

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5619131号
(P5619131)

(45) 発行日 平成26年11月5日(2014.11.5)

(24) 登録日 平成26年9月26日(2014.9.26)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/32 (2006.01)	A 6 1 K 9/32
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12

請求項の数 32 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-500079 (P2012-500079)	(73) 特許権者	390009128
(86) (22) 出願日	平成21年3月18日 (2009.3.18)		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
(65) 公表番号	特表2012-520832 (P2012-520832A)		Evonik Roehm GmbH
(43) 公表日	平成24年9月10日 (2012.9.10)		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)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/053177		Kirschentallee, D-64 293 Darmstadt, Germ any
(87) 国際公開番号	W02010/105673	(74) 代理人	100114890
(87) 国際公開日	平成22年9月23日 (2010.9.23)		弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ ンハルト
審査請求日	平成23年12月28日 (2011.12.28)	(74) 代理人	100099483
前置審査			弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリマー混合物と賦形剤とを含むコーティングを使用するエタノールの影響に対する耐性を有する制御放出性医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

医薬活性成分を含むコアを含む制御放出性医薬組成物であって、
コアは、40% (v/v) エタノールを添加したUSPに準拠した緩衝媒体中、pH 1.2 および/または pH 6.8 のインピトロ条件下で、医薬活性成分がエタノールの影響に対して耐性である放出プロフィールを付与する効果を有するエタノール耐性付与コーティング層によってコーティングされ、
ここで、エタノールの影響に対する耐性とは、エタノールを含まない同じ媒体で測定される放出プロフィールと比較して、40% エタノールを含む媒体の影響下で、放出プロフィールが20% を超えて加速されず、20% を超えて遅延されないことを意味し、
ここで、エタノール耐性付与コーティング層は、少なくとも70質量%の、ポリマー部分a) と賦形剤部分b) との混合物を含み、この場合、ポリマー部分a) はコアの質量に基づいて計算して、少なくとも3.0質量%の量で存在し、
ポリマー部分a) は、ポリマーa1) およびa2) :
a1) ポリマー混合物の乾燥質量に基づいて、60~99質量%の水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはビニルコポリマー、その際、前記水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマーが、95超~100質量%のアクリル酸またはメタクリル酸のC₁~C₄アルキルエステルおよび5質量%未満のアクリル酸もしくはメタクリル酸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、および
a2) ポリマー混合物の乾燥質量に基づいて、1~40質量%のアミノ(メタ)アクリレ

10

20

ートコポリマー、その際、前記アミノ(メタ)アクリレートコポリマーが、pH 4.0までの緩衝水性媒体中に可溶性であり、少なくともpH 5.0超で不溶性であり、かつ30～80質量%の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、および70～20質量%の、アルキル基中に第三級アミノ基を有するアルキル(メタ)アクリレートモノマーから構成される、付加ポリマーである

の混合物からなり、

賦形剤部分b)は、賦形剤：

b1) 60～250質量%の無孔性不活性滑剤、その際、前記無孔性不活性滑剤が、層状シリカ成分、顔料またはステアレート化合物である

b2) 0.1～25質量%の乳化剤、およびb2)に加えて、またはb2)の代わりに、

b3) 0.1～30質量%の可塑剤

からなるか、あるいは、

b1) 60～250質量%の無孔性不活性滑剤、その際、前記無孔性不活性滑剤が、層状シリカ成分、顔料またはステアレート化合物である

b2) 0.1～25質量%の乳化剤、およびb2)に加えて、またはb2)の代わりに、

b3) 0.1～30質量%の可塑剤および

b4) 1～35質量%のセルロース系化合物、その際、前記セルロース系化合物が、セルロースのメチルエーテル、セルロースのエチルエーテルまたはセルロースのプロピルエーテルである

(ここで、賦形剤部分b)の賦形剤は、それぞれポリマー部分a)の乾燥質量に基づいて計算される)

からなる、

制御放出性医薬組成物。

【請求項2】

医薬活性成分を含むコアが非コーティングペレットであることを特徴とする、請求項1に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項3】

コアがその上部で活性成分がバインダー中に結合している中性担体ペレットを含むことを特徴とする、請求項2に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項4】

コアがその中に活性成分が結合したポリマーマトリックスを含むことを特徴とする、請求項2に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項5】

コアが結晶化活性成分からなるペレットを含むことを特徴とする、請求項2に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項6】

医薬活性成分を含むコアがコーティングペレットであることを特徴とする、請求項1に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項7】

コーティングペレットが持続放出性医薬製剤であることを特徴とする、請求項6に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項8】

コーティングペレットが腸溶コーティング医薬製剤であることを特徴とする、請求項6に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項9】

エタノール耐性付与コーティング層が、30質量%までの、ポリマー部分a)のポリマーおよび賦形剤部分b)の賦形剤と異なるさらなる医薬賦形剤を含むことを特徴とする、請求項1から8までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項10】

アミノ(メタ)アクリレートコポリマーが、20～30質量%のメチルメタクリレート

10

20

30

40

50

、20～30質量%のブチルメタクリレートおよび60～40質量%のジメチルアミノエチルメタクリレートから構成される付加ポリマーであることを特徴とする、請求項1から9までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項11】

無孔性不活性滑剤がタルクであることを特徴とする、請求項1から10までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項12】

無孔性不活性滑剤がステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸マグネシウムであることを特徴とする、請求項1から11までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項13】

乳化剤が非イオン性乳化剤であることを特徴とする、請求項1から12までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項14】

乳化剤がソルビタンエステルまたはソルビタンエーテルのポリオキシエチレン誘導体であることを特徴とする、請求項13に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項15】

乳化剤がポリエトキシソルビタンモノオレートであることを特徴とする、請求項13または14に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項16】

セルロース系化合物**4)**が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはメチルセルロースであることを特徴とする、請求項1から15までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項17】

医薬活性成分が、ほとんど不溶性と分類されるエタノール中溶解性を有することを特徴とする、請求項1から16までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項18】

医薬活性成分がメサラジンであることを特徴とする、請求項17に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項19】

医薬活性成分が、難溶性に分類されるエタノール中溶解性を有することを特徴とする、請求項1から16までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項20】

医薬活性成分がオピオイドまたはオピオイド拮抗薬であることを特徴とする、請求項1から16までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項21】

医薬活性成分が、モルヒネもしくはナロキソンまたはその薬学的に許容される塩であることを特徴とする、請求項20に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項22】

医薬活性成分がやや難溶性と分類されるエタノール中溶解性を有することを特徴とする、請求項1から16までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項23】

医薬活性成分が、ジルチアゼム、メトプロロール、テオフィリンまたはその薬学的に許容される塩であることを特徴とする、請求項22に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項24】

多粒子医薬形態中に含まれるペレットの形態、圧縮錠、カプセル、サシェ、発泡錠または再構成可能な粉末の形態であることを特徴とする、請求項1から23までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項25】

サブコートまたはトップコートをさらに備えていることを特徴とする、請求項1から24までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

エタノール耐性付与コーティング層がコアの質量に基づいて計算して少なくとも5質量%の量で存在することを特徴とする、請求項1から25までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項 27】

コアが100～5000 μmの範囲の平均直径を有することを特徴とする、請求項1から26までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項 28】

コアが100～700 μmの範囲の平均直径を有し、かつエタノール耐性付与コーティング層中のポリマー部分a)のポリマー乾燥物質の量がコアの質量に基づいて計算して、15～200質量%であることを特徴とする、請求項27に記載の制御放出性医薬組成物。

10

【請求項 29】

コアが700超～1400 μmの範囲の平均直径を有し、かつエタノール耐性付与コーティング層中のポリマー部分a)のポリマー乾燥物質の量がコアの質量に基づいて計算して10～150質量%であることを特徴とする、請求項27に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項 30】

コアが1400超～5000 μmの範囲の平均直径を有し、かつエタノール耐性付与コーティング層中のポリマー部分a)のポリマー乾燥物質の量がコアの質量に基づいて計算して5～100質量%であることを特徴とする、請求項27に記載の制御放出性医薬組成物。

20

【請求項 31】

医薬活性成分を含むコアが非コーティング錠またはコーティング錠であることを特徴とする、請求項1に記載の制御放出性医薬組成物。

【請求項 32】

活性成分を含む非コーティングコアまたはコーティングコアを、スプレー処理または流動床スプレーコーティングによって、エタノール耐性付与コーティング層でコーティングすることによる、請求項1から31までのいずれか1項に記載の制御放出性医薬組成物の製造方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エタノールの影響に対する耐性を有する制御放出性医薬組成物の分野に関する。

【0002】

背景技術

US 2003/0118641 A1は、抽出可能なオピオイドを含む経口医薬形態の濫用の可能性を減らすための方法を記載している。この方法では、常用の家庭用溶媒、例えばイソプロピルアルコール、ウォッカ、白ワイン酢、熱湯または過酸化水素、希釈アルコール中0.01のHClを用いた活性化合物抽出に対する耐性が特に得られるはずである。活性化合物にマトリックス形成ポリマーおよびイオン交換材料、例えばスチレン-ジビニルベンゼンポリマーを微粒子化形態で配合することが提案されている。イオン交換材料は、活性化合物抽出に対する増大した耐性の機能に重要である。マトリックス形成ポリマーは、明らかに医薬コアの構造付与剤としての役割を果たす。多くの可能性がある物質がマトリックス形成ポリマーについて明記され、多くの他の物質のなかでも特にポリメタクリレートを含む。好ましいマトリックス形成剤は、C₁～C₆-ヒドロキシアルキルセルロースである。

40

【0003】

US 2004/0052731 A1は、オピオイド活性化合物に特に好適な医薬形態を

50

記載し、これは不適切な投与の結果としての濫用可能性の減少に關与するはずである。親油性活性化化合物変種と、水不溶性添加剤、例えば脂肪酸または架橋した水溶性多糖類とを組み合わせることが提案されている。

【0004】

US 2005 / 0163856 A1 は、溶媒中に溶解させ、続いて不適切に投与される結果としての濫用可能性が減少したオキシコドン含有医薬形態を用いた、痛みで苦しんでいる患者を治療するための治療法を記載する。この目的のために、活性化化合物に、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースからなる群から選択されるマトリックス形成ポリマーを配合しなければならない。

10

【0005】

WO 2006 / 094083 A1 は、制御されたベンラファキシン放出特徴を有する医薬形態を記載する。エタノールの添加による濫用可能性を減少させるために、活性化化合物を、ゲル化架橋ポリマー、例えばキサントンのマトリックス中に組み入れる。さらに、疎水ポリマー、とりわけポリメタクリレートも添加剤として添加することができる。

【0006】

WO 1994 / 022431 A1 は、投与のための治療有効量のモルヒネを含む経口製剤を記載する。これは、0.7 ~ 1.4 mm の範囲の個々の粒径を有する、少なくとも50個の個々の粒子から構成される。各粒子は、バリア層でコーティングされたモルヒネの塩を含むコアを有する。1.0 ~ 7.0 の範囲の pH に実質的に関係なくコーティングバリア層を通して薬剤を放出するために、バリア層は、エチルセルロース、アクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルおよび天然ワックスから合成されるコポリマー、ならびに可塑剤の群から選択される少なくとも1つの水不溶性成分を含む。得られるモルヒネの結果としての血清濃度は、前記製剤の単回投与後少なくとも12時間経った最大血清濃度の少なくとも50%である。

20

【0007】

US 2007 / 053698 は、水性アルコールとの同時摂取に關して改善された特性を示すオピオイド、例えばこれらに限定されないが、ヒドロモルフォンおよびオキシコドンの持続放出性投与の方法を開示する。

【0008】

課題および解決案

医薬組成物は、再現可能な放出プロフィールで活性成分を放出するように設計されている。この結果、望ましくかつ信頼性が高い血中濃度プロフィールが得られ、最適治療効果が得られる。血中濃度が低すぎる場合、活性成分は十分な治療効果をもたらさない。血中濃度が高すぎる場合、毒性効果を引き起こす可能性がある。どちらの場合も、活性成分の非最適血中濃度は、患者にとって危険である可能性があり、従って、回避されるべきである。医薬組成物の設計の間、活性成分の放出について仮定される理想的な比が、患者の一般的な生活習慣、不注意またはエタノールもしくはエタノール含有飲料の使用に關する常習行為によって改変される可能性があるという点に問題がある。これらの場合、実際に水性媒体のみについて設計される医薬形態は、高強度または低強度のエタノール含有媒体にさらに暴露される。たとえば食品医薬品局 (FDA) などの保健機関がますますエタノール問題に注目していることから、エタノール耐性は近い将来、重要な登録要件となる可能性がある。

30

40

【0009】

すべての患者が制御放出性医薬形態とエタノール含有飲物とを同時に摂取する危険性を認識しているわけでない、または適切な警告、アドバイスもしくは勧告に従うわけではない、もしくは従うことができるわけではないので、それらの作用様式がエタノールの存在によってできるだけ影響を受けないように、制御放出性医薬組成物を設計することが目的である。

【0010】

50

従来の医薬組成物は、コーティングされているまたはコーティングされていない場合、通常、アルコールに対して全く耐性を示さない。本発明の課題は、エタノールの影響に対して耐性である制御放出性医薬組成物を提供することであった。とられる手段は既存の制御放出性医薬組成物に対して、それらのすでに最適化された放出プロフィールを本質的に変えることなく多目的でありかつ適用可能でなければならない。とられる手段は、新規制御放出性医薬組成物の設計に関しても多目的であり、適用可能であり、かつ広範囲にわたる医薬活性成分に適応可能でなければならない。

【0011】

課題および目的は、

(1以上の) 医薬活性成分を含むコアを含む制御放出性医薬組成物によって解決され、
ここで、コアは、pH 1.2 でおよび/または pH 6.8 で 40% (v/v) のエタノールを添加した USP の緩衝培体中インビトロ条件下でエタノールの影響に対して耐性であるような医薬活性成分の放出プロフィールを与える効果を有するエタノール耐性付与コーティング層によってコーティングされ、

ここで、エタノールの影響に対する耐性とは、エタノールを含まない同じ培体中で測定される放出プロフィールと比較して、40%のエタノール含有培体の影響下で、放出プロフィールが20%を超えて加速されず、また20%を超えて遅延されないことを意味し、

ここで、エタノール耐性付与コーティング層は、少なくとも70質量%のポリマー部分 a) と賦形剤部分 b) との混合物を含み、この場合、ポリマー部分 a) は、コアの質量に基づいて計算して、少なくとも3.0質量%、少なくとも3.2質量%、少なくとも3.5

質量%の量で存在し、
ポリマー部分 a) は、ポリマー a 1) および a 2) :

a 1) ポリマー混合物の乾燥質量に基づいて、60~99質量%の水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはビニルコポリマー、および

a 2) ポリマー混合物の乾燥質量に基づいて、1~40質量%のアミノ(メタ)アクリレートコポリマー(pH 4.0 までで緩衝水性媒体中で可溶性であり、少なくとも pH 5.0 超で不溶性である)

の混合物から構成され、

そして賦形剤部分 b) は賦形剤

b 1) 60~250質量%の無孔性不活性滑剤、

b 2) 0.1~25質量%の乳化剤、および b 2) に加えてまたは b 2) の代わりに

b 3) 0.1~30質量%の可塑剤、および場合によって

b 4) 1~35質量%のセルロース系化合物

(ここで賦形剤部分 b) の賦形剤は、それぞれポリマー部分 a) の乾燥質量に基づいて計算される)

から構成される。

【0012】

ある活性成分と望ましい放出プロフィールとを有する所定のコアからから出発して、当業者は、ポリマー部分 a) および賦形剤部分 b) の要素を使用して、エタノールを含む媒体中での加速と遅延とのバランスを調節し、エタノールを含む媒体とエタノールを含まない媒体における所望の放出プロフィールをできるだけ厳密に一致させることができる。さらなる調節手段として、当業者は、エタノール耐性付与コーティング層の厚さを利用することもできる。

【0013】

医薬組成物

本発明の医薬組成物という用語は、幅広く理解されなければならない。この用語には、保健機関による承認のために高度な基準を必要とする医薬組成物ならびに承認要件が低いかまたは特別な承認は全く必要ない医薬組成物、たとえばいわゆる医療装置または栄養補助食品が含まれる。

【0014】

10

20

30

40

50

制御放出性医薬組成物

制御放出性医薬組成物は、薬学的に許容されるフィルム形成性ポリマーを含み、場合によって薬学的に許容される賦形剤を配合した活性医薬成分を含む医薬組成物を意味し、この医薬組成物はpH依存的またはpH非依存的で再生可能な放出プロフィールを示す。制御放出性医薬組成物の例は、即時放出性医薬組成物、腸溶性医薬組成物、パルス放出性医薬組成物または持続放出性医薬組成物である。

【0015】

医薬活性成分

水またはエタノール中溶解性の分類

本発明は、本明細書中で引用される米国薬局方参照表による医薬活性成分の水またはエタノール中溶解性の分類を参照する：

【表1】

分類	1部の溶質を溶解させるために必要な溶媒の部数 (15°C~25°C)
非常に易溶性	1未満
易溶性	1~10
可溶性	10超~30
やや難溶性	30超~100
難溶性	100超~1000
非常に難溶性	1000超~10000
ほとんど不溶性	10000超

例：

薬物	水中溶解性	エタノール中溶解性
硫酸モルヒネ	可溶性	難溶性
ジルチアゼムHCl	易溶性	やや難溶性
コハク酸メトプロロール	易溶性	やや難溶性
カルバマゼピン	ほとんど不溶性	可溶性
テオフィリン	難溶性	やや難溶性
ナロキソン	可溶性	難溶性
メサラジン	非常に難溶性	ほとんど不溶性

【0016】

本発明の制御放出性医薬組成物は、難溶性と分類されるエタノール中溶解性を有する医薬活性成分、例えば硫酸モルヒネなどのオピオイドまたはナロキソンなどのオピオイド拮抗薬に用いることができる。水中溶解性は、好ましくは可溶性と分類されるが、難溶性から非常に難溶性まで及ぶ可能性がある。

【0017】

本発明の制御放出性医薬組成物は、やや難溶性と分類されるエタノール中溶解性を有する医薬活性成分、例えばジルチアゼム、メトプロロールまたはテオフィリンに使用することができる。この場合の水中溶解性は、易溶性から難溶性まで及ぶ可能性がある。

【0018】

本発明の制御放出性医薬組成物は、ほとんど不溶性と分類されるエタノール中溶解性を有する医薬活性成分、例えばメサラジンに使用することができる。この場合の水中溶解性は非常に難溶性であるが、可溶性から非常に難溶性まで及ぶ可能性がある。

【0019】

活性物質

本発明の多層投与形態は、任意の活性物質に理論的に好適である。従来の医薬品に関する情報は、German Red ListまたはMerck Indexなどの参考書で見いだすことができる。

【0020】

本発明の範囲内で利用される薬物は、ヒトまたは動物の身体上または身体内で、以下のために使用することを目的とする：

- 1．疾病、疾患、身体の損傷または病理学的愁訴を治癒、軽減、予防、または検出するため；
- 2．身体の調子、状態もしくは機能、または精神状態を確認するため；
- 3．ヒトまたは動物の身体によって産生される活性物質または体液を置換するため；
- 4．病原体、寄生虫または外因性物質を撃退、除去、または中和するため；あるいは
- 5．身体の調子、状態もしくは機能または精神状態に影響を与えるため。

10

【0021】

本発明の処方は、原則として、ペレットを含有する錠剤、ミニ錠剤、カプセル、サシェ、発泡錠または経口懸濁液用の乾燥粉末から選択される多粒子投与形態の成分として好ましくは投与することができる、任意の活性医薬物質または生物活性物質を投与するために適している。

【0022】

治療薬の種類

これらの医薬活性物質は、1以上の活性物質のクラス（例えば減量剤（食欲抑制薬、肥満防止薬）、抗アシドーシス剤、興奮薬（抗低酸素血症薬）、鎮痛薬（抗リウマチ薬）、駆虫薬、抗アレルギー性物質、造血薬、抗不整脈薬、抗生物質（抗感染薬）、抗痴呆薬剤（向知性薬）、抗糖尿病薬、解毒剤、制吐剤（鎮暈剤）、鎮痙薬、止血薬（抗線維素溶解薬および他の止血薬）、抗高血圧薬、抗低血糖薬、抗低血圧薬、抗凝固剤、抗真菌剤、抗寄生虫薬、消炎剤、鎮咳薬（去痰剤）、抗動脈硬化薬、温泉療法薬および熱療用薬剤、ベータ受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬およびレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害剤、気管支拡張薬（抗喘息薬）、利胆剤および胆管治療薬、コリン作動剤、コルチコイド、皮膚薬、殺菌剤（消毒剤）、食事療法薬（栄養剤）、診断薬および診断を準備するための薬剤、利尿薬、血液循環を促進する薬剤、離脱薬剤（中毒を治療するための薬剤）、酵素阻害剤、酵素欠損症用製剤、輸送蛋白質、線維素溶解薬、老人病薬、抗痛風製剤、風邪およびインフルエンザ治療剤ならびに咳およびくしゃみ治療薬、婦人科治療薬、痔治療薬（肛門病薬）、肝臓薬、催眠薬（鎮静剤）、脳下垂体ホルモン、視床下部ホルモンおよび他の調節ペプチドならびにそれらの阻害剤、免疫モジュレーター、注入および標準注射溶液、臓器灌流溶液、心臓薬剤、齲歯予防薬、歯周症治療薬および他の歯科用製剤、冠状動脈製剤、緩下薬、脂質低下剤、局所麻酔剤（神経治療薬）、胃腸治療薬、片頭痛治療薬、ミネラル製剤、経口および咽頭治療薬、筋弛緩剤、麻酔薬、神経障害製剤および他の神経向性薬剤、目薬、抗骨粗鬆症剤（カルシウムおよび骨代謝調節剤）、耳鼻科薬剤、抗パーキンソン剤および他の錐体外路障害治療薬、向精神薬、鼻治療薬（副鼻腔治療薬）、強壮薬（気付け薬）、甲状腺製剤、血清、免疫グロブリンおよびワクチン、性ホルモンおよびそれらの阻害剤、鎮痙剤（抗コリン薬）、栓球凝集抑制因子、結核治療薬、変質薬、泌尿器科薬、静脈障害治療薬、ビタミン、創傷および瘢痕治療薬剤、細胞増殖抑制剤および他の抗腫瘍剤および保護薬、生体適合物質、医用合成物）に属する可能性がある。

20

30

40

【0023】

活性物質

好適な活性物質の例としては、5-アミノサリチル酸、アバカビル、アバレリックス、アバタセプト、アカンプロサート、アカルボース、アセクロフェナク、アセチルサリチル酸、アシトレチン、アクラルピシン、アクチノマイシン、アシクロビル、アダリムマブ、

50

アデフォビル、アデフォビルジピボキシル、アデノシン、アデノシルメチオニン、アドレナリン、アドハシン、アガルシダーゼアルファ、アガルシダーゼベータ、アルデスロイキン、アレファセプト、アレムツズマブ、アレンドロネート、アルファカルシドール、アルフゾシン、アルグルコシダーゼアルファ、アリスキレン、アリトレチノイン、アロプリノール、アルモトリプタン、アロセトロン、アレファセプト、アルブラゾラム、アルブロスタジル、アマンタジン、アンブリセンタン、アンブロキソール、アミホスチン、アミオダロン、アミスルピリド、アミトリプチリン、アムロジピン、アモキシシリン、アンホテリシンB、アンプレナビル、アナグレリド、アナキンラ、アナストロゾール、アンドロゲン、チアミン(アノイリン)、アニデュラファンギン、アポモルヒネ、アプレピタント、アプロチニン、アルガトロバン、アリピプラゾール、三酸化ヒ素、アルテメテル、アスコルビン酸、アタザナビル、アテノロール、アトモキセチン、アトルバスタチン、アトシバン、アキセロフトール、アザチオプリン、アゼライン酸、アジスロマイシン、アズトレオナム、バルサラジド、バルピツール酸誘導体、バシリキシマブ、ベクラペルミン、ベクロメタゾン、ベミパリン、ベナゼプリル、ベニジピン、ベンゾジアゼピン、ベタヒスチン、ベタメタゾン、ベバシズマブ、ベキサロテン。ベザフィブラート、ビカルタミド、ビマトプロスト、ピオチン、ピソプロロール、ビパリルジン、ボルテゾミブ、ボセンタン、ボツリヌス毒素、プリモニジン、プリンゾラミド、ブシラミン、ブデソニド、ブジピン、ブフェキサマック、ブメタニド、ブプレノルフィン、ブプロピオン、ブチジン、カルシトニン、カルシウム、カルシウム拮抗薬、カンデサルタン、カペシタピン、カプトプリル、カルバマゼピン、カルベトシン、カルビドーパ、カルボプラチン、カルグルミン酸、カルベジロール、カスポファンギン、セファクロール、セファドロキシル、セファレキシン、セファロスポリン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セホチアム、セフォゾプラン、セフプロジル、セフトリアキソン、セフロキシム、セレコキシブ、セペシタピン、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、セビメリン、ケノデオキシコール酸、コリオゴナドトロピン、シクレソニド、シクロスポリン、シドホビル、シラスタチン、シロスタゾール、シメチジン、シナカルセト、シプロフロキサシン、シスプラチン、シタロプラム、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、クロベタゾール、クロブチノール、クロファラビン、クロニジン、クロピドグレル、コバラミン、コデイン、カフェイン、コレセベラム、コレステラミン、コトリモキサゾール、クロモグリク酸、クロモリン、クマリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シプロテロン、システアミン、システイン、シタラビン、ダビガトランエテキシレート、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、ダプトマイシン、ダーベポエチン、ダリフェナシン、ダルナビル、ダサチニブ、デフェリプロン、デフェラシロクス、デシプラミン、デシルジン、デスロラタジン、デスマプレシン、デソゲストレル、デソニド、デクスイブプロフェン、デキスケトプロフェン、デクスラゾキサシム、ジアゼパム、ジボテルミンアルファ、ジクロフェナク、ジダノシン、シヒドララジン、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、ジメチコーン、ジピボキシル、ジピリダモール、ジソプロキシル、ジソピラミド、ジバルプロエックス、ドセタキセル、ドコサン-1-オール、ドラセトロン、ドンペリドン、ドネベジル、ドーパミン、ドルナーゼ、ドルゾラミド、ドキサゾシン、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシラミン、ドロナビノール、ドロペリドール、ドロスピレノン、ドロトレコギンアルファ、デュロキセチン、デュタステライド、エバスチン、エカベト、エコナゾール、エクリズマブ、エファリズマブ、エファビレンツ、エフロルニチン、エトリプタン、エメダスチン、エムトリシタピン、エナラプリル、エンセピュア、エンフィルチド、エノキサパリン、エンタカポン、エンテカビル、エパルレスタット、エフェドリン、エピナスチン、エピネフリン、エピルピシン、エプレレノン、エポエチン、エプロサルタン、エプタコグアルファ、エプチフィパチド、エプトテルミンアルファ、エルロチニブ、エルタペネム、エスタロプラム、エゾメプラゾール、エストラジオール、エストロゲン、エタナーセプト、エテンザミド、エチニルエストラジオール、エトフェナマート、エトフィブラート、エトフィリン、エトノゲストレル、エトボシド、エトリコキシブ、エ

10

20

30

40

50

ベロリムス、エクセメスタン、エキセナチド、エゼチミブ、ファミシクロビル、ファモチジン、ファーマルピシン、ファロペネムダロキサート、フェルピナク、フェロジピン、フェノフィブラート、フェンタニル、フェンチコナゾール、フェキソフェナジン、フィルガストリム、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、フルオロメトロン、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルピルチン、フルルビプロフェン、フルタミド、フルチカゾン、フラバスタチン、フルボキサミン、フォリトロピン、葉酸、ホメピゾール、ホミビルセン、フォンダパリヌクス、ホルモテロール、ホスアンブレナビル、フォサプレピタントジメグルミン、ホスホマイシン、フォシノプリル、フロバトリプタン、フルベストラント、フロセミド、フシジン酸、ガバペンチン、ガドベネート、ガドベン酸、ガドブトロール、ガドジアミド、ガドベント酸、ガランタミン、ガロパミル、ガルスルファーズ、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、ゲムシタピン、ゲムフィプロジル、ゲンタマイシン、ゲピロン、ゲスターゲン、ゲストデン、イチョウ、グラティラマー、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリビジド、グルカゴン、グルシトール、グルコサミン、グルタチオン、グリブリド、グリセロール、ニトログリセリン、グリコシド抗生物質、ゴセレリン、グラニセトロン、グレパフロキサシン、グアネチジン、ジャイレース阻害剤、ハロファントリン、ハロペリドール、ヘミン、経口抗糖尿病薬としての尿素誘導体、ヘパリン、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、ヒドロキシオメプラゾール、ヒドロキシジン、視床下部ホルモン、イバンドロン酸、イブリツモマブ、イブプロフェン、イダルピシン、イデュルスルファーズ、イフリキシマブ、イホスファミド、イロプロスト、イマチニブ、イミダプリル、イミグルセラゼ、イミペネム、イミブラミン、イミキモド、インジナビル、インドメタシン、インドラミン、インフリキシマブ、インシュリングラルギン、インシュリン、インターフェロン、インターロイキン、イオヘキソール、イオパミドール、イオプロミド、イオサルコール、臭化イプラトロピウム、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、イソソルビド、イトラコナゾール、イバブラジン、ヨウ素、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、ケトチフェン、ラシジピン、ラミブジン、ラモトリジン、ランレオチド、ランソプラゾール、炭酸ランタン、ラロニダーゼ、ラタノプロスト、レフルノミド、レナリドマイド、レピルジン、レルカニジピン、レテプリニム、レトロゾール、ロイプロリド、レバセチルメサドール、レバフロキサシン、レベチラセタム、レボブピバカイン、レボカバステチン、レボセチリジン、レボドバ、レボドロプロピジン、レボフロキサジン、レボメサドン、レボノルゲストレル、レボチロキシチン、リコフェロン、リドカイン、リマプロスト、リネゾリド、リオチロニン、リボ酸、リシノプリル、リスリド、ロドキサミド、ロフェブラミン、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、ロテブレドノールエタボネート、ロバスタチン、ロキソプロフェン、ルメファントリン、ルミラコキシブ、ルトロピン、マグネシウム、マクロライド系抗生物質、マンガホジピル、マニジピン、マプロチリン、マラビロク、マキサカルシトール、メベンダゾール、メベベリン、メカセルミン、メクリジン、メフェナム酸、メフロキン、メラトニン、メロキシカム、メルファラン、メマンチン、メナキノン、メナジオン、メピンドロール、メプロバメート、メロベネム、メサラミン、メサラジン、メスキシミド、メタミゾール、メタキサロン、メトホルミン、メタドン、メトトレキセート、メトキシ・ポリエチレングリコール・エポエチンベータ、メチル(5-アミノ-4-オ-ペンタノエート)、メチル(5-アミノ-4-オキソペンタノエート)メチルナロキソン、メチルナルトレキソン、メチルフェニデート、メチルブレドニゾロン、メチキセン、メトクローラミド、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、ミカファンギン、ミコナゾール、ミフェプリストン、ミグリトール、ミグルスタット、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミルタザピン、ミソプロストール、マイトマイシン、ミトキサントロン、ミゾラスチン、モダフィニル、モエキシプリル、フロ酸モメタゾン、モンテルカスト、モロクトコグアルファ、モルヒネ、モサプリド、モキシフロキサシン、麦角アルカロイド、ミコフェノール酸モフェチル、ナジフロキサシン、ナドロパリンカルシウム、ナフチ

10

20

30

40

50

ドロフリル、ナルブフィン、ナロキソン、ナプロキセン、ナラトリブタン、ナルコチン、
 ナタリズマブ、ナタマイシン、ナテグリニド、フェニル酪酸ナトリウム、ネビボロール、
 ネファゾドン、ナララビン、ネルフィナビル、ネオスチグミン、ネラメキサン、ネシリチ
 ド、ネビラピン、ナイアシン、ニカルジピン、ニセルゴリン、ニケタミド、ニコランジル
 、ニコチン酸、ニフェジピン、ニフルム酸、ニロチニブ、ニルバジピン、ニモジピン、ニ
 モラゾール、ニムスチン、ニソルジピン、ニチシノン、ノルエルゲストロミン、ノルフロ
 キサシン、ノスカピン、ノバミンスルホン、ニスタチン、オクトレオチド、オフロキサシ
 ン、オクトレオトリド、オランザピン、オルメサルタン、オロパタジン、オルサラジン、
 オマリズマブ、オメプラゾール、オモコナゾール、オンダンセトロン、オルリスタット、
 オセルタミビル、オキサセフェム、オキサセプロール、オキサシリン、オキサリプラチン 10
 、オキサプロジン、オクスカルバゼピン、オキシコナゾール、オキシコドン、オキシメタ
 ゴリン、バクリタキセル、バリフェルミン、バリペリドン、パリビズマブ、パロノセトロ
 ン、パニペナム、パニツムマブ、パントプラゾール、パントテン酸、パラセタモール、上
 皮小体ホルモン、パレコキシブ、パリカルシトール、パロキセチン、ペガブタニブ、ペガ
 スパルガーゼ、ペグフィルグラストリム、ペグインターフェロン、ペメトレキセド、ペン
 シクロビル、ペニシリン(経口)、ペンタゾシン、ペンチフィリン、ペントキシフィリン
 、ペプチド系抗生物質、ペルフルトレン、ペリンドプリル、ペルフェナジン、ペチジン、
 植物エキス、フェナゾン、フェニラミン、フェノチアジン、フェンセリン、フェニルブタ
 ゴン、フェニル酪酸、フェニトイン、フィロキノン、ピルジカイニド、ピメクロリムス、
 ピモジド、ピンドロール、ピオグリタゾン、ピペラシリン、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、ポルフィマー、ポサコナゾ
 ール、プラミペキソール、プラムリンチド、ブランルカスト、プラバスタチン、プラゾシ
 ン、プレガバリン、プロカイン、プロマジン、プロピオン酸誘導体、プロピベリン、プロポ
 フォール、プロプラノロール、プロピフェナゾン、プロスタグランジン、プロチオナミド
 、プロキシフィリン、ピリドキシン、クエチアピン、キナプリル、キヌプリスチン、ラベ
 プラゾール、ラセカドトリル、ラロキシフェン、ラルテグラビル、ラミプリル、ラニビズ
 マブ、ラニチジン、ラノラジン、ラサギリン、ラスブリカーゼ、レボキセチン、レパグリ
 ニド、レプロテロール、レセルピン、レタパムリン、レチノール、レボフロキサシン、リ
 バビリン、リボフラビン、リファンピシン、リファキシミン、リルゾール、リメキソロン
 、リモナバント、リセドロネート、リスペリドン、リトナビル、リツキシマブ、リバステ
 ィグミン、リザトリブタン、ロフェコキシブ、ロピニロール、ロピバカイン、ロシグリタ
 ゴン、ロスバスタチン、ロチゴチン、ロキサチジン、ロキシスロマイシン、ルフィナミド
 、ルスコゲニン、ルトシド、サバジラ、サルブタモール、サリチル酸、サルメテロール、
 サベルコナゾール、サルグラモスチム、甲状腺ホルモン、スコポラミン、セレジリン、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、セボフルラン、シブトラ
 ミン、シルデナフィル、ケイ酸塩、シンバスタチン、シロリムス、シタグリプチン、シタ
 キセンタン、シトステロール、シベレスタット、ソリフェナシン、ソマトロピン、ソラフ
 ェニブ、ソタロール、スパグルミン酸、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、スチリペントール、ストレ
 プトマイシン、ラネリック酸ストロンチウム、スクラルフェート、スフェンタニル、スル
 バクタム、スルファサラジン、スルホンアミド、スルピリド、スルタミシリン、スルチア
 ム、スマトリブタン、スニチニブ、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、タフルプロスト、タリオロール、タルサクリジン、タモキシフェン、タムス
 ロシン、タンドスピロン、タソネルミン、タザロテン、タゾバクタム、テガフル、テガ
 セロド、テルビブジン、テリスロマイシン、テルミサルタン、テモカプリル、テモボルフ
 イン、テモゾロマイド、テムシロリムス、テナトプラゾール、テネクテプラーゼ、テニボ
 シド、テノホビル、テノキシカム、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、テルリプレシン、テルタトロール、テストステロン、テトラベ
 ナジン、テトラサイクリン、テトリゾリン、テゾセンタン、テオプロミン、テオフィリン
 、チアマゾール、チアミン、チオテパ、トロンピン、チロトロピンアルファ、チロキシ
 ン 40 50

、チアガピン、チアプリド、チボロン、チクロピジン、チゲサイクリン、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、チプラナビル、チロフィバン、チロプラミド、チザニジン、トブラマイシン、トコフェロールアルファノベータノガンマノデルタ、トラゾリン、トルブタミド、トルカポン、トルナフテート、トルペリゾン、トルテロジン、トピラマート、トポテカン、トラセミド、トラベクテジン、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、トリアムテレン、トリフルペリドール、トリフルリジン、トロホスファミド、トリメタジジン、トリメトプリム、トリミプラミン、トリペレナミン、トリプロリジン、チロフィバン、トロマンタジン、トロメタモール、トロパルピン、トロバフロキサシン、トロキセルチン、トリプシン、ツロブテロール、チラミン、チロトリシン、ウラピジル、ウルソデオキシコール酸、ウルソジオール、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、バレニクリン、塩化ベクロニウム、ベンラファキシン、ベラパミル、ベルテポルフィン、ビダラビン、ビガバトリン、ビルダグリプチン、ビロキサジン、ビンブラスチン、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、ピキジル、ボグリボース、ポリコナゾール、ワルファリン、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、ジコノチド、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、ゾニサミド、ゾピクロン、ゾテピンなどが挙げられる。

10

20

【0024】

所望により、活性物質は、それらの薬学的に利用される塩または相当するもしくは、必要ならば若干変更された作用範囲を有する化学誘導体の形態でも使用され、キラル活性物質の場合、光学活性な異性体およびラセミ混合物またはジアステレオ異性体の混合物のいずれも使用することができる。所望により、本発明の化合物は、2以上の活性医薬物質を含んでもよい。

【0025】

エタノール耐性付与コーティング層

エタノール耐性付与コーティング層という用語は、コア上のコーティングを意味し、ここで、コーティングは少なくとも70質量%、少なくとも80質量%、少なくとも90質量%、少なくとも95質量%、少なくとも99質量%または100質量%のポリマー部分a)と賦形剤部分b)との混合物を含み、この場合、ポリマー部分a)は、コアの質量に基づいて計算して、少なくとも3.0質量%、少なくとも3.2質量%、少なくとも3.5質量%の量で存在し、ここで

30

ポリマー部分a)は、ポリマーa1)およびa2)：

a1)ポリマー混合物の乾燥質量に基づいて、60~99質量%、75~98質量%、80~95質量%または85~95質量%の水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはビニルコポリマー、および

a2)ポリマー混合物の乾燥質量に基づいて、1~40質量%、2~25質量%、5~20質量%または5~15質量%のアミノ(メタ)アクリレートコポリマー(pH4.0までの緩衝水性媒体中に可溶性であり、少なくともpH5.0超で不溶性である)

40

の混合物から構成され、そして

賦形剤部分b)は、賦形剤：

b1)60~250質量%、90~240質量%、110~230質量%または140~220質量%の無孔性不活性滑剤、

b2)0.1~25質量%、0.8~20質量%、1~15質量%または5~12質量%の乳化剤、およびb2)に加えてまたはb2)の代わりに、

b3)0.1~30質量%、1~25質量%、2~22質量%または5~15質量%の可塑剤、および場合によって

b4)1~35質量%、2~30質量%、5~28質量%または15~25質量%のセル

50

ロース系化合物

(賦形剤部分 b) の賦形剤はそれぞれポリマー部分 a) の乾燥質量に基づいて計算される)

から構成される。ポリマー部分 a) および賦形剤部分 b) は、互いに均一に混合される。

【0026】

エタノールの影響に対する耐性

エタノール耐性医薬組成物は、エタノールの存在下で有意に影響を受けない放出動力学を有する処方である。エタノール耐性は、近い将来、重要な登録要件となり得る。従来の医薬組成物は、コーティングされていても、コーティングされていなくても、通常、アルコールに対して全く耐性でない。驚くべきことに、本発明のエタノール耐性付与コーティング層を含むコーティングを、即時放出性医薬組成物、持続放出性医薬組成物、腸溶コーティング医薬組成物またはパルス放出性医薬組成物であるコアに適用すると、これらのコーティングはアルコールに対して許容される耐性を提供することが判明した。エタノール耐性処方、ラグ処方と呼ばれる場合もある。

10

【0027】

エタノールの影響に対する耐性(エタノール耐性医薬組成物)は、40%(v/v)のエタノールを添加したUSPに準拠した緩衝培体中pH1.2および/またはpH6.8のインビトロ条件下で測定される放出プロフィールが、エタノールを含まない同じ媒体中で測定される放出プロフィールと比較して、40%エタノール含有培体の影響下で、20%を越えて加速されることはなく、好ましくは10%以下を越えて加速されることはなく、20%を越えて遅延されることはなく、好ましくは10%を越えて遅延されることはないと定義される。一般的に、放出プロフィールの加速は、遅延よりも重要である。従って、放出プロフィールの加速に関する上限は、好ましくは10%以下であり、さらに好ましくは5%以下であり、放出プロフィールの加速は全くないのがなお一層好ましい。

20

【0028】

特定の医薬組成物によって、例えば、USP試験の適用可能な条件、例えばパドル法を使用しなければならないか、またはバスケット法を使用しなければならないか、もしくは攪拌が50、100または150rpmでなければならないかは変わり得る。ある医薬組成物に関連する試験であり、エタノールの存在下または非存在下の試験条件が同じである限り、どのUSP試験がある医薬組成物に適用されるかは重要でない。

30

【0029】

本発明の意味においてエタノールの影響に対する耐性は、活性成分の放出の関連した期間で試験しなければならないが、この場合、重要な結果が期待できる。有意に選択された期間は、エタノールを含まない媒体における全用量放出の10~80%である。この期間において、エタノールの影響に対する耐性は、少なくともn=3、好ましくは3超、例えばn=4、5、6、7、8、9、10、11または12のn(均一に分布する試験点の数)で測定しなければならない。重要な選択された試験点の数は、全投与量放出の10~80%の放出プロフィールの全期間に依存する。期間が長いほど、より均一に分布した試験点を有意に選択することができる。最初の試験点は、10%放出点またはその後の最初の1時間または半時間の時点でなければならない。最後の試験点は、80%の放出点またはその前の最後の1時間または半時間の時点でなければならない。他の(1以上の)試験点は、10~80%放出相の1時間もしくは半時間で、中間(n=3)であるか、または均一に分布しなければならない(n>3)。加速または遅延のパーセンテージは、n値の算術平均(算数平均)によって計算され、算術平均放出を得る。

40

【0030】

「pH1.2および/またはpH6.8のインビトロ条件下で」における「および/または」という用語は、異なる医薬組成物について異なる重要な条件があり得ることを意味する。エタノールの影響に対する耐性は、活性成分の放出の関連する期間においてのみ決定されるべきである。

【0031】

50

例えば、即時放出性医薬組成物は、通常、2時間未満の短い期間で活性成分を放出する。この場合、胃液をシミュレーションするpH 1.2のインビトロ状態が、この試験に関して充分である。通常、pH 6.8で試験する必要はない。

【0032】

一方で、持続放出性医薬組成物は、例えば6~12時間またはさらにそれ以上のさらに長い活性成分放出期間を有し、通常、最初の2時間以内で10%以上が放出される。この場合、pH 1.2およびpH 6.8のインビトロ条件下で試験することが重要である。

【0033】

腸溶コーティング医薬組成物は、pH 1.2で最初の2時間以内に活性成分の放出をほとんど示さないか、または10%未満しか示しないと定義される。この場合、有意な試験では、40%のエタノールを含む媒体および含まない媒体中で2時間後のpH 1.2相の最後でさらにエタノール耐性を試験することが必要である。40%のエタノールを含む媒体中で2時間後、pH 1.2で全量の10%以下が放出されるならば、前述のようにpH 6.8で10%~80%放出相において試験を継続することができる。40%のエタノールを含む媒体中で2時間後、pH 1.2ですでに10%を超えて放出される場合、腸性医薬組成物はエタノールの影響に対して耐性を示さないと見なされ、pH 6.8でさらに試験する必要はない。

【0034】

パルス放出性医薬組成物は、数時間、おそらく4、5または6時間の所定の遅延時間を示し、活性成分が比較的短い期間、おそらく1または2時間以内のパルス相で放出される前に、pH 6.8で活性成分の放出がほとんどないか、または10%未満しか放出されないと定義される。この場合、有意な試験は、40%のエタノールを含む媒体中で遅延相の最後にさらにエタノール耐性を試験することが必要である。40%のエタノールを含む媒体中でpH 6.8にて遅延相の最後で全量の10%以下が放出される場合、前述のようにpH 6.8で10%~80%放出相で試験を継続することができる。40%のエタノールを含む媒体中でpH 6.8にて遅延相の最後に全量の10%を超えて放出される場合、パルス性医薬組成物はエタノールの影響に対して耐性でないと見なされ、pH 6.8でさらに試験する必要はない。

【0035】

40%のエタノール含有媒体の影響下での加速または遅延のパーセンテージは、対応する1つの放出値の減算とその算術平均の計算によって計算される。エタノールを含む媒体からのnの放出値から、エタノールを含まない媒体からの対応するnの放出値を引き、その差の算術平均を計算する。プラスの結果は放出の加速を表し；マイナスの結果は放出の遅延を表す。

【0036】

これらの条件を満たす制御放出性医薬組成物は、エタノールもしくはエタノール含有飲物の使用に関して不注意によるまたは患者の常習行為による活性化化合物のきわめて加速された放出または遅延に対して耐性であるとみなすことができる。この状況は本質的に、制御放出性医薬形態の摂取と同時に、または摂取に続いてアルコール飲料を消費し、したがって医薬形態が胃または腸中で強力なエタノール含有媒体に暴露されることに関連する。

【0037】

しかし、本発明の目的は明らかにエタノール含有飲料を遅延放出性医薬形態と共に消費するのを促進したり、奨励したり、可能にすることではなく、意図的または不注意な誤用または濫用の起こり得る致命的な結果を軽減または回避することである。

【0038】

計算例1:

エタノールを含む媒体およびエタノールを含まない媒体における活性成分の放出から計算される算術平均が8% (= + 8%) である場合、8%のエタノールの影響による加速が起こる。この場合、20%以下の加速の範囲内にあるので、制御放出性医薬組成物はエタノールの影響に対して耐性であると見なされる。

10

20

30

40

50

【0039】

計算例2：

エタノールを含む媒体およびエタノールを含まない媒体における活性成分放出から計算される算術平均が - 23% である場合、23% のエタノールの影響による遅延が起こる。この場合、20% 以下の遅延の範囲外にあるので、制御放出性医薬組成物はエタノールの影響に対して耐性であるとは見なされない。

【0040】

測定法

放出された活性成分のパーセンテージの測定は、例えばそれぞれの活性化合物に適した波長でオンラインUV分光法によって実施することができる。HPLCの決定も可能である。この方法は当業者に周知である。

10

【0041】

活性成分の放出は、USP、特にUSP32-NF27, General Chapter <711>, Dissolution, Apparatus 2 (バスケット), Method <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles - General, General Drug Release Standard", Method B (100rpm, 37), type I basketにしたがって決定することができる。ただし以下の変更を加える：医薬形態を、最初の2時間は0.1NのHCl媒体を使用してpH1.2で、または人工腸媒体に相当するリン酸塩緩衝液(欧州薬局方(EP))を使用してpH6.8で試験する。エタノール含有水性媒体中での測定は、媒体中40%のエタノール(v/v)を使用して実施する。ある制御放出性医薬組成物について適切であるまたは必要とされる場合、含まれる活性成分ならびに放出形態の種類およびサイズ(小ペレットもしくは大ペレットまたは小錠剤もしくは大錠剤)によって、バスケット法の代わりに50、100または150rpmでパドル法を用いることができる。

20

【0042】

コア

本発明の制御放出性医薬組成物は、医薬活性成分を含み、非コーティングペレットまたはコーティングペレットであり得るコアを含む。ペレットという用語には、より大きなサイズのペレットとして理解され得る顆粒および錠剤が含まれる。

30

【0043】

コアとしての非コーティングペレット

コアは、コーティングされていない中性担体ペレット、例えば糖球またはノンパレイユであって、その上部で活性成分がラクトースまたはポリビニルピロリドンなどのバインダー中に結合しているものを含み得る。あるいは、コアは、活性成分が結合しているポリマーマトリックスの形態で非コーティングペレットを含み得る。コアは、結晶化活性成分から構成される非コーティングペレットを含み得る。

【0044】

非コーティングペレットであるコアの場合、エタノール耐性付与コーティング層を有するコーティングは、最初に望ましい放出特性機能を医薬組成物に提供し、次にエタノールの影響に対する耐性を提供する機能を有する。

40

【0045】

コアとしてのコーティングペレット

コアは、医薬活性成分を含むコーティングペレットを含み得る。コーティングペレットは、含まれる医薬活性成分がエタノールの影響に対して耐性となるという放出プロフィールを付与するためにエタノール耐性付与コーティング層によってコーティングされた、容易に処方されるまたは市販の医薬組成物であり得る。コーティングペレットは、即時放出性医薬製剤であってもよい。コーティングペレットは、持続放出性医薬製剤であってもよい。コーティングペレットは、腸溶コーティング医薬組成物であってもよい。

【0046】

50

コーティングペレットであるコアの場合、エタノール耐性付与コーティング層を有するコーティングは、当初の放出特徴が許容できる加速または遅延の所定の範囲内で実質的に変わらないままであるように、エタノールの影響を相殺する機能を有する。

【0047】

コアとしてのコーティング錠または非コーティング錠

コアは、好ましくは少なくとも一方向で1～50mmまたは10～25mmのサイズまたは長さを有するコーティング錠または非コーティング錠であり得る。錠剤は、例えば、ボール、球体、ディスクまたはトーピードの形態を有し得る。好ましくは、腸溶（胃耐性）錠を、コアとして使用することができる。

【0048】

コーティング処理

本発明は、スプレー処理、好ましくは流動床スプレーコーティングによって、エタノール耐性付与コーティング層で、活性成分を含む非コーティングコアまたはコーティングコアをコーティングすることにより、制御放出性医薬組成物を製造する方法を開示する。

【0049】

非コーティングペレットであるコアのペレット化

非コーティングペレットであるコアは、ペレット化処理で製造することができる。中性担体を含むまたは含まない、丸い活性成分含有ペレットを製造する。中性の担体を含むまたは含まない、丸い活性成分含有基体を製造する。流動床法によって、液体をプラセボペレットまたは他の好適な担体材料に適用することができ、溶媒または懸濁剤を蒸発させる。製造法によって、乾燥ステップを加えることができる。医薬活性成分の意図された量が完全に適用されるまで、噴霧ステップおよびその後の乾燥を数回繰り返すことができる。あるいは、湿式押出、熔融押出、噴霧乾燥、熔融造粒または湿式製粒法を用いて、非コーティングペレットを製造することができる。

【0050】

活性成分を、一般に、有機溶媒または水中に入れて、混合する。混合物の満足できる噴霧性を保証するために、比較的低い粘性を有する混合物を処方することが通常必要である。0.1～2.0質量%、好ましくは0.5～1.0質量%の濃度の洗剤、例えばTweenの添加は、表面張力を減少させるために有利であり得る。活性成分に加えて、スプレー懸濁液は、さらなる医薬賦形剤：バインダー、例えばラクトース、ポリビニルピロリドン（PVP）、保湿剤、崩壊促進剤、崩壊剤、澱粉およびその誘導体、糖可溶化剤などを含んでもよい。

【0051】

適切な適用方法は、例えば、Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Ueberzogene Arzneiformen" [Coated Pharmaceutical Forms] Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Chap. 7, pp. 165 - 196から公知である。

【0052】

詳細は、テキストから当業者にはさらに公知である。例えば以下を参照：

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology]; Verlag Chemie Weinheim

- Beerfield Beach/Florida - Basle.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], George Thieme Verlag Stuttgart (1991)、特に第15章および第16章、626～642頁

- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pha

10

20

30

40

50

rmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, pp. 1567 - 1573.

- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre [Pharmaceutical Form Theory], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

ペレットコアは、ローター凝集、沈殿またはスプレー法などの方法によって丸みをつけることができる。特に、超音波ボルトックススプレー法を適用して、所定のサイズ、例えば50~2500 μm の非コーティングペレットコアを得ることができる。これは、全コア体積を活性成分ローディングに利用可能であるという利点を有する。活性成分ローディングは、それによっても、不活性コアを有する実施形態に関して増加させることができる。直接圧縮法を用いて、ミニ錠剤用のコアを製造することができる。医薬活性成分に加えて、非コーティングペレットコアは、さらなる医薬賦形剤：バインダー、例えばラクトース、ポリビニルピロリドン(PVP)、保湿剤、崩壊促進剤、s、崩壊剤、澱粉およびその誘導体、糖可溶化剤などを含んでもよい。

10

【0053】

コーティングペレット

本発明の制御放出性医薬組成物は、エタノール耐性付与コーティング層が、コアの質量に基づいて計算して少なくとも2質量%、少なくとも3質量%、少なくとも4質量%、少なくとも5質量%、好ましくは10~500質量%の量で存在するという点によって特徴付けられる。

20

【0054】

制御放出性医薬組成物は好ましくは、100~5000 μm 、好ましくは100~2000 μm 、最も好ましくは300~1000 μm の全平均直径を有するコーティングペレット(コア)、ミニ錠剤の形態で存在し得る。

【0055】

本発明の制御放出性医薬組成物は、100~700 μm の範囲、好ましくは200 μm 超もしくは500 μm 超、または250~400 μm の範囲の全平均直径を有するコーティングペレット(コア)の形態で存在し得る。

【0056】

本発明の制御放出性医薬組成物は、1400~5000 μm 、好ましくは1500~4000 μm 、最も好ましくは1800~3500の範囲の全平均直径を有するミニ錠剤または錠剤の形態で存在し得る。

30

【0057】

コーティングペレット(コア)が100~700 μm の範囲、好ましくは200 μm 超もしくは500 μm 超、または250~400 μm の範囲の全平均直径を有する場合、エタノール耐性付与コーティング層はコアの質量に基づいて計算すると、少なくとも20質量%、少なくとも30質量%、少なくとも50質量%、少なくとも100質量%の量で存在し得る。

【0058】

コーティングペレット(コア)が1400~5000 μm の範囲、好ましくは2000 μm 超もしくは2500 μm 超、または2500~3500 μm の範囲の全平均直径を有する場合、コーティング層はコアの質量に基づいて計算すると、少なくとも10質量%、少なくとも20質量%、少なくとも30質量%の量で存在するはずである。

40

【0059】

ミニ錠剤

本発明によって、エタノール耐性付与コーティング層を有する、例えば1~5mmのサイズのミニ錠剤を提供することができる。

【0060】

錠剤

50

本発明によれば、例えば、1～50mmのサイズの、エタノール耐性付与コーティング層を有する錠剤を提供することができる。

【0061】

ポリマー部分a)

ポリマー部分a)は、1以上の水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはビニルコポリマーa1)と、1以上のアミノ(メタ)アクリレートコポリマーa2)との混合物から構成され、ここでa1)およびa2)は合計すると100%になる。好ましくは、ポリマー部分a)は、コアの質量に基づいて計算して、少なくとも3.0質量%、少なくとも3.2質量%、少なくとも3.5質量%、少なくとも9質量%、少なくとも15質量%、少なくとも25質量%、少なくとも35質量%の量で存在する。

10

a1)水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはビニルコポリマー

エタノール耐性付与コーティング層のポリマー部分a)は、ポリマーa1)およびa2)の混合物から構成され、ここでa1)は水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマーである。

【0062】

水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマーという用語は、必ずしも1つのポリマーまたはコポリマーa1)を意味するというわけではない。水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマーという用語は、1以上のポリマーまたはコポリマーa1)を意味する。

【0063】

水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマーという用語は、1～14の全pH範囲にわたって水不溶性であり、水中で膨張可能なだけであるポリマーまたはコポリマーを包含することを意味する。

20

【0064】

ビニルポリマーは、(メタ)アクリルモノマーなどのビニル基を有するモノマーの重合から得られる。

【0065】

水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーa1)は、ポリマー部分a)の乾燥質量に基づいて、60～99質量%、75～98質量%、80～95質量%または85～95質量%の量でポリマー部分a)中に存在する。

30

【0066】

本質的に中性とは、ポリマーがイオン基を含むとしてもごく少量しか含まないことを意味する。少量のイオン基が存在するとしても、そのようなポリマーの物理化学的挙動は、イオン基のないポリマーの物理化学とほぼ同じである。本質的に中性とは、特にポリマーが、5質量%未満、4質量%未満、3質量%未満、2質量%未満または1質量%未満の、アニオン性またはカチオン性側基を有するモノマー残基を含むということの意味する。好ましくは、水不溶性の中性ビニルポリマーまたはコポリマーは、カチオン性基を含まない。最も好ましくは、水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマーは、任意のイオン基を全く含まず、したがって中性水不溶性ビニルポリマー(100%中性)である。

40

【0067】

5または10質量%の、カチオン性四級アンモニウム基を含むモノマー残基、例えばEUDRAGIT(登録商標)RSまたはEUDRAGIT(登録商標)RLから構成される水不溶性(メタ)アクリルポリマーは、本発明の目的に適さない。なぜなら、結果として得られる医薬組成物が40%エタノールの影響に対して十分に耐性でないからである。したがって、少なくとも1質量%、少なくとも2%、少なくとも3%少なくとも4%または少なくとも5質量%の、カチオン性四級アンモニウム基を有するモノマー残基を含む水不溶性(メタ)アクリルポリマーは、本発明の範囲から排除される可能性がある。

【0068】

一般的に、1つまたは1種の水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマ

50

ーだけが医薬組成物中に存在する。しかし、適切ならば、2以上の水不溶性ポリマーもしくはコポリマーまたは2種以上のそのようなポリマーもしくはコポリマーと一緒にまたは混合物で存在することも可能である。

【0069】

ポリ酢酸ビニルタイプの水不溶性ポリマー

好適な水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマー a 1) は、ポリ酢酸ビニルポリマーまたはそれから誘導されるコポリマータイプのものであり得る。

【0070】

水不溶性ポリ酢酸ビニルタイプのポリマーまたはコポリマーの例は、ポリ酢酸ビニル (P V A c、K o l l i c o a t)、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 (登録商標) V A 6 4) である。

10

【0071】

水不溶性 (メタ) アクリルコポリマー

好適な水不溶性で本質的に中性のビニルポリマーまたはコポリマー a 1) は、最も好適には (メタ) アクリルコポリマータイプのものであり得る。

【0072】

中性の (メタ) アクリレートコポリマー (E U D R A G I T (登録商標) N E タイプ)

中性または本質的に中性のメタクリレートコポリマーは、少なくとも95質量%以上の程度、特に少なくとも98質量%の程度、好ましくは少なくとも99質量%の程度、さらに好ましくは100質量%の程度の、中性基、特にC₁~C₄アルキル基を有する (メタ) アクリレートモノマーから構成される。

20

【0073】

中性基を有する好適な (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。メチルメタクリレート、エチルアクリレートおよびメチルアクリレートが好ましい。

【0074】

アクリル酸および/またはメタクリル酸などのアニオン性基を有するメタクリレートモノマーが、5質量%未満、好ましくは2質量%以下、より好ましくは1または0.05~1質量%以下の少量で存在してもよい。

30

【0075】

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および0~5質量%未満、好ましくは0~2または0.05~1質量%のアクリル酸またはメタクリル酸から構成される中性または実質的に中性の (メタ) アクリレートコポリマー (E U D R A G I T (登録商標) N E タイプ) である。

【0076】

E U D R A G I T (登録商標) N E および E U D R A G I T (登録商標) N M は、30質量%のエチルアクリレートおよび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コポリマーである。

【0077】

好適な水不溶性ポリマーは、95~100質量%のアクリル酸またはメタクリル酸のC₁~C₄アルキルエステルおよび5質量%未満のアクリル酸またはメタクリル酸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。

40

【0078】

a 2) アミノ (メタ) アクリレートコポリマー

エタノール耐性付与コーティング層のポリマー部分 a) は、ポリマー a 1) および a 2) の混合物から構成され、ここで、a 2) は、pH 4.0までで緩衝水性媒体中に可溶性であり、少なくともpH 5.0超で不溶性であるアミノ (メタ) アクリレートコポリマーである。

【0079】

50

アミノ(メタ)アクリレートコポリマーまたはコポリマーという用語は、必ずしも1つのアミノ(メタ)アクリレートコポリマー a 2)を意味するとは限らない。アミノ(メタ)アクリレートコポリマーという用語は、1以上のアミノ(メタ)アクリレートコポリマー a 2)を意味する。

【0080】

アミノ(メタ)アクリレートコポリマー a 2)は、ポリマー部分 a)の乾燥質量に基づいて、1~40質量%、2~25質量%、5~20質量%または5~15質量%の量で存在する。

【0081】

EUDRAGIT(登録商標)E型

アミノ(メタ)アクリレートコポリマー a 2)は、アルキル基中に第3アミノ基を有するアルキルアクリレートおよび/またはアルキルメタクリレートから部分的または完全に構成され得る。好適な(メタ)アクリレートコポリマーは、例えばEP0058765B1から公知である。

【0082】

アミノ(メタ)アクリレートコポリマーは、例えば30~80質量%のフリーラジカル重合した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、および70~20質量%のアルキル基中に第3アミノ基を有する(メタ)アクリレートモノマーから構成され得る。

【0083】

機能的第3アミノ基を有する好適なモノマーは、US4705695、第3列、第64行~第4列、第13行で詳述されている。ジメチルアミノエチルアクリレート、2-ジメチルアミノプロピルアクリレート、ジメチルアミノプロピルメタクリレート、ジメチルアミノベンジルアクリレート、ジメチルアミノベンジルメタクリレート、(3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル)プロピルアクリレート、ジメチルアミノ-2,2-ジメチル)プロピルメタクリレート、(3-ジエチルアミノ-2,2-ジメチル)プロピルアクリレート、ジエチルアミノ-2,2-ジメチル)プロピルメタクリレートおよびジエチルアミノエチルメタクリレートについて特に言及される。ジメチルアミノエチルメタクリレートが特に好ましい。

【0084】

第3アミノ基を有するモノマーのコポリマー中の含有量は、有利には20~70質量%、好ましくは40~60質量%であり得る。アクリル酸またはメタクリル酸のC₁~C₄アルキルエステルの割合は、70~30質量%である。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について言及される。

【0085】

好適なアミノ(メタ)アクリレートコポリマーを、例えば20~30質量%のメチルメタクリレート、20~30質量%のブチルメタクリレートおよび60~40質量%のジメチルアミノエチルメタクリレートから重合することができる。

【0086】

特に好適な市販のアミノ(メタ)アクリレートコポリマーは、例えば、25質量%のメチルメタクリレート、25質量%のブチルメタクリレートおよび50質量%のジメチルアミノエチルメタクリレート(EUDRAGIT(登録商標)E100もしくはEUDRAGIT(登録商標)EPO(粉末形態))から形成される。EUDRAGIT(登録商標)E100およびEUDRAGIT(登録商標)EPOは、約pH5.0未満で水溶性であり、したがって胃液可溶性でもある。

【0087】

賦形剤部分 b)

エタノール耐性付与コーティング層は、
賦形剤：

10

20

30

40

50

b 1) 6 0 ~ 2 5 0 質量%の (1 以上の) 無孔性不活性滑剤、
 b 2) 0 . 1 ~ 2 5 質量%の (1 以上の) 乳化剤、および b 2) に加えてまたは b 2) の
 代わりに、
 b 3) 0 . 1 ~ 3 0 質量%の (1 以上の) 可塑剤、および場合によって
 b 4) 1 ~ 3 5 質量%のセルロース系化合物
 (賦形剤部分 b) の賦形剤は、それぞれポリマー部分 a) の乾燥質量に基づいて計算され
 る)

からなる賦形剤部分 b) をさらに含む。

【 0 0 8 8 】

成分 b 4) が存在しない場合：

賦形剤部分 b) は、賦形剤 b 1)、b 2) および b 3) から構成され得る。

賦形剤部分 b) は、賦形剤 b 1) および b 2) から構成される場合もある。

賦形剤部分 b) は、賦形剤 b 1) および b 3) から構成される場合もある。

【 0 0 8 9 】

成分 b 4) が存在する場合：

賦形剤部分 b) は、賦形剤 b 1)、b 2)、b 3) および b 4) から構成され得る。

賦形剤部分 b) は、賦形剤 b 1)、b 2) および b 4) から構成される場合もある。

賦形剤部分 b) は、賦形剤 b 1)、b 3) および b 4) から構成される場合もある。

【 0 0 9 0 】

いずれの場合も、記載した賦形剤を合計すると 1 0 0 % になる。

【 0 0 9 1 】

不活性無孔滑剤 b 1)

エタノール耐性付与コーティング層の賦形剤部分 b) は、ポリマー部分 a) の乾燥質量
 に基づいて計算して、6 0 ~ 2 5 0 質量%、9 0 ~ 2 4 0 質量%、1 1 0 ~ 2 3 0 質量%
 または 1 4 0 ~ 2 2 0 質量%の無孔性不活性滑剤を含む。

【 0 0 9 2 】

滑剤 (グリダントと呼ばれる場合もある) は、コーティング処理中のポリマーでコーテ
 ィングされたコアの凝集の防止に役に立つ薬学的に許容される物質である。

【 0 0 9 3 】

シリカ粉末などの多孔性滑剤は、本発明の目的に好適でない。多孔質構造は、おそらく
 、水性アルコール (エタノール) 含有媒体によるコーティングの透過の増大を促進する毛
 細管効果を引き起こす可能性がある。

【 0 0 9 4 】

不活性とは、滑剤が、通常は他の物質と化学的に相互作用せず、水および / またはエタ
 ノール中に溶けないまたはごくわずかしが溶けないことを意味する。

【 0 0 9 5 】

溶けないまたはごくわずかしが溶けないとは、1 質量部の溶質あたり 1 0 質量部を越え
 る溶媒が必要であることを意味する。さらに、不活性無孔性滑剤は、コーティングのポリ
 マー混合物のガラス転移温度に本質的に影響しない。

【 0 0 9 6 】

エタノール含有水性媒体に対する耐性をもたらすために十分な量で適用することができ
 ない、グリセロールモノステアレート (G M S) などの滑剤は、本発明の意味においては
 それ自体好適でない。このように、グリセロールモノステアレート (G M S) は本発明の
 意味において不活性物質でなく、したがって除外される。

【 0 0 9 7 】

無孔性不活性滑剤は、層状シリカ成分、顔料またはステアレート化合物であり得る。

【 0 0 9 8 】

不活性滑剤は、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸マグネシウムであり得る。
 不活性滑剤は、T i O₂であり得る。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

最も好ましいのは、不活性無孔滑剤タルクである。

【0100】

乳化剤 b 2)

エタノール耐性付与コーティング層の賦形剤部分 b) は、ポリマー部分 a) の乾燥質量に基づいて計算して、0.1 ~ 25 質量%、0.8 ~ 20 質量%、1 ~ 15 質量%または5 ~ 12 質量%の乳化剤、好ましくは非イオン性乳化剤を含み得る。

【0101】

発明者らは、コーティングにおける1以上の乳化剤の添加が、医薬組成物の耐性を間接的に改善するようであることを見いだした。スプレー懸濁液中に洗剤が存在することにより、フィルム形成法がより完全になると思われる。フィルムが完全であるほど、コーティング中に乳化剤が無い状態で形成されたフィルムよりも、エタノールの影響に対して耐性であるようである。コーティング中にある量の乳化剤が存在しない状態で形成されたフィルムは、乳化剤の存在下で形成されたフィルムより若干多孔性であると思われる。従って、フィルム形成法における乳化剤の作用は、完全には理解されていないが、コーティングペレットに適用される硬化法の効果と似ているが同じではない可能性がある。さらに驚くべきことに、媒体中にエタノールが存在する場合も存在しない場合も、放出プロフィール自体のマイナスの影響または変化はないようである。

【0102】

好ましくは、乳化剤はソルビタンエステルまたはソルビタンエーテルのポリオキシエチレン誘導体である。

【0103】

最も好ましくは、洗剤はポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(ポリエチレングリコールソルビタンモノオレエート、CAS登録番号9005-65-6、例えばTween(登録商標)80)である。

【0104】

可塑剤 b 3)

エタノール耐性付与コーティング層の賦形剤部分 b) は、ポリマー部分 a) の乾燥質量に基づいて計算して、0.1 ~ 30 質量%、1 ~ 25 質量%、2 ~ 22 質量%または5 ~ 15 質量%の(1以上)可塑剤を含み得る。

【0105】

可塑剤は、乳化剤成分 b 3) と部分的または完全に置き換わることができる。技術的効果は、乳化剤が関与する効果と類似している可能性がある。可塑剤は、種類(親油性または親水性)および添加量によって、エタノール耐性付与コーティング層の機能性に影響を及ぼす可能性がある。可塑剤は、添加された量に応じて、ポリマー混合物のポリマーとの物理的相互作用によって、ガラス転移温度を低下させ、フィルム形成を促進する。好適な物質は、通常100 ~ 20000の分子量を有し、分子中に1以上の親水性基、例えばヒドロキシル、エステルまたはアミノ基を含む。

【0106】

好適な可塑剤の例は、クエン酸アルキル、グリセロールエステル、フタル酸アルキル、セバシン酸アルキル、スクロースエステル類、ソルビタンエステル、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200 ~ 12000である。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)、セバシン酸ジエチルおよびセバシン酸ジブチル(DBS)である。クエン酸エステル、フタル酸エステル、セバシン酸エステルまたはヒマシ油などの、室温で通常液体であるエステルについてさらに言及される。クエン酸とセバシン酸のエステルを好ましくは使用する。

【0107】

処方に対する可塑剤の添加は、公知の方法で、直接、水溶液中で、または混合物の熱前処置の後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。

【0108】

セルロース系化合物 b 4)

場合によって、セルロース系化合物であるさらなる化合物 b 4) が賦形剤部分 b) 中に存在してもよい。セルロース系化合物 b) は、好ましくは、コアが腸溶コーティング医薬製剤である場合に存在する。この場合、胃耐性 pH 1 . 2 相におけるエタノール耐性は、成分 b 1) と b 2) 、 b 1) と b 3) または b 1) 、 b 2) および b 3) を単独で使用することにより非常によく確立できることが多い。しかし、pH 6 . 8 の活性成分放出相においては、過度の遅延が起こることが多い。この問題は、多くの場合、pH 6 . 8 で活性成分放出相における遅延を著しく軽減するセルロース系化合物 b 4) を添加することによって解決することができる。好ましいセルロース系化合物は、中性のセルロース系化合物、最も望ましくは水溶性セルロース誘導体である。セルロース系化合物は、エタノール耐性付与コーティング層を、エタノールの侵入から保護すると考えられる。エタノールの存在下で、ある種の膨潤が起こる可能性があり、これによってコーティング層中の孔は密閉される。

10

【 0 1 0 9 】

エタノール耐性付与コーティング層の賦形剤部分 b) は、ポリマー部分 a) (化合物 a 1) および a 2)) の乾燥質量に基づいて計算して、1 ~ 3 5 質量%、2 ~ 3 0 質量%、5 ~ 2 8 質量% または好ましくは 1 5 ~ 2 5 質量% のセルロース系化合物 b) 、好ましくは中性のセルロース系化合物、最も好ましくは水溶性セルロース系化合物を含み得る。中性のセルロース系化合物は、セルロースの中性誘導体であり得、好ましくは、セルロースのメチルエーテル、エチルエーテルまたはプロピルエーテルであり得る。最も好ましくは、

20

中性のセルロース系化合物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 、ヒドロキシエチルセルロース (H E C) 、カルボキシメチルセルロースナトリウム (N a - C M C) またはメチルセルロースである。

【 0 1 1 0 】

さらなる医薬賦形剤

エタノール耐性付与コーティング層が 1 0 0 質量% 未満 (7 0 質量%、8 0 質量%、9 0 質量%、9 5 質量% または 9 9 質量% であり得る) のポリマー部分 a) および賦形剤部分 b) を有する、成る、または含む場合、最高 3 0 質量%、最高 2 0 質量%、最高 1 0 質量%、最高 5 質量% または最高 1 質量% (3 0 質量%、2 0 質量%、1 0 質量%、5 質量% または 1 質量% であり得る) のさらなる医薬賦形剤 (ポリマー部分 a) のポリマーと異なり、賦形剤部 b) の賦形剤と異なる) をさらに含み得る。したがって、本発明の意味においてさらなる医薬賦形剤という用語は、水不溶性で本質的に中性のビニルポリマー、アミノ (メタ) アクリレートコポリマーもしくはビニルコポリマー、無孔不活性滑剤、セルロース系化合物、乳化剤または可塑剤を除外する。エタノール耐性付与コーティング層およびさらなる賦形剤を合計すると 1 0 0 % になる。さらなる賦形剤は、本質的にポリマー部分 a) と賦形剤部 b) との混合物に起因するエタノール耐性付与効果に寄与しない、または影響を及ぼさない、もしくは相互作用しない。そのようなさらなる賦形剤は、例えば顔料であり得る。最も好ましくは、エタノール耐性付与コーティング層中にさらなる医薬賦形剤は存在しない。

30

【 0 1 1 1 】

薬学で慣習的なさらなる医薬賦形剤は、常用の添加剤と呼ばれる場合もあり、好ましくは顆粒または粉末の製造中に本発明の処方に添加される。もちろん、用いられるすべての賦形剤または常用の添加剤は、毒物学的に許容され、特に患者に対するリスクがなく医薬において使用可能でなければならない。

40

【 0 1 1 2 】

前述の状況で用いられる量および医薬コーティングのための薬学におけるさらなる医薬賦形剤の使用は、当業者には周知である。薬学で常用の可能なさらなる医薬賦形剤の例は、例えば、抗酸化剤、孔形成剤、光沢剤、着香物質または調味料であり得る。それらは、処理助剤として用いることができ、信頼性が高く、再現可能な製造法および良好な長期貯蔵安定性を確実にすることを目的とする、または医薬形態においてさらなる有利な特性を

50

獲得する。さらなる医薬賦形剤をエタノール耐性付与コーティング層製造物に添加した後、噴霧処理によってコーティングを塗布することができる。

【0113】

多粒子医薬形態

本発明の制御放出性医薬組成物は、多粒子性薬理形態中例えば圧縮錠、カプセル、サシエ、発泡錠または再構成可能な粉末の形態中に含まれるペレットの形態を有し得る。

【0114】

トップコートおよびサブコート

本発明の制御放出性医薬組成物は、サブコートおよび/またはトップコートでさらにコーティングされていてもよい。

【0115】

サブコートは、コアと医薬活性物質の放出を制御するコーティング層（制御層）との間に位置していてもよい。サブコートは、コアの物質を、互いに不適合であり得る制御層の物質から分離する機能を有し得る。サブコートは、放出特性またはエタノールに対する耐性に対して本質的に影響を及ぼさない。サブコートは、好ましくは本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）などの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。

【0116】

トップコートが存在してもよく、好ましくは本質的に水溶性である。トップコートは、医薬形態を着色するか、または貯蔵中に水分などの環境の影響から保護する機能を有し得る。トップコートは、バインダー、たとえば多糖もしくはHPMCなどの水溶性ポリマーまたはサッカロースなどの糖化合物から構成され得る。トップコートは、顔料または滑剤などの医薬賦形剤を少量でさらに含むことができる。トップコートは、本質的に放出特性またはエタノールに対する耐性に対して影響を及ぼさない。

【0117】

サブコートおよびトップコートという表現は、当業者には周知である。

【0118】

トップコート中の顔料

すでに記載したように、顔料を無孔性不活性滑剤としての機能でコーティング層において使用して、エタノールの影響に対する耐性を促進することができる。本発明に関与しない賦形剤として顔料をさらに添加する場合は、コーティング層上のトップコートに添加して若干着色することができる。コーティング層において無孔性不活性滑剤として、または本発明に関与しない賦形剤としての機能で使用される顔料は、もちろん通常、非毒性であり、製薬目的に適している。これに関して、例えば、以下を参照：Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe fuer Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaue 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittel Farbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980。

【0119】

顔料の例は、二酸化チタン、オレンジエロー、コチニールレッドレーキ、アルミナ系着色顔料またはアゾ染料、スルホン酸染料、オレンジエローS (E110、C.I. 15985、FD&C Yellow 6)、インディゴカルミン (E132、C.I. 73015、FD&C Blue 2)、タートラジン (E 102、C.I. 19140、FD&C Yellow 5)、ポンソー4R (E 125、C.I. 16255、FD&C Cochineal Red A)、キノリンイエロー (E 104、C.I. 47005、FD&C Yellow 10)、エリトロシン (E127、C.I. 45430、FD&C Red 3)、アゾルピン (E 122、C.I. 14720、FD&C Carmoisine)、アマランス (E 123、C.I. 1

10

20

30

40

50

6185、FD&C Red 2)、アシッドブリリアントグリーン(E 142、C.I. 44090、FD&C Green S)である。

【0120】

顔料について表示されるE番号は、EUNanピングに関するものである。これに関してはまた、"Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe fuer Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschaue 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980も参照。FD&C番号は、: 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 (CFR 21 Part 82)に記載されている、米国食品医薬品局(FDA)による食品、医薬および化粧品における認可に関する。

10

【0121】

本発明の医薬形態の製造法

20

本発明の制御放出性医薬組成物は、直接圧縮、乾燥、湿潤または焼結顆粒の圧縮とその後の丸みづけ、湿式および溶融押出、湿式もしくは乾式造粒または直接ペレット化または活性成分を含まないビーズもしくは中性コア(ノンパレイユ)または活性成分を含有する粒子上に粉末を結合させる(粉末積層)ことにより、そしてスプレー法でポリマーコーティングを塗布することによるまたは流動床造粒によるなど、薬学的に慣習的な方法によってそれ自体は公知の方法で製造することができる。

【0122】

賦形剤/常用の添加剤

コアは、医薬活性成分の他に、賦形剤または常用の添加剤をそれぞれ当業者に公知の方法でさらに含んでもよい。さらなる賦形剤は、本発明に関して重要でない。

30

【0123】

コーティング層は、必須成分としてのポリマー混合物、無孔不活性滑剤、中性のセルロース系化合物および乳化剤の他に、賦形剤または常用の添加剤をそれぞれ当業者に公知の方法でさらに含んでもよい。しかし、賦形剤がコーティング層中に含まれる場合、これらは必須成分(ポリマー混合物のポリマー、無孔不活性滑剤、中性のセルロース系化合物および乳化剤)と必ず異なる。必須成分(ポリマー混合物のポリマー、無孔不活性滑剤、中性のセルロース系化合物および乳化剤)とは対照的に、さらなる賦形剤は、本発明に関して重要でない。さらなる賦形剤は、有益な本発明の効果に寄与しない。好ましくは、コーティング層中のさらなる賦形剤の量は、全コーティング層の乾燥質量に基づいて計算して、5質量%未満、さらに好ましくは2質量%未満である。コーティング層中にそれ以上賦形剤が存在しないのが最も好ましい。

40

【0124】

コアに対するエタノール耐性付与コーティング層の量

本発明の制御放出性医薬組成物は、コアの質量に基づいて計算して、ポリマー部分a)が少なくとも3.0質量%、少なくとも3.2質量%、少なくとも3.5質量%の量で存在することにより特徴付けられる。

【0125】

本発明の制御放出性医薬組成物は、コアが、100~5000 μ mの範囲の平均直径を有するコーティングペレットまたは非コーティングペレットであることにより特徴付けられる。コアも同様に、少なくとも1方向で1~50mmまたは10~25mmのサイズを

50

有するコーティング錠または非コーティング錠である。錠剤は、例えば、ボール、球体、ディスクまたはトーピードの形態を有し得る。

【0126】

小さいコアは、大きなコアと比較して大きい表面を有する。したがって、小さいコア上にスプレーされるエタノール耐性付与コーティング層の量（質量％）は、同じまたは類似の効果が付与するために大きなコアに必要な量よりも一般に多い。コーティング厚さを μm で規定および測定することは困難であるので、本発明者らは異なる平均直径を有する3種のコアを分類して、エタノール耐性付与コーティング層の量の好適な範囲を質量％で規定する。

【0127】

本発明の制御放出性医薬組成物は、コアが $100 \sim 700 \mu\text{m}$ の範囲の平均直径を有し（小さいコア）、エタノール耐性付与コーティング層中のポリマー部分a)のポリマー乾燥物質の量がコアの質量に基づいて計算して、 $15 \sim 200$ 質量％、 $25 \sim 300$ 質量％または $50 \sim 500$ 質量％であることにより特徴付けられる。

【0128】

本発明の制御放出性医薬組成物は、コアが $700 \sim 1400 \mu\text{m}$ の範囲の平均直径を有し（中間サイズのコア）、コアの質量に基づいて計算して、エタノール耐性付与コーティング層中のポリマー部分a)のポリマー乾燥物質の量が $10 \sim 150$ 質量％、 $15 \sim 200$ 質量％または $25 \sim 300$ 質量％であることにより特徴付けられる。

【0129】

本発明の制御放出性医薬組成物は、コアが $1400 \sim 5000 \mu\text{m}$ の範囲の平均直径を有し（大きなコア）、コアの質量に基づいて計算して、エタノール耐性付与コーティング層中のポリマー部分a)のポリマー乾燥物質の量が $5 \sim 100$ 質量％、 $10 \sim 120$ 質量％または $20 \sim 150$ 質量％であることにより特徴付けられる。

【0130】

使用

本発明のpH依存性制御放出性医薬組成物を用いて、エタノール含有飲物を同時にまたは続いて経口摂取した後（誤用）に、含まれる医薬活性成分の放出が増大する危険性を軽減することができる。

【0131】

実施例

医薬活性成分

メサラジンは、コーティングペレット（コーティング錠）であるコアの医薬活性成分として使用され、したがってEUDRAGIT（登録商標）L100-55/L30D-55分散液（可塑剤としてのクエン酸トリエチル（TEC）とともに用いられる50質量％のエチルアクリレートおよび50質量％のメタクリル酸のフリーラジカル重合単位から構成されるコポリマー）の腸溶コーティングを備えている。

【0132】

溶解研究

コーティングペレットは、USP 32-NF27, General Chapter <711> Dissolutionに準拠し、最初の2時間は模擬胃液pH1.2中で、および/または緩衝媒体pH6.8中で試験する。

【0133】

溶解パラメータ：

メサラジン

装置：USP II型（パドル）

RPM：100/分

温度： 37.5 ± 0.5

溶解体積：900ml

10

20

30

40

50

検出様式：オンラインUV-VIS

【0134】

溶解媒体 1：

模擬胃液 pH 1.2 (ヨーロッパ薬局方 = EP)

溶解媒体 2：

模擬胃液 pH 1.2 (ヨーロッパ薬局方 = EP) 40% (v/v) エタノールを含む。

溶解媒体 3：

リン酸緩衝塩溶液 pH 6.8 (ヨーロッパ薬局方 = EP)

溶解媒体 4：

リン酸緩衝塩溶液 pH 6.8 (ヨーロッパ薬局方 = EP) 40% (v/v) エタノールを含む。 10

【0135】

ポリマー部分 a)：

水不溶性で本質的に中性のビニルコポリマー a 1)：

EUDRAGIT (登録商標) NE を、水不溶性で本質的に中性のビニルコポリマー (ポリマー部分 a)) として使用する。EUDRAGIT (登録商標) NE は、30 質量%のエチルアクリレートおよび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。

【0136】

アミノ(メタ)アクリレートコポリマー a 2)：

EUDRAGIT (登録商標) E PO は、25 質量%のメチルメタクリレート、25 質量%のブチルメタクリレートおよび50 質量%のジメチルアミノエ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コポリマーである。 20

【0137】

賦形剤部分 b)

無孔性不活性滑剤 b 1)：

Talc Pharma：レーザー回折により測定して19.3 μm (沈殿によって測定して10 μm) の平均粒径を有するタルク

乳化剤 b 2)：ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム

可塑剤 b 3)：ステアリン酸 30

セルロース系化合物 b 4)：ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)

【0138】

メサラジン

70 質量%のメサラジンおよび30 質量%の充填賦形剤 (長さ17 mm、高さ6.5 mm および重さ720 mg) を含むメサラジン錠を、完全穿孔ドラムコーター中でコーティングする。

【0139】

腸溶コーティング懸濁液製剤：

高剪断力を加えながら、タルクおよび可塑剤 (TEC) を分散させる。タルクおよび可塑剤 (TEC) 懸濁液を穏やかに攪拌しながら EUDRAGIT (登録商標) L30D-55 分散液中に注ぐ。コーティング処理全体を通して攪拌を続ける。 40

【0140】

エタノール耐性付与コーティング層でのコア (メサラジン錠) のコーティング

タルク、ポリソルベート80およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を、高剪断力を加えながら水中に溶解または分散させる。ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウムおよび EUDRAGIT (登録商標) E PO を水中にこの順序で溶解させる。15 質量% EUDRAGIT (登録商標) E PO コロイド溶液がこの処理から得られる。その後、EUDRAGIT (登録商標) NE30D 分散液 (30 質量%のポリマー含有量) および EUDRAGIT (登録商標) E PO コロイド溶液を穏やかに攪拌しながら好適な容器中で混合する。タルク、ポリソルベート80およびヒドロキシプロピルメチル 50

セルロース（HPMC）懸濁液をおだやかに攪拌しながらEUDRAGIT（登録商標）分散液中に注ぐ。コーティング処理全体を通して攪拌を続ける。

【0141】

コーティング処理：

腸溶コーティングメサラミン錠（コア）を、適切な条件下、すなわちコア1kgあたり約3～15g/分コーティング懸濁液のスプレー速度および約30～35の床温度で流動床装置中、様々なコーティング懸濁液でコーティングする。噴霧圧力は1.2mmのノズル直径で0.8～1.2パールであった。コーティング後、錠剤を循環空気キャビン中40で24時間処理する。

【0142】

実施例の考察

実施例C1～C3、1および2を実施して、エタノール耐性付与コーティング層の腸溶コーティング医薬組成物に対する機能を示した。実施例Bは、メサラジンを含むが、エタノール耐性付与コーティング層を含まない腸溶性医薬組成物である主薬（B）を表す。比較例C1、C2およびC3は、ポリマー部分a）に必要な最少量（質量%）以外のエタノール耐性付与コーティング層の全ての特性を示す。実施例1および2は、エタノール耐性を示す本発明の実施例である。

【0143】

結果を以下の表に示す。基準1は、pH1.2で120分であり、腸溶コーティング医薬組成物の胃耐性がエタノールを含む媒体中で依然として機能することを確実にする。基準1が陽性（耐性）であることが判明したら、10～80%放出点（基準2）でのエタノール耐性の試験を実施する。前述の「エタノールの影響に対する耐性」の章も参照されたい。TEC = クエン酸トリエチル；HPMC = ヒドロキシプロピルメチルセルロース；n/a = 適用不可。

【0144】

10

20

【表 2】

実施例 (メサラジン錠)	B		C1		C2	
腸溶サブコーティング						
EUDRAGIT L 30 D-55 [質量%/コア]	2,9		2,9		2,9	
タルク [質量%/ポリマー]	50		50		50	
TEC [質量%/ポリマー]	10		10		10	
合計質量増加 [質量%/コア]	4,7		4,7		4,7	
エタノール耐性付与コーティング層						
ポリマー部分a) [質量%/コア]			1,0		1,9	
a1) EUDRAGIT NE [質量%/ポリマー部分a)]			90		90	
a2) EUDRAGIT E PO [質量%/ポリマー部分a)]			10		10	
賦形剤部分b)						
b1) タルク [質量%/ポリマー部分a)]			200		200	
b4) HPMC [質量%/ポリマー部分a)]			20		20	
b2) ポリソルベート80 [質量%/ポリマー部分a)]			10		10	
b2) ラウリル硫酸ナトリウム [質量%/ポリマー部分a)]			1		1	
b3) ステアリン酸 [質量%/ポリマー部分a)]			1,5		1,5	
合計質量増加 [質量%/コア]			3,2		6,5	
40%EtOH[v/v] の非存在下/存在下での 活性成分放出						
15 分 (pH 1,2)	0,0	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0
30 分 (pH 1,2)	0,0	31,2	0,0	12,6	0,0	0,0
45 分 (pH 1,2)	0,0	79,6	0,0	45,8	0,0	5,4
60 分 (pH 1,2)	0,0	95,7	0,0	83,8	0,0	26,5
90 分 (pH 1,2)	0,0	99,3	0,0	99,1	0,0	88,5
120 分 (pH 1,2)	3,0	99,5	2,7	99,3	1,0	97,1
140 分 (pH 6,8)	69,4	100,0	27,2	100,0	12,2	99,7
150 分 (pH 6,8)	90,9	100,0	43,5	100,0	21,4	100,0
165 分 (pH 6,8)	98,2	100,0	72,0	100,0	37,6	100,0
180 分 (pH 6,8)	99,7	100,0	91,6	100,0	61,7	100,0
210 分 (pH 6,8)	99,7	100,0	98,8	100,0	96,2	100,0
240 分 (pH 6,8)	99,6	100,0	99,9	100,0	99,7	100,0
算術平均	n/a		n/a		n/a	
計算に使用したn						
エタノール耐性						
基準 1	なし		なし		なし	
基準 2	n/a		n/a		n/a	

10

20

30

40

【 0 1 4 5 】

【表 3】

実施例 (メサラジン錠)	C3		1		2	
腸溶サブコーティング						
EUDRAGIT L 30 D-55 [質量%/コア]	2,9		2,9		2,9	
タルク [質量%/ポリマー]	50		50		50	
TEC [質量%/ポリマー]	10		10		10	
合計質量増加 [質量%/コア]	4,7		4,7		4,7	
エタノール耐性付与コーティング層						
ポリマー部分a) [質量%/コア]	2,9		3,9		4,9	
a1) EUDRAGIT NE [質量%/ポリマー部分a)]	90		90		90	
a2) EUDRAGIT E PO [質量%/ポリマー部分a)]	10		10		10	
賦形剤部分b)						
b1) タルク [質量%/ポリマー部分a)]	200		200		200	
b4) HPMC [質量%/ポリマー部分a)]	20		20		20	
b2) ポリソルベート80 [質量%/ポリマー部分a)]	10		10		10	
b2) ラウリル硫酸ナトリウム [質量%/ポリマー部分a)]	1		1		1	
b3) ステアリン酸 [質量%/ポリマー部分a)]	1,5		1,5		1,5	
合計質量増加 [質量%/コア]	9,7		13		16,2	
40%EtOH[v/v] の非存在下/存在下での 活性成分放出						
15 分 (pH 1,2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,2
30 分 (pH 1,2)	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,4
45 分 (pH 1,2)	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,4
60 分 (pH 1,2)	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,5
90 分 (pH 1,2)	0,0	9,1	0,0	3,4	-0,2	0,0
120 分 (pH 1,2)	1,0	33,5	0,4	8,7	0,0	5,4
140 分 (pH 6,8)	9,4	55,6	6,4	25,6	4,3	15,2
150 分 (pH 6,8)	16,5	70,5	11,9	34,5	8,6	25,8
165 分 (pH 6,8)	34,8	83,9	23,9	46,3	18,3	35,2
180 分 (pH 6,8)	55,3	88,3	35,3	56,3	28,8	41,4
210 分 (pH 6,8)	81,0	90,9	58,2	74,0	41,9	52,5
240 分 (pH 6,8)	87,1	92,3	71,8	85,5	53,1	59,8
算術平均	n/a		19,1		11,7	
計算に使用したn			5		4	
エタノール耐性						
基準 1	なし		あり		あり	
基準 2	n/a		あり		あり	

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 K	31/606 (2006.01)	A 6 1 K 31/606
A 6 1 K	31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/554
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138
A 6 1 K	31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	7/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/12
A 6 1 P	9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06

(74)代理人 100156812

弁理士 篠 良一

(72)発明者 ハンス ベーア

ドイツ連邦共和国 ブロンバッハタール バルスバッハ 7

(72)発明者 トーマス フュアスト

ドイツ連邦共和国 フランクフルト ポスコープシュトラッセ 19 ベー

(72)発明者 トーマス ルップ

ドイツ連邦共和国 ツヴィンゲンベルク ブライヒシュトラッセ 59アー

(72)発明者 ゲアハート レナー

ドイツ連邦共和国 シュトックシュタット アム ライン ベルリーナー シュトラッセ 29

(72)発明者 ミヒヤエル ゴットシャルク

ドイツ連邦共和国 オーバー-ラムシュタット ヴァイマーラー シュトラッセ 28

審査官 光本 美奈子

(56)参考文献 国際公開第2009/023672(WO, A1)

国際公開第2008/049657(WO, A1)

特開平04-145016(JP, A)

特表2006-501261(JP, A)

特表2005-520783(JP, A)

特表2007-509891(JP, A)

特表2008-528534(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9/00~9/72

A 6 1 K 47/00~47/48