件をもたらす。本発明は、前記徐放性懸濁組成物の調製方法にも関する。

【0016】

50

本発明の徐放性懸濁組成物は投与が容易で、それによって患者の服薬率の向上をもたらす。更に、前記徐放性懸濁組成物は、患者の年齢及び体重に応じて柔軟でより良い投与を提供する。また、前記徐放性懸濁組成物は、安定で、商業的な生産が容易であって、再現性のある生物学的利用能を提供する。更に、前記徐放性懸濁組成物は、好ましい口当たりをもたらし、それによってさらに患者の服薬率が高まる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】室温で保管した実施例4に従って調製した徐放性懸濁組成物の0日、30日及び66日でのインビトロの溶解放出を示す。この図は、加速条件で1ヶ月間保管した粉末を再構成した後に得られた徐放性懸濁組成物（室温）の0日、36日及び66日でのインビトロの溶解放出も示す。

10

【図2】室温で保管した実施例5に従って調製した徐放性懸濁組成物の0日及び30日でのインビトロの溶解放出を示す。この図は、加速条件で3ヶ月間及び6ヶ月間保管した粉末を再構成した後に得られた徐放性懸濁組成物（室温）の0日及び32日でのインビトロの溶解放出も示す。

【図3】室温で保管した実施例6に従って調製した徐放性懸濁組成物の0日及び30日でのインビトロの溶解放出を示す。この図は、加速条件で1ヶ月間保管した粉末を再構成した後に得られた徐放性懸濁組成物（室温）の0日及び30日でのインビトロの溶解放出も示す。

【発明を実施するための形態】

20

【0018】

本発明の第1の形態は、

(a) (i) 有効成分を含むコア、及び

(ii) 1種以上の放出制御ポリマーを含む、前記コア上の被覆層

を含む多層被覆されたコア、並びに

(b) 懸濁基剤を含む、徐放性懸濁組成物であって、

前記懸濁基剤が、少なくとも7日間の保管で、徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないような高浸透圧条件をもたらす、徐放性懸濁組成物を提供する。

【0019】

30

本発明の第2の形態は、

(a) (i) 有効成分を含むコア、及び

(ii) 1種以上の放出制御ポリマーを含む、前記コア上の被覆層

を含む多層被覆されたコア、並びに

(b) 懸濁基剤を含む、徐放性懸濁組成物であって、

組成物が、浸透圧比が少なくとも約1であることを特徴とし、少なくとも7日間の保管で、徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がない、徐放性懸濁組成物を提供する。

【0020】

上記形態の別の実施形態によれば、懸濁基剤は、約1 osmol/kg（懸濁基剤）以上、特に約2 osmol/kg（懸濁基剤）以上の浸透圧を有する。別の形態において、懸濁基剤はオスモгентを含む。

40

【0021】

上記形態の別の実施形態によれば、徐放性懸濁組成物は、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末の形状である。

【0022】

上記形態の別の実施形態によれば、放出制御ポリマーは、pH依存性ポリマー、pH非依存性ポリマー、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【0023】

上記形態の別の実施形態によれば、コアは、ビーズ、ペレット、顆粒、球状等の形状で

50

ある。

【0024】

上記形態の別の実施形態によれば、有効成分は、不活性粒子上に積層されて、コアを形成する。

【0025】

本発明の第3の形態は、

(i) 有効成分及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；

(ii) 放出制御ポリマー及び1種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解/分散させる工程；

(iii) 工程(i)のコア上に工程(ii)の被覆組成物を適用する工程；

10

(iv) 1種以上のオスモгент及び薬学的に許容される賦形剤を薬学的に許容される媒体に溶解して、懸濁基剤を形成する工程；ならびに

(v) 工程(iii)の被覆コアを工程(iv)の懸濁基剤に分散させて徐放性懸濁組成物を得る工程

を含む徐放性懸濁組成物の調製方法を提供する。

【0026】

本発明の第4の形態は、

(A) (i) 有効成分及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；

(ii) 放出制御ポリマー及び1種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解/分散させる工程；

20

(iii) 工程(i)のコア上に工程(ii)の被覆組成物を適用する工程；

(iv) 1種以上の薬学的に許容される賦形剤を工程(iii)の被覆コアと混合して懸濁液用の粉末を調製する工程

を含む、懸濁液用の粉末を調製する工程；

(B) 1種以上のオスモгент及び薬学的に許容される賦形剤を薬学的に許容される媒体に溶解/分散することによって懸濁基剤を調製する工程；並びに

(C) 工程(A)の懸濁液用の粉末を工程(B)の懸濁基剤で再構成して徐放性懸濁組成物を得る工程

を含む、徐放性懸濁組成物の調製方法を提供する。

30

【0027】

本発明の第5の形態は、

(A) (i) 有効成分及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；

(ii) 放出制御ポリマー及び1種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解/分散させる工程；

(iii) 工程(i)のコア上に工程(ii)の被覆組成物を適用する工程；

(iv) 1種以上のオスモгент及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を工程(iii)の被覆コアと混合して懸濁液用の粉末を得る工程

を含む、懸濁液用の粉末を調製する工程；並びに

40

(B) 工程(A)の懸濁液用の粉末を薬学的に許容される媒体で再構成して徐放性懸濁組成物を得る工程

を含む、徐放性懸濁組成物の調製方法を提供する。

【0028】

本発明の第6の形態は、放出制御ポリマーで多層被覆された有効成分のコアを含み、懸濁基剤が、少なくとも7日間の保管で、徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないような高浸透圧条件をもたらす、徐放性懸濁組成物の調製のための懸濁基剤の使用を提供する。

【0029】

本発明の第7の形態は、放出制御ポリマーで多層被覆された有効成分のコアを含み、組

50

成物が、浸透圧比が少なくとも約1であることを特徴とし、少なくとも7日間の保管で、徐放性懸濁組成物のインピットの溶解放出プロファイルに実質的な変化がない、徐放性懸濁組成物の調製のための懸濁基剤の使用を提供する。

【0030】

上記形態の1つの実施形態によれば、懸濁基剤はオスモゲントを含む。

【0031】

上記形態の別の実施形態によれば、組成物は、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末である。

【0032】

本明細書で使用される用語「徐放」は、長期間にわたる（例えば、4、6、8、12、24時間以上の期間を上回る）有効成分の放出プロファイルを示す。

10

【0033】

本明細書で使用される用語「高浸透圧条件」は、被覆コアから懸濁基剤への有効成分の浸出がないような高い浸透圧をもたらすことを助ける、より高い溶質濃度を有する懸濁基剤を意味する。本発明において、溶質は、オスモゲント（即ち、懸濁基剤に高浸透圧条件をもたらすのに寄与する薬学的に許容される不活性な水溶性化合物）である。

【0034】

本明細書で使用される用語「浸透圧比」は、内相の浸透圧に対する外相の浸透圧の比を意味する。本明細書における外相は、多層被覆された有効成分のコアを含まない懸濁基剤を意味する。本明細書における内相は、被覆された有効成分のコアを意味する。内相（即ち、被覆コア）の浸透圧を直接測定することは難しいので、本明細書における内相の浸透圧は、被覆コアから溶液への有効成分の著しい浸出を防ぐ溶液の浸透圧として表される。被覆コアからの有効成分の浸出は、被覆層全体での浸透圧の差異によって決定され、被覆コアからの任意の著しい浸出がないことは、溶液の浸透圧が被覆コアの浸透圧と等しくなることを言う。本発明の徐放性懸濁組成物の浸透圧比は少なくとも約1である。

20

【0035】

本明細書で使用される用語「浸透圧」は、液相のkg当たりの任意の水溶性化合物のモル数で表される。液相は、懸濁基剤又は溶液であってよい。本発明において、浸透圧は、蒸気圧浸透圧計、コロイド浸透圧計、又は凝固点降下浸透圧計（例えば、オズモマツト030-D又はオズモマツト3000）、特に、凝固点降下浸透圧計を使用するような公知に方法に従って測定されてよい。

30

【0036】

本発明の徐放性懸濁組成物の懸濁基剤の浸透圧は、少なくとも7日間の保管で同等のままである。具体的には、1ヶ月後に測定された懸濁基剤の浸透圧は、徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに測定された懸濁基剤の浸透圧と同等のままである。より具体的には、3ヶ月後又は6ヶ月後に測定された懸濁基剤の浸透圧は、徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに測定された懸濁基剤の浸透圧と同等のままである。同等の懸濁基剤の浸透圧は、被覆コアから懸濁基剤への有効成分の浸出がないことを保証する。

【0037】

本明細書で使用される用語「安定な」とは、化学的安定性を示し、40で相対湿度（R.H.）75%、又は25でR.H.60%で、少なくとも3ヶ月～組成物の販売及び使用のために必要な程度の期間の保管において、全ての関連物質が5%w/w以下で生成する。

40

【0038】

本明細書で使用される用語「不活性粒子」とは、ノンパレイル種子としても公知の糖の球から作製された粒子、結晶セルロース（粒）、二塩基性リン酸カルシウムビーズ、マンニトールビーズ、シリカビーズ、酒石酸ペレット、ワックス系ペレット等を示す。

【0039】

本明細書で使用される用語「約」とは、値の±10%までの変動によって規定される範囲内にある任意の値を示す。

50

【0040】

本明細書で使用される用語「同等」とは、値の $\pm 30\%$ までの変動によって規定される範囲内にある任意の値を示す。

【0041】

本明細書で使用される用語「著しい浸出」とは、有効成分の 20% 超が被覆コアから溶液に浸出することを意味する。

【0042】

少なくとも7日間の保管での本発明の徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルは、徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに得られた初期のインビトロの溶解放出プロファイルと実質的に同様のままである。具体的には、少なくとも1ヶ月間の保管での本発明の徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルは、徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに得られた初期のインビトロの溶解放出プロファイルと実質的に同様のままである。より具体的には、少なくとも3ヶ月間の保管での本発明の徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルは、徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに得られた初期のインビトロの溶解放出プロファイルと実質的に同様のままである。より具体的には、少なくとも6ヶ月間の保管での本発明の徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルは、徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに得られた初期のインビトロの溶解放出プロファイルと実質的に同様のままである。本発明において、幅広い範囲の溶解の方法論を異なる有効成分に対して利用できる。これらの方法論は、異なる溶解装置、媒体の容積、 $1.0 \sim 7.5$ の範囲内の媒体のpH、標準モル濃度の任意の米国薬局方の標準緩衝液、界面活性剤及び/又は酵素の添加を使用することによってインビボの条件を模擬実験するための流体力学的なメカニズムを変動させるために採用することができる。

10

20

【0043】

本発明の徐放性懸濁組成物は、組成物の有効期間を通して、内部及び外部の被験物質の変動が最低限で、定常的且つ予測可能な有効成分の放出を保証する、一貫したインビボの放出を提供する。

【0044】

本明細書で使用される用語「実質的に」とは、平均値の $\pm 15\%$ までの変動によって規定される範囲内にある任意の値を示す。

30

【0045】

本発明の徐放性懸濁組成物は、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末の形状であってよい。懸濁液用の粉末は、被覆された有効成分のコア、又は被覆された有効成分のコアと1種以上のオスモゲントとの混合物、及び薬学的に許容される賦形剤で構成されてよい。この懸濁液用の粉末は、薬学的に許容される媒体又は懸濁基剤で再構成されて徐放性懸濁組成物を形成してよい。

【0046】

本明細書で使用される用語「懸濁基剤」とは、被覆された有効成分のコアを懸濁するため、又は有効成分の懸濁液用の徐放性粉末を再構成するために使用される媒体を示す。懸濁基剤は、薬学的に許容される媒体、1種以上のオスモゲント、及び薬学的に許容される賦形剤を含む。

40

【0047】

本明細書で使用される薬学的に許容される媒体とは、水性の媒体を意味する。

【0048】

本発明の被覆コアの直径は、約 $10 \mu\text{m}$ ～約 $2000 \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $50 \mu\text{m}$ ～約 $1000 \mu\text{m}$ 、より好ましくは約 $150 \mu\text{m}$ ～約 $500 \mu\text{m}$ の範囲である。より微細な被覆コアは、口中でのざらつきを回避するのに役立つ、従ってより好ましい。本発明のコアは、1種以上の薬学的に許容される賦形剤（例えば、結合剤）、及び任意の1種以上のオスモゲントを含んでいてよい。

【0049】

50

本発明の有効成分としては、治療の分類に属する任意の有効成分が挙げられ、抗糖尿病薬、抗生物質、抗菌薬、鎮痛薬、抗アレルギー薬、抗不安薬、抗喘息薬、抗がん薬、抗うつ薬、制吐薬、抗炎症薬、抗パーキンソン病、抗てんかん薬、鎮咳薬、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、利尿薬、抗片頭痛薬、降圧薬、脂質低下薬、抗不整脈薬、血管拡張薬、抗狭心症薬、交感神経作動薬、コリン作用薬 (cholinomemetic)、アドレナリン作用薬、抗ムスカリン薬、神経遮断薬、鎮痙薬、骨格筋弛緩薬、去痰薬、及び注意欠陥多動性障害を治療するための薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の有効成分は、遊離塩基の形態、又は薬学的に許容される塩の形態で存在することができる。有効成分の具体的な例としては、メトホルミン、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース、レパグリニド、ナテグリニド、グリベンクラミド、グリメピリド、グリビジド、グリクラジド、クロルプロパミド、トルブタミド、フェンホルミン、アログリブチン (alogliptin)、シダグリブチン、リナグリブチン、サキサグリブチン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ファルグリタザル (faraglitazar)、エングリタゾン、ダルグリタゾン、イサグリタゾン、ゾルグリタゾン、リラゲルチド、ムラグリタザル、ペリグリタザル、テサグリタザル、カナグリフロジン、ダバグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、ベラパミル、アルブテロール、サルメテロール、アセブトロール、ソタロール、ペニシラミン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、トロバフロキサシン、ガチフロキサシン、セフィキシム、セフジニル、セフプロジル、セファドロキシル、セフロキシム、セフポドキシム、テトラサイクリン、デメクロサイクリン塩酸塩、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム、アジスロマイシン、ロサルタン、イルベサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、ジルチアゼム、一硝酸イソソルビド、ラノラジン、プロパフェノン、ヒドロキシ尿素、ヒドロコドン、デラビルジン、ポリ硫酸ペントサン、アバカビル、アマンタジン、アシクロビル、ガンシクロビル、バラシクロビル、バルガンシクロビル、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ラミブジン、ジダノシン、ジドブジン、ナブメトン、セレコキシブ、メフェナム酸、ナプロキセン、プロボキシフェン、シメチジン、ラニチジン、アルベンダゾール、メベンダゾール、チアベンダゾール (thiobendazole)、プラジナミド、プラジカンテル、クロルプロマジン、スマトリプタン、ブプロピオン、アミノ安息香酸エステル、臭化ピリドスチグミン、塩化カリウム、ナイアシン、トカイニド、クエチアピン、フェキソフェナジン、セルトラリン、クロルフェニラミン、リファンピン、メテナミン、ネファゾドン、モダフィニル、メタキサロン、モルヒネ、セベラマー、炭酸リチウム、フレカイニド酢酸塩、シメチコン、メチルドパ、クロロチアジド (chlorothiazide)、メチロシン、プロカインアミド、エンタカポン、メトプロロール、プロプラノロール (propranolol) 塩酸塩、クロルゾキサゾン、トルメチン、トラマドール、ペプリジル、フェニトイン、ガバペンチン、フルコナゾール、テルピナフィン、アトルバスタチン、ドキシピン、リファブチン、メサラミン、エチドロネート、ニトロフラントイン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、テオフィリン、ニザチジン、メトカルバモール、ミコフェノール酸モフェチル、トルカポン、チクロピジン、カペシタピン、オルリスタット、コレセベラム (colsevelam)、メベリジン、ヒドロキシクロロキン、グアイフェネシン、グアンファシン、アミオダロン、キニジン、アトモキセチン、フェルバメート、ブソイドエフェドリン、カリソプロドール、ベンラファキシン、エトドラク、コンドロイチン、ランソプラゾール、パントプラゾール、エソメプラゾール、デクスランソプラゾール、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート、オキシベートナトリウム、又はイソトレチノインを含む群が挙げられるが、これらに限定されない。任意の有効成分の用量は、本発明の徐放性懸濁組成物で使用される個々の有効成分に依存する。さらに、本発明の徐放性懸濁組成物は、迅速な用量滴定 (即ち、所望の治療効果が達成されるまで、推奨される用量範囲及び回数に基づいて、有効成分の用量を調整する) を可能にする。具体的には、本発明で使用される有効成分は、高用量の有効成分である。

【0050】

10

20

30

40

50

本発明の徐放性懸濁組成物は、更に、即放性の有効成分の構成成分を含有して、二相性又はパルス型の放出を有してよい。即放性の構成成分は、粉末、ペレット、ビーズ、球状又は顆粒状の形状で存在してよい。あるいは、即放性の構成成分は、被覆コア上に即放性の被覆の形状で存在してよい。即放性の構成成分は、即時の治療効果と、それに続く長期間にわたって延長された治療効果をもたらすのに役立ち得る。ポリマーの種類及び被覆の重量増加割合に応じて、2相の間のずれを調節して、所望の放出プロファイルを得るために調整できる。

【0051】

本発明の徐放性懸濁組成物は、異なる種類の放出プロファイルを有する2種以上の異なる有効成分を含んでいてよい。有効成分の1つが徐放性を提供し、一方、別の有効成分が、即放性又は徐放性を提供してよい。

10

【0052】

本発明の徐放性懸濁組成物は、単一の組成物中に存在する2種以上の不適合性の有効成分を更に含んでいてよい。有効成分の1つが被覆コアの形状で存在して、徐放性を提供し、別の不適合性の有効成分が粉末、ペレット、ビーズ、球状、顆粒状の形状で存在して、即放性又は徐放性を提供してよい。

【0053】

本発明の徐放性懸濁組成物は、均質であり、過剰投与又は過小投与のいずれの危険性もなく、毎回の使用において所望の用量の有効成分を送達する。

【0054】

本発明の徐放性懸濁組成物は、約2～約10の範囲のpHを有する。

20

【0055】

徐放性の被覆を形成するために使用される放出制御ポリマーは、pH依存性ポリマー若しくはpH非依存性ポリマー、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【0056】

適切なpH依存性ポリマーの例は、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー（例えば、オイドラギット（登録商標）L100及びオイドラギット（登録商標）S100）、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー（例えば、オイドラギット（登録商標）L100-55及びオイドラギット（登録商標）L30D-55）、メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとのコポリマー（例えば、オイドラギット（登録商標）E100、オイドラギット（登録商標）EPO）、アクリル酸メチルとメタクリル酸とアクリル酸オクチルとのコポリマー、スチレンとアクリル酸とのコポリマー、アクリル酸ブチルとスチレンとアクリル酸とのコポリマー、並びにアクリル酸エチル-メタクリル酸コポリマー等のアクリルコポリマー；セルロースアセテートフタレート；セルロースアセテートスクシネート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート等のヒドロキシアルキルセルロースアセテートスクシネート；ビニルアセテートフタレート；ビニルアセテートスクシネート；セルロースアセテートトリメリテート；ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルブチラートフタレート、並びにポリビニルアセトアセタールフタレートのようなポリビニル誘導体；ゼイン；シェラック；又はこれらの混合物を含む群から選択される。

30

40

【0057】

適切なpH非依存性ポリマーの例は、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロース等のセルロースポリマー；メタクリル酸コポリマー等のアクリルコポリマー（例えば、オイドラギット（登録商標）RS、オイドラギット（登録商標）RL、オイドラギット（登録商標）NE30D）；セルロースアセテート；ポリエチレン誘導体（例えば、ポリエチレングリコール及びポリエチレンオキシド）；ポリビニルアルコール；ポリビニルアセテート；ガム

50

(例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、トラガカント、カラギーナン、アルギン酸、アカシアゴム、アラビアゴム、ジェランガム、及びキサンタンガム)；トリグリセリド；ワックス(例えば、コンプリトール(登録商標)、ルブリタブ(登録商標)、及びゲルシア(登録商標))；脂質；脂肪酸若しくはそれらの塩/誘導体；ポリビニルアセテートとポリビニルピロリドンとの混合物(例えば、コリドン(登録商標)SR)；又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【0058】

本明細書で使用される用語「オスモゲント」(osmogent)とは、水及び/又は水性の体液を吸収できる全ての薬学的に許容される不活性な水溶性化合物を示す。適切なオスモゲント又は薬学的に許容される不活性な水溶性化合物の例は、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、アラビノース、リボース、キシロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトース、デキストロース、及びラフィノース等の炭水化物；塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素リチウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、及び三塩基性リン酸ナトリウム等の無機酸の水溶性塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、コハク酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、及びアスコルビン酸ナトリウム等の有機酸の水溶性塩；グリシン、ロイシン、アラニン、メチオニン等の水溶性アミノ酸；尿素若しくはその誘導体；プロピレングリコール；グリセリン；ポリエチレンオキシド；キサンタンガム；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；又はこれらの混合物を含む群から選択される。特に、本発明で使用されるオスモゲントは、キシリトール、マンニトール、グルコース、ラクトース、スクロース、及び塩化ナトリウムである。本明細書で使用される用語「薬学的に許容される賦形剤」とは、医薬組成物で通常使用される賦形剤を示す。薬学的に許容される賦形剤は、流動促進剤、甘味料、懸濁剤、固結防止剤、湿潤剤、保存剤、緩衝剤、香味料、抗酸化剤若しくはキレート剤、又はこれらの組み合わせを含んでよい。

10

20

【0059】

適切な流動促進剤は、シリカ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、コーンスターチ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム若しくは水素化植物油、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

30

【0060】

適切な甘味料は、サッカリン若しくはその塩(例えば、ナトリウム、カリウム、若しくはカルシウム)、シクラメート若しくはその塩、アルパルテム、アリタム、アセスルファミン若しくはその塩、ステビオシド、グリチルリシン若しくはその誘導体、スクラロース、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【0061】

適切な懸濁剤は、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを共処理した噴霧乾燥形態、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びその塩/誘導体、並びに結晶セルロース等のセルロース誘導体；カルボメル；ローカストビーンガム、キサンタンガム、トラガカントガム、アラビノガラクトタンガム、寒天ガム、ジェランガム、グアーガム、アプリコットガム、カラヤガム、ステルキュリアガム、アカシアガム、アラビアゴム、及びカラギーナン等のガム；ペクチン；デキストラン；ゼラチン；ポリエチレングリコール；ポリビニルアセテート、ポリビニルアルコール、及びポリビニルピロリドン等のポリビニル化合物；キシリトール及びマンニトール等の糖アルコール；コロイド状シリカ；又はこれらの混合物を含む群から選択される。結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを共処理した噴霧乾燥形態は、商品名アビセル(登録商標)RC-501、アビセル(登録商標)RC-581、アビセル(登録商標)RC-591、及びアビセル(登録商標)CL-611として市販されている。

40

50

【 0 0 6 2 】

適切な固結防止剤は、コロイド状二酸化ケイ素、三塩基性リン酸カルシウム、粉末状セルロース、トリケイ酸マグネシウム若しくはデンブun、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【 0 0 6 3 】

適切な湿潤剤は、アニオン性、カチオン性、ノニオン性若しくは双性イオン性の界面活性剤、又はこれらの組み合わせを含む群から選択される。適切な湿潤剤の例は、ラウリル硫酸ナトリウム；セトリミド；ポリエチレングリコール；ポロクサマー等のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；モノラウリン酸デカグリセリル及びモノミリスチン酸デカグリセリル等のポリグリセリン脂肪酸エステル；モノステアリン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル；モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；モノステアリン酸ポリオキシエチレン等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油；又はこれらの混合物である。

10

【 0 0 6 4 】

適切な保存剤は、メチルパラベン及びプロピルパラベン等のパラベン；安息香酸ナトリウム；又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【 0 0 6 5 】

適切な緩衝剤は、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸カリウム若しくは酢酸緩衝液、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

20

【 0 0 6 6 】

適切な香味料は、ペパーミント、グレープフルーツ、オレンジ、ライム、レモン、マンダリン、パイナップル、ストロベリー、ラズベリー、マンゴー、パッションフルーツ、キウイ、リンゴ、ナシ、モモ、アプリコット、サクランボ、ブドウ、バナナ、クランベリー、ブルーベリー、ブラックカラント、レッドカラント、グーズベリー、リンゴンベリー、クミン、タイム、バジル、カミーユ (c a m i l l e)、バレリアン、フェネル、パセリ、カモミール、タラゴン、ラベンダー、ディル、ベルガモット、サルビア、アロエベラバルサム、スペアミント、ユーカリ、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

30

【 0 0 6 7 】

適切な抗酸化剤は、ブチル化ヒドロキソトルエン (B H T)、ブチル化ヒドロキシアニソール (B H A)、メタ二亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、没食子酸プロピル、チオ尿素、トコフェロール、 β -カロテン、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【 0 0 6 8 】

適切なキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸若しくはそれらの誘導体/塩 (例えば、エデト酸二ナトリウム)；ジヒドロキシエチルグリシン；グルカミン；酸 (例えば、クエン酸、酒石酸、グルコン酸、及びリン酸)；又はこれらの混合物を含む群から選択される。

40

【 0 0 6 9 】

適切な結合剤は、ポリビニルピロリドン、デンブun、アルファ化デンブun、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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、ガム、アクリレートポリマー、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【 0 0 7 0 】

有効成分を含む本発明のコアは、本分野で公知の任意の方法 (例えば、押出-球状化、湿式造粒、乾式造粒、ホットメルト押出造粒、噴霧乾燥及び噴霧凝固)によって調製できる。あるいは、有効成分を不活性粒子上に積層してコアを形成できる。

【 0 0 7 1 】

更に、有効成分粒子は、放出制御ポリマーで直接被覆して、微粒子又はマイクロカプセ

50

ルを形成できる。微粒子又はマイクロカプセルは、均質化、溶媒蒸発、コアセルベーション相分離、噴霧乾燥、噴霧凝固、ポリマー沈殿又は超臨界流体抽出の方法によって調製できる。

【0072】

本発明の徐放性懸濁組成物は、機能性被覆層の前及び／又は後に適用され得る1種以上のシール被覆層を更に含んでよい。シール被覆層は、1種以上のフィルム形成ポリマー及び被覆添加剤で構成されてよい。

【0073】

フィルム形成ポリマーの例としては、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート；ポリエチレングリコール等のワックス；オイドラギット（登録商標）等のメタクリル酸ポリマーが挙げられる。あるいは、オパドライ（登録商標）等の様々な商品名で市販されているフィルム形成ポリマーを含む市販の被覆組成物を使用してもよい。

10

【0074】

本発明で使用される被覆添加剤は、可塑剤、乳白剤、粘着防止剤、着色剤、又はこれらの組み合わせを含む群から選択される。

【0075】

適切な可塑剤は、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、アセチル化トリアセチン、クエン酸トリブチル、三酪酸グリセリル、ジアセチル化モノグリセリド、ナタネ油、オリーブ油、ゴマ油、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、グリセリン、ソルビトール、シュウ酸ジエチル、フタル酸ジエチル、リンゴ酸ジエチル、フマル酸ジエチル、コハク酸ジブチル、マロン酸ジエチル、フタル酸ジオクチル、又はこれらの組み合わせを含む群から選択される。

20

【0076】

適切な乳白剤は、二酸化チタン、二酸化マンガン、酸化鉄、二酸化ケイ素、又はこれらの組み合わせを含む群から選択される。

【0077】

適切な粘着防止剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、モノステアリン酸グリセリル、又はこれらの組み合わせを含む群から選択される。

30

【0078】

適切な着色剤は、FD&C（連邦食品・医薬品・化粧品法）で承認された着色剤；天然着色剤；天然ジュース濃縮物；酸化鉄、二酸化チタン、及び酸化亜鉛等の顔料；又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0079】

被覆は、本分野で公知の任意の従来技術（例えば、従来コーティングパンでの噴霧被覆、流動床処理装置、浸漬被覆、圧縮被覆）を用いて、被覆組成物を溶液／懸濁液／混合物として適用することによって行われてよい。被覆された積層の割合は必要な徐放性に応じて変えなければならない。

40

【0080】

顆粒化するため、又は被覆用の溶液若しくは分散液を形成するために使用される適切な溶媒は、水、エタノール、塩化メチレン、イソプロピルアルコール、アセトン、メタノール、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0081】

本発明の徐放性懸濁組成物は、適切な包装（例えば、ボトル）に包装してよい。懸濁液用の粉末は、適切な包装（例えば、ボトル又は小袋）に包装してよい。更に、小袋は、単位用量又は複数回用量の小袋として充填され得る。本発明は、2つの成分を含む共包装又

50

はキットを更に含み、1つの包装又は1つの成分が懸濁液用の粉末を含み、別の包装又は別の成分が懸濁基剤又は薬学的に許容される媒体を含む。

【0082】

本発明を以下の実施例によって更に説明するが、これらは説明のみを目的としており、いかなる方法においても本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0083】

実施例 1

【表 1】

| 成分 | 含量 (mg/mL) |
|------------------------------------------------|------------------|
| コア | |
| メトホルミン塩酸塩 | 100.00 |
| 結晶セルロース (粒) | 90.00 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 5.00 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 61.42 |
| セバシン酸ジブチル | 6.82 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 263.24 mg |
| キシリトール | 450.00 |
| キサントガム | 1.500 |
| 結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム (アビセル (登録商標) CL611) | 20.00 |
| ストロベリーフレーバー | 1.50 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量~1 mL |

10

20

30

【0084】

手順：

1. メトホルミン塩酸塩及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを精製水に溶解した。
2. 結晶セルロース (粒) を工程 1 の溶液で被覆した。
3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させた。
4. 工程 2 のビーズを工程 3 の被覆分散液で被覆した。
5. キシリトール、キサントガム、結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム及びストロベリーフレーバーを工程 4 の被覆ビーズと混合した。
6. 工程 5 の混合物を必要量の精製水に分散させて徐放性懸濁組成物を得た。

40

【0085】

インビトロの検討

実施例 1 によって調製した徐放性懸濁組成物からのメトホルミンのインビトロの放出を、1000 mL のリン酸緩衝液 (pH 6.8) 中、37 で、米国薬局方タイプ II 装置 (100 rpm) を使用して、メトホルミンの溶解によって測定した。放出の検討結果を第 1 表に示す。

【0086】

50

【表 2】

第 1 表：米国薬局方タイプ I I 装置（媒体：リン酸緩衝液、pH 6. 8、1 0 0 0 mL、及び 1 0 0 r p m）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（％）

| 日数 | 0 | 1 5 | 3 0 |
|--------|-------------|-----|-----|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 | | |
| 2 | 9 | 9 | 1 0 |
| 3 | 3 4 | 3 5 | 3 7 |
| 4 | 5 6 | 5 7 | 5 7 |
| 5 | 6 9 | 6 9 | 6 8 |
| 6 | 7 6 | 7 6 | 7 5 |
| 8 | 8 5 | 8 5 | 8 4 |
| 1 0 | 9 0 | 9 2 | 8 9 |
| 1 2 | 9 3 | 9 4 | 9 2 |

10

【 0 0 8 7 】

20

上記のデータから、実施例 1 に従って調製した徐放性懸濁組成物が、30 日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである。

【 0 0 8 8 】

実施例 2

【表 3】

| 成分 | 含量 (mg/mL) |
|------------------------------------------------|-----------------|
| コア | |
| メトホルミン塩酸塩 | 1 0 0 . 0 0 |
| 結晶セルロース（粒） | 9 0 . 0 0 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 5 . 0 0 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 6 1 . 4 2 |
| セバシン酸ジブチル | 6 . 8 2 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 2 6 3 . 2 4 m g |
| キシリトール | 4 5 0 . 0 0 |
| キサントガム | 1 . 5 0 |
| 結晶セルロースーカルボキシメチルセルロースナトリウム（アビセル（登録商標）CL 6 1 1） | 2 0 . 0 0 |
| ストロベリーフレーバー | 1 . 5 0 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量～1 mL |

30

40

【 0 0 8 9 】

手順：

50

1. メトホルミン塩酸塩及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを精製水に溶解した。
2. 結晶セルロース（粒）を工程1の溶液で被覆した。
3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させた。
4. 工程2のビーズを工程3の被覆分散液で被覆した。
5. キシリトール、キサンタンガム、結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム及びストロベリーフレーバーを工程4の被覆ビーズと混合して懸濁液用の粉末を得た。
6. 工程5による懸濁液用の粉末を、必要な時に、必要量の精製水で再構成し、徐放性懸濁組成物を得る。

【0090】

実施例3

【表4】

| 成分 | 含量 (mg/5mL) |
|---------------------------------------------|-------------------|
| コア | |
| メトホルミン塩酸塩 | 500.00 |
| 結晶セルロース（粒） | 375.00 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 25.00 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 340.20 |
| セバシン酸ジブチル | 37.80 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 1278.00 mg |
| キシリトール | 2250.00 |
| キサンタンガム | 7.50 |
| 結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム（アビセル（登録商標）RC591） | 100.00 |
| ストロベリーフレーバー | 7.50 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量～5 mL |

【0091】

手順：

1. メトホルミン塩酸塩、結晶セルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースをふるいにかけて、混合して配合物を得た。
2. 工程1の配合物を精製水と混合して湿塊を得た。
3. 工程2の湿塊を、押出機を通じて押出した。
4. スフェロナイザーを通じて工程3の押出物を球形化し、ビーズを得た。
5. 工程4のビーズを乾燥した。
6. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させた。
7. 工程5の乾燥ビーズを工程6の被覆分散液で被覆して懸濁液用の粉末を得た。
8. キシリトール、キサンタンガム、結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム及びストロベリーフレーバーを精製水に分散して媒体を得た。

9. 工程7の懸濁液用の粉末を、必要な時に、工程8の媒体で再構成して徐放性懸濁組成物を得る。

【0092】

実施例4

【表5】

| 成分 | 含量 (mg/mL) |
|-------------------------------------------------|------------------|
| コア | |
| メトホルミン塩酸塩 | 80.00 |
| 結晶セルロース (粒) | 56.00 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 4.00 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 45.00 |
| セバシン酸ジブチル | 1.50 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 186.50 mg |
| メトホルミン塩酸塩 | 20.00 |
| キシリトール | 450.00 |
| 結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム (アピセル (登録商標) CL-611) | 20.00 |
| キサントガム | 1.50 |
| ストロベリーフレーバー | 2.00 |
| スクラロース | 0.50 |
| 安息香酸ナトリウム | 3.00 |
| コロイド状二酸化ケイ素 | 3.50 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量~1 mL |

10

20

30

40

50

【0093】

手順:

1. メトホルミン塩酸塩及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを精製水に溶解した。
2. 結晶セルロース (粒) を工程1の溶液で被覆した。
3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させた。
4. 工程2のビーズを工程3の被覆分散液で被覆した。
5. メトホルミン塩酸塩、キシリトール、結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサントガム、ストロベリーフレーバー、スクラロース、安息香酸ナトリウム及びコロイド状二酸化ケイ素を混合した。
6. 工程4の被覆ビーズを工程5の混合物と混合して懸濁液用の粉末を得た。
7. 工程6の懸濁液用の粉末を、必要な時に、必要量の精製水で再構成して徐放性懸濁組成物を形成する。

【0094】

インビトロの検討

実施例4に従って調製した徐放性懸濁組成物を室温で66日間保管した。この徐放性懸濁液を、0日、30日、66日に、1000 mLのリン酸緩衝液 (pH 6.8) 中、37

で、米国薬局方タイプII装置（100rpm）を使用して、インビトロの溶解について分析した。放出の検討結果を第2表に示す。

【0095】

【表6】

第2表：米国薬局方タイプII装置（媒体：リン酸緩衝液、pH6.8、1000mL、及び100rpm）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（%）

| 日数 | 0 | 30 | 66 |
|--------|-------------|------|-------|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 | | |
| 0.5 | 27.0 | 25.6 | 26.3 |
| 1 | 30.9 | 31.5 | 31.6 |
| 2 | 56.9 | 58.3 | 50.9 |
| 3 | 74.9 | 72.8 | 70.6 |
| 4 | 85.6 | 81.7 | 81.6 |
| 5 | 89.1 | 87.7 | 87.4 |
| 6 | 94.9 | 90.3 | 92.3 |
| 8 | 97.7 | 93.5 | — |
| 10 | 99.4 | 95.3 | — |
| 12 | 103.4 | 99.4 | 100.0 |

10

20

【0096】

上記のデータから、実施例4に従って調製した徐放性懸濁組成物が、66日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである。

【0097】

実施例4で調製した懸濁液用の粉末（工程6まで）を加速条件（即ち、40 / 75% R.H.）で1ヶ月間保管した。1ヶ月後、懸濁液用の粉末を必要量の精製水で再構成して、この徐放性懸濁組成物を66日間室温で保管した。インビトロの溶解を、0日、36日、66日に、1000mLのリン酸緩衝液（pH6.8）中、37℃で、米国薬局方タイプII装置（100rpm）を使用して測定した。放出の検討結果を第3表に示す。

30

【0098】

【表 7】

第 3 表：米国薬局方タイプ I I 装置（媒体：リン酸緩衝液、pH 6.8、1000 mL、及び 100 rpm）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（%）

| 再構成後の日数 | 0 | 36 | 66 |
|---------|-------------|-------|-------|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 | | |
| 0.5 | 28.8 | 26.2 | 27.0 |
| 1 | 32.4 | 33 | 32.0 |
| 2 | 57.6 | 50.5 | 53.0 |
| 3 | 74.8 | 70.3 | 67.0 |
| 4 | 83.1 | 80.7 | 83.0 |
| 5 | 89.2 | 85.9 | 87.0 |
| 6 | 91.3 | 91.2 | 92.0 |
| 8 | 95.2 | — | 95.0 |
| 10 | 96.6 | — | 97.0 |
| 12 | 98.6 | 101.3 | 100.0 |

10

20

【0099】

上記のデータから、加速条件で1ヶ月間保管し、再構成して、室温で66日間保管した、実施例4に従って調製した徐放性粉末が、66日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである。結果を図1に示す。

【0100】

実施例 5

【表 8】

| 成分 | 含量 (mg/mL) |
|-------------------------------------------------|------------------|
| コア | |
| メトホルミン塩酸塩 | 80.00 |
| 結晶セルロース (粒) | 56.00 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 4.00 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 50.40 |
| セバシン酸ジブチル | 5.60 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 196.00 mg |
| メトホルミン塩酸塩 | 20.00 |
| キシリトール | 450.00 |
| 結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム (アビセル (登録商標) CL-611) | 20.00 |
| キサントガム | 1.50 |
| ストロベリーフレーバー | 2.00 |
| スクラロース | 0.50 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量~1 mL |

10

20

【0101】

手順：

1. メトホルミン塩酸塩及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを精製水に溶解した。
2. 結晶セルロース (粒) を工程 1 の溶液で被覆した。
3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させた。
4. 工程 2 のビーズを工程 3 の被覆分散液で被覆した。
5. メトホルミン塩酸塩、キシリトール、結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサントガム、ストロベリーフレーバー及びスクラロースを混合した。
6. 工程 4 の被覆ビーズを工程 5 の混合物と混合して懸濁液用の粉末を形成した。
7. 工程 6 の懸濁液用の粉末を、必要な時に、必要量の精製水で再構成して徐放性懸濁組成物を形成する。

30

40

【0102】

インビトロの検討

実施例 5 によって調製した徐放性懸濁組成物を室温で 30 日間保管した。1000 mL のリン酸緩衝液 (pH 6.8) 中、37 で、米国薬局方タイプ II 装置 (100 rpm) を使用して、インビトロの溶解を 0 日及び 30 日に測定した。放出の検討結果を第 4 表に示す。

【0103】

【表 9】

第4表：米国薬局方タイプ I I 装置（媒体：リン酸緩衝液、pH 6.8、1000 mL、及び100 rpm）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（%）

| 日数 | 0 | 30 |
|--------|-------------|-----|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 | |
| 0.5 | 22 | 24 |
| 1 | 31 | 34 |
| 2 | 58 | 61 |
| 4 | 83 | 89 |
| 5 | 86 | 93 |
| 6 | 91 | 96 |
| 8 | 95 | 101 |
| 10 | 97 | 102 |
| 12 | 99 | 103 |

10

20

【0104】

上記のデータから、実施例5に従って調製した徐放性懸濁組成物が、30日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである。

【0105】

実施例5によって調製した懸濁液用の粉末（工程6まで）を加速条件（即ち、40 / 75% R.H.）で3ヶ月間保管した。3ヶ月後、懸濁液用の粉末を必要量の精製水で再構成して、この徐放性懸濁組成物を32日間室温で保管した。1000 mLのリン酸緩衝液（pH 6.8）中、37 で、米国薬局方タイプ I I 装置（100 rpm）を使用して、インビトロの溶解を0日及び32日に測定した。放出の検討結果を第5表に示す。

30

【0106】

30

【表 10】

第5表：米国薬局方タイプ I I 装置（媒体：リン酸緩衝液、pH 6.8、1000 mL、及び100 rpm）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（%）

| 再構成後の日数 | 0 | 32 |
|---------|-------------|-----|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 | |
| 0.5 | 22 | 26 |
| 1 | 33 | 37 |
| 2 | 60 | 66 |
| 4 | 85 | 90 |
| 5 | 89 | 94 |
| 6 | 92 | 97 |
| 8 | 96 | 101 |
| 10 | 98 | 103 |
| 12 | 101 | 103 |

40

50

【0107】

実施例5によって調製した懸濁液用の粉末（工程6まで）を加速条件（即ち、40 / 75% R.H.）で6ヶ月間保管した。6ヶ月後、懸濁液用の粉末を必要量の精製水で再構成して、この徐放性懸濁組成物を32日間室温で保管した。1000mLのリン酸緩衝液（pH6.8）中、37 で、米国薬局方タイプII装置（100rpm）を使用して、インビトロの溶解を0日及び32日に測定した。放出の検討結果を第6表に示す。

【0108】

【表11】

第6表：米国薬局方タイプII装置（媒体：リン酸緩衝液、pH6.8、1000mL、及び100rpm）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（%）

10

| 再構成後の日数 | 0 | 32 |
|---------|-------------|-----|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 | |
| 0.5 | 24 | 25 |
| 1 | 35 | 34 |
| 2 | 63 | 60 |
| 4 | 87 | 86 |
| 5 | 91 | 91 |
| 6 | 94 | 94 |
| 8 | 97 | 98 |
| 10 | 99 | 101 |
| 12 | 99 | 101 |

20

【0109】

上記のデータから、加速条件で3ヶ月間又は6ヶ月間保管し、再構成して、室温で32日間保管した、実施例5に従って調製した徐放性粉末が、32日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである。結果を図2に示す。

30

【0110】

実施例6

【表 1 2】

| 成分 | 含量 (mg/mL) |
|-------------------------------------------------|------------|
| コア | |
| メトホルミン塩酸塩 | 80.00 |
| 結晶セルロース (粒) | 56.00 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 4.00 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 61.48 |
| セバシン酸ジブチル | 1.52 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | |
| メトホルミン塩酸塩 | 20.00 |
| キシリトール | 450.00 |
| 結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム (アビセル (登録商標) CL-611) | 20.00 |
| キサントガム | 1.50 |
| ストロベリーフレーバー | 2.00 |
| スクラロース | 0.50 |
| コロイド状二酸化ケイ素 | 3.50 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量~1mL |

10

20

【0111】

手順：

1. メトホルミン塩酸塩及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを精製水に溶解した。
2. 結晶セルロース (粒) を工程 1 の溶液で被覆した。
3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させた。
4. 工程 2 のビーズを工程 3 の被覆分散液で被覆した。
5. メトホルミン塩酸塩、キシリトール、結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサントガム、ストロベリーフレーバー、スクラロース及びコロイド状二酸化ケイ素を混合した。
6. 工程 4 の被覆ビーズを工程 5 の混合物と混合して懸濁液用の粉末を形成した。
7. 工程 6 の懸濁液用の粉末を、必要な時に、必要量の精製水で再構成して徐放性懸濁組成物を形成する。

30

40

【0112】

インビトロの検討

実施例 6 によって調製した徐放性懸濁組成物を室温で 30 日間保管した。1000 mL のリン酸緩衝液 (pH 6.8) 中、37 で、米国薬局方タイプ II 装置 (100 rpm) を使用して、インビトロの溶解を 0 日及び 30 日に測定した。放出の検討結果を第 7 表に示す。

【0113】

【表 13】

第7表：米国薬局方タイプII装置（媒体：リン酸緩衝液、pH6.8、1000mL、及び100rpm）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（%）

| 日数 | 0 | 30 |
|--------|-------------|-----|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 | |
| 0.5 | 20 | 22 |
| 1 | 27 | 28 |
| 2 | 59 | 64 |
| 3 | 77 | 80 |
| 4 | 84 | 89 |
| 5 | 88 | 93 |
| 6 | 92 | 95 |
| 8 | 95 | 99 |
| 10 | 97 | 101 |
| 12 | 98 | 103 |

10

20

【0114】

上記のインビトロの放出データから、実施例6に従って調製した徐放性懸濁組成物が、30日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである。

【0115】

実施例6によって調製した懸濁液用の粉末（工程6まで）を加速条件（即ち、40 / 75% R.H.）で1ヶ月間保管した。1ヶ月後、懸濁液用の粉末を必要量の精製水で再構成して、この徐放性懸濁組成物を30日間室温で保管した。1000mLのリン酸緩衝液（pH6.8）中、37 で、米国薬局方タイプII装置（100rpm）を使用して、インビトロの溶解を0日及び30日に測定した。放出の検討結果を第8表に示す。

30

【0116】

【表 1 4】

第 8 表：米国薬局方タイプ I I 装置（媒体：リン酸緩衝液、pH 6. 8、1 0 0 0 mL、及び 1 0 0 r p m）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（％）

| 再構成後の日数 | 0 | 3 0 |
|---------|-------------|-----|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 | |
| 0. 5 | 2 0 | 1 9 |
| 1 | 2 6 | 2 6 |
| 2 | 5 7 | 5 7 |
| 3 | 7 4 | 7 4 |
| 4 | 8 2 | 8 0 |
| 5 | 8 6 | 8 5 |
| 6 | 9 0 | 8 8 |
| 8 | 9 2 | 9 1 |
| 1 0 | 9 4 | 9 3 |
| 1 2 | 9 6 | 9 4 |

10

20

【 0 1 1 7】

上記のデータから、加速条件で 1 ヶ月間保管し、再構成して、室温で 3 0 日間保管した、実施例 6 に従って調製した徐放性粉末が、3 0 日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである。結果を図 3 に示す。

【 0 1 1 8】

徐放性懸濁液の浸透圧測定

実施例 6 に従って調製したメトホルミンの徐放性粉末（工程 6 まで）を必要量の精製水で再構成した。この懸濁液を少なくとも 2 0 分間手で振とうした。次いで、この懸濁液をろ過して、精製水で希釈して、オズモマツト 0 3 0 - D を使用して浸透圧を測定した。

30

【 0 1 1 9】

懸濁基剤の浸透圧が、0 日で 4 . 1 1 2 o s m o l / k g （懸濁基剤）であることが分かった。

【 0 1 2 0】

懸濁基剤の浸透圧が、7 日で 4 . 3 2 8 o s m o l / k g （懸濁基剤）であることが分かった。

【 0 1 2 1】

上記のデータから、実施例 6 による徐放性懸濁組成物の懸濁基剤の浸透圧が、7 日間同等のままであることが明らかである。

【 0 1 2 2】

外相の浸透圧測定

メトホルミン塩酸塩、キシリトール、結晶セルロース - カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサントガム、ストロベリーフレーバー、スクラロース、及びコロイド状二酸化ケイ素を、実施例 6 の工程 5 のように混合した。この混合物を必要量の精製水で再構成した。次いで、この懸濁液をろ過して、精製水で希釈して、オズモマツト 0 3 0 - D を使用して浸透圧を測定した。

40

【 0 1 2 3】

懸濁基剤（即ち、外相）の浸透圧が 4 . 2 0 4 o s m o l / k g （懸濁基剤）であることが分かった。

【 0 1 2 4】

50

内相の浸透圧測定

各種濃度のオスモгент（塩化ナトリウム）を有する各種の溶液を、実施例 6 A ~ 6 F により調製した。これらの溶液の浸透圧をオズモマツト 0 3 0 - D を使用して測定した。

【 0 1 2 5 】

【 表 1 5 】

| 成分 | 実施例 6 A | 実施例 6 B | 実施例 6 C | 実施例 6 D | 実施例 6 E | 実施例 6 F |
|----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 塩化ナトリウム (mg) | 30.00 | 60.00 | 120.00 | 180.00 | 240.00 | 300.00 |
| 精製水 | 適量~1mL | 適量~1mL | 適量~1mL | 適量~7.5mL | 適量~1mL | 適量~1mL |
| 浸透圧 (osmol/Kg) | 0.910 | 1.787 | 3.574* | 5.361* | 7.148* | 8.935* |

*希釈溶液の値を使用して推定

10

【 0 1 2 6 】

工程 4 の被覆ビーズを実施例 6 A ~ 6 F による異なる溶液に分散させた。これらの溶液を室温で 7 日間保管した。7 日後、各溶液を、メトホルミン含量について H P L C で分析した。結果を以下の第 9 表に示す。

【 0 1 2 7 】

【 表 1 6 】

20

第 9 表：メトホルミン浸出に対する浸透圧の効果

| 実施例 | 溶液の浸透圧 (osmol/Kg) | メトホルミン含量 (%) |
|-----|-------------------|--------------|
| 6 A | 0.910 | 67.3 |
| 6 B | 1.787 | 30.3 |
| 6 C | 3.574* | 2.9 |
| 6 D | 5.361* | 1.8 |
| 6 E | 7.148* | 1.7 |
| 6 F | 8.935* | 1.0 |

*希釈溶液の値を使用して推定

30

【 0 1 2 8 】

上記のデータから、被覆ビーズから溶液へのメトホルミンの浸出が、実施例 6 A ~ 6 F から、溶液の浸透圧の上昇につれて減少したことが明らかである。浸出は実施例 6 C から著しく減少することがわかる。実施例 6 の浸透圧（即ち、3.574）を内相の浸透圧としてみなす。

【 0 1 2 9 】

浸透圧比 1.176

【 0 1 3 0 】

用量均一性のデータ

実施例 6 に示された処方に従って、100 mL に相当する徐放性懸濁液を調製した。この懸濁液を少なくとも 20 分間手動で振とうし、次いで、7.5 mL の 10 個の試料を目盛り付の注射器で取り出した。各試料のメトホルミン含量を H P L C 法で測定した（インターシル O D S カラム（250 × 4.6 mm、5 μm）；移動相 - 緩衝液（pH 3.5）：アセトニトリル（95：5 v/v）；流速 1.5 mL / 分；UV 検出 233 nm）。結果を第 10 表に示す。

【 0 1 3 1 】

40

50

【表 17】

第10表：各懸濁液（7.5 mL）のメトホルミン含量（%w/w）

| 試料番号 | 各懸濁液（7.5 mL）の メトホルミン含量（%） |
|------|------------------------------|
| 1 | 98.6 |
| 2 | 97.9 |
| 3 | 96.6 |
| 4 | 97.2 |
| 5 | 99.7 |
| 6 | 96.4 |
| 7 | 95.9 |
| 8 | 97.3 |
| 9 | 98.8 |
| 10 | 96.9 |
| 平均値 | 97.5 |

10

【0132】

20

上記のデータから、実施例6によって調製した徐放性懸濁組成物が均質であることが明らかである。

【0133】

分析データ

実施例6によって調製した徐放性懸濁組成物の分析試料を、0日及び室温で30日間保管後に測定した。実施例6によって調製した懸濁液用の粉末（工程6まで）を40 / 75% R.H.で1ヶ月間保管した。1ヶ月後、懸濁液用の粉末を必要量の精製水で再構成し、次いで分析試料を0日及び室温で30日間保管後に測定した。

【0134】

メトホルミンの分析試料をHPLC法で測定した（インターシルODSカラム（250 × 4.6 mm、5 μm）；移動相 - 緩衝液（pH 3.5）；アセトニトリル（95 : 5 v / v）；流速 1.5 mL / 分；UV検出 233 nm）。結果を第11表に示す。

30

【0135】

【表 18】

第11表：メトホルミンの分析

| 条件 | メトホルミンの分析（%） | |
|---------------------|--------------|------|
| | 0日 | 30日 |
| 初期 | 97.0 | 99.5 |
| 1ヶ月（40℃ / 75% R.H.） | 97.4 | 98.9 |

40

【0136】

上記のデータから、実施例6によって調製した徐放性懸濁組成物が安定であることが明らかである。

【0137】

実施例7

徐放性ビーズの調製

【0138】

50

【表 19】

| 成分 | 含量 (mg) |
|-------------------|----------|
| コア | |
| グアンファシン塩酸塩 | 1.15 |
| 結晶セルロース (粒) | 4.00 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 30.00 |
| マンニトール | 10.00 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 14.22 |
| セバシン酸ジブチル | 1.58 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 60.95 mg |

10

【0139】

手順：

20

1. グアンファシン塩酸塩及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを精製水に溶解した。
2. 結晶セルロース (粒) を工程 1 の溶液で被覆した。
3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させた。
4. 工程 2 のビーズを工程 3 の被覆分散液で被覆した。

【0140】

各種濃度のオスモゲント (塩化ナトリウム) を有する各種の溶液を実施例 7A ~ 7D によって調製した。これらの溶液の浸透圧をオズモマツト 030 - D を使用して測定した。

30

【0141】

【表 20】

| 成分 | 実施例 7A | 実施例 7B | 実施例 7C | 実施例 7D |
|----------------|--------|--------|--------|--------|
| 塩化ナトリウム (mg) | 30.00 | 60.00 | 120.00 | 180.00 |
| 精製水 | 適量~1mL | 適量~1mL | 適量~1mL | 適量~1mL |
| 浸透圧 (osmol/Kg) | 0.910 | 1.787 | 3.574* | 5.361* |

*希釈溶液の値を使用して推定

40

【0142】

塩化ナトリウムを実施例 7A - 7D のように精製水に溶解した。これらの溶液の浸透圧をオズモマツト 030 - D を使用して測定した。

【0143】

工程 4 の被覆ビーズを実施例 7A ~ 7D による異なる懸濁基剤に分散させた。これらの懸濁液を室温で 7 日間保管した。7 日後、各懸濁液をろ過して、精製水で希釈した。次いで、これらのグアンファシン含量について、HPLC を使用して分析した。結果を以下の第 12 表に示す。

【0144】

【表 2 1】

第 1 2 表：グアンファシン浸出に対する浸透圧の効果

| 実施例 | 溶液の浸透圧 (osmol/Kg) | グアンファシン含量 (%) |
|-----|-------------------|---------------|
| 7 A | 0. 9 1 0 | 6 9. 8 0 |
| 7 B | 1. 7 8 7 | 8. 9 0 |
| 7 C | 3. 5 7 4 * | 1. 3 0 |
| 7 D | 5. 3 6 1 * | 0. 3 0 |

* 希釈溶液の値を使用して推定

10

【 0 1 4 5 】

上記のデータから、被覆ビーズから溶液へのグアンファシンの浸出は、実施例 7 A ~ 7 D から、溶液の浸透圧の上昇につれて減少したことが明らかである。

【 0 1 4 6 】

実施例 8

【表 2 2】

| 成分 | 含量 (mg/mL) |
|---------------------------------------------------|---------------|
| コア | |
| バラシクロピル塩酸塩 (バラシクロピル 100mg に相当) | 1 1 1. 2 4 |
| 結晶セルロース (粒) | 7 0. 0 0 |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 5. 5 6 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 4 5. 5 8 |
| セバシン酸ジブチル | 1. 1 3 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 2 3 3. 5 1 mg |
| キシリトール | 4 5 0. 0 0 |
| キサントガム | 1. 5 0 |
| 結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム (アビセル (登録商標) CL 6 1 1) | 2 0. 0 0 |
| ストロベリーフレーバー | 1. 5 0 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量 ~ 1. 0 ml |

20

30

40

【 0 1 4 7 】

手順：

1. バラシクロピル塩酸塩及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを精製水に溶解する。
2. 結晶セルロース (粒) を工程 1 の溶液で被覆する。
3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させる。
4. 工程 2 のビーズを工程 3 の被覆分散液で被覆する。
5. キシリトール、キサントガム、結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナ

50

トリウム、ストロベリーフレーバーを混合する。

6. 工程4の被覆ビーズを工程5の混合物と混合して懸濁液用の粉末を形成する。

7. 工程6の懸濁液用の粉末を、必要な時に、必要量の精製水で再構成して徐放性懸濁組成物を形成する。

【0148】

実施例9

【表23】

| 成分 | 含量 (mg/5mL) |
|------------------------------------------------|-------------------|
| コア | |
| アモキシシリン | 1000.00 |
| 結晶セルロース (粒) | 200.00 |
| ポリビニルピロリドン | 60.00 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| エチルセルロース | 500.00 |
| セバシン酸ジブチル | 50.00 |
| アセトン | 適量 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 1810.00 mg |
| クラブラン酸 | 62.50 |
| レモンフレーバー | 1.50 |
| キシリトール | 450.00 |
| 結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム (アピセル (登録商標) CL611) | 20.00 |
| ストロベリーフレーバー | 1.50 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量~5.0 mL |

10

20

30

40

【0149】

手順:

1. アモキシシリン及びポリビニルピロリドンを精製水に分散させる。

2. 結晶セルロース (粒) を工程1の溶液で被覆する。

3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させる。

4. 工程2のビーズを工程3の被覆分散液で被覆する。

5. クラブラン酸、レモンフレーバー、キシリトール、結晶セルロース-カルボキシメチルセルロースナトリウム、ストロベリーフレーバーを混合する。

6. 工程4の被覆ビーズを工程5の混合物と混合して懸濁液用の粉末を形成する。

7. 工程6の懸濁液用の粉末を、必要な時に、必要量の精製水で再構成して徐放性懸濁組成物を形成する。

【0150】

実施例10

【表 2 4】

| 成分 | 含量 (mg/mL) |
|--------------------------------------------|------------|
| コア | |
| エソメプラゾールマグネシウム | 44.50 |
| ノンパレイル種子 | 100.00 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 20.00 |
| クロスボビドン | 30.00 |
| 精製水 | 適量 |
| シール被覆 | |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 14.98 |
| ポリエチレングリコール | 1.49 |
| タルク | 2.98 |
| 精製水 | 適量 |
| 徐放性被覆 | |
| メタクリル酸コポリマー分散液 (オイドラギット (登録商標) L30D-55) | 33.47 |
| ポリエチレングリコール | 3.35 |
| タルク | 12.72 |
| 二酸化チタン | 3.95 |
| 精製水 | 適量 |
| 滑沢 | |
| タルク | 12.56 |
| 徐放性ビーズの全重量 | 280.00 mg |
| キシリトール | 450.00 |
| 媒体 | |
| 精製水 | 適量~1.0 mL |

10

20

30

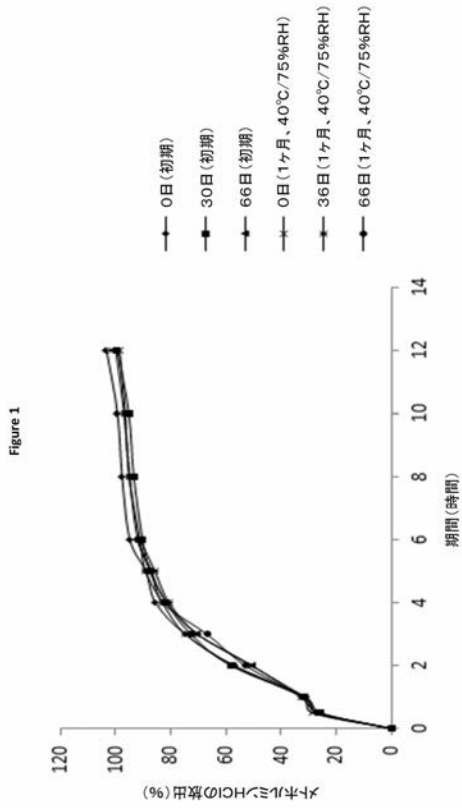
【0151】

手順：

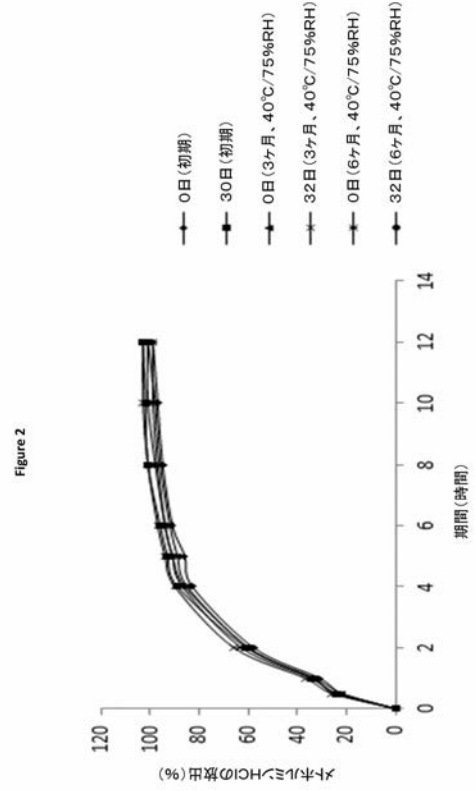
1. エソメプラゾールマグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン
を精製水に分散させ、攪拌して分散液の形状を得る。
2. ノンパレイル種子を工程1の分散液で被覆する。
3. ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、及びタルクを精
製水に分散させて分散液を得る。
4. 工程2の被覆ペレットを工程3の分散液で被覆する。
5. ポリエチレングリコール、メタクリル酸コポリマー分散液、タルク、及び二酸化チ
タンを精製水に分散させて分散液を得る。
6. 工程4の被覆ペレットを工程5の分散液で被覆する。
7. 工程6の被覆ペレットをタルクで滑沢化する。
8. 工程7の滑沢ペレットをキシリトールと混合して懸濁液用の粉末を得る。
9. 工程8の懸濁液用の粉末を、必要な時に、必要量の精製水で再構成して徐放性懸濁
組成物を形成する。

40

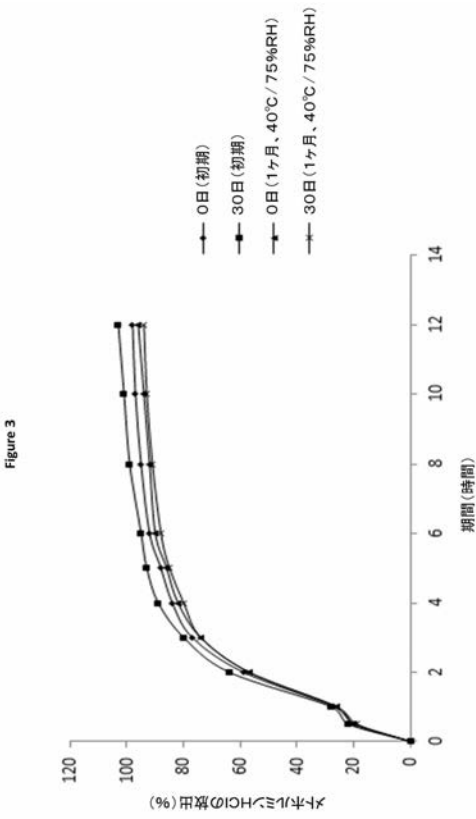
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2015/053209

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/10 (2015.01) CPC - A61K 9/10 (2015.05) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 9/00, 9/10, 9/14, 9/16, 9/20, 9/22 (2015.01) CPC - A61K 9/00, 9/10, 9/14, 9/16, 9/20 (2015.05) (keyword delimited) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/400, 464, 468, 471, 484, 489 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Search terms used: extended controlled sustained release suspension coated cores hypertonic osmolality storage minimize reduce leaching excipient silica mannitol microcrystalline cellulose bead polymer coating | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 2010/0092562 A1 (HOLLENBECK et al) 15 April 2010 (15.04.2010) entire document | 1-5, 7, 8, 10-15 |
| Y | WO 2006/030297 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 23 March 2006 (23.03.2006) entire document | 6, 9 |
| Y | | 6, 9 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 27 July 2015 | | Date of mailing of the international search report 14 AUG 2015 |
| Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | | Authorized officer Blaine Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-1774 |

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 47/10 (2006.01) | A 6 1 K 47/10 | |
| A 6 1 K 47/44 (2017.01) | A 6 1 K 47/44 | |
| A 6 1 K 31/7034 (2006.01) | A 6 1 K 31/7034 | |
| A 6 1 K 31/445 (2006.01) | A 6 1 K 31/445 | |
| A 6 1 K 31/133 (2006.01) | A 6 1 K 31/133 | |
| A 6 1 K 31/4453 (2006.01) | A 6 1 K 31/4453 | |
| A 6 1 K 31/198 (2006.01) | A 6 1 K 31/198 | |
| A 6 1 K 31/64 (2006.01) | A 6 1 K 31/64 | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 クマール, アシシュ
インド共和国 ハリヤーナー州 1 2 4 5 0 7, ジャッジャル, バハダーガー, ネルーパーク, ガリ No. 4, ハウス No. 79/11
- (72) 発明者 シアー, ラジェッシュ スリクリシャン
インド共和国 ハリヤーナー州 1 2 2 0 0 1, グルガオン, マルティ ビハール エムジー ロード 1156エー
- (72) 発明者 ジャイン, サティシュ クマール
インド共和国 チャッティースガル州 4 9 5 0 0 1, ピラースプル, ミンコハ コロニー, ディー - 18
- (72) 発明者 シン, ロミ, バラット
インド共和国 ウッタール・プラデーシュ州 2 2 1 0 0 2, ヴァーラーナシー, バディシャー バグ, エー - 14
- (72) 発明者 ジャイン, パラス, ピー.
インド共和国 マハーラーシュトラ州 4 4 4 7 0 8, アムラーワティー, カーンデシュワー, アト ポスト テー - ナンドガオン, パドワラ スクウェア

Fターム(参考) 4C076 AA22 AA94 DD26A DD27A DD38A DD43A EE06H EE06M EE11H EE11M
EE12H EE12M EE13H EE13M EE16H EE16M EE23H EE23M EE32H EE32M
EE33H EE33M EE48H EE48M EE55A FF27 FF31 GG16 GG46
4C086 AA01 AA10 BC21 DA22 EA08 MA03 MA05 MA23 NA12 NA20
4C206 AA01 AA10 FA29 FA53 MA03 MA05 MA43 NA12