

(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2004-518709

(P2004-518709A)

(43) 公表日 平成16年6月24日(2004.6.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 5 4
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/26	A 6 1 K 9/26	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/277	A 6 1 K 31/277	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4422	A 6 1 K 31/4422	4 C 2 0 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-563916 (P2002-563916)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成14年2月8日 (2002.2.8)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成15年8月11日 (2003.8.11)		A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
(86) 国際出願番号	PCT/SE2002/000228		L A G
(87) 国際公開番号	W02002/064121		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開日	平成14年8月22日 (2002.8.22)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0100478-7	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成13年2月13日 (2001.2.13)		弁理士 青山 稜
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100067035
(31) 優先権主張番号	0100477-9		弁理士 岩崎 光隆
(32) 優先日	平成13年2月13日 (2001.2.13)	(74) 代理人	100064610
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		弁理士 中嶋 正二
		(74) 代理人	100072730
			弁理士 小島 一晃
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規放出修飾製剤

(57) 【要約】

本発明は、

室温で 8 m g / m l 以下の水への溶解性を有する活性な物質；

水に不溶な非膨張性両親媒性脂質である疎水性マトリックス形成物；および

溶融可能な水に可溶な賦形剤である親水性マトリックス形成物；

を含む多粒子状放出修飾固体分散製剤であって、疎水性マトリックス形成物 / 親水性マトリックス形成物の重量比が ≥ 1 であって；かつ粒子サイズが 3 0 0 μ m 未満である、多粒子状放出修飾固体分散製剤を対象としている。

また、該製剤の単位投与形、およびその製造方法、および製剤と単位投与形の使用を請求している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多粒子状放出修飾固体分散製剤であって、

(i) 室温で 8 m g / m l 以下の水への溶解性を有する活性な薬物；

(i i) 1 m g / m l 以下の水への溶解性を有する溶融可能な非膨張性両親媒性脂質である少なくとも 1 つの疎水性マトリックス形成物；

(i i i) 0 . 1 g / g 以上の水への溶解性を有する溶融可能な賦形剤である少なくとも 1 つの親水性マトリックス形成物；

を含む製剤であって、疎水性マトリックス形成物 / 親水性マトリックス形成物の重量比が ≥ 1 であって；かつ

粒子サイズが 3 0 0 μ m 未満である製剤。

10

【請求項 2】

疎水性マトリックス形成物またはその混合物が、5 0 以上の融点を有する水に不溶の非膨張性脂肪酸である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

疎水性マトリックス形成物またはその混合物が、5 5 - 7 5 の融点を有する水に不溶の非膨張性脂肪酸である、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

疎水性マトリックス形成物またはその混合物が、ステアリン酸、パルミチン酸、およびミスチン酸の何れか 1 つから選択される、請求項 1 から 3 の何れか 1 つに記載の製剤。

20

【請求項 5】

疎水性マトリックス形成物が、脂肪酸エステルである、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 6】

疎水性マトリックス形成物またはその混合物が、グリセリルモノステアレート、ベヘン酸グリセリル、グリセリルジパルミトステアレート、およびグリセリルジノトリステアレートの何れか 1 つから選択される、請求項 5 に記載の製剤。

【請求項 7】

疎水性マトリックス形成物が、水素化脂肪酸エステルである、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 8】

疎水性マトリックス形成物が、水素化ひまし油である、請求項 7 に記載の製剤。

30

【請求項 9】

疎水性マトリックス形成物が、モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドと脂肪酸のポリエチレングリコールエステルとの混合物である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 1 0】

疎水性マトリックス形成物が、ろう、脂肪アルコール、またはそれらの混合物から選択される、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 1 1】

疎水性マトリックス形成物が、カルナウバろうである、請求項 1 0 に記載の製剤。

【請求項 1 2】

疎水性マトリックス形成物が、セチルアルコール、ステアリルアルコールおよびセトステアリルアルコール (c e t o s t e a r y l a l c o h o l)、またはその混合物の何れか 1 つから選択される、請求項 1 0 に記載の製剤。

40

【請求項 1 3】

疎水性マトリックス形成物が、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシドとポリプロピレンオキシドのブロック共重合体、またはそれらの混合物の何れか 1 つから選択される、請求項 1 から 1 2 の何れか 1 つに記載の製剤。

【請求項 1 4】

親水性マトリックス形成物が、p o l o x a m e r である、請求項 1 3 に記載の製剤。

【請求項 1 5】

p o l o x a m e r が p o l o x a m e r 4 0 7 である、請求項 1 4 に記載の製剤。

50

【請求項 16】

親水性マトリックス形成物がポリエチレングリコールである、請求項 13 に記載の製剤。

【請求項 17】

親水性マトリックス形成物が、PEG 4000 または PEG 6000 である、請求項 16 に記載の製剤。

【請求項 18】

活性な薬物が、フェロジピンまたはピカルタミドである、請求項 1 から 17 の何れか 1 つに記載の製剤。

【請求項 19】

薬物の総量が約 40 重量% 以下である、請求項 1 から 18 の何れか 1 つに記載の製剤。

10

【請求項 20】

請求項 1 から 19 の何れか 1 つに記載の多粒子状放出修飾固体分散製剤を含む単位投与形。

【請求項 21】

請求項 1 から 19 の何れか 1 つに記載の多粒子状放出修飾固体分散製剤を含み、さらにもしくはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む錠剤。

【請求項 22】

薬学的に許容される賦形剤が、微晶性セルロース、およびステアリルフマル酸ナトリウムである、請求項 21 に記載の錠剤。

【請求項 23】

該製剤をスプレー凍結法によって製造する、請求項 1 から 19 の何れか 1 つに記載の多粒子状放出修飾固体分散製剤の製造方法。

20

【請求項 24】

スプレー凍結法が、

- (i) 疎水性マトリックス形成物を溶融し；
- (ii) 活性な化合物を溶融物に溶解または乳化し；
- (iii) 親水性マトリックス形成物を溶融物に溶解し；
- (iv) 溶融物を小滴に霧状化し；
- (v) 小滴を固化し；そして
- (vi) 粒子を集める；

30

各段階を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

心血管疾患の処置のための医薬の製造における、請求項 1 から 19 の何れか 1 つに記載の多粒子状放出修飾固体分散製剤の使用。

【請求項 26】

請求項 1 から 19 の何れか 1 つに記載の多粒子状放出修飾固体分散製剤が、該処置が必要な患者に投与される、心血管疾患の処置方法。

【請求項 27】

癌の治療に使用するための医薬の製造における、請求項 1 から 19 の何れか 1 つに記載の多粒子状放出修飾固体分散製剤の使用。

40

【請求項 28】

請求項 1 から 19 の何れか 1 つに記載の多粒子状放出修飾固体分散製剤を、該処置が必要な患者に投与することによる、癌の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(本発明の分野)

本発明は、水への溶解性が低い薬物を含む多粒子状 (multiparticulate) 放出修飾固体分散製剤、その単位用量形、およびその製造方法に関する。本発明はまた、高血圧のような様々な医学的な状態の処置のための医薬の製造における、多粒子状放出

50

固体分散修飾剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

(本発明の背景)

胃腸内液への薬物の溶解性とその細胞膜の透過性は、その経口バイオアベイラビリティを決定する (Leuner and Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm 50, (2000) 47-60)。水への溶解性が低い薬物にとって、管腔における溶解速度が律速段階である。粒子サイズの減少、可溶化、および塩形成は、溶解速度を改善するために一般的に用いられる製剤方法である。しかし、これらの方法には限界がある。

10

【0003】

多くの薬物は、水への溶解性が低いのみならず、治療係数も狭い (すなわち血中の薬物濃度が注意深く制御されなければならないことを意味する)。これは、放出制御剤によって達成され得る。これらは、通常の投与形と比較して、他の利点も有する: 1日当たりの服用回数がより少なくなるために、一般に、患者にとって受け入れ易くなり、そして薬物はより効率的に使用されるようになり、必要とされる活性薬物の量が少なくてすむ。

【0004】

ゲル・マトリックス錠剤は、放出修飾のための一般的な薬剤の一形態である。放出速度は、膨潤したポリマー・マトリックス中の薬物分子の浸食または拡散の何れかによって制御される。これが、マトリックス物質中の薬物の溶解性が、放出速度に大きな影響を与える理由である。マトリックス錠剤の1つの欠点は、常に分割できるわけではないことである。一方、多粒子状錠剤は、分割可能である。

20

【0005】

固体分散物は、薬物の放出速度を制御する可能性があるものとして研究されてきた (Acve et al., Int. J. Pharm. 195, (2000) 45-53)。固体分散物は、溶融 (融解) 法、溶媒法、または溶融 - 溶媒法 (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, (1971) 1281-1302) によって製造され、固体状態の不活性な担体もしくはマトリックス中における1もしくはそれ以上の活性な成分の分散物である。J. Pharm. Sci. 58, (1969) 1505-1509において、ChiouとRiegelmanは、固体分散物を、下記: 共融物; 固溶体; ガラス様固溶体およびガラス様懸濁物; 結晶性担体中の無晶形沈殿物; およびこれらの組み合わせというそれぞれのグループに分類した。

30

【0006】

溶融法 (融解法) は、Segikuchi, K. and Obi, N. in 1961, in Chem. Pharm. Bull. 9 (1961), 866-872 によって、固体分散物を製造するために初めて報告された。溶融法では、担体と薬物の物理的な混合物を融解し、次にそれを固化する。冷却は、過飽和化を導き、分散された薬物は、固化して担体マトリックスに捕捉される。溶融法は、有機溶媒を必要とせず、多くの場合溶媒法より安かつ環境によいのでしばしば推奨される。しかし、熱に不安定な薬物に適した製造方法ではない。熱分解、昇華性、および結晶多形転移もまた、融解によって起こり得る (Goldberger et al., J. Pharm. Sci. 54, (1965) 1145-1148)。

40

【0007】

固体分散法の原理は、多くの医薬製剤において用いられており、その多くはバイオアベイラビリティを増大させるためであるが、幾つかの場合において、徐放剤を得るためである。固体分散物は、親油性マトリックス物質で製造され得る。放出速度は、薬物 - 賦形剤の比を変えることによって調整される。放出される薬物の量は、負荷量の増大に伴って増大する (Bodmeier et al., Drug. Dev. Ind. Pharm. 16 (9), (1990) 1505-1519)。

【0008】

50

ろうと極性の脂質に加えて、種々のポリマーが、固体分散物から薬物の放出速度を制御するために用いられている。Ozekiらは、ポリ(エチレンオキシド)-カルボキシビニルポリマーのポリマー間コンプレックスからなる固体分散物からのフェナセチンの放出速度を制御し得ることを示している(Ozeki et al., J. Control. Release 58, (1999) 87-95)。

【0009】

US 6,132,772 (WO 96/23499 に対応)は、少なくとも1000の分子量を有するポリエチレングリコール、20 で水に対して0.1重量%未満の溶解度を有する薬物、および少なくとも20,000の平均分子量を有する親水性ゲル形成ポリマーを含む、経口用徐放固体医薬組成物を開示している。

10

【0010】

US 5,965,163は、複数の粒子を含む固体投与形を公開している。薬物は、この明細書によれば、可溶性であっても水不溶性であってもよい。

【0011】

US 5,405,617は、錠剤およびカプレット剤投与形に打錠し得る、担体マトリックスの製造および脂肪族もしくは脂肪酸エステルと薬学的に活性な物質の混合物を含むスプレー凍結粉末の製造を開示している。

US 4,629,621は、浸食性を有する生物活性な物質の徐放剤の製造を開示している。

【0012】

ステアリン酸は、放出制御マトリックス賦形剤として、スプレー凍結で用いられてきた(Rodriguez et al., Int. J. Pharm. 183, (1999) 133-143)。Rodriguezによって用いられた薬物は、25 で8.3 mg/mlの水への溶解性を有するテオフィリン、および25 で0.11 mg/mlの水への溶解性を有するフェンブフェンである。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

(本発明の概要)

本発明の目的は、水への溶解性が低い薬物の医薬製剤を提供することである。

より特別には、本発明は多粒子状放出修飾固体分散製剤を目的としている。該製剤は、

30

(i) 室温で8 mg/g以下の水への溶解性を有する活性な薬物；

(ii) 1 mg/g以下の水への溶解性を有する溶融可能な非膨張性両親媒性脂質である、少なくとも1つの疎水性マトリックス形成物；

(iii) 0.1 g/g以上の水への溶解性を有する溶融可能な賦形剤である少なくとも1つの親水性マトリックス形成物；

を含み；

該製剤においては、疎水性マトリックス形成物/親水性マトリックス形成物の重量比が ≥ 1 であり；かつ

粒子サイズは300 μm 未満である。

【0014】

“放出修飾”という用語は、本明細書中において、放出の当初3時間にその薬物が90%未満放出される製剤として定義される。

40

【0015】

本明細書中で用いられる“少なくとも1つの疎水性マトリックス形成物という用語は、疎水性マトリックス形成物が単独で用いられ得てもよく、または本発明の別の態様においては、疎水性マトリックス形成物の混合物が用いられてもよいというように定義される。

【0016】

本明細書中で用いられる“少なくとも1つの親水性マトリックス形成物”という用語は、親水性マトリックス形成物が単独で用いられてもよく、また本発明の別の態様においては、親水性マトリックス形成物の混合物が用いられてもよいというように定義される。

50

【0017】

“固体分散物”という用語は、固体状態の不活性な担体またはマトリックス中の活性化化合物の分散物として定義される。固体分散物は、より具体的には、共融(eutectic)混合物、固溶体、ガラス様固溶体もしくはガラス様懸濁物、結晶性担体中の無晶形沈殿物、またはその組み合わせとして定義される。

【0018】

本明細書中で用いられる“水への溶解性が低い”という用語は、室温、例えば23で、8mg/ml以下の水への溶解性を有する物質として定義される。

【0019】

本発明に従って用いられる“多粒子状製剤”という用語は、薬物、疎水性マトリックス形成物、および親水性マトリックス形成物の、カプセルに充填されたまたは、例えば速く崩壊する錠剤である1個の錠剤に打錠されたそれぞれの単位量を含む製剤として定義される。

10

【0020】

本発明のさらなる態様において、疎水性マトリックス形成物は、脂肪酸エステルであり、グリセリルモノステアレート、ペヘン酸グリセリル、グリセリルジパルミトステアレート、およびグリセリルジノトリステアレート、またはその混合物などであって、これらに制限されない。

【0021】

本発明のさらなる態様において、疎水性マトリックス形成物は、水素化した脂肪酸エステルであり、水素化ひまし油(商品名CutinaHR(登録商標))などであって、これに制限されない。

20

【0022】

本発明のさらなる態様において、疎水性マトリックス形成物は、モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドと、脂肪酸のポリエチレングリコールモノエステルおよびジエステルの混合物であり、Gelucire(登録商標)50/02などである。

【0023】

疎水性マトリックス形成物はまた、カルナウバろうのようならう、セチルアルコール、ステアリルアルコール、もしくはセトステアリルアルコールのようならう(これらに制限されない)脂肪アルコール、またはそれらの混合物から選択され得る。

30

【0024】

親水性マトリックス形成物は、本発明によれば、室温で固体である溶融可能な水に可溶性賦形剤であり、ポリエチレンオキシド;ポリエチレングリコール;および例えばpoloxamerなどのポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシドブロック共重合体などである。本発明において有用なpoloxamerの特定の例は、poloxamer 188(商品名Pluronic F68(登録商標))で知られる)、およびpoloxamer 407(商品名Pluronic F127(登録商標))で知られる)である。Pluronic F68およびPluronic F127は、BASFから市販されている。本発明において有用なポリエチレングリコールの特定の例は、PEG 4000(商品名Macrogol 4000(登録商標))で知られる)、およびPEG 6000(商品名Macrogol 6000(登録商標))で知られる)である。室温で固体である何れかのpoloxamerおよびPEGは、本発明において用いられ得る。本発明において有用なpoloxamersとPEGの包括的なリストは、Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd Ed., American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press(2000), Washington, 665で見出され、ここで言及することによって本明細書に組み込まれており、また該リストは、決して網羅的なものとして解釈すべきではない。また、疎水性マトリックス形成物と溶融物として混和可能な他の親水性賦形剤は、本発明において有用である。

40

【0025】

50

疎水性マトリックス形成物 / 親水性マトリックス形成物の重量比は ≥ 1 であり、余剰量の疎水性マトリックスが、放出修飾効果を与える。

【0026】

本発明の1つの態様において、フェロジピン（化合物名：2,6-ジメチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸-3-メチルエステル-5-エチルエステル）を、活性な薬物として用いる。フェロジピンは、22-25の環境温度で、約0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の水への溶解性を有する、EP0,007,293で開示された抗高血圧薬である。

【0027】

本発明のさらなる態様は、4'-シアノ- , , -トリフルオロ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオノ-m-トルイジドのラセミ体である、非ステロイド系抗男性ホルモン剤であるピカルタミドを、活性な薬物として用いることである。ピカルタミドは、商品名CASODEX（登録商標）で知られている。ピカルタミドは、前立腺癌の治療に有用であり、EP100,172は、4'-シアノ- , , -トリフルオロ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオノ-m-トルイジド（EP100,172では、4-シアノ-3-トリフルオロメチル-N-(3-p-フルオロフェニルスルホニル-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)アニリンと命名されている）を開示している。4'-シアノ- , , -トリフルオロ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオノ-m-トルイジドは、R-エナンチオマーの形態で提供され、また本発明の範囲である。ピカルタミドの水への溶解性は、生理学的なpHで、22-25の環境温度で、約0.0046 mg/ml である。

10

20

【0028】

本発明の1つの具体的態様において、活性な薬物の総量は、約40重量%以下である。本発明のさらなる態様において、薬物の総量は、30-40重量%であり、本発明のさらなる態様において、薬物の総量は、20-30重量%である。

【0029】

“単位用量形”という用語は、本明細書中で、活性な薬物の量が1つの錠剤、カプセル、または本発明による他の適切な形態として投与される組成物として定義される。

【0030】

本発明による医薬製剤は、心血管疾患のような様々な医学的な状態の処置、または癌、例えば前立腺癌などの処置において有用である。

従って、本発明の1つの態様は、高血圧または前立腺癌のような癌の処置のための医薬の製造における、請求項および本明細書中に記載の多粒子状放出修飾製剤の使用である。

【0031】

本発明の別の態様は、請求項および本明細書中に記載の多粒子状放出修飾製剤を、高血圧または前立腺癌のような癌の処置の必要がある患者に投与することによる、高血圧または前立腺癌のような癌の処置方法である。

【0032】

本発明による多粒子状放出修飾製剤は、単位用量形で処方され、好ましくは錠剤またはカプセルとして処方され得る。これらはまた、製剤業界の技術者に既知の標準的な賦形剤を含み得る。該賦形剤の例は、充填剤、結合剤、崩壊剤、および滑沢剤であり、このリストは網羅的であると解釈すべきではない。

30

40

【0033】

本発明による多粒子状放出修飾固体分散製剤は、室温で8 mg/ml 以下の水への溶解性を有する薬物を処方する可能性を提供する。新規の製剤は、特に錠剤に製剤化される際に有用である。多粒子系は、活性な薬物の当該放出速度を阻害することなく錠剤を分割し得るようにする。

【0034】

製造方法

50

いわゆるスプレー凍結またはスプレー冷却において、溶融した塊は、小滴 (d r o p l e t) として霧状化 (a t o m i z e) され、冷却空気中で素早く固体化される (K i l l e e n , P h a r m . E n g . , J u l y / A u g u s t 1 9 9 3 , 5 6 6 4) 。該方法は、スプレー乾燥の主作用が暖空気による溶媒の蒸発であるのに対して、スプレー凍結では液体から固体への相変化である点で、スプレー乾燥と異なっている。

【 0 0 3 5 】

本発明に従って用いられるスプレー凍結法は、

- (i) 疎水性マトリックス形成物を溶融する；
- (i i) 活性な化合物を溶融物中に溶解しまたは乳化する；
- (i i i) 親水性マトリックス形成物を溶融物に溶解する；
- (i v) 溶融物を小滴に霧状化する；
- (v) 小滴を固化する；および
- (v i) 粒子を集める；

の各段階を含む。

製造した粒子は、次に錠剤に製剤化されるか、またはカプセルに充填され得る。

【 0 0 3 6 】

小滴への霧状化は、キャピラリー・ノズル、気圧ノズル、超音波ノズル、水圧ノズル、電子スプレー、回転霧状化のような種々の方法で行い得、好ましくは霧状化ガスとして暖かい空気を用いた気圧ノズルで行い得る。

【 0 0 3 7 】

小滴の固化は、液体窒素中、ドライアイス中もしくはドライアイス上、あるいは小滴の融点より低い温度の空気中に行い得る。粒子は、容器に直接集めても、サイクロンにつないだシリンダーに集めてもよい。得られた粒子は 3 0 0 μ m より小さく、好ましくは球形である。薬物は粒子中で固体分散した形態で存在する。

【 0 0 3 8 】

添加剤は霧状化する前に溶融物に加える。該添加剤の例は、界面活性剤、粘度を増加させる賦形剤、および緩衝剤であり、これは、決して本発明を制限すると解釈すべきではない。

【 0 0 3 9 】

粒子サイズ分布および粒子円度 (r o u n d n e s s) についての情報は、イメージ分析システム (B e a d C h e c k 3 0 0 / M C , P h a r m a V i s i o n A B , L u n d , S w e d e n) によって得られる。粒子は、ガラスプレート上に試料製造装置で散布される。それぞれのバッチから一定数の粒子を撮影し、数サイズ分布および粒子円度分布を分析する。

【 0 0 4 0 】

平均直径が、粒子サイズ分布に用いられる。質量中心から粒子の縁までの半径は、3°のインクレメンタル (B e a d C h e c k (登 録 商 標) 8 3 0 U s e r ' s M a n u a l) で測定される。それぞれの粒子の直径は、これらの測定の平均値から計算される。

【 0 0 4 1 】

円度は、長さとの関係の測定であり、[0 . 0 , 1 . 0] の範囲の値である (B e a d C h e c k (登 録 商 標) 8 3 0 C o n f i g u r a t i o n M a n u a l) 。完全な円は、1 . 0 の円度を有し、非常に細いものが 0 に近い円度を有する。

【 0 0 4 2 】

(発明の詳細な説明)

本発明は、下記の実施例でより詳細に記載するが、これらは決して本発明を制限すると解釈されるべきではない。

下記の多粒子状放出修飾固体分散製剤を製造した。これらの実施例において、それぞれのバッチから、5 0 0 0 個の粒子 (実施例 1 - 7) 、または 1 0 , 0 0 0 個の粒子 (実施例 8 - 1 1) を、数サイズ分布および円度分布を分析するために、写真撮影した。

【 実施例 】

10

20

30

40

50

【0043】

(実施例1)

【表1】

	量(g)
(i) フェロジピン	1
(ii) セタノール	4
(iii) PEG 4000	2

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(1g)を、110 で、4gのセタノールの溶融物に溶解した。2gのPEG4000を溶融物に加えた。溶融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、その後25、2mbarで真空オープン中一夜乾燥させた。得られた粒子は、78 μ mの90%フラクティル(fractile)サイズ(90%がそれ以下)を有し、円度0.85であった。

【0044】

(実施例2)

【表2】

	量(g)
(i) フェロジピン	1
(ii) セタノール	4
(iii) poloxamer 407	2

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(1g)を、110 で、4gのセタノールの溶融物に溶解した。2gのpoloxamer407(PluronicF127(登録商標))を、溶融物に加えた。溶融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、その後25、2mbarで真空オープン中一夜乾燥させた。得られた粒子は、77 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)を有し、円度0.87であった。

【0045】

(実施例3)

【表3】

	量(g)
(i) フェロジピン	1
(ii) 水素化ひまし油	4
(iii) PEG 4000	2

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(1g)を、110 で、水素化ひまし油(CutinaHR(登録商標))の溶融物に溶解した。2gのPEG4000を溶融物に加えた。溶融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。得られた粒子は、73 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)と、0.90の円度を有した。

【0046】

(実施例4)

【表4】

40

50

	量(g)
(i) フェロジピン	1
(ii) 水素化ひまし油	4
(iii) poloxamer 407	2

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(1g)を、110 で、4gの水素化ひまし油(CutinaHR(登録商標))の溶融物に溶解した。2gのpoloxamer407(FluronicF127(登録商標))を溶融物に加えた。溶融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。

10

得られた粒子は、69 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)、および0.92の円度を有した。

【0047】

(実施例5)

【表5】

	量(g)
(i) フェロジピン	1
(ii) グリセリル パルミトステアレート	4
(iii) poloxamer 407	2

20

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(1g)を、110 で、4gのグリセリルパルミトステアレート(Precirol(登録商標)ATO5)の溶融物に溶解した。2gのpoloxamer407(FluronicF127(登録商標))を溶融物に加えた。溶融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。

得られた粒子は、72 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)、および0.94の円度を有した。

30

【0048】

(実施例6)

【表6】

	量(g)
(i) フェロジピン	1
(ii) グリセリル パルミトステアレート	4
(iii) PEG 4000	2

40

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(1g)を、110 で、4gのステアリン酸の溶融物に溶解した。2gのPEG4000を溶融物に加えた。溶融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。

得られた粒子は、77 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)、および0.93の円度を有した。

【0049】

(実施例7)

【表7】

	量(g)
(i) フェロジピン	1
(ii) ステアリン酸	4
(iii) poloxamer 407	2

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(1g)を、110 で、4gのステアリン酸の熔融物に溶解した。2gの poloxamer 407 (Pluronic F127 (登録商標))を熔融物に加えた。熔融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。

得られた粒子は、70 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)、および0.94の円度を有した。

【0050】

(実施例8)

【表8】

	量(g)
(i) フェロジピン	2
(ii) ステアリン酸	6
(iii) poloxamer 407	6

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(2g)を、110 で、6gのステアリン酸の熔融物に溶解した。6gの poloxamer 407 (Pluronic F127 (登録商標))を熔融物に加えた。熔融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。

得られた粒子は、56 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)、および0.96の円度を有した。

【0051】

(実施例9)

【表9】

	量(g)
(i) フェロジピン	2
(ii) ステアリン酸	8
(iii) poloxamer 407	4

I. 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(2g)を、110 で、8gのグリセリルジノトリステアレート(Precirol WL 2155 (登録商標))の熔融物に溶解した。4gの poloxamer 407 (Pluronic F127 (登録商標))を熔融物に加えた。熔融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。

得られた粒子は、49 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)、および0.93の円度を有した。

【0052】

(実施例10)

【表10】

	量(g)
(i) フェロジピン	2
(ii) ベヘン酸グリセリル	8
(iii) poloxamer 407	4

I . 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(2g)を、110 で、8gのベヘン酸グリセリル(Compritol(登録商標))の溶融物に溶解した。4gのpoloxamer 407(Pluronic F127(登録商標))を溶融物に加えた。溶融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。

10

得られた粒子は、51 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)、および0.97の円度を有した。

【0053】

(実施例11)

【表11】

	量(g)
(i) フェロジピン	2
(ii) グリセリル モノステアレート	8
(iii) poloxamer 407	4

20

I . 多粒子状放出修飾剤の製造

フェロジピン(2g)を、110 で、8gのグリセリルモノステアレートの溶融物に溶解した。4gのpoloxamer 407(Pluronic F127(登録商標))を溶融物に加えた。溶融された混合物を110 に保ち、霧状化空気温度400、気圧7barを用いて気圧ノズルで霧状化した。粒子をドライアイス(-50)上に置いた容器に集め、25、2mbarで、真空オープン中一夜乾燥させた。

得られた粒子は、50 μ mの90%フラクティルサイズ(90%がそれ以下)、および0.99の円度を有した。

30

【0054】

II . 錠剤化

上記の実施例1-11の何れかの段階Iから得た粒子を、理論上フェロジピン含量10mgである錠剤に打錠した。目的錠剤重量は200mgであった。錠剤の質量は、35%が粒子、65%が微晶性セルロースからなった。微小粒子、微晶性セルロース、およびステアリン酸ナトリウム(全重量の0.14%)の混合物を、type 72CのTurbulamixer(Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Basel, Switzerland)中で、10分間混合した。この混合物を傍心錠剤圧縮機Kilian SP300(実施例1-7)で、またはKilian EK0(実施例8-11)で、10.0mmの平型パンチを用いて、最大圧縮力5.0-5.6kN(実施例1-7)で、または2.7-7.0kN(実施例8-11)で打錠した。得られた錠剤の破壊に要する力は、43-93Nの範囲であった。

40

【0055】

III . 錠剤の溶解速度

放出速度は、実施例から得られた全ての錠剤試料について、USP IIパドル法を用いて試験した。それぞれのバッチについての溶解試験は、3回行った。放出試験は、リン酸二水素ナトリウム緩衝液pH6.5の溶解溶媒500ml中で行った。0.4%のセチルトリメチルアンモニウム臭化物を緩衝液に加え、フェロジピンの溶解性を増大させた。測定は、37で行い、パドルは100rpmで回転させた。それぞれの錠剤は、パドルの上約1cmに位置するバスケット中に置いた。アリコート(10ml)を0.5、1、2、

50

4、および7時間後に、1.2 μmフィルター（Millipore（登録商標）MF Millipore）でろ過した。ろ液の始めの5mlを捨てた。

ろ過された試料溶液を、UV分光器で362 - 450 nmの波長で分析した。

上記のそれぞれの実施例の溶解速度の結果は、下記の表1において要約された。

【0056】

【表12】

表1

実施例の番号	%溶解(4時間)	%溶解(7時間)
対照実施例： 標準錠剤 (i) フェロジピン 10mg； (ii) 微晶性セルロース 190mg； (Avicel PH101(登録商標))	88	95
1	12	18
2	29	41
3	39	51
4	50	61
5	45	89
6	13	18
7	16	26
8	62	92
9	57	82
10	54	65
11	68	91

10

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 August 2002 (22.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/064121 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/22, 9/52, 47/30, A61P 9/08 SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE02/00228

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 8 February 2002 (08.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0100478-7 13 February 2001 (13.02.2001) SE
0100477-9 13 February 2001 (13.02.2001) SE

Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations: AF, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): AstraZeneca AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje, Sweden (SE).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): JUPPO, Anne [US/US]; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/064121 A1

(54) Title: NOVEL MODIFIED RELEASED FORMULATION

(57) Abstract: The present invention is directed to a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation, comprising a drug substance having a water-solubility of, or below, 8 mg/ml at room temperature; a hydrophobic matrix former which is a water insoluble, non-swelling amphiphilic lipid; and a hydrophilic matrix former which is a meltable, water-soluble excipient, wherein the weight ratio hydrophobic matrix former/hydrophilic matrix former is ≥ 1 ; and the particle size is less than 300 μm . Also a unit dosage of the same, as well as process for the preparation thereof and the use of the formulation and unit dosage are claimed.

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

NOVEL MODIFIED RELEASE FORMULATION

Field of the Invention

5 The present invention is directed to a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation comprising a drug substance having a low water-solubility, to a unit dosage of the same, as well as to a process for the preparation thereof. The invention also concerns the use of a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation for the manufacture of a medicament for the treatment of various medical conditions such as
10 hypertension.

Background of the invention

Solubility of a drug in the gastrointestinal fluids and its permeability through the cell
15 membrane determines its oral bioavailability (*Leuner and Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm 50, (2000) 47-60*). For drugs with low aqueous solubility, the dissolution rate in the lumen is the rate-limiting step. Particle size reduction, solubilization, and salt formation are commonly used formulation methods to improve the dissolution rate. However, there are limitations to each of these techniques.

20 Many drugs do not only have low water solubility, but they might also have a narrow therapeutical index, which means that the drug levels in the blood have to be carefully controlled. This can be achieved by a controlled release formulation. These have other benefits compared to regular dosage forms; patient acceptability is usually better due to
25 fewer doses per day, and the drug is usually more efficiently used so less active drug is needed.

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

2

Gel matrix tablets is a common drug form for modified release. The release rate is controlled either by erosion or by the diffusion of drug molecules in the swelled polymer matrix, which is the reason why drug solubility in the matrix material has great influence on the release rate. One disadvantage of matrix tablets is that they cannot always be
5 divided, whereas multiparticulate tablets can be divided.

Solid dispersions have been studied as a possibility to control the drug release rate (*Aceves et al., Int. J. Pharm. 195, (2000) 45-53*). Solid dispersion is a dispersion of one or more active ingredients in an inert carrier or matrix at solid state, prepared by the melting
10 (fusion), solvent or melting-solvent method (*Chiou and Riegelman., J. Pharm. Sci. 60, (1971) 1281-1302*). In *J. Pharm. Sci. 58, (1969) 1505-1509*, *Chiou and Riegelman* have classified the solid dispersions into following groups: Eutetic mixtures; solid solutions; glass solutions and glass suspensions; amorphous precipitations in crystalline carrier; and combinations of those above.

15 Melt processing (fusion method) was presented for the first time by *Segikuchi, K. and Obi, N. in 1961, in Chem. Pharm. Bull. 9 (1961), 866-872* to prepare solid dispersions. In the melt method a physical mixture of the carrier and the drug is melted and then solidified. Cooling leads to supersaturation, but due to solidification the dispersed drug is trapped in
20 to the carrier matrix. Melt method is often recommended, because no organic solvents are needed, so it is often less costly and better for the environment than the solvent method. However, it is not a suitable manufacturing method for thermolabile drugs. Thermal degradation, sublimation and polymorphic transformations may also occur during fusion (*Goldberg et al, J. Pharm. Sci.54, (1965) 1145-1148*).

25 The principle of solid dispersions has been used in many pharmaceutical formulations, mostly in order to increase the bioavailability but in some cases for obtaining sustained release. Solid dispersions can be prepared of lipophilic matrix materials. The release rate is adjusted by varying the drug-excipient ratio. The amount of drug released increases with
30 increased loading (*Bodmeier et al, Drug. Dev. Ind. Pharm. 16 (9), (1990) 1505-1519*).

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

3

Besides waxes and polar lipids, different polymers have been used to control drug release rate from solid dispersions. *Ozeki et al.* have shown that the release rate of phenacetin from a solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-carboxyvinylpolymer interpolymer complex can be controlled (*Ozeki et al., J. Control. Release* 58, (1999) 87-95).

5

US 6,132,772 (corresponding to WO 96/23499) discloses an oral, extended release solid pharmaceutical composition comprising polyethylene glycol having a molecular weight of at least 1000, a drug having a solubility of less than 0.1 % by weight in water at 20 °C and a hydrophilic gel-forming polymer having a mean molecular weight of at least 20 000.

10

US 5,965,163 discloses a solid dosage form comprising a plurality of particles. The drug may according to this document be soluble or water insoluble.

15

US 5,405,617 discloses the preparation of carrier matrices and spray congealed powders comprising an admixture of aliphatic or fatty acid esters and pharmaceutical actives which can be compressed into tablet and caplet dosage form.

20

US 4,629,621 discloses a sustained release preparation of bioactive material having erodible characteristics.

25

Stearic acid has been used as a controlled release matrix excipient in spray congealing (*Rodriguez et al., Int. J. Pharm.* 183, (1999) 133-143). The drug substances used by Rodriguez are theophylline having a water solubility at 25 °C of 8.3 mg/ml, and fenbufen having a water solubility at 25 °C of 0.11 mg/ml.

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

4

Outline of the invention

The object of the present invention is to provide a pharmaceutical formulation of a drug substance having low solubility in water.

5

More particularly, the present invention is directed to a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation, comprising

(i) an active drug substance having a water-solubility of, or below, 8 mg/ml at room
10 temperature;

(ii) at least one hydrophobic matrix former which is a meltable, non-swelling amphiphilic lipid having a water-solubility below 1 mg/g; and

15 (iii) at least one hydrophilic matrix former which is a meltable excipient having a water-solubility above 0.1 g/g;

wherein

20 the weight ratio hydrophobic matrix former/ hydrophilic matrix former is ≥ 1 ; and the particle size is less than 300 μm .

The term "modified release" is herein defined as a formulation that releases less than 90% of its drug contents during the first three hours of the release.

25

The wording "at least one hydrophobic matrix former" as used herein, is defined such that one hydrophobic matrix former can be used alone, or in an alternative embodiment of the invention a mixture of hydrophobic matrix formers may be used.

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

5

The wording "at least one hydrophilic matrix former" as used herein, is defined such that one hydrophilic matrix former can be used alone, or in an alternative embodiment of the invention a mixture of hydrophilic matrix formers may be used.

5 The term "solid dispersion" is herein defined as a dispersion of the active compound in an inert carrier or matrix at solid state. Solid dispersion is more particularly defined herein as eutetic mixtures, solid solutions, glass solutions or glass suspensions, amorphous precipitations in crystalline carrier or combinations thereof.

10 The wording "low solubility in water" used herein, is defined as a substance which at room temperature, such as at a temperature of 23 °C, has a solubility in water of, or below, 8 mg/ml.

The wording "multiparticulate formulation" used in accordance with the present invention
15 is defined as a formulation comprising individual units of the drug substance, the hydrophobic matrix former and the hydrophilic matrix former, filled into capsules or compressed into e.g. one single tablet which may be a rapidly disintegrating tablet.

The hydrophobic matrix formers are in accordance with the present invention water-
20 insoluble, non-swelling fatty acids having a melting point above 50 °C, more particularly a melting point within the range of from 55-75 °C. Examples of specific fatty acids useful in accordance with the present invention are stearic acid, palmitic acid and myristic acid, or mixtures thereof.

25 In a further aspect of the invention the hydrophobic matrix former is a fatty acid ester such as, but not limited to, glyceryl monostearate, glyceryl behenate, glyceryl dipalmitostearate, and glyceryl di/tristearate, or mixtures thereof.

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

6

In still a further aspect of the invention the hydrophobic matrix former is a hydrogenated fatty acid ester such as, but not limited to, hydrogenated castor oil, also known under the trade mark Cutina HR®.

- 5 In still a further aspect of the invention the hydrophobic matrix former is a mixture of mono-, di- and triglycerides and polyethyleneglycol mono- and diesters of fatty acids, such as Gelucire® 50/02.

The hydrophobic matrix former may also be selected from waxes such as carnauba wax; fatty alcohols such as, but not limited to, cetyl alcohol, stearyl alcohol or cetostearyl alcohol, or mixtures thereof.

The hydrophilic matrix formers are in accordance with the present invention meltable, water soluble excipients which are solid at room temperature, such as polyethyleneoxides; polyethylene glycols; and polyethyleneoxide and polypropyleneoxide block-co-polymers, e.g. poloxamers. Specific examples of poloxamers useful in accordance with the present invention are poloxamer 188, also known under the trade name Pluronic F68®, and poloxamer 407, which is also known under the trade name Pluronic F127®. Pluronic F68® and Pluronic F127® are commercially available from BASF. Specific examples of polyethylene glycols useful in accordance with the present invention are PEG 4000, known under the trade name Macrogol 4000®, and PEG 6000, known under the trade name Macrogol 6000®. Any poloxamer and PEG which are solid at room temperature may be used in accordance with the present invention. A comprehensive list of poloxamers and PEG's useful in accordance with the present invention can be found in *Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd Ed., American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press (2000), Washington, 665*, which is hereby incorporated by reference, but which list however should not in any way be interpreted as exhaustive. Also other hydrophilic excipients which are miscible with the hydrophobic matrix formers as melts are useful in accordance with the present invention. Also other hydrophilic

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

7

excipients which are miscible with the hydrophobic matrix formers as melts are useful in accordance with the present invention.

The weight ratio of hydrophobic matrix former/ hydrophilic matrix former is ≥ 1 , the excess amount of the hydrophobic matrix providing a modified release effect.

In one aspect of the invention, felodipine which has the chemical name 2,6-dimethyl-4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid-3-methyl ester-5-ethyl ester, is used as the active drug substance. Felodipine is an antihypertensive substance disclosed in EP 0 007 293, having a water-solubility of about 0.5 $\mu\text{g/ml}$ at an ambient temperature of 22-25 $^{\circ}\text{C}$.

A further aspect of the invention is to use bicalutamide, a non-steroidal anti-androgen which is the racemate of 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide, as the active drug substance. Bicalutamide is known under the trade name CASODEXTM. Bicalutamide is useful in prostate cancer therapy, and EP 100172 discloses 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide (named in EP 100172 as 4-cyano-3-trifluoromethyl-*N*-(3-*p*-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropionyl)aniline). 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide as well as the racemate thereof, as well as where $>50\%$ of the 4'-cyano- α',α',α' -trifluoro-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methylpropiono-*m*-toluidide is provided in the form of the R-enantiomer, is also within the scope of the invention. The water-solubility for bicalutamide is about 0.0046 mg/ml at physiological pH and at an ambient temperature of 22-25 $^{\circ}\text{C}$.

In one embodiment of the invention, the total amount of the active drug substance is below about 40% by weight. In a further aspect of the invention the total amount of the drug substance is 30-40% by weight, and in still a further embodiment of the invention the total amount of the active drug substance is 20-30% by weight.

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

8

The wording "unit dosage form" is herein defined as a composition where the amount of active drug substance is administered as one single tablet, capsule or other suitable form in accordance with the present invention.

5

The pharmaceutical formulation according to the present invention is useful for the treatment of various medical conditions such as cardiovascular diseases or in the treatment of cancer, e.g. prostate cancer.

10 Thus, one aspect of the present invention is the use of a multiparticulate, modified release formulation as claimed and described herein, for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension or cancer such as prostate cancer.

Another aspect of the present invention, is a method for the treatment of hypertension or cancer such as prostate cancer, whereby a multiparticulate, modified release formulation as claimed and described herein, is administered to a patient in need of such treatment.

The multiparticulate, modified release formulation according to the present invention may be formulated into a unit dosage form, preferably as a tablet or a capsule, which may also

20 comprise standard excipients known to the skilled person in the art of formulation. Examples of such excipients are fillers, binders, disintegrants and lubricants, but this list should however not be interpreted as being exhaustive.

The multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to the present invention provides the possibility of formulating drug substances having a water-solubility of, or below, 8 mg/ml at room temperature. The novel formulation is particularly useful when formulated into a tablet. The multiparticulate system makes it possible to divide the tablet without disturbing the release rate of the active drug substance.

30

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

9

Methods of preparation

In spray congealing, or spray chilling as it is also called, the melted mass is atomized into droplets, which solidify quickly in cool air (*Killeen, Pharm. Eng., July/August 1993, 56-64*). The process differs from spray drying in that in spray drying the main action is evaporation of solvent caused by warm air, whereas in spray congealing it is a phase change from liquid to solid.

The spray congealing process used in accordance with the present invention comprises the following steps:

- (i) melting the hydrophobic matrix former;
- (ii) dissolving or emulsifying the active compound into the melt;
- (iii) dissolving the hydrophilic matrix former into the melt;
- (iv) atomizing the melt into droplets;
- (v) solidifying the droplets; and
- (vi) collecting the particles.

The produced particles can then be further formulated and into tablets or filled into capsules.

The atomization into droplets can be done with different techniques, such as with a capillary nozzle, with a pneumatic nozzle, with an ultrasonic nozzle, with a hydraulic nozzle, with electro spraying, with rotary atomization, and preferably with a pneumatic nozzle using warm air as atomization gas.

The solidification of droplets can take place in liquid nitrogen, in or on carbon dioxide ice or in air with a temperature lower than the melt point of the droplets. The particles may be collected into a vessel directly, or with a cylinder connected to a cyclone. The resulted particles are smaller than 300 μm , preferably spherical, and the drug is present in the particles in the form of a solid dispersion.

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

10

Additives may be added into the melt prior to the atomization. Examples of such additives are surface active agents, excipients increasing viscosity, and buffering agents, but this list should however not in any way be interpreted as limiting the invention.

5

Information on the particle size distribution and on the roundness of the particles may be obtained by image analysis system (BeadCheck 300/MC, PharmaVision AB, Lund, Sweden). The particles are distributed on a glass plate with a sample preparation device. The number of particles from each batch are photographed to analyze number size distribution and roundness distribution.

10

Mean diameter is used for particle size distribution. The radius from the center of mass to the particle perimeter is measured in incremental steps of 3° (BeadCheck™ 830 User's Manual). The diameter of each particle is calculated from the mean value of these measurements.

15

Roundness is a measurement of the length-width relationship, with a value in the range [0.0, 1.0] (BeadCheck™ 830 Configuration Manual). A perfect circle has roundness 1.0 and a very narrow object has roundness close to 0.

20

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

11

Detailed description of the invention

The invention will now be described in more detail by way of the following examples, which however should not be construed as limiting the invention in any way.

5

The following multiparticulate, modified release solid dispersion formulations were prepared. For each of these Examples, the number of 5000 particles (Examples 1-7) or 10 000 particles (Examples 8-11) from each batch were photographed to analyze number size distribution and roundness distribution.

10

<u>Example 1</u>	<u>amount [g]</u>
(i) felodipine	1
(ii) cetanol	4
(iii) PEG 4000	2

15

I. Preparation of the multiparticulate, modified release formulation

Felodipine (1 g) was dissolved in a melt of 4 g cetanol at 110°C. The amount of 2 g PEG 4000 was added into the melt. The melted mixture was kept at 110°C and atomized with a pneumatic nozzle by using an atomization air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

20

The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 78 µm and roundness of 0.85.

25

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

12

Example 2

	amount [g]
(i) felodipine	1
(ii) cetanol	4
(iii) poloxamer 407	2

5

I. Preparation of the multiparticulate, modified release formulation

Felodipine (1 g) was dissolved in a melt of 4 g cetanol at 110°C. The amount of 2 g poloxamer 407 (Pluronic F127[®]) was added into the melt. The melted mixture was kept at 110°C and atomized with a pneumatic nozzle by using an atomization air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

10

The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 77 μm and a roundness of 0.87.

15

Example 3

	amount [g]
(i) felodipine	1
(ii) hydrogenated castor oil	4
(iii) PEG 4000	2

20

I. Preparation of the multiparticulate, modified release formulation

Felodipine (1 g) was dissolved in a melt of 4 g hydrogenated castor oil (Cutina HR[®]) at 110°C. The amount of 2 g PEG 4000 was added into the melt. The melted mixture was kept at 110°C and atomized with a pneumatic nozzle by using an atomization air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

25

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

13

The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 73 μm and a roundness of 0.90.

Example 4

	<u>amount [g]</u>
5 (i) felodipine	1
(ii) hydrogenated castor oil	4
(iii) poloxamer 407	2

I. Preparation of the multiparticulate, modified release formulation

10 Felodipine (1 g) was dissolved in a melt of 4 g hydrogenated castor oil (Cutina HR[®]) at 110°C. The amount of 2 g poloxamer 407 (Pluronic F127[®]) was added into the melt. The melted mixture was kept at 110°C and atomized with a pneumatic nozzle by using an atomization air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter
15 dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 69 μm and a roundness of 0.92.

Example 5

	<u>amount [g]</u>
20 (i) felodipine	1
(ii) glyceryl palmitostearate	4
(iii) poloxamer 407	2

I. Preparation of the multiparticulate, modified release formulation

25 Felodipine (1 g) was dissolved in a melt of 4 g glyceryl palmitostearate (Precirol[®] ATO 5) at 110°C. The amount of 2 g poloxamer 407 (Pluronic F127[®]) was added into the melt. The melted mixture was kept at 110°C and atomized with a pneumatic nozzle by using an atomization air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

14

into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of $72\ \mu\text{m}$ and a roundness
5 of 0.94.

Example 6

	<u>amount [g]</u>
(i) felodipine	1
(ii) Stearic acid	4
10 (iii) PEG 4000	2

I. Preparation of the multiparticulate, modified release formulation

Felodipine (1 g) was dissolved in a melt of 4 g stearic acid at 110°C . The amount of 2 g PEG 4000 was added into the melt. The melted mixture was kept at 110°C and atomized
15 with a pneumatic nozzle by using an atomization air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of $77\ \mu\text{m}$ and roundness
20 of 0.93.

Example 7

	<u>amount [g]</u>
(i) felodipine	1
(ii) Stearic acid	4
25 (iii) poloxamer 407	2

I. Preparation of the multiparticulate, modified release formulation

Felodipine (1 g) was dissolved in a melt of 4 g stearic acid at 110°C . The amount of 2 g poloxamer 407 (Pluronic F127[®]) was added into the melt. The melted mixture was kept at
30 110°C and atomized with a pneumatic nozzle by using an atomization air temperature of

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

15

400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbon dioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

- 5 The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 70 µm and a roundness of 0.94.

Example 8	<u>amount [g]</u>
(i) felodipine	2
10 (ii) stearic acid	6
(iii) poloxamer 407	6

Felodipine (2 g) was dissolved in a melt of 6 g stearic acid at 110°C. The amount of 6 g poloxamer 407 (Pluronic F127[®]) was added into the melt. The melted mixture was kept at 15 110°C and atomised with a pneumatic nozzle by using an atomisation air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbon dioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

- 20 The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 56 µm and roundness of 0.96.

Example 9	<u>amount [g]</u>
(i) felodipine	2
25 (ii) glyceryl ditristearate	8
(iii) poloxamer 407	4

Felodipine (2 g) was dissolved in a melt of 8 g glyceryl ditristearate (Precirol WL2155[®]) at 110°C. The amount of 4 g poloxamer 407 (Pluronic F127[®]) was added into the melt. The 30 melted mixture was kept at 110°C and atomised with a pneumatic nozzle by using an

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

16

atomisation air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

- 5 The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 49 µm and roundness of 0.93.

Example 10	<u>amount[g]</u>
(i) felodipine	2
10 (ii) glyceryl behenate	8
(iii) poloxamer 407	4

Felodipine (2 g) was dissolved in a melt of 8 g glyceryl behenate (Compritol 888[®]) at 110°C. The amount of 4 g poloxamer 407 (Pluronic F127[®]) was added into the melt. The melted mixture was kept at 110°C and atomised with a pneumatic nozzle by using an atomisation air temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

- 20 The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 51 µm and roundness of 0.97.

Example 11	<u>amount[g]</u>
(i) felodipine	2
25 (ii) glyceryl monostearate	8
(iii) poloxamer 407	4

Felodipine (2 g) was dissolved in a melt of 8 g glyceryl monostearate at 110°C. The amount of 4 g poloxamer 407 (Pluronic F127[®]) was added into the melt. The melted mixture was kept at 110°C and atomised with a pneumatic nozzle by using an atomisation air

- 30

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

17

temperature of 400°C and a pressure of 7 bar. The particles were collected into a vessel which was kept on carbondioxide ice (temperature -50°C), and thereafter dried over night in a vacuum oven at 25°C and 2 mbar.

- 5 The resulted particles had a 90% fractile size (90% smaller than) of 50 µm and roundness of 0.99.

10 II. Tableting

- 10 Particles from step I of each of the examples 1-11 above, were compressed into tablets, which had a theoretical felodipine content of 10 mg. The target tablet weight was 200 mg. Tablet mass consisted of 35% particles and 65% microcrystalline cellulose. The mixture of microparticles, microcrystalline cellulose and sodium stearyl fumarate (0.14% of the total mixture weight) was mixed in a Turbula mixer of the type 72C, Willy A. Bachofen AG
- 15 Maschinenfabrik, Basle, Switzerland, for 10 minutes. This mixture was compressed with an excentric tablet press Kilian SP300 (Examples 1-7) or Kilian EKO (Examples 8-11) using 10.0 mm flat punches with maximum compression forces of 5.0-5.6 kN (Examples 1-7) or 2.7-7.0 kN (Examples 8-11).

- 20 The breaking force of resulting tablets was within the range 43-93 N.

III. Dissolution tests of tablets

- The rate of release was tested from all tablet samples from examples using USP II paddle method. Dissolution test from each batch was run three times. Release testing was
- 25 performed in a dissolution medium of 500 ml of sodium dihydrogen phosphate buffer at pH 6.5. 0.4 % cetyl trimethylammonium bromide was added to the buffer to increase the solubility of felodipine. The measurements were carried out at 37°C and the paddle was rotated 100 rpm. Each tablet was placed in a basket located about 1 cm above the paddle. Aliquots (10 ml) were withdrawn after 0.5, 1, 2, 4, and 7 hours and filtered through 1.2 µm
- 30 filter (Millipore® MF-Millipore). The first 5 ml of the filtrate was discarded.

The filtrated sample solutions were then analyzed with UV-spectrophotometer at wavelength 362 nm and 450 nm.

The results of the dissolution for each Example above, are summarized in Table 1 below.

5

Table 1

Example No.	% Dissolved in 4 hours	% Dissolved in 7 hours
Reference Example: A standard tablet comprising: (i) 10 mg felodipine; and (ii) 190 mg microcrystalline cellulose (Avicel PH101 [®])	88	95
1	12	18
2	29	41
3	39	51
4	50	61
5	45	89
6	13	18
7	16	26
8	62	92
9	57	82
10	54	65
11	68	91

10

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

19

Claims

- 5 1. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation, comprising
- (i) an active drug substance having a water-solubility of, or below, 8 mg/ml at room temperature;
- 10 (ii) at least one hydrophobic matrix former which is a meltable, non-swelling amphiphilic lipid having a water-solubility below 1 mg/g; and
- (iii) at least one hydrophilic matrix former which is a meltable excipient having a water-solubility above 0.1 g/g;
- 15 wherein
- the weight ratio hydrophobic matrix former/ hydrophilic matrix former is ≥ 1 ; and the particle size is less than 300 μm .
- 20 2. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 1, wherein the hydrophobic matrix former or mixture thereof, is a water-insoluble, non-swelling fatty acid having a melting point above 50 °C.
- 25 3. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 2, wherein the hydrophobic matrix former or mixture thereof, is a water-insoluble, non-swelling fatty acid having a melting point of from 55-75 °C.

30

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

20

4. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to any one of the preceding claims, wherein the hydrophobic matrix former or mixture thereof, is selected from any one of stearic acid, palmitic acid and myristic acid.
5. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 1, wherein the hydrophobic matrix former is a fatty acid ester.
6. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 5, wherein the hydrophobic matrix former or mixture thereof, is selected from any one of glyceryl monostearate, glyceryl behenate, glyceryl dipalmitostearate, and glyceryl di/tristearate.
7. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 1, wherein the hydrophobic matrix former is a hydrogenated fatty acid ester.
8. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 7, wherein the hydrophobic matrix former is hydrogenated castor oil.
9. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 1, wherein the hydrophobic matrix former is a mixture of mono-, di- and triglycerides and polyethyleneglycol esters of fatty acids.
10. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 1, wherein the hydrophobic matrix former is selected from waxes, fatty alcohols or mixtures thereof.
11. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 10, wherein the hydrophobic matrix former is carnauba wax.

30

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

21

12. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 10, wherein the hydrophobic matrix former is selected from any one of cetyl alcohol, stearyl alcohol and cetostearyl alcohol, or mixtures thereof.
- 5 13. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to any one of claims 1-12, wherein the hydrophilic matrix former is selected from any one of polyethyleneoxides, polyethyleneglycols, polyethyleneoxide and polypropyleneoxide block-co-polymers, or mixtures thereof.
- 10 14. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 13, wherein the hydrophilic matrix former is a poloxamer.
- 15 15. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 14, wherein the poloxamer is poloxamer 407.
16. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 13, wherein the hydrophilic matrix former is a polyethylene glycol.
17. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to claim 16, wherein the hydrophilic matrix former is PEG 4000 or PEG 6000.
- 20 18. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to any one of the previous claims, wherein the active drug substance is felodipine or bicalutamide.
- 25 19. A multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to any one of the previous claims, wherein the total amount of the drug substance is below about 40 % by weight.
20. A unit dosage form comprising a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to any one of claims 1-19.
- 30

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

22

21. A tablet comprising a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to any one of claims 1-19, further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 5
22. A tablet according to claim 21, wherein the pharmaceutically acceptable excipients are microcrystalline cellulose and sodium stearyl fumarate.
23. A process for the preparation of a multiparticulate, modified release formulation
- 10 according to any one of claims 1-19, whereby said formulation is prepared by spray congealing.
24. A process according to claim 23, whereby the spray congealing comprises the following steps:
- 15
- (i) melting the hydrophobic matrix former;
 - (ii) dissolving or emulsifying the active compound into the melt;
 - (iii) dissolving the hydrophilic matrix former into the melt;
 - (iv) atomizing the melt into droplets;
 - 20 (v) solidifying the droplets; and
 - (vi) collecting the particles.
25. Use of a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to
- 25 any one of claims 1-19, for the manufacture of a medicament for the treatment of a cardiovascular disease.
26. A method for the treatment of a cardiovascular disease, whereby a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to any one of claims 1-19, is
- 30 administered to a patient in need of such treatment.

WO 02/064121

PCT/SE02/00228

23

27. Use of a multiparticulate, modified release solid dispersion formulation according to any one of claims 1-19, for the manufacture of a medicament for use in cancer therapy.

28. A method for the treatment of cancer, whereby a multiparticulate, modified release
5 solid dispersion formulation according to any one of claims 1-19, is administered to a patient in need of such treatment.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/00228
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: A61K 9/22, A61K 9/52, A61K 47/30, A61P 9/08 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)		
IPC7: A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, CHEM.ABS.DATA, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5965163 A (MILLER ET AL), 12 October 1999 (12.10.99), see column 2 and the claims	1
Y	--	2-28
Y	US 5405617 A (GOWAN, JR. ET AL), 11 August 1995 (11.08.95), see part. the abstract, column 5, lines 43-47, examples 1,3,6 and 13, claims 1 and 8	2-28
A	GB 2160100 A (SANDOZ LTD), 18 December 1985 (18.12.85)	1-28
A	US 4629621 A (SNIPES), 16 December 1986 (16.12.86)	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "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		Date of mailing of the international search report
7 May 2002		04-06-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer: EVA JOHANSSON/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE02/00228
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 26 and 28 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International application No.
PCT/SE02/00228

Claims 26 and 28 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

Information on patent family members		28/01/02	International application No. PCT/SE 02/00228
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5965163 A	12/10/99	US 6162467 A	19/12/00
		US 2001019725 A	06/09/01
		AT 212224 T	15/02/02
		AU 682223 B	25/09/97
		AU 7901594 A	01/06/95
		BG 62429 B	30/11/99
		BG 99198 A	28/08/95
		CN 1116521 A	14/02/96
		CZ 9402866 A	14/06/95
		DE 69429710 D	00/00/00
		EP 0654263 A,B	24/05/95
		SE 0654263 T3	
		EP 0699436 A,B	06/03/96
		SE 0699436 T3	
		FI 945476 A	24/05/95
		HU 74910 A	28/03/97
		HU 217205 B	28/12/99
		HU 9403353 D	00/00/00
		IL 111709 D	00/00/00
		JP 7196475 A	01/08/95
		NO 944473 A	24/05/95
		NZ 264953 A	26/11/96
		SK 140694 A	11/07/95
		SK 280496 B	13/03/00
		US 5849240 A	15/12/98
		US 5891471 A	06/04/99
		AT 3413 U	27/03/00
		AT 138566 T	15/06/96
		AT 172376 T	15/11/98
		AT 201989 T	15/06/01
		AU 722358 B	27/07/00
		AU 3995797 A	18/12/97
		AU 5299598 A	26/03/98
		AU 6196394 A	17/11/94
		AU 6610594 A	12/01/95
		BG 62316 B	31/08/99
		BG 62473 B	30/12/99
		BG 99077 A	30/06/95
		BG 99078 A	28/07/95
		CA 2123160 A	11/11/94
		CA 2127166 A	02/01/95
		CZ 287918 B	14/03/01
		CZ 288517 B	11/07/01
		CZ 9401093 A	16/11/94
		CZ 9401550 A	18/01/95
		DE 699436 T	10/04/97
		DE 729751 T	13/03/97
		DE 9422335 U	13/04/00
		DE 69400215 D,T	31/10/96
		DE 69414046 D,T	22/04/99
		DE 69427472 D,T	08/11/01
		DK 624366 T	01/07/96
		DK 636370 T	28/06/99
		DK 699436 T	23/07/01
		EG 20577 A	30/08/99

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/01/02

International application No.
PCT/SE 02/00228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5965163 A	12/10/99	EG 20600 A	30/09/99
		EG 20910 A	28/06/00
		EP 0624366 A,B	17/11/94
		SE 0624366 T3	
		EP 0636370 A,B	01/02/95
		SE 0636370 T3	
		EP 0729751 A	04/09/96
		ES 2088312 T	01/08/96
		ES 2124372 T	01/02/99
		ES 2159591 T	16/10/01
		FI 942092 A	11/11/94
		FI 943141 A	02/01/95
		GB 2284760 A,B	21/06/95
		GB 9324045 D	00/00/00
		GR 3020084 T	31/08/96
		HU 70938 A	28/11/95
		HU 75703 A	28/05/97
		HU 220075 B	28/10/01
		HU 9401478 D	00/00/00
		HU 9402007 D	00/00/00
		IL 109460 A	10/03/98
		IL 109944 A	06/12/98
		IL 119660 D	00/00/00
		JP 3045924 B	29/05/00
		JP 7053361 A	28/02/95
		JP 7149648 A	13/06/95
		JP 11124327 A	11/05/99
		NO 306446 B	08/11/99
		NO 306449 B	08/11/99
		NO 941719 A	11/11/94
		NO 942470 A	02/01/95
		NO 993484 A	11/11/94
		NO 20013566 A	11/11/94
		NZ 260408 A	28/05/96
		NZ 260883 A	24/06/97
		PL 178883 B	30/06/00
		PL 179282 B	31/08/00
		PL 304062 A	09/01/95
		PL 305939 A	29/05/95
		PT 699436 T	30/10/01
		SG 50706 A	20/07/98
		SG 67347 A	21/09/99
		SK 54194 A	07/12/94
		SK 76394 A	09/08/95
		SK 279971 B	11/06/99
		SK 280534 B	13/03/00
		US 5591452 A	07/01/97
		US 5879705 A	09/03/99
		US 6143328 A	07/11/00
		US 6254887 B	03/07/01
		US 6326027 B	04/12/01
		US 2001036477 A	01/11/01
		ZA 9409296 A	08/08/95
		GB 2288117 A	11/10/95
		GB 9403922 D	00/00/00

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No.		
Information on patent family members				PCT/SE 02/00228		
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
US	5965163	A	12/10/99	GB	9404544 D	00/00/00
				PL	176474 B	30/06/99
				PL	177332 B	29/10/99
				AU	694475 B	23/07/98
				AU	1475595 A	21/09/95
				CA	2144500 A	15/09/95
				CN	1099262 A	01/03/95
				CN	1102323 A	10/05/95
				EP	0672416 A	20/09/95
				FI	951155 A	15/09/95
				GB	2287880 A	04/10/95
				GB	9404928 D	00/00/00
				JP	8040905 A	13/02/96
				NO	950950 A	15/09/95
				US	5843480 A	01/12/98
				ZA	9502013 A	11/12/95
GB	9411842 D	00/00/00				
US	5405617	A	11/08/95	CA	2082137 A	08/05/93

Information on patent family members			International application No.				
			28/01/02	PCT/SE 02/00228			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
GB	2160100 A	18/12/85	AT 174885 A	15/06/90			
			AT 391806 B	10/12/90			
			AU 587190 B	10/08/89			
			AU 4348685 A	19/12/85			
			AU 4454389 A	22/03/90			
			BE 902626 A	10/12/85			
			CA 1264441 A	16/01/90			
			CY 1635 A	06/11/92			
			DE 3520184 A,C	19/12/85			
			DK 167649 B	06/12/93			
			DK 264785 A	15/12/85			
			ES 544075 A	01/01/87			
			ES 8702141 A	16/03/87			
			FR 2565822 A,B	20/12/85			
			GB 2196851 A,B	11/05/88			
			GB 2196852 A,B	11/05/88			
			GB 8514855 D	00/00/00			
			GR 851430 A	25/11/85			
			HK 25192 A	10/04/92			
			HU 40918 A	30/03/87			
			HU 198844 B	28/12/89			
			IE 58834 B	17/11/93			
			IL 75490 D	00/00/00			
			IT 1200080 B	05/01/89			
			JP 61010507 A	18/01/86			
			LU 85946 A	24/01/86			
			NL 194389 B	01/11/01			
			NL 8501578 A	02/01/86			
			NZ 212390 A	25/02/92			
			NZ 229059 A	25/02/92			
			NZ 233954 A	25/02/92			
			PT 80635 A,B	01/07/85			
			SE 504583 C	10/03/97			
			SE 8502950 A	15/12/85			
			SG 15492 G	16/04/92			
			ZA 8504520 A	25/02/87			
			US	4629621 A	16/12/86	AU 573149 B	26/05/88
						AU 4638885 A	25/02/86
						CA 1246448 A	13/12/88
						DE 3586823 A,T	17/12/92
EP 0190255 A,B	13/08/86						
JP 61502759 T	27/11/86						
US 4744976 A	17/05/88						
US 4774074 A	27/09/88						
US 4806337 A	21/02/89						
US 5082655 A	21/01/92						
WO 8600802 A	13/02/86						

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 211/90	C 0 7 D 211/90	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 アンネ・ユッポ
スウェーデン、エス - 4 3 1 8 3メルンダル、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・メルン
ダル

F ターム(参考) 4C054 AA07 BB03 CC01 DD04 DD08 EE33 FF05 FF11
4C076 AA31 AA41 BB01 CC11 CC27 DD37B DD41A DD41B DD44B DD46B
EE23B EE31A EE51B FF04 FF06 GG02 GG14
4C084 AA17 MA05 MA35 MA41 MA52 NA11 ZA362 ZA422 ZB262
4C086 AA01 AA02 BC24 MA02 MA03 MA05 MA10 MA35 MA41 MA52
NA11 ZA36 ZA42 ZB26
4C206 AA01 AA02 JA19 MA02 MA03 MA05 MA14 MA55 MA61 MA72
NA11 ZA36 ZA42 ZB26