

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5582701号
(P5582701)

(45) 発行日 平成26年9月3日 (2014.9.3)

(24) 登録日 平成26年7月25日 (2014.7.25)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 9/28	(2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 16 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2008-512703 (P2008-512703)
 (86) (22) 出願日 平成18年3月3日 (2006.3.3)
 (65) 公表番号 特表2008-542211 (P2008-542211A)
 (43) 公表日 平成20年11月27日 (2008.11.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/001949
 (87) 国際公開番号 W02006/125483
 (87) 国際公開日 平成18年11月30日 (2006.11.30)
 審査請求日 平成20年12月17日 (2008.12.17)
 審判番号 不服2012-16552 (P2012-16552/J1)
 審判請求日 平成24年8月24日 (2012.8.24)
 (31) 優先権主張番号 102005024614.1
 (32) 優先日 平成17年5月25日 (2005.5.25)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 390009128
 エボニック レーム ゲゼルシャフト ミ
 ット ベシュレンクテル ハフツング
 Evonik Roehm GmbH
 ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット キ
 ルシェンアレー (番地なし)
 Kirschenallee, D-64
 293 Darmstadt, Germ
 any
 (74) 代理人 100114890
 弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ
 ンハルト
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 被覆医薬製剤およびポリマー混合被覆した医薬製剤の製造のためのポリマー混合物の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 つまたは複数のポリマー (I) 2 ~ 60 質量%と 1 つまたは複数のポリマー (II) 40 ~ 98 質量%の混合物であって、

前記ポリマー (I) が、アクリル酸またはメタクリル酸の C₁ ~ C₄ アルキルエステル 40 ~ 95 質量%および陰イオン基を有する (メタ) アクリレートモノマー単位 5 ~ 60 質量%のラジカル重合した単位 90 ~ 100 質量%と、前記アクリル酸またはメタクリル酸の C₁ ~ C₄ アルキルエステル及び前記陰イオン基を有する (メタ) アクリレートモノマー単位とは異なるビニル重合可能なモノマー 0 ~ 10 質量%までとを含む (メタ) アクリレートコポリマーであり、かつ

前記ポリマー (II) が、ポリマー (I) と異なるビニルポリマーまたは多糖もしくは多糖の誘導体であり、中性モノマー単位 88 ~ 100%およびイオン基を有する重合モノマー単位 12 質量%以下を含み、メチルメタクリレート及びエチルアクリレートのコポリマー、ポリ酢酸ビニル、エチルセルロース並びにこれらの混合物からなる群から選択される、

前記ポリマー (I) および (II) の混合物を、有効成分含有中心核と前記ポリマー (I) および (II) の混合物のポリマー被覆とを含む被覆医薬剤形の製造のために用いる使用において、

ポリマー (I) のガラス転移温度が 70 以下であり、

USP 放出試験に従い、前記ポリマー被覆を pH 1.2 の緩衝液中で 120 分間試験し

、次いでpH7.5の緩衝液中で試験した際に、試験開始から120分後のpH1.2での有効成分の放出が5%以下であり、かつ、試験開始から180分後に相当するpH7.5で60分間での有効成分の放出が5～95%であることを、を特徴とする前記使用。

【請求項2】

ポリマー(I)が、メチルメタクリレート10～30質量%、メチルアクリレート50～70質量%およびメタクリル酸5～15質量%からのコポリマーであることを特徴とする、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

ポリマー(I)が

20～34質量%のメタクリル酸および/またはアクリル酸、

20～69質量%のメチルアクリレートおよび

0～40質量%のエチルアクリレートおよび

前記メタクリル酸および/またはアクリル酸、メチルアクリレート及びエチルアクリレートとは異なる、0～10質量%のビニル共重合可能なモノマーから構成されるコポリマーであり、この場合、モノマーの割合は足して100質量%となり、

ただし、コポリマーのガラス転移温度が60以下であることを特徴とする、請求項1に記載の使用。

【請求項4】

ポリマー(I)が

20～33質量%のメタクリル酸および/またはアクリル酸、

5～30質量%のメチルアクリレートおよび

20～40質量%のエチルアクリレートおよび

10質量%より多く、30質量%までのブチルメタクリレートならびに

前記メタクリル酸および/またはアクリル酸、メチルアクリレート、エチルアクリレート及びブチルメタクリレートとは異なる、0～10質量%のビニル共重合可能なモノマーから構成されるコポリマーであり、この場合、モノマーの割合は足して100質量%となり、

ただし、コポリマーのガラス転移温度は、55～70であることを特徴とする、請求項1に記載の使用。

【請求項5】

前記ビニル共重合可能なモノマーの量が1～5質量%である、請求項3又は4記載の使用。

【請求項6】

ポリマー(II)が、エチルアクリレート20～40質量%およびメチルメタクリレート60～80質量%からのコポリマーであることを特徴とする、請求項1から5までのいずれか1項に記載の使用。

【請求項7】

ポリマー被覆が有効成分含有中心核の質量に対して2～20質量%であることを特徴とする、請求項1から6までのいずれか1項に記載の使用。

【請求項8】

前記USP放出試験において、試験開始から180分後に相当するpH7.5で60分間での有効成分の放出が50%未満であることを特徴とする、請求項1から7までのいずれか1項に記載の使用。

【請求項9】

被覆医薬剤形がペレットの形態であり、これは多粒子状医薬剤形中に含まれていることを特徴とする、請求項1から8までのいずれか1項に記載の使用。

【請求項10】

多粒子状医薬剤形が、ペレット含有錠剤、小錠、カプセル、サシェまたは再構成可能な粉末である、請求項9記載の使用。

【請求項11】

10

20

30

40

50

ポリマーの混合被覆で被覆された有効成分含有の中心核を含む医薬剤形であって、該混合被覆が、2～60質量%の1つまたは複数のポリマー（Ⅰ）と40～98質量%の1つまたは複数のポリマー（ⅠⅠ）の混合物であることを特徴する医薬剤形において、

前記のポリマー（Ⅰ）が、メチルメタクリレート10～30質量%、メチルアクリレート50～70質量%およびメタクリル酸5～15質量%のコポリマーであり、

前記のポリマー（ⅠⅠ）が、ポリマー（Ⅰ）と異なるビニルポリマーまたは多糖もしくは多糖の誘導体であり、88～100%までの中性モノマー単位から構成され、イオン基を有するモノマー単位12質量%以下を含んでよく、メチルメタクリレート及びエチルアクリレートのコポリマー、ポリ酢酸ビニル、エチルセルロース並びにこれらの混合物からなる群から選択され、かつ

10

USP放出試験に従い、pH1.2の緩衝液中で120分間試験し、次いでpH7.5の緩衝液中で試験した際に、試験開始から120分後のpH1.2での有効成分の放出が5%以下であり、かつ、試験開始から180分後に相当するpH7.5で60分間での有効成分の放出が5～95%であることを特徴とする、前記医薬剤形。

【請求項12】

ポリマー（ⅠⅠ）がエチルアクリレート20～40質量%およびメチルメタクリレート60～80質量%からなるコポリマーであることを特徴する、請求項11に記載の医薬剤形。

【請求項13】

ポリマー被覆が有効成分含有中心核の質量に対して2～20質量%であることを特徴とする、請求項11または12に記載の医薬剤形。

20

【請求項14】

前記USP放出試験において、試験開始から180分後に相当するpH7.5で60分間での有効成分の放出が50%未満であることを特徴とする、請求項11から13までのいずれか1項に記載の医薬剤形。

【請求項15】

医薬剤形が多粒子状医薬剤形の形態であることを特徴とする、請求項11から14までのいずれか1項に記載の医薬剤形。

【請求項16】

多粒子状医薬剤形が、ペレット含有錠剤、小錠、カプセル、サシェまたは再構成可能な粉末の形態である、請求項15に記載の医薬剤形。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1つまたは複数のポリマー（Ⅰ）2～60質量%および1つまたは複数のポリマー（ⅠⅠ）40～98質量%の混合物の使用であって、ポリマー（Ⅰ）がアクリル酸またはメタクリル酸のC₁～C₄アルキルエステル類40～95質量%をラジカル重合した90～100質量%および他のビニル重合可能なモノマー類0～10質量%の陰イオン基を有する（メタ）アクリレートモノマー単位5～60質量%を含む（メタ）アクリレートコポリマーであり、ポリマー（ⅠⅠ）がポリマー（Ⅰ）と異なるビニルポリマーであり、または88～100%の中性モノマー単位およびイオン基を有する12質量%以下の重合可能なモノマーを含む多糖もしくは多糖の誘導体であり、被覆医薬製剤を製造するために、ポリマー（Ⅰ）および（ⅠⅠ）の混合物から作製される活性剤の中心核およびポリマー被覆を含み、ポリマー（Ⅰ）のガラス転移温度が70以下であり、活性剤放出特性を得、この活性剤放出を同じpHで始まるポリマー（Ⅰ）以外で製造した被覆を有する被覆医薬製剤において遅延させることを特徴とする使用に関する。本発明は、さらに、選択したポリマー（Ⅰ）を有する医薬製剤に関する。

40

【0002】

本発明は、被覆医薬剤形の製造のためのポリマー混合物の使用および混合ポリマー被覆した医薬製剤に関する。

50

【 0 0 0 3 】

いわゆる中性メタクリレートコポリマー、これは中性ラジカル、例えばメチルメタクリレートまたはエチルアクリレートを有する大部分（少なくとも95%）が（メタ）アクリレートモノマー類からなるメタクリレートコポリマーを意味し、遅延放出性有効成分を有する医薬剤形のための被覆剤および結合剤としての使用が長い間知られてきた。陰イオン性分散液を有する混合物の使用は、EP - A 1 5 2 0 3 8、EP - A 2 0 8 2 1 3 またはEP - A 6 1 7 9 7 2の実施例に記載されている。WO 0 1 / 6 8 7 6 7には、HLB値15.2～17.3を有する非イオン性乳化剤1～10質量%を使用する中性メチルアクリレートコポリマーを含む分散液の生成について記載されている。これらの手段は、生成を可能にするが、結晶構造の形成に伴う相分離中の医薬剤の分散液の安定性の維持およびその粒子径分布が乳化剤により抑制される。

10

【 0 0 0 4 】

EP 0 1 5 2 0 3 8 A 2には、水溶性カルボキシル基含有ポリマーおよび不溶性膜形成ポリマーの混合被覆を有する被覆医薬剤について記載されている。ポリマーは、60:40～5:95の比で存在することができる。例えば、一方が等量のエチルアクリレートおよびメタクリル酸からなることができるポリマー、もう一方がエチルアクリレートおよびメチルメタクリレートが2対1の比からなるポリマーの混合被覆について記載されている。

【 0 0 0 5 】

EP 0 2 0 8 2 1 3 A 1は、EP 0 1 5 2 0 3 8 A 2の内容とほぼ同一であるが、さらに該混合被覆の高い伸長性および弾力性の作用について開示している。

20

【 0 0 0 6 】

EP 0 7 0 4 2 0 8 A 2は、腸液に溶解する医薬被覆のための被覆剤および結合剤について記載している。これらは、メタクリル酸10～25質量%、メチルアクリレート40～70質量%およびメチルメタクリレート20～40質量%からなるコポリマーである。単層被覆だけでなく、多層被覆系についても説明されている。後者は、中心核からなり、これは例えば、塩基性または水感受性有効成分を含み、これらは異なる被覆材料の密封層、例えばセルロースエーテル、セルロースエステルまたは陽イオン性ポリメタクリル酸、例えばEUDRAGIT（登録商標）型、特にEUDRAGIT（登録商標）RSおよびRLを有し、次いで、さらに腸液中に溶解する上記被覆を提供する。

30

【 0 0 0 7 】

WO 0 3 / 0 7 2 0 8 7は、医薬剤形の製造プロセスについて記載し、これは、20～34質量%のメタクリル酸および/またはアクリル酸、20～69質量%のメチルアクリレートおよび0～40質量%のエチルアクリレートおよび/または場合により0～10質量%の他のビニル共重合可能なモノマー類からなるコポリマーを使用し、ただし、ISO 1 1 3 5 7 - 2、副節3.3.3によりコポリマーのガラス転移温度は、60以下である。

【 0 0 0 8 】

それぞれの場合に関して、追加のポリマーとコポリマーを混合するために有効成分の送達を調整することが有利である。混合物中の追加のポリマーの割合は、ポリマー混合物に対して、広範囲で変動することができ、1～99%、好ましくは10～90質量%、特に好ましくは25～85質量%である。

40

【 0 0 0 9 】

このような追加のポリマーの例として：ポリビニルピロリドン類、ポリビニルアルコール類、メチルメタクリレートおよび/またはエチルアクリレートおよびメタクリル酸の陰イオン性（メタ）アクリレートコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）L 1 0 0、EUDRAGIT（登録商標）S 1 0 0、EUDRAGIT（登録商標）L 1 0 0 - 5 5）、メチルメタクリレートの陰イオン性（メタ）アクリレートコポリマー、先行技術（例えば、EP - A 0 7 0 4 2 0 7またはEP - A 0 7 0 4 2 0 8を参照）のメチ

50

ルアクリレートおよびメタクリル酸、カルボキシメチルセルロース塩類、ヒドロキシプロピルセルロース（HPMC）、メチルメタクリレートおよびエチルアクリレートの中性（メタ）アクリレートコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）NE 30 Dの乾燥物質）、メチルメタクリレートおよびブチルメタクリレートのコポリマー（PLASTOID（登録商標）B）または第四級アンモニウム基を有する（メタ）アクリレートのコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）RLおよびEUDRAGIT（登録商標）RS）がある。

【0010】

WO 2004/096185は、被覆医薬剤形および/または有効成分含有基質を得るため、コポリマー、医薬有効成分、適宜存在する中心核、および/または溶解、射出成形、押出し成形、湿式造粒、鋳型、ディッピング、拡散、噴霧または圧縮により既知のよう

10

に医薬的に慣例の添加剤を加工することにより、被覆医薬剤形または有効成分含有基質の形態の製造プロセスであって、

20～33質量%のメタクリル酸および/またはアクリル酸、

5～30質量%のメチルアクリレートおよび

20～40質量%のエチルアクリレートおよび

10～30質量%以上のブチルメタクリレートならびに場合によって

0～10質量%の他のビニル共重合可能なモノマー類からなるコポリマーを使用し、この場合、モノマー類の割合は足して100質量%となるが、

ただしコポリマーのガラス転移温度は、55～70であるプロセスについて記載している。

20

【0011】

それぞれの場合に関して、追加のポリマーとコポリマーを混合するために有効成分の送達を調整することが有利である。混合物中の追加のポリマーの割合は、広範囲で変動することができ、5～95%、好ましくは10～90質量%、特に好ましくは25～85質量%である。

【0012】

このような追加のポリマーの例として：ポリビニルピロリドン類、ポリビニルアルコール類、メチルメタクリレートおよび/またはエチルアクリレートおよびメタクリル酸の陰イオン性（メタ）アクリレートコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）L100、EUDRAGIT（登録商標）S100、EUDRAGIT（登録商標）L100-55）、メチルメタクリレートの陰イオン性（メタ）アクリレートコポリマー、従来の技術（例えば、EP-A 0 704 207またはEP-A 0 704 208を参照）のメチルアクリレートおよびメタクリル酸、カルボキシメチルセルロース塩類、ヒドロキシプロピルセルロース（HPMC）、メチルメタクリレートおよびエチルアクリレートの中性（メタ）アクリレートコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）NE 30 Dの乾燥物質）、メチルメタクリレートおよびブチルメタクリレートのコポリマー（PLASTOID（登録商標）B）または第四級アミノ基を有する（メタ）アクリレートのコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）RLおよびEUDRAGIT（登録商標）RS）がある。

30

【0013】

EP 0 152 038 A2はカルボキシ基含有ポリマーの被覆を有する医薬剤形から始まる。これらのカルボキシ基含有ポリマー、特に、メタクリル酸含有（メタ）アクリレートコポリマーは、胃液に耐性であるが、同時に腸液に溶解性である。カルボキシ基量に応じて、これらは、特異的pHで溶解する。等量のエチルアクリレートおよびメタクリル酸のポリマーで被覆医薬剤形は、有効成分を急激に、例えば、約pH5.5から進んで放出する。EP 0 152 038 A2によれば、不水溶性の膜形成ポリマーの混合物により認められる結果は、溶解pHが進んでシフトするが、有効成分放出特性またはその時間的経過は実質的に影響を受けていない。混合物の結果は、pHシフトとして説明することができる。有効成分放出特性の時間的経過に影響を与えることを望む場合、カルボキシ基含有ポリマーのモノマー組成物を改変することによってのみ可能であることが明らかである。医薬技術分野の当業者は、限られた数のポリマーのみが利用可能であるとい

40

50

う問題に直面する。それゆえ、同じ溶解pHで有効成分放出特性の時間的経過を変えることができる変形法を得るために新たなモノマー組成物を有する新たなポリマーを開発する必要がある。

【0014】

従って、同時にその溶解pHに影響することなく、陰イオン性またはカルボキシ基含有ポリマーの有効成分放出特性の時間的経過を簡単に改変することを可能にする解決策を見つけることを目的とした。

【0015】

この問題は、

1つまたは複数のポリマー(I) 2~60質量%と1つまたは複数のポリマー(II) 40~98質量%の混合物の使用であって、この場合、ポリマー(I)は、アクリル酸またはメタクリル酸のC₁~C₄アルキルエステル類40~95質量%をラジカル重合した単位90~100質量%および陰イオン基を有する(メタ)アクリレートモノマー単位5~60質量%ならびに他のビニル重合可能なモノマー類0~10質量%を含む(メタ)アクリレートコポリマーであり、

ポリマー(II)は、ポリマー(I)と異なるビニルポリマーであり、または中性モノマー単位88~100%およびイオン基を有する重合モノマー単位12質量%以下を含む多糖もしくは多糖の誘導体であり、

有効成分含有中心核およびポリマー(I)および(II)の混合物のポリマー被覆を含む被覆医薬剤形を製造するために、

ポリマー(I)のガラス転移温度が70以下であり、有効成分をポリマー(I)のみで被覆した医薬剤形と比べて同じpHで始まるがよりゆっくり放出する有効成分放出特性が得られることを特徴とする使用により解決する。

EP 0 152 038 A2に記載の(メタ)アクリレートコポリマー、例えばEUDRAGIT(登録商標)LまたはEUDRAGIT(登録商標)L100-55は、100以上のガラス転移温度を有する。この型のポリマーは、本発明の目的のポリマー(I)として不適切である。本発明は、EP 0 152 038 A2に記載されているポリマー混合物に関するpHシフト効果が70以下のガラス転移温度の陰イオン性またはカルボキシ基含有ポリマーを選択しないという認識に基づいている。全く驚くことに、これらのポリマーは溶解pHを改変することなく有効成分放出特性の時間的経過という問題を改変することを認めた。

【0016】

含有するポリマー混合物の一部は、おもにWO 03/072087およびWO 2004/096185に開示されている。EP 0 152 038 A2に記載されている混合物が本発明において不要であるpHシフト効果をもたらすという広義の教示において理解されることを前提とする。従って、上述の問題を解決するためにWO 03/072087およびWO 2004/096185から選択された混合物の使用は、医薬技術の新たな展望を広げる。当業者は、腸液に溶解性の、割り当てられた特異的溶解pH値を有する陰イオン性またはカルボキシ基含有ポリマーの有効成分放出特性から始めて、ポリマーの混合比を介して有効成分放出特性の時間的経過を調節することができる。それにより、複雑な代替的な開発、特に複雑な被覆製剤または代替的モノマー組成物を有するポリマーの開発を回避することが可能である。

【0017】

メチルメタクリレート10~30質量%、メチルアクリレート50~70質量%およびメタクリル酸5~15質量%のコポリマーは、EP 0 704 208 A2に開示されている。本明細書に記載のポリマー(II)の型に対応する他のポリマーを有する混合物は、以前に示唆されていないことが明らかである。再度、EP 0 152 038 A2の広義の教示によれば、このような混合物が既知のpHシフト効果をもたらすことが望まれていた。再度、本発明は、EP 0 152 038 A2に記載のポリマー混合物に関するpHシフト効果が70以下のガラス転移温度の陰イオン性またはカルボキシ

基含有ポリマーを選択しないという認識に基づいている。対して、この問題において、溶解pHを改変することなく有効成分放出特性の時間的経過を改変する。

【0018】

それゆえ、この問題はまた、特に、混合被覆が2～60質量%のポリマー(I)と40～95質量%および1つまたは複数のポリマー(II)の混合物であることを特徴とする混合ポリマー被覆で被覆した有効成分含有中心核を含む医薬剤形であって、ポリマー(I)は、メチルメタクリレート10～30質量%、メチルアクリレート50～70質量%およびメタクリル酸5～15質量%のコポリマーであり、ポリマー(II)は、ポリマー(I)と異なるビニルポリマーおよび90～100%の中性ビニル重合性モノマー単位およびイオン基を有する10質量%以下のビニル重合性モノマー単位からなることを特徴とする形態により解決される。

10

【0019】

ポリマー(I)とポリマー(II)の混合比

混合物は、実質的にまたは好ましくは100%のうち2～60、好ましくは2～30質量%の1つまたは複数のポリマー(I)および40～98、好ましくは70～98質量%の1つまたは複数のポリマー(II)を含むまたは、構成される。この範囲において、ポリマー(I)および(II)の放出特性間のほぼ全ての移動を調節することが可能であり、そのため、医薬剤形を配合するための新たな代替法が当業者において利用可能である。

【0020】

20

好ましい混合物は、実質的にまたは好ましくは100%のうち2～15質量%の1つまたは複数のポリマー(I)と85～98質量%の1つまたは複数のポリマー(II)を含むまたは、構成される。この範囲において、驚くことに、ポリマー(I)の割合が比較的少なくても、ポリマー(II)の不要な強力な遅延放出特性を、腸の様々な部分における多くの有効成分の長期持続、定常に近い放出という治療的観点から望ましい範囲に転換する。有効成分が、ポリマー(I)が溶解し始めるpHで、USP放出試験(USP 28-NF23)において、60分間で50%未満まで放出される。有効成分が、ポリマー(I)が溶解し始めるpHで、USP放出試験において、60分間で10%以上放出されることが特に利点がある。

【0021】

30

これに関して、放出の程度にはまた、通常、被覆の層の厚さが影響する。これは、所望の範囲に放出を調整するため、予め設定された混合比を増減することができる。

【0022】

有効成分の放出を、USP、特にUSP 28-NF23, General Chapter <711>, Dissolution, Apparatus 2, (Paddle), Method <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles - General General Drug Release Standard" Method B (100 rpm, 37)を、以下に改変して決定することができる：胃液の耐性を見るために、はじめに被覆ペレットをpH 1.2の人工胃液(USP)で120分間試験し、次いで、緩衝液を人工の腸環境に等しいpH 7.5のリン酸緩衝液に変更する。有効成分に応じて、例えば、光度測定により、試験媒体中の有効成分濃度を測定することができる。

40

【0023】

ポリマー(I)

ガラス転移温度

ポリマー(I)のガラス転移温度は、70 以下であり、好ましくは45～68 である。

【0024】

本明細書において、ガラス転移温度は、特にISO 11357-2、副章3.3.3に定義されているように中点温度 T_{mg} を意味する。測定は、可塑剤の添加無し、残留モノマ

50

ー量 (REMO) 100 ppm 未満、加熱率 10 / 分および窒素雰囲気下で実施する。

【0025】

ポリマー (I) の組成

ポリマー (I) は、90 ~ 100、好ましくは 95 ~ 100、特に好ましくは 100 質量%のうち 40 ~ 95、好ましくは 66 ~ 95 質量%のアクリル酸またはメタクリル酸の $C_1 \sim C_4$ アルキルエステル類のラジカル重合単位および 5 ~ 60、好ましくは 5 ~ 34 質量%単位の陰イオン基を有する (メタ) アクリレートモノマー類を含むまたは、構成する (メタ) アクリレートコポリマーである。他のビニル重合可能なモノマー類の残留物 0 ~ 10 質量%をポリマー (I) に存在させることは適宜可能である。

【0026】

アクリル酸またはメタクリル酸の $C_1 \sim C_4$ アルキルエステル類は、特にメチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルアクリレートおよびブチルアクリレートである。

【0027】

陰イオン基を有する (メタ) アクリレートモノマーは、例えば、アクリル酸であるが、好ましくはメタクリル酸であってよい。

【0028】

アクリル酸またはメタクリル酸の $C_1 \sim C_4$ アルキルエステル類と陰イオン基を有する (メタ) アクリレートモノマー類の前述の割合は、通常、足して 100 質量%となる。ほとんどの市販されているポリマー (I) は、追加のモノマー型の残留物を含まない。

【0029】

しかし、ポリマー (I) の本質的な特性を損なうまたは変更することなしに、0 ~ 10、例えば 1 ~ 5 質量%の少量の他のビニル共重合可能なモノマー類、例えば、ヒドロキシエチルメタクリレートまたはヒドロキシエチルアクリレート、ブチルアクリレート、ビニルピロリドン、マロン酸ビニル、スチレン、ビニルアルコール、酢酸ビニルおよび/またはその誘導体が存在することはさらに可能である。しかし、他のビニル共重合可能なモノマー類が存在しないことが好ましい。

【0030】

ポリマー (I) のガラス転移温度は、70 以下、好ましくは 40 ~ 70、特に好ましくは 45 ~ 65、特に 45 ~ 55 である。

【0031】

本明細書において、ガラス転移温度は、特に ISO 11357-2、副章 3.3.3 に定義されているように中点温度 T_{mg} を意味する。測定は、可塑剤の添加無し、残留モノマー量 (REMO) 100 ppm 未満、加熱率 10 / 分および窒素雰囲気下で実施する。

【0032】

分散液 / 部分的中和

ポリマー (I) は、通常エマルジョンポリマーであり、好ましくは 10 ~ 50 質量%、特に 20 ~ 40 % の水性分散の形態で製造および使用される。固体量 30 質量%は、市販されている形態として好ましい。メタクリル酸単位の部分的中和は、加工のために省略することができるが、例えば 5 または 10 mol % 以下まで、被覆剤の分散の安定または厚さを所望することが可能である。ラテックス質量平均粒子径 (半径) は、通常 40 ~ 100 nm、好ましくは、50 ~ 70 nm であり、従って、加工技術に利点のある 1000 mPa · s 以下の粘度を保証する。粒子径は、レーザー回折、例えば Mastersizer 2000 (Malvern) を使用して測定することができる。

【0033】

高度の中和、例えば 10 ~ 50 mol % または完全な中和により、コポリマーを溶解状態に変換することが可能である。

【0034】

陰イオン性コポリマー溶液を調製するために、通常部分的または完全に中和した酸性基を必要とする。陰イオン性コポリマーを、例えば、徐々に水に攪拌し、1 ~ 40 質量%の

10

20

30

40

50

最終濃度にすることができ、同時に、塩基性物質、例えば、NaOH、KOH、水酸化アンモニウムまたは有機塩基、例えばトリエタノールアミンを添加することにより部分的または完全に中和することができる。また、コポリマーの粉末を使用することが可能であり、これに、塩基、例えばNaOHを（部分的に）中和するために調製中に添加しておいた結果、粉末はすでに（部分的に）中和されたポリマーである。溶液のpHは、通常4以上、例えば、4～約7の範囲である。さらにまた、完全または部分的に中和した大量の分散液を中和していない分散液と混合し、さらに上記のように加工、すなわち、混合物を被覆に使用することができ、またははじめに凍結乾燥もしくは噴霧乾燥させ、粉末を得ることが可能である。

【0035】

10

分散はまた、例えば既知のように、噴霧乾燥または凍結乾燥させることができ、再分散可能な粉末の形態で提供することができる（例えば、EP-A 0 262 326を参照）。代替的なプロセスは、凍結乾燥または凝結および押出し成形機内の水を絞り出した後の造粒がある（例えば、EP-A 0 683 028を参照）。

【0036】

驚くことに、噴霧乾燥または凍結乾燥および再分散した粉末のコポリマー分散液は剪断安定性が増加したことが認められている。これは、特に噴霧添布に有利である。この利点は、特に分散中に存在するコポリマーが（コポリマー中に存在する酸性基に対して）2～10、好ましくは5～7mol%まで部分的に中和されている場合に顕著に明らかとなる。本目的の部分的な中和のためにNaOHを添加することが好ましい。陰イオン性乳化剤は、好ましくは0.1～2質量%で存在する。ラウリル硫酸ナトリウムは、特に乳化剤として好ましい。

20

【0037】

メタクリル酸5～15質量%を有するポリマー（I）型

EP 0 704 208 A2に開示されている適切なポリマー（I）は、メチルメタクリレート10～30質量%、メチルアクリレート50～70質量%およびメタクリル酸5～15質量%からなる（メタ）アクリレートポリマーである（EUDRAGIT（登録商標）FS型）。腸液または人工腸液中の有効成分の特異的放出開始時のpHを、pH7.0と提示することができる。このポリマー（I）のガラス転移温度は、好ましくは45～55である。

30

【0038】

EUDRAGIT（登録商標）FSは、メチルメタクリレート25質量%、メチルアクリレート65質量%およびメタクリル酸10質量%からなるコポリマーである。EUDRAGIT（登録商標）FS 30 Dは、EUDRAGIT（登録商標）FS 30質量%からなる分散液である。ISO 11357-2、副章3.3.3に準拠したガラス転移温度 T_{mg} は、約48である。

【0039】

メタクリル酸20～34質量%および極限伸長特性を有するポリマー（I）

さらに適切なポリマー（I）は、WO 03/072087に開示されているコポリマーであり、

40

メタクリル酸および/またはアクリル酸20～34質量%

メチルアクリレート20～69質量%および

エチルアクリレート0～40質量%および/または場合により、

他のビニル共重合可能なモノマー類0～10質量%

からなり、

ただし、モノマー類の割合は、ISO 11357-2、副章3.3.3に準拠したコポリマーのガラス転移温度が60以下であるように選択する。この（メタ）アクリレートコポリマーは、良好な極限伸長特性のため、ペレットを圧縮して錠剤を得るため特に適切である。

【0040】

50

上記コポリマーは、特に、

20～34、好ましくは25～33、特に好ましくは28～32質量%のメタクリル酸またはアクリル酸、好ましくはメタクリル酸、

20～69、好ましくは35～65、特に好ましくは35～55質量%のメチルアクリレートおよび場合により、

0～40、好ましくは5～35、特に好ましくは15～35質量%のエチルアクリレートからなるラジカル重合単位からなり、ただし、ISO 11357-2、副章3.3.3 (T_{mg}) に準拠したコポリマーのガラス転移温度(可塑剤の添加無し、残留モノマー量(REMO) 100 ppm未満、加熱率10 /分、窒素雰囲気下で測定)が60 以下、好ましくは40～60、特に好ましくは45～55 である。

10

【0041】

コポリマーは、好ましくは、実質的に上記の量的な割合のメタクリル酸、メチルアクリレートおよびエチルアクリレートのモノマー類のみからなる。

【0042】

しかし、本質的な特性を損なうことなしに、0～10、例えば1～5質量%の少量の他のビニル共重合可能なモノマー類、例えば、メチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、ブチルアクリレートまたはヒドロキシエチルメタクリレートが存在することはさらに可能である。

【0043】

また、前記コポリマーの混合物を特異的放出特性または放出部位を調節するために使用することが可能である。

20

【0044】

本明細書において、ガラス転移温度は、特にISO 11357-2、副章3.3.3に定義されているように中点温度 T_{mg} を意味する。測定は、可塑剤の添加無し、残留モノマー量(REMO) 100 ppm未満、加熱率10 /分および窒素雰囲気下で実施する。

【0045】

コポリマーは、フリーラジカルバルク、溶液、ビーズまたはエマルジョン重合により既知のように得られる。これらは、本発明の粒子径に加工する前に適切な研磨、乾燥、または噴霧プロセスを行わなければならない。このプロセスには、押出物の簡単な粉碎およびペレットの冷却またはホットカットを実施することができる。

30

【0046】

粉末の使用は、とりわけ、追加の粉末または液体を混合する場合有利である。粉末の生成に適切な装置の種類は、当業者が詳しいものの、例えば、空気ジェットミル、ピン付ディスクミル、コンパートメントミルである。適宜、適切なふるい段階を含むことが可能である。産業用の大量生産のための適切なミルは、例えば、対向型ジェットミル(Multi No. 4200)であり、これは約6 barのゲージ圧で操作する。

【0047】

特にペレットを圧縮して錠剤を得るための良好な機械特性を有するメタクリル酸20～33質量%のポリマー(I)型。

【0048】

さらに適切なポリマー(I)は、WO 2004/096185に開示されているコポリマーであり、

40

20～33質量%のメタクリル酸および/またはアクリル酸、

5～30質量%のメチルアクリレートおよび

20～40質量%のエチルアクリレートおよび

10～30質量%以上のブチルメタクリレートおよび場合により

0～10質量%の他のビニル共重合可能なモノマー類からなり、この場合、モノマー類の割合は、足して100質量%となるが、

ただし、モノマー類の割合は、ISO 11357-2、副章3.3.3に準拠したコポリマーのガラス転移温度(中点温度 T_{mg})が55～70 であるように選択する。この型の

50

コポリマーは、ペレットを圧縮して錠剤を得るための良好な機械特性のため、特に適切である。

【 0 0 4 9 】

上記のコポリマーは、特に、

20 ~ 33、好ましくは25 ~ 32、特に好ましくは28 ~ 31質量%のメタクリル酸またはアクリル酸、好ましくはメタクリル酸、

5 ~ 30、好ましくは10 ~ 28、特に好ましくは15 ~ 25質量%のメチルアクリレート、

20 ~ 40、好ましくは25 ~ 35、特に好ましくは18 ~ 22質量%のエチルアクリレート、および

10 ~ 30以上、好ましくは15 ~ 25、特に好ましくは18 ~ 22質量%のブチルメタクリレートからなるラジカル重合単位からなり、

この場合、モノマー組成は、コポリマーのガラス転移温度が55 ~ 70、好ましくは59 ~ 66、特に好ましくは60 ~ 65であるように選択する。

【 0 0 5 0 】

コポリマーは、好ましくは実質的に、上記の量的な範囲において、90、95または99 ~ 100質量%のメタクリル酸、メチルアクリレート、エチルアクリレートおよびブチルメタクリレートのモノマー類のみからなる。

【 0 0 5 1 】

しかし、本質的な特性を損なうことなしに、0 ~ 10、例えば1 ~ 5質量%の少量の他のビニル共重合可能なモノマー類、例えば、メチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ビニルピロリドン、マロン酸ビニル、スチレン、ビニルアルコール、酢酸ビニルおよび/またはその誘導体が存在することはさらに可能である。

【 0 0 5 2 】

ポリマー (I I)

ポリマー (I I) は、ポリマー (I) と異なるビニルポリマーであり、または中性モノマー単位80 ~ 100%からなり、イオン基を有するモノマー単位12質量%以下を含むことができる多糖または多糖の誘導体である。

【 0 0 5 3 】

ビニルポリマー

ポリマー (I I) は、中性ビニル重合性モノマー単位88 ~ 100%およびイオン基を有するビニル重合性モノマー単位12質量%以下からなるビニルポリマーであってよい。

【 0 0 5 4 】

ポリマー (I I) は、メチルメタクリレートおよびエチルアクリレートのコポリマー、メチルメタクリレートおよびエチルアクリレートならびにメタクリル酸のコポリマー、メチルメタクリレート、エチルアクリレートおよびトリメチルアンモニウムエチルメタクリレートのコポリマー、ポリビニルピロリドン類 (P V P)、ポリビニルアルコール類、ポリビニルアルコールポリエチレングリコールグラフトコポリマー (K o l l i c o a t (登録商標) I R)、ポリ酢酸ビニル (P V A c、K o l l i c o a t (登録商標) S R)、酢酸ビニル - ビニルピロリドンコポリマー (K o l l i d o n e (登録商標) V A 6 4)、酢酸ビニル : クロトン酸が9 : 1のコポリマー (V A C : C R A、K o l l i c o a t (登録商標) V A C) であってよい。

【 0 0 5 5 】

多糖類または誘導体

ポリマー (I I) は、中性モノマー単位88 ~ 100%、およびイオン基を有する重合モノマー単位12質量%以下からなる多糖または多糖の誘導体であってよい。

【 0 0 5 6 】

ポリマー (I I) は、デンプンおよびその誘導体、ヒドロキシエチルセルロース (H E C、K l u c e l (登録商標)、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

プロピルメチルセルロース (HPMC、Pharmacoat (登録商標)、Methocel (登録商標)、Sepifilm (登録商標)、Viscontran (登録商標)、Opadry (登録商標)、ヒドロキシメチルエチルセルロース (HEMC)、エチルセルロース (EC、Ethocel (登録商標)、Aquacoat (登録商標)、Surelease (登録商標))、メチルセルロース (MC、Viscontran (登録商標)、Tylopur (登録商標)、Methocel (登録商標))、セルロースエステル類、グリコール酸セルロースまたは前記ポリマーの混合物であってよい。

【0057】

(メタ)アクリレートコポリマー

中性(メタ)アクリレートコポリマー

ポリマー(II)は、特に、ポリマー(I)と異なり、中性モノマー単位88~100%およびイオン基を有する重合モノマー単位12質量%以下からなる(メタ)アクリレートコポリマーであってよい。

10

【0058】

HLB値15.2~17.3を有する非イオン乳化剤1~10質量%を使用する分散液として、WO 01/68767において調製した中性メチルアクリレートコポリマーが好ましい。この分散液は、結晶構造の形成を伴う相分離が乳化剤によって抑制されるという利点を有する。

【0059】

ポリマー(II)は、エチルアクリレート20~40質量%およびメチルメタクリレート60~80質量%からなるコポリマーが特に好ましい(EUDRAGIT (登録商標) NE型)。

20

【0060】

ポリマー(II)として特に適切であるのは、エチルアクリレート30質量%およびメチルメタクリレート70質量%のコポリマーである(EUDRAGIT (登録商標) NE)。

【0061】

第四級アミノ基を有する(メタ)アクリレートコポリマー

ポリマー(II)は、さらに、アクリル酸またはメタクリル酸のラジカル重合したC₁~C₄アルキルエステル類88~98質量%およびアルキル基中に第四級アミノ基を有する(メタ)アクリレートモノマー類12~2質量%からなることができる。

30

【0062】

好ましいアクリル酸またはメタクリル酸のC₁~C₄アルキルエステル類は、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレートおよびメチルメタクリレートである。

【0063】

特に好ましい第四級アミノ基を有する(メタ)アクリレートモノマーは、塩化2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレートである。

【0064】

ポリマー(II)は、メチルメタクリレート50~70質量%、エチルアクリレート20~40質量%および塩化トリメチルアンモニウムエチルメタクリレート12~2質量%のコポリマーであってよい(EUDRAGIT (登録商標) RS/RL型)。

40

【0065】

具体的に適切なコポリマーは、(EUDRAGIT (登録商標) RS)を構成するメチルメタクリレート65質量%、エチルアクリレート30質量%、および塩化2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレート5質量%からなる。具体的に適切なコポリマーは、(EUDRAGIT (登録商標) RL)を構成するメチルメタクリレート60質量%、エチルアクリレート30質量%、および塩化2-トリメチルアンモニウムメチルメタクリレート10質量%からなる。

【0066】

50

有効成分含有ペレットは、レイヤリング法を使用して有効成分を添布することにより作製することができる。これにおいて、有効成分は、さらなる賦形剤（離型剤、適宜、可塑剤）と合わせてホモジナイズし、結合剤に溶解または懸濁させる。この液体は、流動床プロセスの使用により、溶剤または懸濁剤を気化させて疑似ペレットまたは他の適切な担体材料に添布することができる（文献：International Journal of Pharmaceutics 143, pp. 13 - 23）。製造プロセスは、続いて乾燥段階になってよい。この有効成分は、多数の層に添布することができる。

【0067】

いくつかの有効成分、例えば、アセチルサリチル酸は、有効成分結晶の形態で市販されており、有効成分含有ペレットの代わりにこの形態を使用することができる。

10

【0068】

有効成分含有ペレットの膜被覆は、一般に、流動床装置を使用して添布する。この添布に配合実施例を挙げることができる。膜形成剤は、一般に適切なプロセスにより可塑剤および離型剤を混合する。この場合、膜形成剤が、溶液または懸濁液の形態であることが可能である。膜形成の賦形剤は、同様に、溶解または懸濁してよい。有機または水性溶剤または分散剤を使用することができる。さらに、分散液を安定させるために安定剤を使用することが可能である（例：Tween 80または他の適切な乳化剤もしくは安定剤）。

【0069】

離型剤の例として、グリセロールモノステアレートもしくは他の適切な脂肪酸誘導体、シリカ誘導体またはタルクがある。可塑剤の例として、プロピレングリコール、フタル酸エステル類、ポリエチレングリコール類、セバシン酸エステル類またはクエン酸塩および文献に挙げられる他の物質がある。

20

【0070】

本発明における有効成分含有層およびコポリマー層間に分離層を添布することが可能であり、この分離層は、相互作用を防止するために有効成分および被覆材料を分離するのに作用する。この層は、不活性な膜形成剤（例えば、HPMC、HPCまたは（メタ）アクリレートコポリマー）または例えば、タルクもしくは他の適切な医薬物質からなることができる。同様に、膜形成剤およびタルクまたは類似の物質を組み合わせ使用することが可能である。

【0071】

30

部分的または完全に中和したコポリマー分散液からなる分離層を添布することも可能である。

【0072】

被覆粒子から錠剤を作製するための混合物を、ペレットと打錠に適切な結合剤を混合し、必要な場合は、崩壊促進物質を添加および必要な場合は、潤滑剤を添加することにより調製する。この混合は、適切な機器で実施することができる。不適切なミキサーは、被覆粒子を破損するもの、例えば、すき刃ミキサーである。賦形剤を被覆粒子に添加する特異的な順序は、適切な短時間の崩壊を得るために必要である。被覆粒子を潤滑剤または離型剤ステアリン酸マグネシウムと予備混合することにより、その表面に疎水性を与え、従って付着を防止することが可能である。

40

【0073】

打錠に適切な混合物は、一般的に、崩壊補助剤、例えばKollidon CL3 ~ 15質量%ならびに例えば、潤滑剤およびステアリン酸マグネシウムなどの離型剤0.1 ~ 1質量%を含む。結合剤の割合は、必要な被覆粒子の割合により決定する。

【0074】

典型的な結合剤の例として、Cellulose（登録商標）、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム類、Ludipress（登録商標）、ラクトースもしくは他の適切な糖類、硫酸カルシウムまたデンプン誘導体がある。嵩密度の低い物質が好ましい。

【0075】

典型的な崩壊補助剤（崩壊剤）は、架橋したデンプンまたはセルロース誘導体および架

50

橋したポリビニルピロリドンがある。セルロース誘導体は、同様に適切である。崩壊補助剤の使用は、適切な結合剤を選択することにより省略することができる。

【0076】

典型的な潤滑剤および離型剤は、ステアリン酸マグネシウム類もしくは他の適切な脂肪酸塩類または本目的に関する文献に挙げられた物質がある（例えば、ラウリン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク等）。混合物中の潤滑剤および離型剤の使用は、適切な機器（例えば、外部潤滑の打錠機）または適切な製剤の使用により省略することができる。

【0077】

流動改善補助剤を適宜混合物に添加することができる（例えば、コロイド状シリカ誘導体、タルク等）。

10

【0078】

打錠は、従来の打錠機、偏心式または回転式打錠機で圧縮力5～40kN、好ましくは10～20kNで実施することができる。打錠機は、外部潤滑のためのシステムを備えることができる。インペラー付パドルにより金型充填を回避する特有の金型充填システムを適宜使用する。

【0079】

ポリマー混合物

はじめに、1つまたは複数のポリマー（I）と1つまたは複数のポリマー（II）の混合物を製造する。これに関して、例えば、2つの有機溶液または2つの水性分散液を比例して混合する。好ましくは、1つまたは複数のポリマー（I）と1つまたは複数のポリマー（II）の水性分散液の混合物を製造する。通常、各場合において、1つのポリマー（I）および1つのポリマー（II）が使用されることがある。混合物は、2～60、好ましくは10～55質量%のポリマー（I）と40～98、好ましくは45～90質量%の1つまたは複数のポリマー（II）を合計100質量%の割合で含む。通常だが、義務的ではなく、医薬的に一般的な賦形剤をさらに混合し、これは、適宜別々に溶解または分散する。

20

【0080】

医薬剤形

本発明は、さらにEP 0 152 038 A2では明らかにされていない選択したポリマー（I）を有する医薬剤形に関する。医薬剤形中に存在するポリマー（II）は、本明細書に記載のポリマー（II）と同一であり、使用に照らして使用する。

30

【0081】

本発明は、それゆえに有効成分含有中心核を含む医薬製剤であり、この中心核は混合被覆が2～60質量%のポリマー（I）と40～95質量%および1つまたは複数のポリマー（II）の混合物であることを特徴とする混合ポリマー被覆で被覆し、ポリマー（I）は、メチルメタクリレート10～30質量%、メチルアクリレート50～70質量%およびメタクリル酸5～15質量%のコポリマーであり、ポリマー（II）は、ポリマー（I）と異なるビニルポリマーであり、または88～100%の中性モノマー単位からなり、イオン基を有するモノマー単位12質量%以下を含むことができる多糖もしくは多糖の誘導体であることを特徴とする医薬剤形に関する。

40

【0082】

メタクリル酸5～15質量%を有するポリマー（I）型

本発明の医薬剤形に適切なポリマー（I）は、EP 0 704 208 A2に開示されている。ポリマー（I）は、メチルメタクリレート10～30質量%、メチルアクリレート50～70質量%およびメタクリル酸5～15質量%からなる（メタ）アクリレートコポリマーである（EUDRAGIT（登録商標）FS型）。腸液または人工腸液中の有効成分の特異的放出開始時のpHを、pH7.0と提示することができる。このポリマー（I）のガラス転移温度は、好ましくは45～55である。

【0083】

EUDRAGIT（登録商標）FSは、メチルメタクリレート25質量%、メチルアク

50

リレート 65 質量%およびメタクリル酸 10 質量%からなるコポリマーである。EUDRAGIT (登録商標) FS 30 D は、EUDRAGIT (登録商標) FS 30 質量%を含む分散液である。ISO 11357-2、副章 3.3.3 に準拠したガラス転移温度 T_{mg} は、約 48 である。

【0084】

上記の医薬剤形を製造する一般的プロセス

中心核

被覆のための担体は、規則的または不規則な形状のカプセル、錠剤、顆粒、ペレット、結晶である。顆粒、ペレット、または結晶の大きさは 0.01 ~ 2.5 mm であり、錠剤の大きさは、2.5 ~ 30.00 mm である。カプセルは、ゼラチン、デンプンまたはセルロース誘導体からなる。

10

【0085】

これらは、通常 95% までの生物活性物質 (有効成分) および 99.9 質量%までの追加の医学賦形剤を含む。製造のための従来のプロセスは、直接圧縮、圧縮乾燥、湿式もしくは焼成顆粒、押出し成形後丸み付け、湿式もしくは乾燥造粒または直接ペレット成形 (例えば、プレート上) または有効成分非含有ビーズ (nonpareils) または有効成分含有粒子に粉末を結合するプロセス (粉末レイヤリング) がある。

【0086】

有効成分の他に、これらは、以下の追加の医学賦形剤を含むことができる: 結合剤、例えばセルロースおよびその誘導体、ポリビニルピロリドン (PVP)、湿潤剤、崩壊促進剤、潤滑剤、崩壊剤、(メタ)アクリレート、デンプンおよびその誘導体、糖溶解剤等。

20

【0087】

医薬剤形の製造

有効成分含有ペレットは、レイヤリング法を使用して有効成分を添布することにより製造することができる。これに関して、有効成分は、追加の賦形剤 (離型剤、適宜、可塑剤) と合わせてホモジナイズし、結合剤に溶解または懸濁させる。この液体は、流動床プロセスを使用により、溶剤または懸濁剤を気化させて疑似ペレットまたは他の適切な担体材料に添布することができる (文献: International Journal of Pharmaceutics 143, pp. 13-23)。製造プロセスは、続いて乾燥段階になってよい。有効成分は、多数の層に添布することができる。

30

【0088】

いくつかの有効成分、例えば、アセチルサリチル酸は、有効成分結晶の形態で市販されており、有効成分含有ペレットの代わりにこの形態を使用することができる。

【0089】

はじめに、ポリマー (I) とポリマー (II) の混合物を調製する。これに関して、例えば、2つの分散液を比例して混合する。

【0090】

有効成分含有ペレットの膜被覆は、一般に、流動床装置を使用して添布する。この添布に配合実施例を挙げることができる。膜形成剤は、一般に適切なプロセスによる可塑剤および離型剤を混合する。この場合、膜形成剤が、溶液または懸濁液の形態であることが可能である。膜形成の賦形剤は、同様に、溶解または懸濁してよい。有機または水性溶剤または分散剤を使用することができる。さらに、分散液を安定させるために安定剤を使用することが可能である (例: Tween 80 または他の適切な乳化剤もしくは安定剤)。

40

【0091】

離型剤の例として、グリセロールモノステアレートもしくは他の適切な脂肪酸誘導体、シリカ誘導体またはタルクがある。可塑剤の例として、プロピレングリコール、フタル酸エステル類、ポリエチレングリコール類、セバシン酸エステル類またはクエン酸塩および文献に挙げられる他の物質がある。

【0092】

本発明における有効成分含有層および被膜層間に分離層を添布することが可能であり、

50

この分離層は、相互作用を防止するために有効成分および被覆材料を分離するのに作用する。この層は、不活性な膜形成剤（例えば、HPMC、HPCまたは（メタ）アクリレートコポリマー）または例えば、タルクもしくは他の適切な医薬物質からなることができる。同様に、膜形成剤およびタルクまたは類似の物質を組み合わせ使用することが可能である。

【0093】

部分的または完全に中和したコポリマー分散液からなる分離層を添布することも可能である。

【0094】

ポリマー被覆

ポリマー被覆は、好ましくは例えば、有効成分含有中心核の質量に対して2～20質量%であってよい。また、放出の程度には、常に、被覆の層の厚さが影響する。これは、所望の範囲に放出を調整するために、予め設定された混合比を増減することができる。

【0095】

トップコート

さらに、好ましくは水溶性のポリマーおよび賦形剤、例えば、顔料および/または離型剤の外側の被覆層（トップコート）に添布することが可能であり、これは例えば着色または付着防止の機能をさらに確実にする。

【0096】

多粒子状医薬剤形の製造

被覆医薬剤形は、好ましくはペレットの形態であり、これは多粒子状医薬剤形、特にペレット含有錠剤、小錠、カプセル、サシェまたは再構成可能な粉末（Trockensaefte）で存在する。

【0097】

本発明は、本発明における混合物がペレットを充填剤で圧縮中の高圧に耐えることから、多粒子状医薬剤形の作製に特に適している。被覆医薬剤形は、好ましくはペレットの形態であり、これは多粒子状医薬剤形、特にペレット含有錠剤、小錠、カプセル、サシェまたは再構成粉末で存在する。

【0098】

医学的に一般的な結合剤を有効成分含有粒子で圧縮することによる多粒子状医薬剤形の製造は、例えば、Beckert et al. (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", International Journal of Pharmaceutics 143, pp. 13-23およびWO 96/1624に詳細に記載されている。

【0099】

有効成分含有ペレットは、レイヤリング法を使用して有効成分を添布することにより作製することができる。これに関して、有効成分は、追加の賦形剤（離型剤、適宜、可塑性）と合わせてホモジナイズし、結合剤に溶解または懸濁させる。この液体は、流動床プロセスの使用により、溶剤または懸濁剤を気化させて疑似ペレットまたは他の適切な担体材料に添布することができる（文献：International Journal of Pharmaceutics 143, pp. 13-23）。製造プロセスは、続いて乾燥段階になってよい。有効成分は、多数の層に添布することができる。

【0100】

いくつかの有効成分、例えば、アセチルサリチル酸は、有効成分結晶の形態で市販されており、有効成分含有ペレットの代わりにこの形態を使用することができる。

【0101】

有効成分含有ペレットの膜被覆は、一般に、流動床装置を使用して添布する。この添布に配合実施例を挙げることができる。膜形成剤は、一般に適切なプロセスによる可塑性および離型剤を混合する。この場合、膜形成剤が、溶液または懸濁液の形態であることが可

10

20

30

40

50

能である。膜形成の賦形剤は、同様に、溶解または懸濁してよい。有機または水性溶剤または分散剤を使用することができる。さらに、分散液を安定させるために安定剤を使用することが可能である（例：T w e e n 8 0 または他の適切な乳化剤もしくは安定剤）。

【 0 1 0 2 】

離型剤の例として、グリセロールモノステアレートもしくは他の適切な脂肪酸誘導体、シリカ誘導体またはタルクがある。可塑剤の例として、プロピレングリコール、フタル酸エステル類、ポリエチレングリコール類、セバシン酸エステル類またはクエン酸塩および文献に挙げられる他の物質がある。

【 0 1 0 3 】

被覆粒子から錠剤を作製するための混合物を、ペレットと打錠に適切な結合剤を混合し、必要な場合は、崩壊促進物質を添加および必要な場合は、潤滑剤を添加することにより調製する。この混合は、適切な機器で実施することができる。不適切なミキサーは、被覆粒子を破損するもの、例えば、すき刃ミキサーである。賦形剤を被覆粒子に添加する特異的な順序は、適切な短時間の崩壊を得るために必要である。被覆粒子を潤滑剤または離型剤ステアリン酸マグネシウムと予備混合することにより、その表面に疎水性を与え、従って付着を防止することが可能である。

10

【 0 1 0 4 】

打錠に適切な混合物は、一般的に、崩壊補助剤、例えばK o l l i d o n C L 3 ~ 1 5 質量%ならびに例えば、潤滑剤およびステアリン酸マグネシウムなどの離型剤 0 . 1 ~ 1 質量%を含む。結合剤の割合は、必要な被覆粒子の割合により決定する。

20

【 0 1 0 5 】

典型的な結合剤の例として、C e l l a c t o s e（登録商標）、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム類、L u d i p r e s s（登録商標）、ラクトースもしくは他の適切な糖類、硫酸カルシウムまたデンプン誘導体がある。嵩密度の低い物質が好ましい。

【 0 1 0 6 】

典型的な崩壊補助剤（崩壊剤）は、架橋したデンプンまたはセルロース誘導体および架橋したポリビニルピロリドンがある。セルロース誘導体は、同様に適切である。崩壊補助剤の使用は、適切な結合剤を選択することにより省略することができる。

【 0 1 0 7 】

典型的な潤滑剤および離型剤はステアリン酸マグネシウムもしくは他の適切な脂肪酸塩類または本目的に関する文献に挙げられた物質がある（例えば、ラウリン酸、ステアリン酸カルシウム、タルク等）。混合物中の潤滑剤および離型剤の使用は、適切な機器（例えば、外部潤滑の打錠機）または適切な製剤の使用により省略することができる。

30

【 0 1 0 8 】

流動改善補助剤を適宜混合物に添加することができる（コロイド状シリカ誘導体、タルク等）。

【 0 1 0 9 】

打錠は、従来の打錠機、偏心式または回転式打錠機で圧縮力 5 ~ 4 0 k N、好ましくは 1 0 ~ 2 0 k N で実施することができる。打錠機は、外部潤滑のためのシステムを備えることができる。インペラー付パドルにより金型充填を回避する特有の金型充填システムを適宜使用する。

40

【 0 1 1 0 】

有効成分放出

本発明において得られた有効成分放出特性は、有効成分をポリマー（I）のみで被覆した医薬剤形と比べて同じpHで始まるがよりゆっくり放出するものである。

【 0 1 1 1 】

本発明において得られた有効成分放出特性は、有効成分をポリマー（II）のみで被覆した医薬剤形と比べて同じpHで始まるがより早急に放出するものである。

【 0 1 1 2 】

好ましい医薬剤形は、有効成分が、ポリマー（I）が溶解し始めるpHで、USP放出

50

試験 (USP 28 - NF 23) において、60 分間で 50 % 未満まで、好ましくは 25 % 未満、特に好ましくは 10 ~ 50 % 放出されるものである。

【0113】

例えば USP における (USP 28 - NF 23、Method B, modified test for enteric coated products における) 放出試験が当業者に知られている。試験条件は、特に：パドル法で 37、1 分間当たり 100 回転数；HCl 0.1 N、pH 1.2 を、0.2 M リン酸緩衝液を添加し、2 N NaOH で調節して pH 7.5 にする。USP 27 - NF 22 supplement 1, delayed release method, monograph <724> drug release も参照。

10

【0114】

製薬における慣例的な賦形剤

製薬における慣例的な賦形剤を本発明の製剤に、好ましくは顆粒または粉末を生成中に添加する。添加剤もまた、加工中の被覆剤および結合剤に添加することができる。当然ながら、常に物質全てが患者に危険を及ぼすことなく、特に医薬品中に毒性学的に許容でき、利用可能であることが必要である。

【0115】

医薬品の被覆またはレイヤリング中の一般的な添加物の使用量および使用は、当業者が詳しい。可能な慣例的な添加剤の例として、離型剤、顔料、安定剤、抗酸化剤、細孔形成剤、浸透促進剤、光沢剤、芳香物質または風味剤がある。これらは、加工補助剤として作用し、確実な再生可能な作製プロセスおよび長期保存に良好な安定性を確実にすることを目的とし、または医薬剤形にさらに有利な特性を得る。これらは、加工前のポリマー調製物に添加し、被覆の浸透性に影響を及ぼし、適宜、追加の調整パラメーターとしてこれを利用することが可能である。

20

【0116】

離型剤：

離型剤は、通常、脂肪親和性の特性を有し、通常、噴霧式懸濁液に添加する。これらは、膜被覆中の中心核の凝集を防止する。HLB 値 3 ~ 8 を有するタルク、ステアリン酸 Mg もしくはステアリン酸 Ca、粉末シリカ、カオリンまたは非イオン性乳化剤を使用することが好ましい。本発明における被覆剤および結合剤中の離型剤の一般的な使用量は、分散液の乾質量に対して 0.5 ~ 100 質量 % である。

30

【0117】

顔料：

被覆剤と不適合な顔料は、特に、直接 (メタ) アクリレートコポリマー分散液に、例えば、攪拌によって、例えば、(メタ) アクリレートコポリマーの乾質量に対して 20 ~ 400 質量 % の一般的な使用量を添加する場合、分散液の不安定性、凝集をもたらし、不均質性の徴候または類似の不要な影響をもたらし顔料である。使用する顔料は、さらに当然ながら、非毒性であり、医学的目的に適している。これに関して、例えば：Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe fuer Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978) ; Deutsche Lebensmittelrundscha u 74, No. 4, p. 156 (1978) ; Arzneimitte lfarbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980 も参照。

40

【0118】

被覆剤と不適合な顔料は、例えば、アルミナ顔料である。不適合な顔料の例として、オレンジイエロー、コチニールレッドレーキ、アルミナまたはアゾ色素系有色顔料、スルホン酸染料、オレンジイエロー S (E 110、C. I. 15985、FD & C イエロー 6)、インディゴカルミン (E 132、C. I. 73015、FD & C ブルー 2)、タートラジン (E 102、C. I. 19140、FD & C イエロー 5)、ポンソー 4 R (E 125、C. I. 16255、FD & C コチニールレッド A)、キノリンイエロー (E

50

104、C.I. 47005、FD&C イエロー10)、エリトロシン(E127、C.I. 45430、FD&C レッド3)、アゾルピン(E122、C.I. 14720、FD&C カルモイシン)、アマランス(E123、C.I. 16185、FD&C レッド2)、酸性プリリアントグリーン(E142、C.I. 44090、FD&C グリーンS)がある。

【0119】

顔料で示したE番号は、EU番号付与に関する。これに関して、"Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe fuer Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittel farbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980を参照。FD&C番号は、以下に記載の米国食品医薬品局(FDA)による食品薬品化粧品法の承認に関する: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations - Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and specifications (CFR21 Part 82)。

【0120】

可塑剤

追加の添加物は、可塑剤であってもよい。一般的な量は、0~50、好ましくは5~20質量%である。

【0121】

可塑剤は、型(脂肪親和性または親水性)および添加量によりポリマー層の機能性に影響を及ぼす。可塑剤は、添加量により、ポリマーと物理的相互作用して、ガラス転移温度を低下させ、膜形成を促進する。適切な物質は、一般的に100~20000の分子量を有し、分子中に1つまたは複数の親水基、例えば、ヒドロキシル、エステルまたはアミノ基を含む。

【0122】

適切な可塑剤の例として、クエン酸アルキル類、グリセロールエステル類、フタル酸アルキル、セバシン酸アルキル類、スクロースエステル類、ソルビタンエステル類、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチルおよびポリエチレングリコール類200~12000がある。好ましい可塑剤は、クエン酸トリエチル(TEC)、クエン酸アセチルトリエチル(ATEC)およびセバシン酸ジブチル(DBS)がある。さらに挙げるものとして、一般的に室温で液体、例えば、クエン酸類、フタル酸エステル、セバシン酸類またはヒマシ油であるエステル類から作製されている。クエン酸およびセバシン酸のエステル類を使用することが好ましい。

【0123】

可塑剤を製剤に添加することは、直接水溶液中または混合物を熱により前処理後に既知のように実施することができる。可塑剤の混合物を使用することも可能である。

【0124】

有効成分

使用する薬用物質は、例えばthe Rote Liste or the Merck Indexの参考文献にみつけることができる。

【0125】

生物活性的有効物質:

本発明の目的に使用する薬用物質は、ヒトまたは動物の体表または体内に以下の目的のため使用することを目的とする。

1. 障害、健康状態、身体の損傷または病理学的症状を治癒、緩和、予防、または診断する。
2. 身体または精神状態の健康状態、状況または機能を明らかにする。
3. ヒトまたは動物の体内により生成された有効物質または体液を置き換える。
4. 病原体、寄生虫、または外因性物質を回避、排除または無害にする、あるいは
5. 身体または精神状態の健康状態、状況または機能に影響を与える。

【0126】

本発明の製剤は、おもに、有効医薬成分または生物活性的有効物質の投与に適している。

【0127】

薬剤分類

これらの医薬有効物質は、以下の1つまたは複数の有効成分分類に属する：ACE阻害剤、アドレナリン作用薬、副腎皮質ステロイド、座瘡治療剤、アルドース環元酵素阻害剤、アルドステロン拮抗薬、α-グルコシダーゼ阻害剤、α1拮抗薬、アルコール乱用治療剤、アミノ酸物質、抗原虫剤、同化作用剤、強壮剤、麻酔添加物、麻酔剤（非吸入）、麻酔剤（局所）、鎮痛剤、アンドロゲン物質、狭心症治療薬、拮抗薬、抗アレルギー薬、PDE阻害剤等の抗アレルギー薬、喘息治療用の抗アレルギー薬、さらなる抗アレルギー薬（ロイコトリエン拮抗薬）、抗貧血薬、抗アンドロゲン剤、抗不安薬、抗関節炎薬、抗不整脈薬、抗動脈硬化薬、抗生物質、抗コリン作用薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、抗糖尿病薬、止痢薬、抗利尿薬、解毒剤、制吐剤、抗癲癇剤、抗線維素溶解薬、抗癲癇剤、駆虫薬、抗ヒスタミン剤、抗低血圧薬、抗高血圧薬、抗高血圧薬、抗低血圧薬、抗凝血剤、抗真菌薬、抗エストロゲン剤、抗エストロゲン剤（非ステロイド系）、抗パーキンソン病薬、抗炎症薬、抗増殖性有効成分、抗原虫性有効成分、抗リウマチ剤、抗住血吸虫薬、鎮痙薬、抗血栓剤、鎮咳薬、食欲抑制剤、動脈硬化治療剤、静菌剤、遮断薬、受容体遮断薬、気管支拡張剤、炭酸脱水素酵素阻害薬、化学療法剤、胆汁分泌促進薬、コリン作動薬、コリン作動性作用薬、コリンエステラーゼ阻害剤、潰瘍性大腸炎治療薬、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、利尿薬、外部寄生虫撲滅薬、吐剤、酵素、酵素阻害剤、酵素阻害剤、嘔吐感に対する有効成分、線維素溶解、静真菌薬、ガバペンチン治療剤、緑内障治療薬、グルココルチコイド、グルココルチコステロイド、止血薬、強心配糖体、ヒスタミンH₂拮抗薬、ホルモンおよび阻害剤、免疫療法薬、強心剤、抗コクシジウム剤、緩下剤、脂質低下薬、胃腸治療薬、マラリア治療薬、片頭痛治療剤、殺菌剤、クローン病、転移阻害因子、片頭痛治療剤、無機質製剤、運動性向上有効成分、筋肉弛緩剤、神経安定剤、エストロゲン治療の有効成分、骨粗鬆症、耳鼻薬、抗パーキンソン病薬、植物薬、ピタバスタチン、プロトンポンプ阻害薬、プロスタグランジン類、良性前立腺肥大治療の有効成分、掻痒治療の有効成分、乾癬有効成分、向精神薬、フリーラジカル捕捉剤、レニン拮抗薬、甲状腺治療薬、脂漏症治療の有効成分、船酔いに対する有効成分、鎮痙薬、および交感神経興奮剤、テナトブラゾール、血小板凝集阻害薬、チロシン・キナーゼ阻害剤、精神安定剤、潰瘍治療薬、さらなる潰瘍治療薬、尿路結石症治療薬、ウィルス抑止剤、ウィルス抑止剤、ビタミン類、サイトカイン類、細胞増殖抑止剤の併用療法の有効成分、細胞増殖抑止剤。

【0128】

有効成分

適切な有効成分の例として、以下のものがある：アカルボース、アセチルサリチル酸、アバカビル、アセクロフェナク、アカルピシン、アシクロビル、アクチノマイシン、アダリムマブ、アデフォビル、アデホビルジピボキシル、アデノシルメチオニン、アドレナリンおよびアドレナリン誘導体、アガルシダーゼ、アガルシダーゼ、アレムツズマブ、アルモトリプタン、アルファセプト、アロプリノール、アルモトリプタン、アロセトロン、アルプロスタジル、アマンタジン、アンブロキシソール、アミスルプリド、アムロジピン、アモキシシリン、5-アミノサリチル酸、アミトリプチリン、アムロジピン、アモキシシリン、アンブレナビル、アナグレライド、アナキンラ、アナストロゾール、アンドロゲンおよびアンドロゲン誘導体、アボモルヒネ、アリピプラゾール、亜ヒ酸、アーテメー

10

20

30

40

50

ター、アテノロール、アトルバスタチン、アトシバン、アザチオプリン、アゼライン酸、
 バルピツール酸誘導体、バルサラジド、バシリキシマブ、ベクラベルミン、ベクロメタゾ
 ン、ベミパリン、ベンゾジアゼピン類、ベタヒスチン、ベキサロテン、ベザフィブラート
 、ピカルタミド、ピマトプロスト、ボセンタン、ボツリヌストキシン、プリモニジン、プ
 リンゾラミド、ブデソニド、ブジピン、ブフェキサマク、ブメタニド、ブブレノルフィン
 、ブプロピオン、ブチジン、カルシトニン、カルシウム拮抗剤、カルシウム塩類、カンデ
 サルタン、カペシタビン、カプトプリル、カルバマゼピン、カリフェナシン、カルベジロ
 ール、カスポファンギン、セファクロル、セファドロキシル、セファロスポリン系セファ
 レキシ、セフジトレン、セフェプロジル、セフロキシム、セレコキシブ、セペシタビン
 、セリバスタチン、セチリジン、セトロレリクス、セツキシマブ、ケノデオキシコール酸
 、絨毛性ゴナドトロピン、シクロスポリン、シドフォビル、シメチジン、シプロフロキサ
 シン、シスプラチン、クラドリピン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイ
 シン、クロブチノール、クロニジン、クロピドグレル、コデイン、カフェイン、コレスチ
 ラミン、クロモグリク酸、コトリモクサゾール、クマリンおよびクマリン誘導体、ダーベ
 ポエチン、システアミン、システイン、シタラビン、シクロホスファミド、シプロテロン
 、シタラビン、ダクリズマブ、ダルホプリスチン、ダナパロイド、ダピプラゾール、ダー
 ベポエチン、デフェプリブロン、デシプラミン、デシルジン、デスロアラタジン、デスモ
 プレシン、デソゲストレル、デソニド、デキシブプロフェン、デキスケトプロフェン、ジ
 ソプロキシル、ジアゼパムおよびジアゼパム誘導体、ジダノシン、ジヒドララジン、ジル
 チアゼム、ジメンヒドリナート、ジメチルスルホキシド、ジメチコン、ジピボキシル、ジ
 ピリダルノイ、ドラセトロン、ドンペリドンおよびドンペリドン誘導体、ドネプジル、ド
 ーパミン、ドキサゾシン、ドキシルピシン、ドキシラミン、ジクロフェナク、ジバルプロ
 ックス、ドロナビノール、ドロスピレノン、ドロトレコギン、デュタステライド、エバ
 スチン、エコナゾール、エファビレンツ、エレクトリパン、エミダスチン、エムトリシタビ
 ン、エナラプリル、エンセブル、エンタカポン、エンフルビルチド、エフェドリン、エピ
 ネフリン、エブレレノン、エポエチンおよびエポエチン誘導体、エプロサルタン、エプチ
 フィバチド、エルタペネム、エソオメプラゾール、エストロゲンおよびエストロゲン誘導
 体、エタネルセプト、エテンザミド、エチニルエストラジオール、エトフェナメート、エ
 トフィブラート、エトフィリン、エトノゲステル、エトボシド、エキセメスタン、エキセ
 チミブ、ファムシクロビル、ファモチジン、ファロペナングロキサト、フェロジピン、フェ
 ノフィブレート、フェンタニル、フェンチコナゾール、フェキソフェナジン、フィナス
 テリド、フルコナゾール、フルダラビン、フルナリジン、フルオロウラシル、フルオキセ
 チン、フルルビプロフェン、フルビルチン、フルタミド、フルバスタチン、ホリトロピン
 、ホミビルセン、フォンダパリヌクス、ホルモテロール、ホスホマイシン、フロバトリプ
 タン、フロセミド、フシジン酸、ガドベン酸、ガランタミン、ガロバミル、ガンシクロビ
 ル、ガニレリクス、ガチフロキサシン、ゲフィチニブ、ジェムフィプロジル、ゲモパトリ
 ラト、ゲンタマイシン、ジュピロン、プロゲストーゲンおよびプロゲストーゲン誘導体、
 イチョウ、グラチラマー、グリベンクラミド、グリピザイド、グルカゴン、グルシトール
 およびグルシトール誘導体、グルコサミンおよびグルコサミン誘導体、グルコシド抗生物
 質、グルタシオン、グリセロールおよびグリセロール誘導体、視床下部ホルモン類、ゴセ
 レリン、グレパフロキサシン、ジャイレース阻害剤、グアネチジン、ジャイレース阻害剤
 、ヘミン、ハロファントリン、ハロペリドール、経口糖尿病薬として尿素誘導体、ヘパリン
 およびヘパリン誘導体、強心配糖体、ヒアルロン酸、ヒドララジン、ヒドロクロロチア
 ジドおよびヒドロクロロチアジド誘導体、ハイドロオキシオメプラゾール、ヒドロキシジ
 ン、イブリツモマブ、イブプロフェン、イダルピシン、インフリキシマブ、イホスファミ
 ド、イロプロスト、イマチニブ、イミダプリル、イミグルセラーゼ、イミプラミン、イミ
 キモド、イミダプリル、インドメタシン、インドールアミン、インフリキシマブ、インス
 リン、インスリングラルギン、インターフェロン類、イルベサルタン、イリノテカン、イ
 ソコナゾール、イソプレナリン、イトラコナゾール、イバブラジン、ヨウ素およびヨウ素
 誘導体、西洋オトギリソウ、カリウム塩、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケトチフェ

10

20

30

40

50

ン、ラシジピン、ラモトリジン、ランソプラゾール、ラロニダーゼ、ラタノプロスト、レフルノミド、レミノプラゾール、レピルジン、レルカニジピン、レテプリニウム、レトロゾール、レバセチルメタドール、レベチラセタム、レボセチリジン、レボドーパ、レボドルプロピシン、レボフロキサシン、レボメタドン、リコフェロン、リネゾリド、リピナビル、リボ酸およびリボ酸誘導体、リシノプリル、リスリド、ロフェブラミン、ロドキサミド、ロメフロキサシン、ロムスチン、ロペラミド、ロピナビル、ロラタジン、ロルノキシカム、ロサルタン、ルメファントリン、ルトロピン、マグネシウム塩、マクロライド抗生物質、マンガホジピル、マプロチリン、メベンダゾール、メベベリン、メクロジン、メフェナム酸、メフロキン、メロキシカム、メマンティン、メピンドロール、メプロバメート、メロベネム、メサラジン、メスキシミド、メタミゾール、メトフォルミン、メサドン、メトトレキセート、メチル(5-アミノ-4-オキソペンタン酸メチル)、メチルナロキソン、メチルナルトレキソン類、メチルフェニデート、メチルプレドニゾロン、メチキセン、メトクロプラミド、メトプロロール、メトロニダゾール、ミアンセリン、ミベフラジル、ミコナゾール、ミフェプリストン、ミグリトール、ミグルスタド、ミルナシプラン、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミソプロストール、マイトマイシン、ミゾラスチン、モダフィニル、モエキシプリル、モンテルカスト、モロクトコグ、モルフィナン類、モルヒネおよびモルヒネ誘導体、モキシフロキサシン、麦角アルカロイド類、ナルブフィン、ナロキソン、ナプロキセン、ナラトリプタン、ナルコチン、ナタマイシン、ナテグリニド、ネビボロール、ネファゾドン、ネルフィナビル、ネオスチグミン、ネラメキサン、ネビラピン、ニセルゴリン、ニセタミド、ニフェジピン、ニフルム酸、ニモジピン、ニモラゾール、ニムスチン、ネシリチド、ニソルジピン、ノルフロキサシン、スルホン系ノパミン、ノスカピン、ナイスチン、オフロキサシン、オクトトリド、オランザピン、オルメサルタン、オルサラジン、オセルタミビル、オマパトリラト、オメプラゾール、オモコナゾール、オンダンセトロン、オーリスタット、オセルタミビル、オキサセブロール、オキサシリン、オキサリプラチン、オキサプロジン、オキシカルバゼピン、オキシコドン、オキシコナゾール、オキシメタゾリン、パリピズマブ、バラノセトロン、パントプラゾール、パラセタモール、パレコキシブ、パロキセチン、ペグアスパルガーゼ、ペグインターフェロン、ペグフィルグラスチム、ペンシクロビル、経口ペニシリン類、ペンタゾシン、ベンチフィリン、ペントキシフィリン、ペプチド抗生物質、ペリンドプリル、ペルフェナジン、ペチジン、植物抽出物、フェナゾン、フェニラミン、フェニル酪酸、フェニトイン、フェノチアジン類、フェンセリン、フェニルブタゾン、フェニトイン、ピメクロリムス、ピモジド、ピンドロール、ピオグリタゾン、ピペラジン、ピラセタム、ピレンゼピン、ピリベジル、ピルリンドール、ピロキシカム、ポサコナゾール、プラミベキソール、プラムリントイド、プラバスタチン、プラゾシン、プロカイン、プロマジン、プロピベリン、プロプラノロール、プロピオン酸誘導体、プロピフェナゾン、プロスタグランジン類、プロチオナミド、プロキシフィリン、クエチアピン、キナプリル、キナプリラト、キヌプリスチン、ラミプリル、ラニチジン、ラベプラゾール、ラロキシフェン、ラノラジン、ラスブリケース、レボキセチン、レバクリニド類、レプロテロール、レセルピン、レボフロキサシン、リバビリン、リファンピシン、リルゾール類、リメキソロン、リセドロネート、リスペリドン、リトナビル、リツキシマブ、リバスタチン、リザトリプタン、ロフェコキシブ、ロピニロール、ロピバカイン、ロシグリタゾン、ロチゴチン、ロキサチジン、ロキシスロマイシン、ルスコゲニン、ロスバスタチン、ルトシドおよびルトシド誘導体、サバジラ、サルブタモール、サリチル酸塩類、サルメテロール、サベルコナゾール類、甲状腺ホルモン類、スコボラミン、セレギリン、セルタコナゾール、セルチンドール、セルトラリン、セベラマー、シブトラミン、シルデナフィル、ケイ酸塩類、シンバスタチン、シロリムス、シトステロール、ソタロール、スパグルム酸、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、スピラプリル、スピロノラクトン、スタブジン、ストレプトマイシン、スクラルファート、スフェンタニル、スルバクタム、スルホアミド類、スルファサラジン、スルピリド、スルタミシリン、スルチアム、スマトリプタン、塩化スキサメトニウム、タクリン、タクロリムス、タダラフィル、タリオロール、タルサクリジン、タモキシフ

10

20

30

40

50

エン、タムスロシン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テガセロド、テリスロマイシン、テルミサルタン、テモボルフィン、テモゾロミド、テナトブラゾール、テネクテプラーゼ、テニボシド、テノフォビル、テノキシカム、テリパラチド、テラゾシン、テルピナフィン、テルブタリン、テルフェナジン、テリパラチド、テルリプレッシン、テルタトロール、テストステロンおよびテストステロン誘導体、テトラサイクリン類、テトリゾリン、テゾセンタン、テオブロミン、テオフィリン、テオフィリン誘導体、チアマゾール、チオテバ、スレオニン成長因子、チアガビン、チアブリド、チボロン、チクロピジン、チリジン、チモロール、チニダゾール、チオコナゾール、チオグアニン、チオトロピウム、チオキソロン、チラゼタム、チロプラミド、トロフィバン、チザニジン、トラゾリン、トルブタミド、トルカポン、トルナフタート、トルペリゾン、トルテロジン、トピラメート、トポテカン、トラセミド、トラマドール、トラマゾリン、トランドラプリル、トランシルシプロミン、トラピジル、トラスツズマブ、トラボプロスト、トラゾドン、トレボスチニル、トリアムシノロンおよびトリアムシノロン誘導体、トリアムテレン、トリフルペリドール、トリフルリジン、トリメタジジン類、トリメトプリム、トリミブラミン、トリペレナミン、トリプロリジン、トリホスファミド、トロマンタジン、トロメタモール、トロバルピン、トロバフプロキサシン、トロキセルチン、ツロブテロール、トリプシン類、チラミン、チロトリシン、ウラビジル、ウルソデオキシコール酸、テオフィリン、ウルソデオキシコール酸、バラシクロビル、バルデコキシブ、バルガンシクロビル、バルプロ酸、バルサルタン、バンコマイシン、バルデナフィル、塩化ベクロニウム、ベンラファキシン、ベ

10

20

ラパミル、ベルテボルフィン、ビダラピン、ビガバトリン、ヴィロキサジン、ピンブラスチン、ピンカミン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン、ピンボセチン、ビキジル、ピタミンDおよびピタミンD誘導体、ポリコナゾール、ワーファリン、ニコチン酸キサンチノール、キシメラガトラン、キシパミド、ザフィルルカスト、ザルシタピン、ザレプロン、ザナミビル、ジドブジン、ジブラシドン、ゾレドロン酸、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾピクロン、ゾテピン等。

【 0 1 2 9 】

特に好ましい有効成分

好ましい有効成分の群には、以下のものがある：鎮痛薬、抗生物質、抗糖尿病薬、抗体、ペプチド類、プロテイン類、化学療法剤、コルチコイド/コルチコステロイド抗炎症薬、酵素生成物ホルモン類およびその阻害剤、副甲状腺ホルモン類消化促進剤、緩下剤、ビタミン類、細胞増殖抑制剤、および動態的な理由で腸の下部に投与するのに有利な他の群の有効成分。

30

【 0 1 3 0 】

特に、好ましい有効成分の例として、メサラジン、スルファサラジン、ベタメタゾン 21 - 二水素リン酸、ヒドロコルチゾン 21 - 酢酸、クロモグリク酸、デキサメタゾン、オルサラジン Na、ブデソニド、プレドニゾンビスムニトレート、カラヤガム、メチルプレドニゾロン 21 コハク酸水素、コーヒーチャコール、カモミール抽出物、ヒト胎盤の製剤。

【 0 1 3 1 】

より新しい以下の有効成分は、当業者に知られた文献または関連する医学データベースから見つけることができる：バルサラジド、アダリムマブ、アレムツズマブ、バシリキシマブ、ダクリズマブ、イブリツモマブ、インフリシキマブ、セツキシマブ、パリビズマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、他の経口投与ペプチド類（例えば、RDP 58）、インターロイキン 6、インターロイキン 12、イロデカキン（インターロイキン 10）、酒石酸ニコチン、5 - ASA 共役体（CPR 2015）、インターロイキン 12 に対するモノクローナル抗体、ジエチルジヒドロキシホモスベルミン（DEHOHO）、ジエチルホモスベルミン（DEHOP）、コロシストキニン（CKK）拮抗薬（CR1795）、胃液からの 15 アミノ酸分画のペプチド 40 kd（BPC 15）、グルココルチコイド類似体（CBP 1011）、ナタリズマブ、インフリシキマブ（REMICADE）N - 脱ア

40

50

セチル化リソグリコスフィンゴ脂質（野生型 20）、アゼラスチン、トラニラスト、スジスマーゼ、ホスホロチオネートアンチセンスオリゴヌクレオチド（ISIS 2302）、タゾフェロンロピバカイン、5 リボキシゲナーゼ阻害剤（A 6 9 4 1 2）、スクラルファート。

【0132】

有効成分は、所望の場合、医学的に許容できる塩または誘導体の形態で使用することもでき、キラル有効成分の場合、場合によって、活性異性体とラセミ化合物またはジアステレオマーの混合物の両方を使用することが可能である。有効成分は、同様に、物理的または化学的共役体（ポリマー - 薬共役体、例えば、ペプチド / プロテイン有効成分複合体）の形態であってもよい。所望の場合、本発明の組成物は、2 つ以上の医薬的有效成分を含むこともできる。

10

【0133】

実施例

実施例の説明

装置の種類

Huet tlin Mycrolab 流動床装置

ノズル：3 流体ノズル、ノズル径：0.8 mm

方法：下面噴霧

蠕動ポンプ：Ismatec MCP

被覆

20

材料

テオフィリンペレット（粒子径：0.8 ~ 1.2 mm）

有効成分量：約 93 %

バッチサイズ：200 又は 800 g

被覆条件

入口温度：33 ~ 43

プロセス温度：25 ~ 31

噴霧圧：0.6 ~ 0.75 bar

微気候：0.4 ~ 0.5 bar

噴霧率：バッチサイズ 200 g：約 12 g / 分 / kg

30

バッチサイズ 800 g：約 5 g / 分 / kg

被検物質は、6 および 10 % ポリマー添布を行った。

【0134】

ポリマー

ポリマー型 (I)

Eudragit (登録商標) FS 30 D (FS 30 D)：

メチルアクリレート メチルメタクリレート メタクリル酸のコポリマー

ポリマー型 (II)

Eudragit (登録商標) NE 30 D (NE 30 D)：

エチルアクリレート メチルメタクリレートのコポリマー

40

Kollicoat (登録商標) SR 30 D：

ポリ酢酸ビニル

Aquacoat (登録商標) ECD：

エチルセルロースポリマー

(全て 30 % 強度の水性分散液)

可塑剤：DBS = セバシン酸ジブチル

混合物

【表 1】

重合体	割合								可塑剤
Eudragit® FS 30 D	100	5	10	20	50	-	10	10	-
Eudragit® NE 30 D	-	95	90	80	50	100	-	-	-
Kollicoat® SR 30 D	-	-	-	-	-	-	90	-	-
Aquacoat® ECD	-	-	-	-	-	-	-	90	重合体に対して 24% DBS

10

【 0 1 3 5 】

製剤

実施例

ペレット 8 0 0 g および 1 5 % ポリマーの噴霧懸濁液の添布率：

【表 2】

	懸濁液 [g]	固体 [g]	割合 [%]
重合体混合物	400	120	93,4
グリセロールモノステアレート	6	6	4,7
ポリソルベート80	7,3	2,4	1,9
脱イオン水	<u>228,7</u>	<u>-</u>	<u>-</u>
	642,0	128,4	100

20

噴霧懸濁液のDM量：20. 0%

【 0 1 3 6 】

30

噴霧懸濁液の調製：

脱イオン水およびポリソルベート80を静かに攪拌しながら75℃まで加熱する。グリセロールモノステアレートをその中に添加し、約30分間激しく攪拌しながらホモジナイズする。室温まで冷却した後、ポリマー分散液および可塑剤を添加する。必要な場合、pH値を予め均等化することにより分散液を混合する時の凝集を防止する。

【 0 1 3 7 】

有効成分の放出（表）

USP 放出試験

放出試験には、USP 28 - NF23, General Chapter <711>, Dissolution, Apparatus 2, (Paddle), Method <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles - General General Drug Release Standard", Method B (100 rpm, 37℃) を以下に改変して準拠する：胃液の耐性を見るために、はじめに被覆ペレットをpH 1.2の人工胃液（USP）で120分間試験し、次いで、緩衝液を人工の腸環境に等しいpH 7.5のリン酸緩衝液に変更する。試験媒体中の有効成分濃度を光度測定により測定した。

40

【 0 1 3 8 】

120分後の有効成分の放出は、約5%以下にする。180分後、pH 7.5 60分間に相応して、所望の有効成分の放出の程度は、5～95%、好ましくは10～50%である。

50

【 0 1 3 9 】

第 1 表 ~ 3 に結果を示す。6、10 および 15 % の項目は、各場合において、中心核質量に対して被覆乾質量を示す。

【 0 1 4 0 】

第 1 表

【 表 3 】

時間 [分]	有効成分の放出 [%]								
	NE 30 D			FS 30 D / NE 30 D 5:95			FS 30 D / NE 30 D 10:90		
	本発明によらない			本発明による			本発明による		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%	6%	10%	15%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
5	0,02	0,00	0,00	0,05	0,01	0,02	0,19	0,01	0,01
30	0,21	0,04	0,03	0,45	0,11	0,08	0,56	0,17	0,04
60	0,62	0,11	0,04	1,25	0,28	0,22	1,25	0,59	0,09
90	1,16	0,18	0,06	2,48	0,51	0,38	1,95	1,13	0,16
120	1,75	0,29	0,09	5,94	0,78	0,56	2,70	1,71	0,25
140	6,51	5,22	0,42	20,23	6,73	1,49	9,47	6,77	1,23
150	6,70	5,26	0,43	23,70	8,24	2,30	14,31	10,87	2,66
165	6,99	5,31	0,45	20,73	10,63	3,80	21,69	16,96	5,66
180	7,28	5,38	0,47	25,60	13,00	5,42	29,11	22,89	9,31
210	7,89	5,51	0,50	34,97	17,60	8,88	43,13	34,32	17,33
240	8,53	5,65	0,54	44,66	21,96	12,49	54,07	45,24	24,44
300	9,89	5,99	0,63	62,16	30,26	19,70	65,34	65,78	36,86
330	10,65	6,17	0,69	70,30	34,25	23,13	68,94	75,16	42,61

10

20

【 0 1 4 1 】

第 2 表

【 表 4 】

時間 [分]	有効成分の放出 [%]								
	FS 30 D / NE 30 D 20:80			FS 30 D / NE 30 D 50:50			FS 30 D		
	本発明による			本発明による			本発明によらない		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%	6%	10%	15%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
5	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,08	0,01	0,00
30	0,44	0,11	0,05	0,43	0,08	0,01	0,65	0,05	0,02
60	1,55	0,50	0,13	1,84	0,60	0,10	1,56	0,12	0,03
90	2,75	0,98	0,25	3,42	1,28	0,27	2,68	0,19	0,04
120	3,97	1,50	0,39	5,00	1,99	0,45	3,83	0,28	0,05
140	45,76	34,02	22,62	51,47	44,55	25,86	100,06	100,22	98,55
150	64,35	48,38	36,39	70,45	63,14	44,27	99,73	99,75	99,81
165	84,84	66,84	53,92	87,02	82,91	66,37	99,75	99,90	99,85
180	94,87	81,98	69,14	94,01	92,57	81,57	99,75	99,95	99,76
210	97,49	97,10	91,23	96,70	99,40	97,02	99,78	99,90	99,85
240	97,76	98,85	97,48	96,79	99,86	99,25	99,88	99,97	99,89
300	97,90	99,48	99,72	96,99	99,72	99,33	100,08	100,15	99,99
330	98,03	99,50	99,81	97,11	99,77	99,49	100,15	100,11	100,08

30

40

【 0 1 4 2 】

第 3 表

【表 5】

時間 [分]	有効成分の放出 [%]					
	FS 30 D / Kollicoat® SR 30 D 10:90			FS 30 D / Aquacoat® ECD 10:90		
	本発明による			本発明による		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
5	0,18	0,05	0,02	0,14	0,07	0,09
30	1,52	0,31	0,09	1,11	0,63	0,78
60	3,15	0,66	0,19	2,38	1,22	1,39
90	4,85	1,15	0,28	3,64	1,81	2,00
120	6,60	1,73	0,39	5,10	2,41	2,59
140	13,97	2,92	0,80	5,72	2,59	2,73
150	22,03	6,07	0,87	6,21	2,79	2,90
165	35,45	13,90	1,04	7,01	3,10	3,19
180	49,02	23,37	1,50	7,87	3,44	3,50
210	73,65	43,52	6,99	9,76	4,26	4,19
240	91,51	63,15	18,88	11,93	5,26	5,00
300	99,94	93,76	49,70	16,95	7,91	7,24
330	100,06	98,40	65,07	19,63	9,51	8,66

フロントページの続き

- (72)発明者 クリスティアン マイアー
ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット イン デア ケーラータンネ 89アー
- (72)発明者 カーリン クヌッペン
ドイツ連邦共和国 シュタインバッハ イム ヴィンゲアツグルント 9
- (72)発明者 ハンス - ウルリッヒ ペテライト
ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット ヘンデルシュトラッセ 40

合議体

審判長 村上 騎見高

審判官 増山 淳子

審判官 穴吹 智子

- (56)参考文献 国際公開第2004/62577(WO, A1)
国際公開第2004/41255(WO, A1)
国際公開第2004/96185(WO, A1)
特表2003-511351(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00-9/72

A61K47/00-47/48