

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6161701号  
(P6161701)

(45) 発行日 平成29年7月12日 (2017.7.12)

(24) 登録日 平成29年6月23日 (2017.6.23)

| (51) Int. Cl.  |             | F I              |              |
|----------------|-------------|------------------|--------------|
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/20</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 9/20 |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/28</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 9/28 |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/32</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 9/32 |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/36</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 9/36 |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>9/48</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 9/48 |

請求項の数 13 (全 30 頁) 最終頁に続く

|               |                               |           |   |
|---------------|-------------------------------|-----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2015-528888 (P2015-528888)  | (73) 特許権者 | 390009128   |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年10月18日 (2012.10.18)      |           | エボニック レーム ゲゼルシャフト ミ<br>ット ベシュレンクテル ハフツング          |
| (65) 公表番号     | 特表2015-528451 (P2015-528451A) |           | Evonik Roehm GmbH                                 |
| (43) 公表日      | 平成27年9月28日 (2015.9.28)        |           | ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット キ<br>ルシェンアレー (番地なし)             |
| (86) 国際出願番号   | PCT/EP2012/070640             |           | Kirschenallee, D-64<br>293 Darmstadt, Germ<br>any |
| (87) 国際公開番号   | W02014/032742                 | (74) 代理人  | 100114890   |
| (87) 国際公開日    | 平成26年3月6日 (2014.3.6)          |           | 弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ<br>ンハルト                       |
| 審査請求日         | 平成27年8月17日 (2015.8.17)        | (74) 代理人  | 100099483   |
| (31) 優先権主張番号  | 3532/CHE/2012                 |           | 弁理士 久野 琢也   |
| (32) 優先日      | 平成24年8月27日 (2012.8.27)        |           |   |
| (33) 優先権主張国   | インド (IN)                      |           |   |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 徐放特性及びエタノールの影響に対する耐性を有する医薬又は栄養補助組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

医薬組成物又は栄養補助組成物であって、

- a) 医薬活性成分又は栄養補助活性成分を含むコア及び
  - b) 1種以上のアルギン酸の塩を含む内部コーティング層及び
  - c) 1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーを含む外部コーティング層
- を含み、

その際、内部コーティング層中の1種以上のアルギン酸の塩の量対外部コーティング層中の1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーの量の質量比が少なくとも2.5:1である、前記医薬組成物又は栄養補助組成物。

## 【請求項 2】

内部コーティング層の全量は、コアの質量に関して10～100質量%の範囲であってよい、請求項1に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

## 【請求項 3】

内部コーティング層と外部コーティング層を除いて、医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出を制御する更なる制御層が存在しない、請求項1に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

## 【請求項 4】

内部コーティング層に使用されるアルギン酸の1種以上の塩は、1(W/W)%水溶液で、30～720cPの粘度を有する、請求項1又は2に記載の医薬組成物又は栄養補助組成

物。

【請求項 5】

内部コーティング層が、70質量%までの医薬的又は栄養補助的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

【請求項 6】

USPによる pH 1.2 の擬似胃液中で 2 時間及びその後のエタノールを添加していない pH 6.8 の緩衝液中でインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出 (%) が、40% (v/v) のエタノールを添加した同じ媒体とは ± 20% (絶対パーセンテージ) を超えて相違しない、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

10

【請求項 7】

USPによる pH 1.2 の擬似胃液中で 2 時間及びその後のカルシウムイオンを添加していない pH 6.8 の緩衝液中でインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出 % が、1.25 mM のカルシウムイオンを添加した同じ媒体とは ± 20% (絶対パーセンテージ) を超えて相違しない、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

【請求項 8】

pH 1.2 の擬似胃液中で 2 時間及びその後の該媒体の USP による pH 6.8 の緩衝媒体への変化におけるインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出が、4 ~ 16 時間の合計時間において 30 ~ 100% である、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

20

【請求項 9】

コア又は内部コーティング層又は外部コーティング層が、酸化防止剤、光沢剤、結合剤、香味剤、流動助剤、芳香剤、流動促進剤、浸透促進剤、顔料、可塑剤、アルギン酸の塩とは異なり且つ水不溶性ポリマー又はセルロースポリマーとは異なるポリマー、気孔形成剤又は安定剤又はそれらの組み合わせの群から選択される医薬的又は栄養補助的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

【請求項 10】

1 種以上の水不溶性ポリマーが (メタ) アクリレートコポリマーの群に属する、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

30

【請求項 11】

水不溶性コポリマーが、95質量%を上回り 100質量%までのアクリル酸又はメタクリル酸の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルエステル及び 5 質量%未満のアクリル酸又はメタクリル酸のフリーラジカル重合した単位から構成されるコポリマーである、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

【請求項 12】

1 種以上の水不溶性ポリマーがビニルポリマー又はコポリマーの群又は水不溶性セルロースの群に属する、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

40

【請求項 13】

胃液抵抗性医薬組成物又は栄養補助組成物が、被覆錠剤、被覆ミニ錠剤、被覆ペレット、被覆顆粒、サッシェ、被覆ペレット若しくは粉末若しくは顆粒で充填されたカプセル、又は被覆カプセルである、請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物又は栄養補助組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景技術

US 2007 / 0104789 A 1 号は、ヒドロモルフォンを含む、胃液抵抗性及びエ

50

タノール耐性の制御放出配合物について記載している。胃液抵抗性及びエタノール耐性は、マトリックス並びに配合物のコーティングにおいて使用され得る。アルギン酸は、好適な胃液抵抗性及びエタノール耐性の物質に適した例の中に記載されている。ペレットコア又は顆粒は、無水造粒によって調製されてよく、胃液抵抗性及びエタノール耐性の物質で被覆されてよく、そしてカプセル又は袋に充填されるか又は乾燥された医薬又は栄養補助的に許容される補助物質の添加の下で錠剤に圧縮されてよい。

#### 【0002】

WO2012/0224998号は、胃液抵抗性医薬組成物又は栄養補助組成物であって、コアを含み、該コア上に医薬又は栄養補助活性成分及び胃液抵抗性コーティング層を含み、その際、医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出が40% (v/v)のエタノールの添加の有無に関わらず、USPによる緩衝媒体中でインビトロ条件下にてpH1.2で2時間にわたり15%以下であり、胃液抵抗性コーティング層が、1%水溶液の30~720cPの粘度で、10~100質量%の1種以上のアルギン酸の塩を含む、前記胃液抵抗性医薬組成物又は栄養補助組成物を記載している。上記のような1層系が、エタノールの影響に対する保護の問題を解決する。しかしながら、アルギン酸アンモニウムを含むコーティングを除いて、他のアルギン酸塩、例えば、アルギン酸ナトリウム又はカリウムを用いるコーティングは、同時にカルシウムイオンの影響に対して何の抵抗も示さない。

10

#### 【0003】

##### 発明の課題

医薬組成物又は栄養補助組成物は、再現可能な放出曲線の形で活性成分を放出するように設計されている。この結果、望ましく且つ信頼性の高い血中濃度プロファイルが得られ、最適な治療効果を提供する。血中レベル濃度が低すぎると、活性成分は、十分な治療効果を引き起こさない。血中レベル濃度が高すぎる場合、これは毒性作用を引き起こし得る。両方の場合、活性成分の最適ではない血中レベル濃度は、患者にとって危険であるため、避けなければならない。問題は、医薬組成物又は栄養補助組成物を設計する間の有効成分の放出について想定される理想比が、一般的な生活習慣、不注意又はエタノール又はエタノール含有飲料の使用に関する患者の常習行為によって変更され得る点にある。これらの場合、実際に専ら水性媒体のために設計された医薬品又は栄養補助食品の形態は、より大きな又は小さな強度の培地を含有するエタノールに更に曝露される。保健当局、例えば、米国食品医薬品局(FDA)が、エタノールの問題にますます注目しているため、エタノール耐性は、近い将来、重要な登録要件となり得る。

20

30

#### 【0004】

全ての患者が徐放性の医薬品又は栄養補助食品の形態とエタノール含有飲料を同時に摂取する危険性を認識していないか又は適切な警告、助言又は推奨に従わない又は従うことができないため、徐放性の医薬組成物又は栄養補助組成物、特にそれらの作用モードがエタノールの存在による影響をできるだけ受けたくないような、徐放性又は持続放出性の医薬組成物又は栄養補助組成物が求められている。

#### 【0005】

従来の徐放性又は持続放出性の医薬組成物又は栄養補助組成物は、被覆の有無に関わらず、通常、アルコールに対して全く耐性がない。従って、本発明の課題は、エタノールの影響に対して耐性のある徐放性又は持続放出性の医薬組成物又は栄養補助組成物を提供することであった。

40

#### 【0006】

特に、持続放出性のために配合された組成物に関して課題がある。これらの種類の配合物は、通常、水不溶性ポリマー又はコポリマーが医薬活性成分又は栄養補助活性成分を含むコアの上に被覆されている。医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出は持続し、これは一定時間にわたりほぼ一定(ゼロ次放出)であり且つ環境のpHとは無関係であることを意味する。USP(例えば、USP32)によるpH1.2の擬似腸液中で2時間及びその後の該媒体のUSPによるpH6.8の緩衝媒体への変化におけるインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出は、例えば、4~12時間又は4~8時間

50

の、pH 1.2相の2時間を含む、合計時間において30～90%、40～80%の範囲であってよい。

【0007】

しかしながら、胃液中での5%、10%、20%又は40%(体積/体積)の濃度のエタノールの存在は、通常、既に胃での放出速度の増加をもたらしている。従って、エタノールの影響に対する効果的な保護は、胃だけでなく腸における医薬活性成分又は栄養補助活性成分の望ましくない増加も防ぐべきである。

【0008】

従って、USP(例えば、USP 32)によるpH 1.2の擬似胃液中で2時間後のインビトロ条件下での5%、10%、20%又は40%(体積/体積)の濃度のエタノールの存在は、pH 1.2で意図された持続放出速度又は徐放出速度に深刻な影響を及ぼすものではない。

10

【0009】

更に、USP(例えば、USP 32)によるpH 1.2の擬似胃液中で2時間及びその後の該媒体のエタノールを含む又は含まないUSPによるpH 6.8の緩衝媒体への変化におけるインビトロ条件下での5%、10%、20%又は40%(体積/体積)の濃度のエタノールの存在は、pH 6.8で意図された持続放出速度又は徐放出速度に深刻な影響を及ぼすものではない。

【0010】

アルギン酸の塩は、一般に、水性媒体においてカルシウムイオンを介して架橋され且つヒドロゲル状構造を作り上げることができる。従って、アルギン酸の塩を含む医薬組成物又は栄養補助組成物の活性成分の放出プロフィールは、カルシウムイオンの存在下で否定的な方法で影響され得る。本発明の更なる課題の1つは、相当量のカルシウムイオンが食品中に存在し且つ医薬組成物又は栄養補助組成物と一緒に摂取される状況において全く又は殆ど影響を受けない放出プロフィールを有する医薬組成物又は栄養補助組成物を提供することである。これは、例えば、牛乳又はヨーグルトなどの乳製品が同時に消費される時に起こり得る。驚くべきことに、USP腸液及びpH 6.8の緩衝液中のカルシウムイオンの存在は、本発明の医薬組成物又は栄養補助組成物が使用されるコーティングの放出速度に殆ど影響を与えないことが見出された。

20

【0011】

従って、本発明の別の課題は、エタノールの影響に対して耐性があり、また、カルシウムイオンの影響に対しても耐性のある放出プロフィールを有する持続放出又は徐放出のための医薬組成物又は栄養補助組成物を提供することであった。

30

【0012】

従って、USP(例えば、USP 32)によるpH 1.2の擬似胃液中で2時間後のインビトロ条件下での1.25mMの濃度のカルシウムイオンの存在は、pH 1.2で意図された持続放出又は徐放出に深刻な影響を及ぼすものではない。

【0013】

更に、USP(例えば、USP 32)によるpH 1.2の擬似胃液中で2時間及びその後の1.25mMのカルシウムイオンを含む又は含まないUSPによるpH 6.8の緩衝媒体への変化におけるインビトロ条件下での1mMの濃度のカルシウムイオンの存在は、pH 6.8で意図された持続放出速度又は徐放出速度に深刻な影響を及ぼすものではない。

40

【0014】

本課題は、医薬組成物又は栄養補助組成物であって、

- a) 医薬活性成分又は栄養補助活性成分を含むコア及び
  - b) 1種以上のアルギン酸の塩を含む内部コーティング層及び
  - c) 1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーを含む外部コーティング層
- を含む、本質的に含む又はそれらからなり、

その際、内部コーティング層中の1種以上のアルギン酸の塩の量対外部コーティング層中

50

の1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーの量の質量比は少なくとも2.5 : 1である、前記医薬組成物又は栄養補助組成物によって解決される。

【0015】

発明の詳細な説明

本発明は、医薬組成物又は栄養補助組成物であって、

- a) 医薬活性成分又は栄養補助活性成分を含むコア及び
  - b) 1種以上のアルギン酸の塩を含む内部コーティング層及び
  - c) 1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーを含む外部コーティング層
- を含み、

その際、内部コーティング層中の1種以上のアルギン酸の塩の量対外部コーティング層中の1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーの量の質量比が少なくとも2.5 : 1、少なくとも3 : 1、少なくとも4 : 1、少なくとも5 : 1、少なくとも6 : 1、少なくとも7 : 1、少なくとも8 : 1、少なくとも9 : 1、少なくとも10 : 1であってよい、前記医薬組成物又は栄養補助組成物に関する。

10

【0016】

内部コーティング層中の1種以上のアルギン酸の塩の量対外部コーティング層中の1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーの量の質量比の範囲は、(2.5 ~ 15) : 1、好ましくは(3 ~ 12) : 1又は更に好ましくは(4 ~ 12) : 1であってよい。

【0017】

持続放出又は徐放出される医薬組成物又は栄養補助組成物

本願明細書に開示された医薬組成物又は栄養補助組成物は、持続放出又は徐放出される医薬組成物又は栄養補助組成物である。

20

【0018】

USP (例えば、USP 32) によるpH 1.2の擬似胃液中で2時間及びその後の該媒体のUSPによるpH 6.8の緩衝媒体への変化におけるインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の(持続又は徐)放出は、例えば、4 ~ 12時間又は4 ~ 8時間の、pH 1.2相の2時間を含む、合計時間において30 ~ 100%、40 ~ 80%の範囲であってよい。

【0019】

エタノール抵抗性の医薬組成物又は栄養補助組成物

本願明細書に開示される医薬組成物又は栄養補助組成物はエタノール(EtOH)抵抗性の医薬組成物又は栄養補助組成物である。

30

【0020】

エタノール抵抗性とは、USPによるpH 1.2の擬似胃液中で2時間、及びその後のエタノールを添加していないpH 6.8の緩衝液においてインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出が、5%、10%、20%又は40%(v/v)のエタノールを添加した同じ媒体とは±20%、好ましくは±10%(絶対パーセンテージ)を超えて相違しないことを意味するものとする。

【0021】

一例を挙げれば、医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出速度が、エタノールを含まない媒体において例えば、60%である場合、活性成分の放出は、エタノールを含む同じ媒体において40 ~ 80%の範囲(±20%の偏差)であるものとする。

40

【0022】

カルシウム耐性の医薬組成物又は栄養補助組成物

開示されるような医薬組成物又は栄養補助組成物は、カルシウム耐性の医薬組成物又は栄養補助組成物である。

【0023】

カルシウム耐性とは、USP (例えば、USP 32) によるpH 1.2の擬似胃液中で2時間及びその後のカルシウムイオンを添加していないpH 6.8の緩衝液への変化においてインビトロ条件下での一定の放出時間における医薬活性成分又は栄養補助活性成分の

50

放出(%)が、1.25 mMのカルシウムイオン( $\text{Ca}^{++}$ )を添加した同じ媒体とは $\pm 20\%$ 、好ましくは $\pm 10\%$ (絶対パーセンテージ)を超えて相違しないことを意味するものとする。

【0024】

一例を挙げれば、医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出速度が、カルシウムイオンを含まない媒体において、例えば、一定時間に60%である場合、1.25 mMのカルシウムイオンを添加した同じ媒体における活性成分の放出は、同じ時間で40~80%の範囲( $\pm 20\%$ の偏差)であるものとする。

【0025】

コア

コアは、医薬活性成分又は栄養補助活性成分を含む、本質的に含む又はそれらからなっている。

【0026】

コアは、中性の担体ペレット、例えば、糖球又はノンパレル(non-pareilles)を含む又は含有してよく、その上に、活性成分が結合剤、例えば、乳糖、セルロース、例えば、微結晶性セルロース(MCC)、又はポリビニルピロリドン(PVP)で結合され得る。この場合、活性成分は、コアの表面で(コアの一部として)結合又は配置されてよい。かかる結合層におけるコアの表面での活性成分の結合は、通常、放出制御機能の意味において、効果がないか又は影響がない。

【0027】

コアは、あるいは、活性成分が結合されるポリマーマトリックスの形でペレットを含んでよい。コアは、結晶化された活性成分からなる未被覆のペレット又は顆粒を含んでよい。コアは同様に、錠剤、ミニ錠剤又はカプセルを含有する活性成分であってもよい。これらの場合、活性成分は、コア全体にわたりほぼランダムに分布して配置されてよい。

【0028】

コーティング層

医薬組成物又は栄養補助組成物は、コア、該コア上の内部コーティング層及び内部コーティング層上の外部コーティング層を含む、本質的に含む又はそれらからなっている。

【0029】

コーティング層は、コアに又はコアの表面に配置された活性成分の放出を制御する機能を有する。コーティング層は、エタノールの存在に対して又はカルシウムイオンの存在に対して放出速度を抑制する機能も有する。

【0030】

好ましくは、医薬組成物又は栄養補助組成物は、コア、内部コア層及び外部コア層を含む、本質的に含む又はそれらからなっており、活性成分の放出を更に制御する、更なるコーティング層は存在しない。

【0031】

内部コーティング層

内部コーティング層はコアの上に配置されている。サブコートは、コアと内部コーティング層との間に配置されてよい。サブコートは、互いに不相溶であり得る制御層の物質からコアの物質を分離する機能を有し得る。サブコートは、活性成分の放出特性に実質的に影響を与えない。好ましくは、サブコートはコアと内部コーティング層との間に存在しない。この場合、内部コーティング層は、コアと直接接触している。

【0032】

内部コーティング層は、少なくとも30質量%、少なくとも40質量%、少なくとも50質量%、少なくとも60質量%、少なくとも70質量%、少なくとも80質量%、少なくとも90質量%の1種以上のアルギン酸の塩を含む。

【0033】

アルギン酸の塩は、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸マグネシウム、アルギン酸リチウム、又はアルギン酸アンモニウム又はそれらの混合物から選択さ

10

20

30

40

50

れ得る。

【 0 0 3 4 】

内部コーティング層に使用されるアルギン酸の塩は、好ましくは、1%水溶液（質量/質量）の30～720 cPの粘度を有してよい。

【 0 0 3 5 】

コアの質量で計算された内部コーティング層の量は、好ましくは、外部コーティング層の量と少なくとも等しいか又はそれよりも多い。

【 0 0 3 6 】

内部コーティング層の全量は、コアの質量に関して10～100質量%、15～80質量%、20～70質量%又は30～60質量%の範囲であってよい。

10

【 0 0 3 7 】

内部コーティング層中のポリマーの絶対量は、50～1000 μm（平均直径）の範囲のサイズを有するペレット又は顆粒の場合、2～50 mg/cm<sup>2</sup>、好ましくは5～40 mg/cm<sup>2</sup>の範囲であってよい。

【 0 0 3 8 】

内部コーティング層中のポリマーの絶対量は、1mmを上回り25mmまでの範囲のサイズ（平均直径又は長さ）を有する錠剤の場合、0.5～10 mg/cm<sup>2</sup>、好ましくは1～6 mg/cm<sup>2</sup>の範囲であってよい。

【 0 0 3 9 】

内部及び外部コーティング層が一緒になって100%として計算される場合、内部コーティング層の量は、両方のコーティング層に対して、少なくとも50質量%以上、少なくとも60質量%以上、少なくとも70質量%以上、少なくとも80質量%以上、少なくとも90質量%以上であってよい。

20

【 0 0 4 0 】

内部コーティング層は、70質量%まで、60質量%まで、50質量%まで、40質量%まで、30質量%まで、20質量%まで、10質量%まで又は任意（0%）の薬学的に又は栄養補助的に許容される賦形剤を含み得る。内部コーティング層中の薬学的に又は栄養補助的に許容される賦形剤はアルギン酸の塩とは異なる。好ましくは、内部コーティング層は、10質量%未満、5質量%未満、1質量%未満、又は任意（0%）の水不溶性ポリマー又はコポリマーを含む。

30

【 0 0 4 1 】

典型的な内部コーティングは、例えば、40～60質量%の1種以上のアルギン酸の塩と40～60質量%の流動促進剤、例えば、タルクを含む又は含有し得る。

【 0 0 4 2 】

外部コーティング層

外部コーティング層は、内部コーティング層の上に配置されている。

【 0 0 4 3 】

サブコートは、内部コーティング層と外部コーティング層との間に配置され得る。サブコートは、本質的に活性成分の放出特性に影響を与えない。好ましくは、サブコートはコアと内部コーティング層との間に存在しない。この場合、外部コーティング層は、内部コーティング層と直接接触している。

40

【 0 0 4 4 】

トップコートは、外部コーティング層の上に配置され得る。トップコートは好ましくは水溶性、本質的に水溶性又は分散性であり得る。トップコートは、医薬品又は栄養補助食品の形態を着色する機能又は例えば、貯蔵の間の湿気からの環境的な影響から保護する機能を有し得る。トップコートは、結合剤、例えば、水溶性ポリマー、例えば、ポリサッカリド又はHPMC、又は糖化合物、例えば、サッカロースからなり得る。トップコートは、更に、薬学的な又は栄養補助的な賦形剤、例えば、顔料又は流動促進剤を多量に含有し得る。トップコートは、放出特性に実質的に影響を与えない。好ましくは、トップコートは外部コーティング層の上に存在しない。

50

## 【 0 0 4 5 】

医薬組成物又は栄養補助組成物は、内部コーティング層と外部コーティング層を除いて、医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出を制御するために存在する更なる制御層が存在しないことを特徴とし得る。

## 【 0 0 4 6 】

外部コーティング層は、少なくとも12質量%、少なくとも30質量%、少なくとも40質量%、少なくとも50質量%、少なくとも60質量%、少なくとも70質量%、少なくとも80質量%、少なくとも90質量%又は100質量%の1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーを含み得る。

## 【 0 0 4 7 】

外部コーティング層は、88質量%まで、70質量%まで、60質量%まで、50質量%まで、40質量%まで、30質量%まで、20質量%まで、10質量%まで又は任意(0%)の薬学的に又は栄養補助的に許容される賦形剤を含み得る。外部コーティング層中の薬学的に又は栄養補助的に許容される賦形剤は、水不溶性ポリマー又はコポリマーとは異なる。好ましくは、外部コーティング層は、10質量%未満、5質量%未満、1質量%未満又は任意(0%)のアルギン酸の塩を含む。

## 【 0 0 4 8 】

外部コーティング層の全量は、コアの質量に対して、10~100質量%、15~80質量%、20~70質量%又は30~60質量%の範囲であってよい。

## 【 0 0 4 9 】

外部コーティング層中のポリマーの絶対量は、50~1000 $\mu\text{m}$ の範囲のサイズ(平均直径)を有するペレット又は顆粒の場合、1~25 $\text{mg}/\text{cm}^2$ 、好ましくは2.5~20 $\text{mg}/\text{cm}^2$ の範囲であってよい。

## 【 0 0 5 0 】

外部コーティング層中のポリマーの絶対量は、1 $\text{mm}$ を上回り25 $\text{mm}$ までの範囲のサイズ(平均直径又は長さ)を有する錠剤の場合、0.25~5 $\text{mg}/\text{cm}^2$ 、好ましくは0.5~3 $\text{mg}/\text{cm}^2$ の範囲であってよい。

## 【 0 0 5 1 】

水不溶性ポリマー又はコポリマー

本発明の意味における水不溶性ポリマーとは、水に溶けないか又は $\text{pH}$ 1~14の全範囲でのみ水に膨潤性であるポリマー又はコポリマーである。水不溶性ポリマーは、同時に、12%以下のイオン側基を有するモノマー残留物を含有するポリマー、例えば、EUDRAGIT(登録商標)NE/NM又はEUDRAGIT(登録商標)RL/RSポリマーであってよい。

## 【 0 0 5 2 】

水不溶性ポリマーは、好ましくは(メタ)アクリレートコポリマーの群に属し得る。

## 【 0 0 5 3 】

本発明の意味における他の種類の水不溶性ポリマーは、ビニルコポリマー、例えば、ポリビニルアセテート、例えば、ポリビニルアセテートの誘導体であってよい。ポリビニルアセテートは分散液の形で存在し得る。一例は、Kollicoat(登録商標)SR30D(BASF)型の、ポビドン及びラウリル硫酸ナトリウムで安定化された、ポリビニルアセテート分散液である。

## 【 0 0 5 4 】

EUDRAGIT(登録商標)NE30D/EUDRAGIT(登録商標)NM30D型ポリマー

外部コーティング層は、95質量%を上回る、特に少なくとも98質量%の程度まで、好ましくは少なくとも99質量%の程度まで、特に少なくとも99質量%の程度まで、更に好ましくは100質量%の程度までの中性の基、特に $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基を有する(メタ)アクリレートモノマーのフリーラジカル重合単位から構成されたコポリマーである水不溶性コポリマーを含み得る。これらの種類のポリマーは、水に溶けないか又は $\text{pH}$ 1

10

20

30

40

50

～ 14 の全範囲にわたり水に膨潤性であるのみである。

【 0 0 5 5 】

中性の基を有する好適な(メタ)アクリレートモノマーは、例えば、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、ブチルアクリレートである。好ましいのは、メチルメタクリレート、エチルアクリレート及びメチルアクリレートである。

【 0 0 5 6 】

アニオン性基を有するメタクリレートモノマー、例えば、アクリル酸及び/又はメタクリル酸は、5質量%未満、好ましくは2質量%以下、更に好ましくは1質量%以下又は0.05～1質量%又は0～0.5質量%の少量で存在し得る。

10

【 0 0 5 7 】

好適な例は、20～40質量%のエチルアクリレート、60～80質量%のメチルメタクリレート及び0～5質量%未満、好ましくは0～2質量%又は0.05～1質量%又は0～0.5質量%のメタクリル酸又は任意のメタクリル酸(EUDRAGIT(登録商標)NE30D又はEUDRAGIT(登録商標)NM30D型)から構成される中性又はほぼ中性の(メタ)アクリレートコポリマーである。

【 0 0 5 8 】

EUDRAGIT(登録商標)NE30D及びEudragit(登録商標)NM30Dは、30質量%のエチルアクリレート及び70質量%のメチルメタクリレートのフリーラジカル重合単位から構成される30質量%のコポリマーを含有する分散液である。

20

【 0 0 5 9 】

好ましいのは、W001/68767号に従って、15.2～17.3のHLB値を有する1～10質量%の非イオン性乳化剤を使用して分散液として製造された、中性又はほぼ中性のメチルアクリレートコポリマーである。これは、乳化剤(Eudragit(登録商標)NM30D型)による結晶構造の形成の際に相分離を起こさない利点を有する。

【 0 0 6 0 】

EP1571164A2号によれば、0.05～1質量%の小さい割合のモノオレフィン性不飽和C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>カルボン酸を有する、対応するほぼ中性の(メタ)アクリレートコポリマーは、しかしながら、比較的少量、例えば、0.001～1質量%のアニオン性乳化剤の存在下での乳化重合によっても製造され得る。

30

【 0 0 6 1 】

EUDRAGIT(登録商標)RL/RS型のポリマー

外部コーティング層は、85～98質量%のアクリル酸又はメタクリル酸のフリーラジカル重合したC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルエステル及び15～2質量%のアルキル基に第4級アミノ基を有する(メタ)アクリレートモノマーのフリーラジカル重合単位から構成されるコポリマーである水不溶性コポリマーを含み得る。これらの種類のポリマーは水に溶解しないか又はpH1～14の全範囲にわたり水に膨潤性であるのみである。

【 0 0 6 2 】

セルロースポリマー

好適な水不溶性ポリマー又はコポリマーは、また、セルロースポリマーの群、好ましくは、水不溶性セルロースの群に属し得る。好適な水不溶性セルロースポリマーはエチルセルロース(EC)である。

40

【 0 0 6 3 】

ビニルコポリマー

本発明の意味における他の種類の水不溶性ポリマーは、ビニルコポリマー、例えば、ポリビニルアセテート、例えば、ポリビニルアセテートの誘導体であってよい。ポリビニルアセテートは分散液の形で存在し得る。一例は、Kollicoat(登録商標)SR30D(BASF)型の、ポビドン及びラウリル硫酸ナトリウムで安定化された、ポリビニルアセテート分散液である。

【 0 0 6 4 】

50

### 医薬組成物又は栄養補助組成物の特性

医薬組成物又は栄養補助組成物は、USP（例えば、USP 32）による pH 1.2 の擬似胃液中で 2 時間又はエタノールを添加していない USP による pH 6.8 の緩衝液媒体中でインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出（%）が、5%（v/v）、10%（v/v）、20%（v/v）又は 40%（v/v）のエタノールを添加した同じ媒体とは（±）20%、±15% 又は ±10%（絶対パーセンテージ）を超えて相違しないことを特徴とし得る。例えば、エタノールを含まない媒体（pH 1.2 又は pH 6.8）中の医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出が 40% である場合、5%（v/v）、10%（v/v）、20%（v/v）又は 40%（v/v）のエタノールを含む媒体中の放出は、20～60%（40±20%）の許容されるべき範囲であるものとする。

10

#### 【0065】

USP による pH 1.2 の擬似胃液中で 2 時間及びその後のエタノールを添加していない pH 6.8 の緩衝液におけるインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出（%）は、好ましくは、40%（v/v）のエタノールを添加した同じ媒体とは ±20%（絶対パーセンテージ）を超えて相違しない。

#### 【0066】

医薬組成物又は栄養補助組成物は、USP による pH 1.2 の擬似胃液中で 2 時間又はカルシウムイオンを添加しない USP による pH 6.8 の緩衝液媒体におけるインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出（%）が、1.25 mM のカルシウムイオンを添加した同じ媒体と、（±）20%、±15%、又は ±10%（絶対パーセンテージ）を超えて相違しないことを特徴とし得る。

20

#### 【0067】

USP による pH 1.2 の擬似胃液中で 2 時間及びその後のカルシウムイオンを添加していない pH 6.8 の緩衝液におけるインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出は、好ましくは、1.25 mM のカルシウムイオンを添加した同じ媒体とは ±20%（絶対パーセンテージ）を超えて相違しない。

#### 【0068】

医薬組成物又は栄養補助組成物は、pH 1.2 の擬似胃液中で 2 時間及びその後の該媒体の USP による pH 6.8 の緩衝媒体への変化におけるインビトロ条件下での医薬活性成分又は栄養補助活性成分の放出が、4～16 時間又は 4～12 時間又は 4～8 時間の合計時間において 30～90% 又は 40～80% であることを特徴とし得る。「合計時間」との用語は、この場合、pH 1.2 相での 2 時間を含むものとする。従って、4 時間の「合計時間」は、pH 1.2 での 2 時間に、pH 6.8 での 2 時間を加えた時間を意味するものとする。

30

#### 【0069】

##### アルギン酸の塩

アルギン酸の塩は、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸マグネシウム、アルギン酸リチウム又はアルギン酸アンモニウム、又はそれらの任意の種類混合物から選択され得る。

40

#### 【0070】

内部コーティング層中の 1 種以上のアルギン酸の量は、外部コーティング層中の 1 種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーの質量の少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍である。

#### 【0071】

##### 粘度

アルギン酸の塩は、30～720 センチポアズ、好ましくは 40～450 センチポアズ、好ましくは 40～400 センチポアズ又は好ましくは 50～300 センチポアズ（cp）の粘度の 1% 水溶液（質量/質量）を有し得る。

#### 【0072】

50

ポリマー溶液の粘度の測定方法論では、例えば、アルギン酸の塩の溶液が、当業者によく知られている。粘度は、好ましくは、欧州薬局方第7版（European Pharmacopeia 7th edition）、第2章、分析法、2.2.8及び2.2.10、第27頁に従って測定する。この試験を円筒粘度計を用いて行う。

【0073】

1%のアルギネート溶液の粘度は、オーバーヘッド攪拌機を用いて800rpmで攪拌しながらビーカー内に250mlの蒸留水に3gの生成物を添加することによって測定され得る。次に、追加の47mlの水を、ビーカーの壁を濯ぎながら添加した。2時間攪拌して完全な溶液が得られた後、100cPを上回る粘度を有する試料の場合、#2のスピンドルで60rpmにて、及び100cP未満の粘度を有する試料の場合、#1のスピンドルで60rpmにて、25（77°F）でB型粘度計のLV型を用いて粘度を測定する。水の質量が25でもほぼ正確に1g/mlであるため、「質量/質量」は、本発明の意味において「質量/体積」と同じ又は同一であると考えられる。理論的に可能な限界の違いは重要ではないと考えられる。

10

【0074】

更なるポリマーの内部又は外部コーティング層への添加

医薬組成物又は栄養補助組成物の内部コーティング層又は外部コーティング層は、追加的に、1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーとは異なる、それぞれ、1種以上のアルギン酸の塩とは異なる、中性又はイオン性の側基を有する1種以上のポリマー又はコポリマーを更に含んでよい。例えば、1種以上のかかる追加の又は更なる、中性又はイオン性の側基を有するポリマー又はコポリマーは、それぞれ、本願明細書に開示される医薬組成物又は栄養補助組成物の特性が悪影響を受けない限り、それぞれ、内部コーティング層又は外部コーティング層中に含まれるか又は含有され得る。

20

【0075】

内部又は外部コーティング層に追加的に含まれるか又は含有され得る中性又はイオン性の側基を有する更なるポリマー又はコポリマーは、セルロース、アニオン性セルロース、アニオン性ビニルポリマー又はアニオン性（メタ）アクリレートコポリマーの群に属し得る。

【0076】

通常、内部コーティング層又は外部コーティング層は、それぞれ、内部コーティング層中の1種以上のアルギン酸の塩の含量に基づいて計算された又はそれぞれ、外部コーティング層中の1種以上の水不溶性ポリマー又はコポリマーの含量に基づいて計算された、10質量%未満、5質量%未満、2質量%未満、1質量%未満の中性又はイオン性側基を有するこれらの更なるポリマー又はコポリマーを含むか又は含有し得る。原則として、医薬組成物又は栄養補助組成物の内部コーティング層及び/又は外部コーティング層がかかる追加的な更なるポリマー又はコポリマーを全く含まないか又は含有しないことが好ましい。

30

【0077】

更なるポリマーとしての中性セルロース

好適な中性セルロースの例は、微結晶性セルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）又はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。

40

【0078】

更なるポリマーとしてのアニオン性セルロース

好適なアニオン性ポリマー又はコポリマーは、カルボキシメチルセルロース及びその塩（CMC、Na-CMC、Blanose（登録商標）、Tylopur（登録商標））、カルボキシメチルエチルセルロース及びその塩、セルロースアセテートフタレート（CAP）、セルロースアセテートスクシネート（CAS）、セルロースアセテートトリメリテート（trimellitate）（CAT）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP、HP50、HP55）又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート

50

スクシネート（HPMCAS-LF、-MF、-HF）であってよい。

【0079】

更なるポリマーとしてのアニオン性ポリビニルポリマー

好適なポリビニルポリマー又はコポリマーは、ポリビニルアセテート-フタレート、ビニルアセテート及びクロトン酸9：1のコポリマー又はポリビニルアセテート-スクシネートによって例示されるようなアクリル酸又はメタクリル酸以外の不飽和カルボン酸から誘導される構造単位を含み得る。

【0080】

更なるポリマーとしてのアニオン性（メタ）アクリレートコポリマー

好適なアニオン性（メタ）アクリレートコポリマーは、25～95質量%、好ましくは40～95質量%、特に60～40質量%のフリーラジカル重合したC<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>アルキルエステル、好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルエステル、アクリル酸又はメタクリル酸のアルキルエステル及び75～5質量%、好ましくは60～5質量%、特に40～60質量%のアニオン性基を有する（メタ）アクリレートモノマーを含み得る。

10

【0081】

記載されるモノマーの割合は、通常、合計100質量%である。しかしながら、それに加えて、0～10質量%、例えば、1～5質量%の範囲の少量の場合、本質的な特性の劣化や変質を招くことなく、ビニル共重合が可能な更なるモノマー、例えば、ヒドロキシエチルメタクリレート又はヒドロキシエチルアクリレートが存在することも可能である。好ましいのは、ビニル共重合が可能な更なるモノマーが存在しないことである。

20

【0082】

アクリル酸又はメタクリル酸のC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルエステルは、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及びブチルアクリレートである。

【0083】

医薬活性成分又は栄養補助活性成分

栄養補助食品

本発明は、好ましくは、栄養補助的な剤形に有用である。

【0084】

栄養補助食品は、ヒトの健康に医学的な影響を与えることが特許請求された食品のエキスとして規定され得る。栄養補助食品は、通常、処方された用量で、カプセル、錠剤又は粉末などの医療形式で含有される。栄養補助食品の例は、抗酸化剤としてのブドウ製品由来のレスベラトロール、水溶性食物繊維製品、例えば、高コレステロール血症を低減するためのオオバコ種子殻、癌防止剤としてのブロッコリー（スルファン）、及び動脈の健康を改善するための大豆又はクローバー（イソフラボノイド）である。他の栄養補助食品の例は、フラボノイド、酸化防止剤、亜麻仁由来のリノレン酸、マリーゴールドの花弁由来のベータカロチン又はベリー由来のアントシアニンである。場合により、栄養補助食品との表現は、機能性食品の同義語として使用される。

30

【0085】

持続放出性又は徐放性の医薬組成物又は栄養補助組成物は、医薬活性成分又は栄養補助活性成分を含むコアを含んでいる。医薬活性成分又は栄養補助活性成分は、pH1.2の胃液の影響下で不活性化され得る医薬活性成分又は栄養補助活性成分又は胃に放出される時に胃粘膜を刺激し得る医薬活性成分又は栄養補助活性成分であってよい。

40

【0086】

医薬活性成分

本発明は、好ましくは、持続放出性の配合された医薬剤形にとって有用である。

【0087】

持続放出性の配合された被覆医薬剤形に使用される治療的及び化学的クラスの薬剤は、例えば、鎮痛剤、抗生物質又は抗感染薬、抗体、抗てんかん剤、植物由来の抗原、抗リウマチ薬、ベータ遮断薬、ベンズイミダゾール誘導体、ベータ遮断薬、心臓血管薬、化学療

50

法薬、CNS薬、ジギタリス配糖体、胃腸薬、例えば、プロトンポンプ阻害剤、酵素、ホルモン、液体又は固体天然抽出物、オリゴヌクレオチド、ペプチドホルモンタンパク質、治療用バクテリア、ペプチド、タンパク質、プロトンポンプ阻害剤、(金属)塩、例えば、アスパラギン酸塩、塩化物、オロチン酸塩(orthates)、泌尿器科治療薬、ワクチン剤である。

【0088】

持続性の制御放出のための薬剤の更なる例は、以下のものであってよい：アカンプロサート、エスチン、アミラーゼ、アセチルサリチル酸、アドレナリン、5-アミノサリチル酸、オーレオマイシン、パシトラシン、バルサラジン、カロチン、ピカルタミドピサコジル、プロメライン、プロメライン、ブデソニド、カルシトニン、カルバマゼピン(carbamazepine)、カルボプラチン、セファロスポリン、セトロレリクス、クラリスロマイシン、クロロマイセチン、シメチジン、シサプリド、クラドリピン、クロラゼベート、クロマリン(cromalyn)、1-デアミノシステイン-8-D-アルギニン-バソプレシン、デラムシ克蘭(deramciclone)、デチレリクス(detirelix)、デクスランソプラゾール(dexlansoprazole)、ジクロフェナク、ジダノシン、ジギトキシン及び他のジギタリス配糖体、ジヒドロストレプトマイシン、ジメチコン、ジバルブロックス、ドロスピレノン、デュロキセチン、酵素、エリスロマイシン、エソメプラゾール、エストロゲン、エトポシド、ファモチジン、フッ化物、ニンニク油、グルカゴン、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、ヘパリン、ヒドロコルチゾン、ヒト成長ホルモン(hGH)、イブプロフェン、イラプラゾール(ilaprazole)、インスリン、インターフェロン、インターロイキン、イントロンA、ケトプロフェン、ランソプラゾール、ロイプロリドアセタト(leuprolidacetate)リパーゼ、リボ酸、リチウム、キニン、メマンチン、メサラジン、メテナミン、ミラメルリン(milameline)、ミネラル、ミノプラゾール、ナプロキセン、ナタマイシン、ニトロフランチン、ノボピオシン、オルサラジン、オメプラゾール、オロチン酸(orthates)、パンクレアチン、パントプラゾール、パラチロイドホルモン、パロキセチン、ペニシリン、ペルプラゾール、ピンドロール、ポリミキシン、カリウム、プラバスタチン、プレドニゾン、プレグルメタシン(preglumetacin)プロガビド、プロソマトスタチン、プロテアーゼ、キナプリル、ラベプラゾール、ラニチジン、ラノラジン、レボキセチン、ルトシド(rutosid)、ソマトスタチンストレプトマイシン、スブチリン、スルファサラジン、スルファニラミド、タムスロシン、テナトプラゾール(tenatoprazole)、トリプシン(thrypsin)、バルプロ酸、バソプレシン、ビタミン、亜鉛、例えば、その塩、誘導体、多形体、同形体、又は任意の種類混合物又はそれらの組み合わせ。

【0089】

医薬組成物又は栄養補助組成物

本願明細書に開示される医薬組成物又は栄養補助組成物は、被覆錠剤、被覆ミニ錠剤、被覆タブレット、被覆顆粒、サッシェ、被覆タブレット若しくは粉末若しくは顆粒で充填されたカプセル、又は被覆タブレット若しくは粉末若しくは顆粒で充填された被覆カプセルであってよい。

【0090】

被覆錠剤との用語には、タブレット含有錠剤又は圧縮された錠剤が含まれており、当業者によく知られている。かかる錠剤は、例えば、約5~25mmのサイズを有し得る。通常、定義された複数の小さな活性成分含有タブレットは、結合する賦形剤と一緒にそこで圧縮されて公知の錠剤剤形をもたらす。経口摂取及び体液との接触後に、錠剤剤形が破壊されて、タブレットが放出される。圧縮された錠剤は、摂取に関する単回投与剤形の利点と、複数回投与剤形の利点、例えば、投与の精度とを併せ持っている。

【0091】

被覆ミニ錠剤との用語も当業者に公知である。ミニ錠剤は、従来の錠剤よりも小さく且つ約1~4mmのサイズを有し得る。タブレットのようなミニ錠剤は、複数回投与で使用されるべき単回投与剤形である。同じサイズであり得る、タブレットと比較して、ミニ錠剤は、通常、より正確に且つより均一に被覆され得る更に規則的な表面を有するという利点が

10

20

30

40

50

ある。ミニ錠剤は、ゼラチンカプセルなどのカプセルに封入されて提供され得る。かかるカプセルは、経口摂取後に分解して胃液又は腸液と接触し、ミニ錠剤が放出される。ミニ錠剤の別の用途は、活性成分投与量の個別の微調整である。この場合、患者は規定数のミニ錠剤を直接服用してよく、これは治療する疾患の重度だけでなく個別の体重にも適合するものである。ミニ錠剤は、上記のようなペレット含有圧縮錠剤とは異なるものである。

【 0 0 9 2 】

サッシェとの用語は当業者に公知である。これは、ペレット含有液体形態で又は更に乾燥ペレット又は粉末形態で活性成分を含有することが多い小さい密封包装を意味する。サッシェ自体は、服用されることを意図していない単なる包装形態である。サッシェの内容物は水に溶解するか又は有利な特徴として浸漬されるか又は更なる液体を用いずに直接服用されてよい。後者は、水が利用できない状況下で剤形が服用される場合に、患者にとって有利な特徴である。サッシェは、錠剤、ミニ錠剤又はカプセルに対する代替的な剤形である。

10

【 0 0 9 3 】

被覆ペレットは、カプセル、例えば、ゼラチン又はHPMCカプセル中に充填されてよい。ペレットを含有するカプセルも本発明による腸溶性のコーティング層で被覆されてよい。

【 0 0 9 4 】

徐放性又は持続放出性の医薬コーティング組成物又は栄養補助コーティング組成物は、好ましくは、水性のコーティング溶液、懸濁液又は分散液の形で存在する。溶液、懸濁液又は分散液の乾燥質量含有率 (dry weight content) は 10 ~ 50 %、好ましくは 15 ~ 35 % の範囲であってよい。

20

【 0 0 9 5 】

医薬的又は栄養補助的に許容される賦形剤

医薬組成物又は栄養補助組成物は、酸化防止剤、光沢剤、結合剤、香味剤、流動助剤、芳香剤、流動促進剤、浸透促進剤、顔料、可塑剤、アルギン酸塩とは異なり且つ水不溶性ポリマー又はセルロース系ポリマーとは異なるポリマー、気孔形成剤又は安定剤又はそれらの組み合わせの群から選択される医薬的又は栄養補助的に許容される賦形剤を含んでよい。医薬的又は栄養補助的に許容される賦形剤は、コア及び/又は内部コーティング層及び/又は外部コーティング層に含まれてよい。

30

【 0 0 9 6 】

内部及び/又は外部コーティング層は、70質量%まで、60質量%まで、50質量%まで、40質量%までの医薬的又は栄養補助的に許容される賦形剤を含む。

【 0 0 9 7 】

医薬的又は栄養補助的に許容される賦形剤は、酸化防止剤、光沢剤、結合剤、香味剤、流動助剤、芳香剤、流動促進剤、浸透促進剤、ポリマー (アルギン酸塩とは異なり且つアニオン側基を有するポリマー又はコポリマーとは異なる; 賦形剤ポリマーは、例えば、架橋ポリビニルピロリドンのような崩壊剤であってよい)、顔料、可塑剤、気孔形成剤又は安定剤又はそれらの組み合わせの群から選択されてよい。

40

【 0 0 9 8 】

医薬剤形又は栄養補助剤形の製造方法

本願明細書に開示される医薬組成物又は栄養補助組成物の好適な製造方法は、直接圧縮により、乾燥、湿潤若しくは焼結した顆粒の圧縮により、押出及びその後の丸み付けにより、湿式若しくは乾式造粒により、直接ペレット化により又は活性成分のないビーズ若しくは中性コア若しくは活性成分含有粒子上への粉末の結合により及び吹き付けプロセスにおける内部コーティング及び外部コーティング層の水性分散液又は有機溶液の形態での適用により又は流動床噴霧造粒による、活性成分を含むコアの形成による方法であってよい。

【 0 0 9 9 】

トップコート及びサブコート

50

本願明細書に開示される医薬組成物又は栄養補助組成物は、更に、サブコート又はトップコート又はその両方で被覆されてよい。

【0100】

サブコートは、コアと内部コーティング層との間に配置され得る。サブコートは、互いに不適合な制御層の物質からコアの物質を分離する作用を有し得る。サブコートは、実質的に活性成分の放出特性に影響を与えない。サブコートは好ましくは、実質的に水溶性であり、例えば、フィルム形成剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）のような物質から構成され得る。サブコート層の平均厚さは、非常に薄く、例えば、15 μm以下、好ましくは10 μm以下である。

【0101】

トップコートは外部コーティング層の上に配置され得る。トップコートは、好ましくは、実質的に水溶性でもある。トップコートは、医薬剤形又は栄養補助剤形を着色する作用又は環境の影響、例えば、貯蔵中の湿気から保護する作用を有し得る。トップコートは、バインダー、例えば、多糖類又はHPMCのような水溶性ポリマー、又はサッカロースのような糖化合物から構成され得る。トップコートは更に、顔料又は流動促進剤のような医薬賦形剤又は栄養補助賦形剤を多量で含有し得る。トップコートは、実質的に放出特性に影響を与えない。

【0102】

サブコート及びトップコートとの表現は当業者に公知である。

【0103】

ペレット/顆粒/錠剤/ミニ錠剤/サシェ/カプセル

医薬組成物又は栄養補助組成物は、被覆錠剤、被覆ミニ錠剤、被覆ペレット、被覆顆粒、サッシェ、被覆ペレット若しくは粉末若しくは顆粒で充填されたカプセル、又は被覆カプセルであってよい。

【0104】

ペレット又は顆粒はコアとして又は圧縮された錠剤において使用され得る。ペレットは、概算として50 ~ 1000 μmの範囲のサイズ（平均直径）を有し得るが、被覆錠剤は、1000 μmを上回り25 mmまでの範囲のサイズ（直径又は長さ）を有し得る。原則として、ペレットコアのサイズが小さい程、要求されるペレットコーティングの質量増加が高くなると言える。これは錠剤と比較して比較的高いペレットの表面積のためである。

【0105】

ペレット含有錠剤又は圧縮された錠剤との用語は当業者によく知られている。かかる錠剤は、例えば、約5 ~ 25 mmのサイズを有してよい。通常、定義された複数の小さな活性成分含有ペレットは、結合する賦形剤と一緒にそこで圧縮されて公知の錠剤剤形をもたらす。経口摂取及び体液との接触後に、錠剤剤形が破壊されて、ペレットが放出される。圧縮された錠剤は、摂取に関する単回投与剤形の利点と、複数回投与剤形の利点、例えば、投与の精度とを併せ持っている。錠剤コーティングでは、ペレットとは異なり、比較的少量の賦形剤、例えば、タルクだけでなく他の賦形剤も使用され得る。

【0106】

ミニ錠剤との用語も当業者によく知られている。ミニ錠剤は、従来の錠剤よりも小さく且つ約1 ~ 4 mmのサイズを有してよい。ペレットのようなミニ錠剤は、複数回投与で使用されるべき単回投与剤形である。同じサイズのペレットと比較して、ミニ錠剤は、通常、更に正確に且つ更に均一に被覆され得る更に規則的な表面を有する利点を有する。ミニ錠剤は、カプセル、例えば、ゼラチンカプセルに囲まれて提供され得る。かかるカプセルは、経口摂取後に分解して胃液又は腸液と接触し、ミニ錠剤が放出される。ミニ錠剤の別の用途は、活性成分投与量の個別の微調整である。この場合、患者は規定数のミニ錠剤を直接服用してよく、これは治療する疾患の重度だけでなく個別の体重にも適合するものである。ミニ錠剤は、上記のようなペレット含有圧縮錠剤とは異なるものである。

【0107】

サッシェとの用語は当業者に公知である。これは、ペレット含有液体形態で又は更に乾

10

20

30

40

50

乾燥ペレット又は粉末形態で活性成分を含有することが多い小さい密封包装を意味する。サッシェ自体は、服用されることを意図していない単なる包装形態である。サッシェの内容物は水に溶解するか又は有利な特徴として浸漬されるか又は更なる液体を用いずに直接服用されてよい。後者は、水が利用できない状況下で剤形が服用される場合に、患者にとって有利な特徴である。サッシェは、錠剤、ミニ錠剤又はカプセルに対する代替的な剤形である。

【0108】

カプセルとの用語は当業者によく知られている。サッシェのようなカプセルは、液体を含有するペレット又は更に乾燥ペレット又は粉末のための入れ物である。しかしながら、サッシェとは対照的に、カプセルは、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) などの薬学的に許容される賦形剤から構成されており且つ錠剤のように摂取されることが意図されている。カプセルは、経口摂取後に分解して胃液又は腸液と接触し、含有された複数の単位が放出される。医薬目的のカプセルは、様々な標準化されたサイズで市販されている。

10

【0109】

使用

本願明細書に記載される医薬組成物又は栄養補助組成物は、エタノールの影響に対する耐性とカルシウムイオンの影響に対する耐性を有する持続放出性又は徐放性の医薬組成物又は栄養補助組成物として使用され得る。

20

【0110】

実施例

コアのカフェインペレットの調製

薬剤層状化

使用されるコア：ノンパレル (Non pareil) 種子 (サイズ 707 ~ 841 ミクロン)

摂取された量：600.0 g

【表1】

配合：

| 成分                                 | 製造業者        | 固体含量 (g) | Qty. バッチ (g) |
|------------------------------------|-------------|----------|--------------|
| カフェイン無水物                           | Aarti Drugs | 600      | 600          |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Pharmacoat 603) | Shin-Etsu   | 85.5     | 85.5         |
| 黄色鉄酸化物                             | BASF        | 3        | 3            |
| 水                                  |             |          | 7917.75      |
| 合計                                 |             | 688.5    | 8606.25      |

30

合計固体含有率：8 % w / w

【0111】

薬剤層状化懸濁液の調製手順：

1. カフェインを 149 ミクロンの篩い (100 #) に通過させた
2. ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、正確に秤量し、オーバーヘッド攪拌機を用いて 7000 g の水に溶解させた。
3. 工程 1 のカフェインを、工程 2 の溶液に均質化の下で添加した。
4. 工程 2 の均質化を 60 分間継続した。
5. 残留している水でホモジナイザーを洗い、最終懸濁液に添加した。
6. 最終的に調製された懸濁液を、420 ミクロンの篩い (40 #) に通過させた。
7. この懸濁液を、流動床プロセッサ内でペレット上に更に吹き付けた。
8. 吹き付け完了後、ペレットを、LOD が 2 % w / w 未満になるまで流動床プロセッサ内で乾燥させた。

40

【0112】

装置とプロセスにおけるコーティングパラメータ：

50

機械パラメータ：GPCG3.1  
 カラム高さ：20～30mm  
 ノズル孔：0.8mm  
 空気流モード：自動  
 入口温度：62～66  
 生成物温度：38～43  
 噴霧圧力：1.0～1.1バール  
 吹き付け速度：17～31gm/分  
 シリコンチューブID：5mm  
 フィルタシェーキングモード：非同期式  
 フィルタシェーキング：5秒  
 フィルタシェーキング停止：50秒  
 空気流：130～142m<sup>3</sup>/時  
 被覆されていないペレットの薬剤放出：pH6.8の緩衝液において10分後に96%のカフェイン放出が得られた。

【0113】

コーティングプロセス

【表2】

例で使用されるアルギン酸及びその塩

| 商品名           | 供給者                | 粘度の説明                       | 1%の比較溶液について<br>計算された粘度     |
|---------------|--------------------|-----------------------------|----------------------------|
| アルギン酸ナトリウム    |                    |                             |                            |
| KELTONE® LVCR | FMC<br>Biopolymers | 2% w/w 溶液の場合、<br>100-300 cP | 1% w/w 溶液の場合、<br>50-150 cP |

【0114】

分析方法

1. カフェインペレット及び錠剤

A) 溶解条件

1) 溶解パラメータ

装置：USP型II

溶解媒体：酸段階の媒体で2時間、その後、緩衝段階の媒体（24時間まで）

媒体の体積：酸段階で900ml、緩衝段階で900ml

速度：50rpm

温度：37 ± 0.5

採取量：10ml

試料採取ポイント：酸段階 - 2時間、緩衝段階 - 4時間、6時間、8時間、12時間、16時間、20時間、24時間

【0115】

2) 溶解媒体

I. 酸段階の媒体 - pH1.2の0.1NのHCl、その後、緩衝段階の媒体 - pH6.8のPO<sub>4</sub>緩衝液

II. 酸段階の媒体 - エタノール性の0.1NのHCl（5%、10%、20%、40%）、その後、緩衝段階の媒体 - pH6.8のPO<sub>4</sub>緩衝液

III. 酸段階の媒体 - 1.25mMのカルシウム（Ca<sup>++</sup>）を有する0.1NのHCl、その後、緩衝段階の媒体 - 1.25mMのCa<sup>++</sup>を有するpH6.8のPO<sub>4</sub>緩衝液

IV. 酸段階の媒体 - Ca<sup>++</sup>を有する0.1NのHCl、その後、緩衝段階の媒体 - pH6.8のPO<sub>4</sub>緩衝液（Ca<sup>++</sup>を含まない）

## 【0116】

## 3) 溶解媒体の組成

## 1) 緩衝段階の媒体 pH 6.8

6.8 g のリン酸二水素カリウムを秤量して1リットルのビーカーに移した。これに、500 mL の水と0.89 g の水酸化ナトリウムペレットを加えて、体積を水で1000 mL にした。pH を2 N NaOH 又は2 N HCl を用いて6.8 ± 0.05 に調整した。

## 2) カルシウムを含む緩衝液

0.185 g の塩化カルシウム二水和物を秤量して1リットルの緩衝溶液と混合した。

## 【0117】

## 4) 溶解手順：

酸段階：正確に秤量したカフェインのペレット又は錠剤を、6つの異なる溶液ジャーに移し、次いで、溶解試験を、上記の方法で示されたパラメータにより実施した（酸段階）。2時間後、10 mL のアリコットを取り出して、酸段階の試料溶液として分析した。

緩衝段階：酸段階後のペレット又は錠剤を、pH 6.8 の緩衝段階の媒体に移した。溶液試験を上記の方法で示されたパラメータにより継続した（緩衝段階）。各間隔のアリコットを0.45 µm のナイロン膜シリンジフィルタを通して濾過し、最初の数ミリリットルのろ液を捨て、緩衝段階の試料溶液として分析した。

## 【0118】

## B) クロマトグラフィ条件

カラム：アジレント社製 Zorbax Eclipse XDB C8 カラム、150 × 4.6 ミリメートル、5 µm 又は同等

移動相：水：アセトニトリル：(80 : 20)

波長：273 nm

カラム温度：25

注入量：10 µL

流速：1 mL / 分

運転時間：5 分

## 【0119】

## C) 承認基準

媒体 I (エタノール及び Ca<sup>++</sup> を含まない) における放出値からの媒体 II、III 及び IV における薬剤放出の ± 20 % 未満の絶対偏差

## 【0120】

## カフェインペレット

例 1 C (比較)：プレーンの EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D  
5 % の EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D のコーティング

## 【表 3】

100 g ペレット上の 15% w/w ポリマーコーティングの配合

| 成分               | 製造業者              | 量 / バッチ [g] | 固体含量 [g] |
|------------------|-------------------|-------------|----------|
| EUDRAGIT® NE 30D | Evonik industries | 50          | 15       |
| タルク              | Luzenac           | 7.5         | 7.5      |
| 精製水              |                   | 92.5        |          |
| 合計               |                   | 150         | 22.5     |

コーティング懸濁液の固体含有率：15 % w / w

50 g ペレット上への 5 % の EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D コーティングの場合、25 g のコーティング懸濁液が吹き付けられる。

硬化パラメータ：トレー式乾燥機内にて 50 で 24 時間の乾燥

## 【 0 1 2 1 】

コーティング懸濁液の調製手順：

- 1．タルクを水中で30分間均質化した。
- 2．EUDRAGIT（登録商標）NE 30Dを正確に秤量し、オーバーヘッド攪拌機を用いて攪拌し続けた。
- 3．均質化されたタルク懸濁液をEUDRAGIT（登録商標）NE 30D分散液に添加し、攪拌を更に15分間継続した。
- 4．最終的に調製された懸濁液を250ミクロンの篩い（60#）に通過させた。
- 5．最終的な懸濁液を更に流動床プロセッサ内のペレットに吹き付けた。

## 【 0 1 2 2 】

装置とプロセスにおけるペレットのコーティングパラメータ：

使用される機器：Huttlim Mycro lab

シリコンチューブ：2.0mmの内径

ノズル孔：0.8mm

空気流モード：自動

霧化圧力：0.9～1.0バール

入口温度：23～26

生成物温度：22～23

微気候圧：0.5バール

吹き付け速度：0.4～0.8g/分

## 【表4】

## 例1Cの結果：

| API 放出       |     |        |         |     |     |      |      |      |      |    |
|--------------|-----|--------|---------|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出       |     |        | 緩衝段階の放出 |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体          | 2時間 | 緩衝媒体   | 4時間     | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1NHCl      | 0   | pH 6.8 | 1       | 4   | 5   | 10   | 13   | 16   | 22   | 不可 |
| 20% EtOH HCl | 6   | pH 6.8 | 9       | 14  | 17  | 22   | 27   | 31   | 35   |    |
| 40% EtOH HCl | 84  | pH 6.8 | 97      | 99  | 100 | 100  | 100  | 100  | 100  |    |

## 【 0 1 2 3 】

例2C（比較）：プレーンのEUDRAGIT（登録商標）NE30D

10%のEUDRAGIT（登録商標）NE30Dのコーティング

例1Cと同じ、内部層に関するコーティング配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおけるコーティングパラメータ

50gペレットをコーティングする10%のEUDRAGIT（登録商標）NE30Dコーティングの場合、50gのコーティング懸濁液が吹き付けられる。

## 【表5】

## 例2Cの結果：

| API 放出       |     |        |         |     |     |      |      |      |      |    |
|--------------|-----|--------|---------|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出       |     |        | 緩衝段階の放出 |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体          | 2時間 | 緩衝媒体   | 4時間     | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1NHCl      | 0   | pH 6.8 | 0       | 1   | 2   | 6    | 10   | 12   | 15   | 不可 |
| 20% EtOH HCl | 2   | pH 6.8 | 4       | 7   | 10  | 15   | 19   | 22   | 25   |    |
| 40% EtOH HCl | 64  | pH 6.8 | 80      | 87  | 93  | 97   | 99   | 99   | 99   |    |

## 【 0 1 2 4 】

10

20

30

40

50

例 3 C (比較) : プレーンの EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D

15% の EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D のコーティング

例 1 C と同じ、コーティング配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

50 g ペレットをコーティングする 15% の EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D コーティングの場合、75 g のコーティング懸濁液が吹き付けられる。

【表 6】

例 3C の結果 :

| API 放出       |      |         |      |      |      |       |       |       |       |    |
|--------------|------|---------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|----|
| 酸段階の放出       |      | 緩衝段階の放出 |      |      |      |       |       |       |       |    |
| 酸媒体          | 2 時間 | 緩衝媒体    | 4 時間 | 6 時間 | 8 時間 | 12 時間 | 16 時間 | 20 時間 | 24 時間 |    |
| 0.1 N HCl    | 0    | pH 6.8  | 0    | 0    | 1    | 5     | 7     | 9     | 11    | 不可 |
| 20% EtOH HCl | 1    | pH 6.8  | 2    | 4    | 5    | 6     | 8     | 10    | 11    |    |
| 40% EtOH HCl | 27   | pH 6.8  | 38   | 44   | 50   | 66    | 80    | 88    | 93    |    |

10

【 0 1 2 5 】

例 4 C (比較) : 二層コーティング

内層 : アルギン酸ナトリウム (2% w/w 溶液の場合、100 ~ 300 cP)

外層 : EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D

内層 : 10% のアルギン酸ナトリウム

外層 : 10% の EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D

ポリマー内層 : ポリマー外層の比 (w/w) : 1 : 1

【 0 1 2 6 】

内層

10% のアルギン酸ナトリウムのコーティング

400 g ペレット上への 20% w/w のポリマーコーティングの配合

【表 7】

| 成分            | 製造業者            | 量 / バッチ [g] | 固体含量 [g] |
|---------------|-----------------|-------------|----------|
| KELTONE® LVCR | FMC Biopolymers | 80          | 80       |
| タルク           | Luzenac         | 40          | 40       |
| 精製水           |                 | 2880        |          |
| 合計            |                 | 3000        | 120      |

30

【 0 1 2 7 】

コーティング懸濁液の固体含有率 : 4% w/w

400 g ペレット上への 10% の KELTONE (登録商標) LVCR コーティングの場合、1500 g のコーティング懸濁液が吹き付けられる。

【 0 1 2 8 】

コーティング懸濁液の調製手順 :

1. アルギン酸ナトリウムを秤量し、オーバーヘッド攪拌機にて水で 60 分間攪拌し続けて 4% の溶液を調製した。

2. タルクを残留量の水で 30 分間均質化した。

3. 均質化したタルク懸濁液をアルギン酸塩溶液に添加し、攪拌を更に 30 分間継続した。

4. 最終調製した懸濁液を 420 ミクロン (40 #) の篩に通した。

50

5. この懸濁液を、更に流動床プロセッサ内のペレットに吹き付けた。

【0129】

装置とプロセスにおけるペレットのコーティングパラメータ：

使用される機器：GPCG1.1  
 シリコンチューブ：3.0mmの内径  
 カラム高さ：20～40mm  
 ノズル孔：0.8mm  
 フィルタシェーキングモード：非同期式  
 フィルタシェーキング：4秒  
 フィルタシェーキング停止：50秒  
 空気流モード：自動  
 空気流：70～84CFM  
 霧化圧力：1.2～1.4バール  
 入口温度：61～65  
 生成物温度：47～56  
 吹き付け速度：4～13.5g/分

10

【0130】

外層：10%のEUDRAGIT（登録商標）NE30Dのコーティング  
 例1Cと同じ、コーティング配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ  
 硬化パラメータ：トレー式乾燥機内にて50℃で24時間の乾燥

20

【表8】

例4Cの結果：

| APIの放出          |     |        |         |     |     |      |      |      |      |    |
|-----------------|-----|--------|---------|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出          |     |        | 緩衝段階の放出 |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体             | 2時間 | 緩衝媒体   | 4時間     | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1NHCl         | 0   | pH 6.8 | 0       | 2   | 15  | 44   | 63   | 77   | 87   | 不可 |
| 20% EtOH<br>HCl | 3   | pH 6.8 | 43      | 62  | 76  | 91   | 97   | 98   | 99   |    |
| 40% EtOH<br>HCl | 33  | pH 6.8 | 98      | 99  | 99  | 99   | --   | --   | --   |    |

30

【0131】

例5C（比較）：二層コーティング  
 内層：アルギン酸ナトリウム（2%w/w溶液の場合、100～300cP）  
 外層：EUDRAGIT（登録商標）NE30D  
 内層：20%のアルギン酸ナトリウム（コアの質量に対して計算された質量%）  
 外層：10%のEUDRAGIT（登録商標）NE30D  
 ポリマー内層：ポリマー外層の比（w/w）：2：1

【0132】

内層  
 20%のアルギン酸ナトリウムのコーティング  
 例4Cと同じ、コーティング配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ  
 400gペレット上への20%のKELTONE（登録商標）LVCRコーティングの場合、3000gのコーティング懸濁液が吹き付けられる。

40

【0133】

外層：EUDRAGIT（登録商標）NE30Dコーティング  
 10%のEUDRAGIT（登録商標）NE30Dのコーティング  
 例1Cと同じ、コーティング配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスに

50

おける内層のコーティングパラメータ

硬化パラメータ：トレー式乾燥機内にて50 で24時間の乾燥

【表9】

例5Cの結果：

| APIの放出          |     |         |     |     |     |      |      |      |      |    |
|-----------------|-----|---------|-----|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出          |     | 緩衝段階の放出 |     |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体             | 2時間 | 緩衝媒体    | 4時間 | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1 N HCl       | 0   | pH 6.8  | 0   | 1   | 22  | 66   | 84   | 93   | 98   | 不可 |
| 20% EtOH<br>HCl | 0   | pH 6.8  | 13  | 18  | 21  | 30   | 53   | 76   | 90   |    |
| 40% EtOH<br>HCl | 6   | pH 6.8  | 41  | 64  | 78  | 90   | 94   | 96   | 99   |    |

10

【0134】

例6C（比較）：二層コーティング

内層：アルギン酸ナトリウム（2% w/w溶液の場合、100～300 cP）

外層：EUDRAGIT（登録商標）NE30D

内層：20%のアルギン酸ナトリウム

外層：15%のEUDRAGIT（登録商標）NE30D

ポリマー内層：ポリマー外層の比（w/w）：1.3：1

20

【0135】

内層

20%のアルギン酸ナトリウムのコーティング

例4Cと同じ、コーティング配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

400gペレット上への20%のKELTONE（登録商標）LVCRコーティングの場合、3000gのコーティング懸濁液が吹き付けられる。

【0136】

外層

EUDRAGIT（登録商標）NE30Dコーティング

15%のEUDRAGIT（登録商標）NE30Dのコーティング

例1Cと同じ、コーティング配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

硬化パラメータ：トレー式乾燥機内にて50 で24時間の乾燥

【表10】

例6Cの結果：

| APIの放出          |     |         |     |     |     |      |      |      |      |    |
|-----------------|-----|---------|-----|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出          |     | 緩衝段階の放出 |     |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体             | 2時間 | 緩衝媒体    | 4時間 | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1 N HCl       | 0   | pH 6.8  | 0   | 0   | 0   | 10   | 28   | 50   | 67   | 不可 |
| 20% EtOH<br>HCl | 0   | pH 6.8  | 0   | 1   | 3   | 6    | 11   | 17   | 30   |    |
| 40% EtOH<br>HCl | 1   | pH 6.8  | 2   | 3   | 4   | 6    | 10   | 23   | 44   |    |

40

【0137】

例7C（比較）：二層コーティング

内層：アルギン酸ナトリウム（2% w/w溶液の場合、100～300 cP）

外層：EUDRAGIT（登録商標）NE30D

内層：20%のアルギン酸ナトリウム

50

外層：12%のEUDRAGIT（登録商標）NE30D

ポリマー内層：ポリマー外層の比（w/w）：1.67：1

【0138】

内層

20%のアルギン酸ナトリウムのコーティング

例4Cと同じ、コーティングの配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

400gペレット上への20%のKELTONE（登録商標）LVCRコーティングの場合、3000gのコーティング懸濁液が吹き付けられる。

【0139】

外層

EUDRAGIT（登録商標）NE30Dコーティング

12%のEUDRAGIT（登録商標）NE30Dのコーティング

例1Cと同じ、コーティングの配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

50gペレット上への12%のコーティングEUDRAGIT（登録商標）NE30Dコーティングの場合、60gのコーティング懸濁液が吹き付けられる。

硬化パラメータ：トレイ式乾燥機内にて50で24時間の乾燥

【表11】

結果：

| APIの放出          |     |         |     |     |     |      |      |      |      |    |
|-----------------|-----|---------|-----|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出          |     | 緩衝段階の放出 |     |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体             | 2時間 | 緩衝媒体    | 4時間 | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1N HCl        | 0   | pH 6.8  | 0   | 0   | 2   | 43   | 71   | 86   | 95   | 不可 |
| 20% EtOH<br>HCl | 0   | pH 6.8  | 1   | 3   | 7   | 19   | 37   | 66   | 86   |    |
| 40% EtOH<br>HCl | 1   | pH 6.8  | 2   | 6   | 10  | 30   | 62   | 83   | 92   |    |

【0140】

例8（本発明）：二層コーティング

内層：アルギン酸ナトリウム（2% w/w溶液の場合、100～300cP）

外層：EUDRAGIT（登録商標）NE30D

内層：55%のアルギン酸ナトリウム

外層：5%のEUDRAGIT（登録商標）NE30D

ポリマー内層：ポリマー外層の比（w/w）：11：1

【0141】

内層

Kelton LVCRコーティング

55%のアルギン酸ナトリウムのコーティング

400gペレット上への55% w/wのポリマーコーティングの配合

【表 1 2】

| 成分            | 製造業者               | 量 / バッチ<br>[g] | 固体含量<br>[g] |
|---------------|--------------------|----------------|-------------|
| KELTONE® LVCR | FMC<br>Biopolymers | 220            | 220         |
| タルク           | Luzenac            | 110            | 110         |
| 精製水           |                    | 7920           |             |
| 合計            |                    | 8250           | 330         |

10

## 【 0 1 4 2 】

コーティング懸濁液の固体含有率：4 % w / w

例 4 C と同じ、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

## 【 0 1 4 3 】

外層

EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D コーティング

5 % の EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D のコーティング

400 g ペレット上への 5 % の EUDRAGIT (登録商標) NE 30 D コーティングの配合

20

【表 1 3】

| 成分                | 製造業者                 | 量 / バッチ<br>[g] | 固体含量<br>[g] |
|-------------------|----------------------|----------------|-------------|
| EUDRAGIT® NE 30 D | Evonik<br>Industries | 66.66          | 20          |
| タルク               | Luzenac              | 10             | 10          |
| 精製水               |                      | 123.34         |             |
| 合計                |                      | 200            | 30          |

30

## 【 0 1 4 4 】

固体含有率 = 1.5 %

例 1 C と同じ、外層のコーティング懸濁液の調製手順

硬化パラメータ：トレー式乾燥機内にて 50 で 24 時間の乾燥

## 【 0 1 4 5 】

装置とプロセスにおけるペレットのコーティングパラメータ：

使用される機器：GPCG 1.1

シリコンチューブ：3.0 mm の内径

カラム高さ：20 ~ 30 mm

ノズル孔：0.8 mm

フィルタシェーキングモード：非同期式

フィルタシェーキング：5 秒

フィルタシェーキング停止：300 秒

空気流モード：自動

空気流：85 ~ 115 CFM

霧化圧力：1.0 ~ 1.1 バール

入口温度：26 ~ 30

生成物温度：25 ~ 27

吹き付け速度：2 ~ 7 g / 分

40

## 【表 1 4】

## 例 8 の結果:

| API の放出                      |      |                           |      |      |      |       |       |       |       |    |
|------------------------------|------|---------------------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|----|
| 酸段階の放出                       |      | 緩衝段階の放出                   |      |      |      |       |       |       |       |    |
| 酸媒体                          | 2 時間 | 緩衝媒体                      | 4 時間 | 6 時間 | 8 時間 | 12 時間 | 16 時間 | 20 時間 | 24 時間 |    |
| 0.1 N HCl                    | 39   | pH 6.8                    | 45   | 48   | 61   | 83    | 93    | 98    | 100   | 合格 |
| 5% EtOH HCl                  | 53   | pH 6.8                    | 59   | 61   | 74   | 91    | 98    | 100   | 100   |    |
| 10% EtOH HCl                 | 50   | pH 6.8                    | 53   | 55   | 65   | 82    | 97    | 99    | 100   |    |
| 20% EtOH HCl                 | 44   | pH 6.8                    | 48   | 49   | 51   | 78    | 97    | 99    | 100   |    |
| 40% EtOH HCl                 | 24   | pH 6.8                    | 57   | 61   | 70   | 97    | 100   | 100   | 100   |    |
| 0.1 N HCl + Ca <sup>++</sup> | 45   | pH 6.8 + Ca <sup>++</sup> | 51   | 54   | 68   | 87    | 93    | 96    | 96    |    |
| 0.1 N HCl + Ca <sup>++</sup> | 46   | pH 6.8                    | 51   | 54   | 68   | 88    | 95    | 96    | 96    |    |

10

## 【 0 1 4 6 】

例 9 (本発明) : 二層コーティング

内層 : アルギン酸ナトリウム ( 2 % w / w 溶液の場合、 1 0 0 ~ 3 0 0 c P )

外層 : E U D R A G I T ( 登録商標 ) N E 3 0 D

20

内層 : 7 5 % のアルギン酸ナトリウム

外層 : 1 5 % の E U D R A G I T ( 登録商標 ) N E 3 0 D

ポリマー内層 : ポリマー外層の比 ( w / w ) : 5 : 1

## 【 0 1 4 7 】

内層

K e l t o n e L V C R コーティング

7 5 % のアルギン酸ナトリウムのコーティング

4 0 0 g ペレット上への 7 5 % w / w ポリマーコーティングの配合

## 【表 1 5】

| 成分            | 製造業者               | 量 / パッチ<br>[g] | 固体含量<br>[g] |
|---------------|--------------------|----------------|-------------|
| KELTONE® LVCR | FMC<br>Biopolymers | 300            | 300         |
| タルク           | Luzenac            | 150            | 150         |
| 精製水           |                    | 10800          |             |
| 合計            |                    | 11250          | 450         |

30

## 【 0 1 4 8 】

コーティング懸濁液の固体含有率 : 4 % w / w

40

例 4 C と同じ、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

## 【 0 1 4 9 】

外層

E U D R A G I T ( 登録商標 ) N E 3 0 D コーティング

1 5 % の E U D R A G I T ( 登録商標 ) N E 3 0 D コーティングのコーティング

例 1 C と同じ、コーティング配合、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

硬化パラメータ : トレー式乾燥機内にて 5 0 で 2 4 時間の乾燥

【表 16】

## 例9の結果:

| APIの放出                          |     |                              |     |     |     |      |      |      |      |    |
|---------------------------------|-----|------------------------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出                          |     | 緩衝段階の放出                      |     |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体                             | 2時間 | 緩衝媒体                         | 4時間 | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1 N HCl                       | 0   | pH 6.8                       | 0   | 0   | 6   | 87   | 99   | 100  | 100  | 合格 |
| 20% EtOH<br>HCl                 | 0   | pH 6.8                       | 0   | 1   | 1   | 89   | 100  | 100  | 100  |    |
| 40% EtOH<br>HCl                 | 0   | pH 6.8                       | 0   | 1   | 6   | 94   | 95   | 100  | 100  |    |
| 0.1 N HCl +<br>Ca <sup>++</sup> | 0   | pH 6.8 +<br>Ca <sup>++</sup> | 0   | 3   | 12  | 89   | 99   | 99   | 100  |    |
| 0.1 N HCl +<br>Ca <sup>++</sup> | 0   | pH 6.8                       | 0   | 2   | 15  | 95   | 100  | 100  | 100  |    |

10

## 【0150】

例10(本発明):二層コーティング

内層:アルギン酸ナトリウム(2% w/w溶液の場合、100~300cP)

外層:EUDRAGIT(登録商標)NE30D

内層:75%のアルギン酸ナトリウム

外層:20%のEUDRAGIT(登録商標)NE30D

ポリマー内層:ポリマー外層の比(w/w):3.8:1

20

## 【0151】

内層

75%のアルギン酸ナトリウムのコーティング(Keltone LVCR)

例9と同じコーティング懸濁液の配合

例4Cと同じコーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

## 【0152】

外層

20%のEUDRAGIT(登録商標)NE30Dコーティングのコーティング

100gペレット上への20%のEUDRAGIT(登録商標)NE30Dコーティングの配合

30

## 【表17】

| 成分                | 製造業者                 | 量/バッチ<br>[g] | 固体含量<br>[g] |
|-------------------|----------------------|--------------|-------------|
| EUDRAGIT® NE 30 D | Evonik<br>Industries | 66.66        | 20          |
| タルク               | Luzenac              | 10           | 10          |
| 精製水               |                      | 123.34       |             |
| 合計                |                      | 200          | 30          |

40

## 【0153】

固体含有率=15%。例1Cと同じ、コーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおけるペレットのコーティングパラメータ

硬化パラメータ:トレー式乾燥機内にて50で24時間の乾燥

【表 18】

## 例10の結果:

| APIの放出                       |     |                           |     |     |     |      |      |      |      |    |
|------------------------------|-----|---------------------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出                       |     | 緩衝段階の放出                   |     |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体                          | 2時間 | 緩衝媒体                      | 4時間 | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1 N HCl                    | 1   | pH 6.8                    | 1   | 1   | 1   | 5    | 76   | 98   | 99   | 合格 |
| 5% EtOH HCl                  | 0   | pH 6.8                    | 0   | 0   | 1   | 10   | 86   | 99   | 100  |    |
| 10% EtOH HCl                 | 0   | pH 6.8                    | 0   | 0   | 1   | 11   | 88   | 99   | 100  |    |
| 20% EtOH HCl                 | 0   | pH 6.8                    | 1   | 1   | 1   | 3    | 72   | 97   | 99   |    |
| 40% EtOH HCl                 | 0   | pH 6.8                    | 0   | 1   | 2   | 8    | 91   | 98   | 99   |    |
| 0.1 N HCl + Ca <sup>++</sup> | 0   | pH 6.8 + Ca <sup>++</sup> | 0   | 0   | 1   | 8    | 76   | 97   | 99   |    |
| 0.1 N HCl + Ca <sup>++</sup> | 0   | pH 6.8                    | 0   | 0   | 1   | 13   | 88   | 99   | 100  |    |

10

## 【0154】

例11(本発明): 外層において細孔形成剤を用いる二層コーティング

内層: アルギン酸ナトリウム(2% w/w溶液の場合、100~300cP)

外層: EUDRAGIT(登録商標)NE30D

内層: 55%のアルギン酸ナトリウム

外層: 10%のEUDRAGIT(登録商標)NE30D

ポリマー内層: ポリマー外層の比(w/w): 5.5:1

## 【0155】

内層

55%のアルギン酸ナトリウムのコーティング(Keltone LVCR)

例8と同じコーティング懸濁液調製の配合

例4Cと同じコーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

## 【0156】

外層

EUDRAGIT(登録商標)NE30Dコーティング

10%のEUDRAGIT(登録商標)NE30Dコーティングのコーティング

400gペレット上への10%のEUDRAGIT(登録商標)NE30Dコーティングの配合

## 【表19】

| 成分                | 製造業者              | 量/バッチ [g] | 固体含量 [g] |
|-------------------|-------------------|-----------|----------|
| EUDRAGIT® NE 30 D | Evonik Industries | 133.33    | 40       |
| タルク               | Luzenac           | 20        | 20       |
| HPC-LM            | Nippon Soda       | 3.2       | 3.2      |
| 水                 |                   | 264.80    |          |
| 合計                |                   | 421.33    | 63.2     |

40

固体含有率 = 15%

## 【0157】

コーティング懸濁液の調製手順:

1. HPC-LMを1/3の水の渦の中にゆっくりと添加し、30分間攪拌し続けた。

50

2. タルクを残留量の水で30分間均質化した。  
 3. 工程1及び工程2の溶液を、オーバーヘッド攪拌機を用いて攪拌しながら、EUDRAGIT(登録商標)NE30D分散液にゆっくりと添加した。  
 4. 得られた懸濁液を15分間混合させ、その後、60#の篩に通し、そして流動床プロセッサ内のペレットに吹き付けた。

硬化パラメータ：トレー式乾燥機内にて50 で24時間の乾燥

【0158】

装置とプロセスにおけるペレットのコーティングパラメータ：

使用される機器：GPCG1.1  
 シリコンチューブ：3.0mmの内径  
 カラム高さ：20～30mm  
 ノズル孔：0.8mm  
 フィルタシェーキングモード：非同期式  
 フィルタシェーキング：5秒  
 フィルタシェーキング停止：300秒  
 空気流モード：自動  
 空気流：85～105CFM  
 霧化圧力：1.1バール  
 入口温度：27～32  
 生成物温度：25～27  
 吹き付け速度：2～7g/分

10

【表20】

例11の結果：

| APIの放出                        |     |                              |     |     |     |      |      |      |      |    |
|-------------------------------|-----|------------------------------|-----|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出                        |     | 緩衝段階の放出                      |     |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体                           | 2時間 | 緩衝媒体                         | 4時間 | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1NHCl                       | 0   | pH 6.8                       | 1   | 18  | 36  | 82   | 99   | 100  | 100  | 合格 |
| 20% EtOH<br>HCl               | 0   | pH 6.8                       | 1   | 1   | 22  | 81   | 98   | 100  | 100  |    |
| 40% EtOH<br>HCl               | 0   | pH 6.8                       | 2   | 13  | 28  | 67   | 92   | 99   | 100  |    |
| 0.1NHCl +<br>Ca <sup>++</sup> | 0   | pH 6.8 +<br>Ca <sup>++</sup> | 1   | 26  | 54  | 86   | 99   | 100  | 100  |    |
| 0.1NHCl +<br>Ca <sup>++</sup> | 0   | pH 6.8                       | 1   | 33  | 61  | 88   | 98   | 100  | 100  |    |

30

【0159】

例12(本発明)：外層において細孔形成剤を用いる二層コーティング  
 内層：アルギン酸ナトリウム(2%w/w溶液の場合、100～300cP)  
 外層：EUDRAGIT(登録商標)NE30D  
 内層：55%のアルギン酸ナトリウム  
 外層：15%のEUDRAGIT(登録商標)NE30D  
 ポリマー内層：ポリマー外層の比(w/w)：3.8：1

40

【0160】

内層

Keltone LVCRコーティング

55%のアルギン酸ナトリウムのコーティング

例8と同じコーティング懸濁液調製の配合

例4Cと同じコーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおける内層のコーティングパラメータ

【0161】

50

## 外層

EUDRAGIT (登録商標) NE 30 Dコーティング

15%のEUDRAGIT (登録商標) NE 30 Dコーティングのコーティング

400gペレット上への15%のEUDRAGIT (登録商標) NE 30 Dコーティングの配合

【表 2 1】

| 成分                | 製造業者              | 量 / バッチ<br>[g] | 固体含量<br>[g] |
|-------------------|-------------------|----------------|-------------|
| EUDRAGIT® NE 30 D | Evonik Industries | 200            | 60          |
| タルク               | Luzenac           | 30             | 30          |
| HPC-LM            | Nippon Soda       | 4.8            | 4.8         |
| 水                 |                   | 397.2          |             |
| 合計                |                   | 632            | 94.8        |

10

固体含有率 = 15%

【 0 1 6 2 】

例 1 1と同じコーティング懸濁液の調製手順、装置及びプロセスにおけるペレットのコーティングパラメータ

20

硬化パラメータ：トレー式乾燥機内にて50 で24時間の乾燥

【表 2 2】

## 例12の結果：

| APIの放出                       |     |                           |         |     |     |      |      |      |      |    |
|------------------------------|-----|---------------------------|---------|-----|-----|------|------|------|------|----|
| 酸段階の放出                       |     |                           | 緩衝段階の放出 |     |     |      |      |      |      |    |
| 酸媒体                          | 2時間 | 緩衝媒体                      | 4時間     | 6時間 | 8時間 | 12時間 | 16時間 | 20時間 | 24時間 |    |
| 0.1 N HCl                    | 4   | pH 6.8                    | 16      | 22  | 26  | 39   | 58   | 90   | 99   | 合格 |
| 5% EtOH HCl                  | 5   | pH 6.8                    | 17      | 22  | 28  | 42   | 66   | 94   | 98   |    |
| 10% EtOH HCl                 | 6   | pH 6.8                    | 12      | 17  | 23  | 34   | 65   | 92   | 98   |    |
| 20% EtOH HCl                 | 6   | pH 6.8                    | 16      | 21  | 26  | 29   | 56   | 90   | 98   |    |
| 40% EtOH HCl                 | 1   | pH 6.8                    | 20      | 23  | 24  | 28   | 45   | 80   | 96   |    |
| 0.1 N HCl + Ca <sup>++</sup> | 4   | pH 6.8 + Ca <sup>++</sup> | 17      | 23  | 26  | 38   | 63   | 93   | 101  |    |
| 0.1 N HCl + Ca <sup>++</sup> | 4   | pH 6.8                    | 19      | 25  | 29  | 42   | 67   | 93   | 99   |    |

30

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36  
 A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32  
 A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
- (72)発明者 プリヤンカ バンシラル ハクサール  
 インド国 ターナー(ウェスト) コルシェット ロード ハイランドパーク イーエム コンパ  
 ウンド ビルディング ナンバー 8 8 0 4
- (72)発明者 シュラッダ サンジーヴ ジョシ  
 インド国 ナヴィムンバイ コパーカイレイン セクター 17 プロット 3 4 スワルナ アナ  
 ント シーエイチエス ファーストフロア フラット ナンバー 1 0 4
- (72)発明者 ハーシュ シャー  
 インド国 アフマダーバード サテライト オポジション シヴァリク バンガローズ ビー/エ  
 イチ マドゥール ホール サガム アパートメント エイ - 4 4
- (72)発明者 プリーティ パティル  
 インド国 マハーラーシュトラ ムンバイ ボリヴァリ - イースト オダヴ ナガール ナンダン  
 ヴァン 5 0 2
- (72)発明者 スミサ シェティ  
 インド国 ムンバイ カンディヴィリ(イースト) サクール コンプレックス サンスクルティ  
 3 3 / 5 0 2

審査官 前田 亜希

- (56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 0 5 2 5 1 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 7 - 5 3 0 5 3 0 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 3 - 5 3 5 5 0 9 ( J P , A )  
 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 6 6 3 7 5 ( U S , A 1 )  
 国際公開第 2 0 1 2 / 0 2 2 4 9 8 ( W O , A 1 )

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 2 0  
 A 6 1 K 9 / 2 8  
 A 6 1 K 9 / 3 2  
 A 6 1 K 9 / 3 6  
 A 6 1 K 9 / 4 8  
 A 6 1 K 4 7 / 3 2  
 A 6 1 K 4 7 / 3 6  
 A 6 1 K 4 7 / 3 8  
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )