

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-500853

(P2015-500853A)

(43) 公表日 平成27年1月8日(2015.1.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-547894 (P2014-547894)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成24年12月17日 (2012.12.17)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成26年6月18日 (2014.6.18)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/075808		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02013/092497		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成25年6月27日 (2013.6.27)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	11195261.0		ラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成23年12月22日 (2011.12.22)	(74) 代理人	100092093
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 辻居 幸一
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 即時放出マルチユニットペレットシステム

(57) 【要約】

本発明は、薬学的有効成分を含有するタブレットの形態のマルチユニットペレットシステム (M U P S) に関し、M U P S がコートされていてもよい経口用即時放出剤形であることを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬学的有効成分を含むタブレットの形態のマルチユニットペレットシステム（MUPS）であって、MUPSがコートされていてもよい経口投与用即時放出医薬剤形であることを特徴とする、MUPS。

【請求項 2】

請求項 1 に記載された医薬剤形であって、
MUPSタブレットが、治療上及び/又は予防上有効な量のダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩を含有することを特徴とする、
医薬剤形。

10

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載のMUPSタブレットであって、
MUPSが未コートであることを特徴とする
MUPSタブレット。

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載されたMUPSタブレットであって、
タブレット重量が100～600mgである
MUPSタブレット。

【請求項 5】

pH依存の溶解特性を有し、 $pH > 5$ で1を超えるドーズナンバーを有する薬学的有効物質又はその薬学的に許容可能な塩を含有する経口投与用医薬組成物の調製方法であって、

20

a) 有効物質を含むペレットを、1以上の賦形剤、1以上の潤滑剤、1以上の崩壊剤からなる群（1以上の滑剤を含んでもよい）から選ばれる添加剤と混合するステップと、
b) ステップ a) で得られた混合物をタブレットに圧縮するステップと、
を有する
調整方法。

【請求項 6】

請求項 5 に記載された方法であって、
有効物質が、ダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩であることを
特徴とする、
調整方法。

30

【請求項 7】

請求項 5 又は 6 に記載された方法であって、
ステップ a) で使用されるペレットが、
i) コア材料を、20 で1g/250mlを超える水溶性を有する1以上の薬学的に許容可能な有機酸から、パンメソッド、板のペレット化又は押し出し/球形化により、コア材料を合成するステップ（バインダー又は他の工業助剤が添加されてもよい）と、
ii) 1以上の水溶性の薬学的に許容可能なポリマーを含有する断熱層を、コア材料に塗布するステップ（可塑剤、分離剤及び/又は顔料が添加されてもよい）と、
iii) 有効物質を、バインダーを含み、分離剤を含んでもよい分散液から塗布し、同時に又は続いて、分散剤を乾燥除去するステップと、
iv) フィルム形成剤及び可塑剤のコーティング（顔料を含有してもよい）を塗布してもよいステップと、
を含むプロセスにより得ることができることを特徴とする
方法。

40

【請求項 8】

請求項 5 乃至 7 のいずれかに記載された方法であって、
ステップ a) で使用されるペレットが、ダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩を含有し、実質的に胃のpHに対して独立しており、経口投与用であり、

50

- A) コア材料、
- B) 断熱層、及び
- C) 有効物質層

から合成され、ここで、更にD) コーティングから合成されてもよく、
 コア材料は、20 で1g / 250ml を超える水溶性を有する1以上の薬学的に許容可能な有機酸がななり、バインダー又は他の工業助剤を含んでもよいことを特徴とする方法。

【請求項9】

請求項5乃至7のいずれかに記載された方法であって、
 混合するステップa)が、

10

a 1) 異なる賦形剤を混合するステップと、ここで滑剤が混合されてもよく、

a 2) ステップa 1)の混合物を、薬学的有効物質を含有するペレットと混合するステップと、

a 3) ステップa 2)の混合物を、1以上の潤滑剤と混合するステップとを含むことを特徴とする方法。

【請求項10】

請求項5乃至9のいずれかに記載された方法であって、
 更に、

c 1) コーティング溶液を調製するステップ、

c 2) タブレットコアをコーター中で予め加熱するステップ、

20

c 3) コーター中でコーティング溶液をタブレットコアの表面上にスプレーするステップ、及び

c 4) コートされたタブレットを乾燥させるステップ

を含むMUPSタブレットのコーティングステップを更に含むことを特徴とする方法。

【請求項11】

請求項5に記載された方法であって、

本発明のステップa)及びb)が、相対湿度0~20%の間で、互いに独立に実施されることを特徴とする方法。

【請求項12】

請求項5乃至11のいずれかに記載された方法であって、

30

ステップa)の賦形剤が、MCC、微細セルロース、スプレー乾燥ラクトースMH、
 -ラクトースMH、 -ラクトースAH、圧縮糖、デンプン、アルファデンプン、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、イソマルトース、ルディプレス、ファーマトース (pharmatose) DCL40、セラクトース (cellulose)、スターラック (starlac) 及びエムデックス (emdex) からなる群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項13】

請求項5乃至12のいずれかに記載された方法であって、

ステップa)の滑剤が、コロイド状二酸化ケイ素、デンプン及びタルクからなる群から選択される

40

ことを特徴とする方法。

【請求項14】

請求項5乃至13のいずれかに記載された方法であって、

ステップa)の潤滑剤が、水素化ステアリン酸カルシウム、植物油、鉱油、ポリエチレングリコール、ステアリン酸及びフマル酸ステアリルナトリウムからなる群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項15】

請求項5乃至14のいずれかに記載された方法により得ることができるMUPSタブレット。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

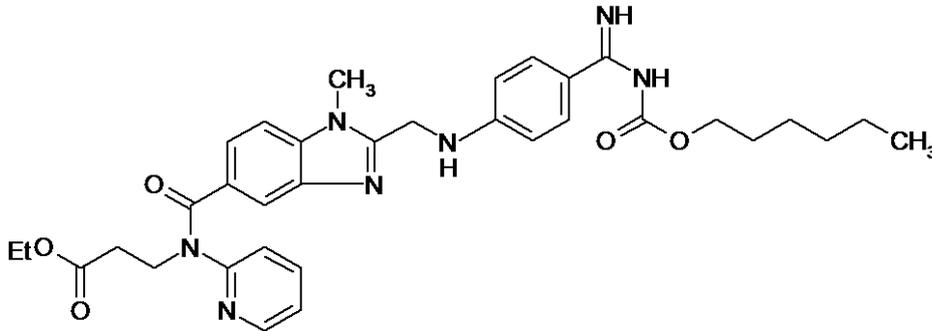
【0001】

1. 技術分野

本発明は、薬学的有効成分、好ましくは式(I)のダビガトランエテキシレートまたはその薬学的に許容可能な塩、好ましくはダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩、最も好ましくはダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩の多型I (polymorph I) を含有する、即時放出性を示す経口マルチユニットペレットシステム、及びその調製方法並びに投与方法に関する。

【化1】

10



(I)

20

【背景技術】

【0002】

2. 背景技術

式(I)の化合物は従来から知られており、WO98/37075で最初に開示されている。これは、例えば手術後の深部静脈血栓症の防止、卒中、特に心房細動患者の卒中防止に使用することができる、強カトロンピン阻害剤である。WO03/074056は、ダビガトラン-エテキシレートのメタンスルホン酸添加塩(すなわち、ダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩)が特に有用であることを開示している。

【0003】

その化合物は、通常、経口投与される。特に、例えばWO03/074056に開示されるように、いわゆるペレット製剤が用いられ得る。WO05/028468によれば、ダビガトランエテキシレートのメタンスルホン酸添加塩には、異なる多形体が存在する。WO2009/118322によれば、多形Iが好ましい多形である。

30

【0004】

MUPS (Multiple unit pellet system) は、経口徐放剤との組み合わせによる、インビボ薬物吸収の個体内及び個体間変動性 (Lehmann K, Peterreit HU, Dreher D 1993, Pharm Ind 55:940-947) の点で、優れていると見られている。これらのペレットは、硬カプセル剤に充填され得るか、適切な賦形剤及びバインダーと共にペレット含有崩壊ペレットに圧縮され得る。公知技術は、フィルムコートによって調節しているのか、有効成分を高分子マトリックスに埋め込むことによって調節しているのかに関わらず、単一ユニットの徐放性を維持することに主な焦点をあてている (Abdul S, Chandewar AV, Jaiswal SB 2010, J Control Release 147:2-16)。徐放性を目的としているにもかかわらず、ペレットのAPIの安定性を改善するために、シールコートされた即時放出ペレットが、第2APIを含有するタブレットマトリックス中に配合されている (Patel HP, Patel JK, Patel RR 2010, Intl J Pharm Sci 2:448-456)。

40

【0005】

しかしながら、ペレットを崩壊ペレットに圧縮する際の主な問題の1つは、放出制御が

50

リマーコーティングのダメージ、及び/又は、タブレット化中に形成され、粘着性のコーティングポリマーに起因するか、若しくは、ペレット高充填下でペレットが溶融することに起因する、非崩壊性ペレット凝集体の生成である (Lopez - Rodriguez F J, Torrado J J, Escamilla C, Cadorniga R, Augsburger LL, Torrado S 1993, Drug Dev Ind Pharm 19:1369 - 1377)。最適な製品を得るために、次の要件が満たされるべきである (Wagner KG, Krumme M, Schmidt PC 1999. 画像分析を用いた単一タブレット中のペレット - 分散性調査「Investigation of the pellet - distribution in single tablets via image analysis.」Eur J Pharm Biopharm 47:79 - 85)。 10

賦形剤マトリックスは、圧縮エネルギーの主成分を吸収し、許容可能な引っ張り強度及び硬度を同時に与える必要がある。

製剤中におけるペレットの分量は、60～70% (w/w) を超えるべきではない。

コーティングされたペレットをタブレットになるように処理する場合、ポリマーコーティングは、破裂することなくタブレット化中の変形に対処するため、適切な弾性を示す必要がある。

【0006】

有効な塑性変形性を有することから、微結晶性セルロース (microcrystalline cellulose: MCC) が、理想的な賦形剤として提案されている (Becharad SR, Leroux JC 1992, Drug Dev Ind Pharm 18:1927 - 1944)。微粒子サイズで賦形剤として使用することにより、MCC含有タブレットは、圧縮されたペレット及び粗い性質のMCC顆粒と比較して、高い引っ張り強度を示す (Alderborn G, Nystrom C 1982. IV, Acta pharm suecica 19:381 - 390)。 20

同時に、微粒子サイズのMCCタイプは、サイズ及び/又は密度勾配がより大きな混合物において、分離に対する安定剤として機能する (Haubitz H, Mehner t W, Fromming KH 1996. Pharm Ind 58:83 - 86)。Reyは、ペレット (60% w/w, 850～1700 μm) 及び微細グレードのAvicel PH101から作成されたペレット含有タブレットにおけるタブレット重量が、大きな分散性を示し、これは混合物の流動性が乏しいためであることを述べている (Rey H 2003. ユニットサイズ及び賦形剤組成の機能としてのパイロットプラント条件下におけるマルチユニットタブレットの均一性「Uniformity of multiunit tablets under pilot plant conditions as a function of unit size and filler composition.」Universitat Tubingen) 30

【発明の概要】

【0007】

本発明の目的は、治療上及び/又は予防上有効な量の薬学的有効成分、好ましくはダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩、最も好ましくはダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩を投与するための、経口即時放出組成物を提供することにある。 40

【0008】

本発明の他の目的は、ダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩、好ましくはダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩を含有する即時放出MUPSタブレットを調製するために工業規模で使用できる方法を提供することである。

本発明の更なる目的は、再現性がある品質で製剤を製造することができる方法を提供することにある。

【0009】

本発明の更に他の目的は、単一の多形相のダビガトランエテキシレート有効成分又はその薬学的に許容可能な塩、好ましくはダビガトランエテキシレートメタンサルホン酸塩を含有する医薬製剤を製造することができる、製造方法を提供することにある。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】種々のダビガトランペレット製剤（110mg）のインビトロ溶解性。 =ダビガトランペレット、及び =ペレット含有タブレット、 =HPMCカプセル中のペレット

【図2A】未コート及びコートされたMUPSタブレットのストレス安定性：乾燥剤無し密閉ツイストオフ褐色ガラス瓶中、60 で4週間後における分解率 [%] 及び溶解率（10分後の溶解率、900mlの0.01M HCl、パドル100rpm）

【図2B】コートされたMUPSタブレットの安定性：25 / 60%rh及び30 / 70%RH、アルミニウムブリスター及びPPボトル中、12か月貯蔵後における、分解率 [%] 及び溶解率（10分後の溶解率、900mlの0.01M HCl、パドル100rpm）

【図3】ダビガトランエテキシレートペレットの構造。

【図4】MUPSタブレット中のペレットの均一分散性

【発明を実施するための形態】

【0011】

4. 発明の詳細な説明

驚いたことに、今回、上述の本発明の目的は、薬学的有効成分を含有するタブレット形態のマルチユニットペレットシステム（MUPS）に関する本発明によって達成できることが判明し、ここで、MUPSは、コートされていてもよい経口投与用即時放出医薬剤形である。

【0012】

本発明に係る医薬組成物は、経口使用されることを意図しており、未コートのMUPSタブレット又はフィルムコートされたMUPSタブレットの剤形で使用できる。

【0013】

好ましくは、本発明は、治療上及び/又は予防上有効な量のダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩、好ましくはメタンサルホン酸塩、より好ましくは多形I、多形II又はダビガトランエテキシレートメタンサルホン酸塩の多形I及びIIの混合物、最も好ましくは、ダビガトランエテキシレートメタンサルホン酸塩の多形Iを含有する、MUPSタブレットである。

好ましくは、本発明に係るMUPSタブレットは、未コートである。

より好ましくは、本発明に係るMUPSタブレットは、100～1000mg、好ましくは300～900mg、最も好ましくは360～800mgのタブレット重量を有し、3.5%（w/w）未満、好ましくは3.0%未満、最も好ましくは2.5%未満の乾燥損失を有している。

【0014】

本発明の他の対象は、pH依存の溶解性を有し、pH>5で1を超えるドーズナンバー（dose number）を有する有効物質を含有する経口投与用医薬組成物、又はその薬学的に許容可能な塩の1つを調製する方法を提供するものであり、その方法は、以下のステップを含む。

a) 薬学的有効物質、好ましくはダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩、より好ましくはメタンサルホン酸塩、最も好ましくはダビガトランエテキシレートメタンサルホン酸塩の多形Iを含有するペレットを、1以上の賦形剤、1以上の潤滑剤、1以上の崩壊剤からなり、1以上の滑剤を含んでもよい群から選択される添加剤と混合するステップ、及び

b) ステップa) で得られた混合物をタブレットに圧縮するステップ。

【0015】

10

20

30

40

50

好ましくは、本発明に係る方法は、ステップ a) で用いられるペレットが US 2005 / 0095293 又は WO 2009118322 に記載された方法により得ることができるものであり、以下のステップを含む。

- i) 20 で 1 g / 250 ml を超える水溶性を有する 1 以上の薬学的に許容可能な有機酸から、パンメソッド (pan method)、板のペレット化 (pelletting plate)、又は押し出し若しくは球形化によりコア材料を合成し、ここでバインダーまたは他の工業助剤を添加してもよいステップ、
- ii) 1 以上の水溶性の薬学的に許容可能なポリマーからなる断熱層 (可塑剤、分離剤及び / 又は顔料が追加されてもよい) をコア材料に塗布するステップ、
- iii) バインダーを含む分散液 (分離剤を含んでもよい) から有効物質を塗布し、同時に又は続いて分散剤を乾燥除去するステップ、及び
- iv) フィルム形成剤及び可塑剤のコーティング (顔料を含んでもよい) を塗布してもよいステップ。

10

【0016】

また、好ましくは、本発明に係る方法において、ステップ a) 又は a 2) で使用されるペレットは、ダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩、より好ましくはメタンスルホン酸塩、最も好ましくはダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸の多形 I を含有し、そのバイオアベイラビリティが実質的に胃の PH から独立しており、経口投与用であり、US 2005 / 0095293 に記載される各ケースにおいて以下から合成される。

20

- A) コア材料、
- B) 断熱層、及び
- C) 有効物質層、
- (更に D) コーティングを含んでもよい)

ここで、コア材料は、薬学的に許容可能であり、20 で 1 g / 250 ml を超える水溶性を有する 1 以上の有機酸からなり、バインダー又は他の工業助剤が追加されてもよい。

【0017】

- 特に好ましくは、本発明に係る方法において、混合するステップ a) は、
- a 1) 異なる賦形剤を混合するステップ (滑剤と混合してもよい)、
 - a 2) ステップ a 1) の混合物を、有効物質、好ましくはダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩、より好ましくはメタンスルホン酸塩、最も好ましくはダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩の多形 I を含有するペレットと混合するステップ、及び
 - a 3) ステップ a 2) の混合物を、1 以上の潤滑剤と混合するステップを含む。

30

より好ましくは、本発明に係る方法には、以下のステップを含む、MUPS タブレットのコーティングステップ c) が追加される。

- c 1) コーティング溶液を調製するステップ、
- c 2) コーター中でタブレットコアを予め加熱するステップ、
- c 3) コーター中で、コーティング溶液をタブレットコアの表面にスプレーするステップ
- c 4) コートされたタブレットを乾燥させるステップ。

40

【0018】

更に好ましくは、本発明に係る方法において、ステップ a) における賦形剤は、予め乾燥される。

【0019】

特に好ましくは、本発明に係る方法において、ステップ a 1) で使用される賦形剤は、100 ~ 50、好ましくは 80 ~ 60、特に好ましくは 75 ~ 65 の温度範囲で、予め乾燥される。

【0020】

50

更に好ましくは、本発明に係る方法において、ステップ a) で使用される賦形剤は、MCC、微細セルロース、スプレー乾燥ラクトースMH、 α -ラクトースMH、 β -ラクトースAH、圧縮糖、澱粉、アルファ澱粉、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、イソマルトース、ルディプレス (ludipress)、ファーマトース (pharmatose) DCL40、セラクトース (cellactose)、スターラック (starlac) 及びエムデックス (emdex) からなる群から選択され、好ましくはセラクトース、ルディプレス、 β -ラクトース及びマンニトール、より好ましくは澱粉、微細セルロース、スプレー乾燥ラクトース及びスプレー乾燥マンニトール、特に好ましくは、MCCである。

【0021】

更に好ましくは、本発明に係る方法において、ステップ a) の滑剤は、コロイド状二酸化ケイ素、澱粉及びタルクからなる群から選択され、好ましくは澱粉、より好ましくはタルク、特に好ましくはコロイド状二酸化ケイ素である。

【0022】

更に好ましくは、本発明に係る方法において、ステップ a) の潤滑剤は、水素化ステアリン酸カルシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、植物油、植物油、鉱油、ポリエチレングリコール、ステアリン酸、及びフマル酸ステアリルナトリウムからなる群から選択され、好ましくは、ポリエチレングリコールおよびシヨ糖脂肪酸エステル、より好ましくはステアリン酸及びフマル酸ステアリルナトリウム、特に好ましくはステアリン酸マグネシウムである。

【0023】

本発明の更なる対象は、本発明の方法により得ることができるMUPSタブレットである。

【0024】

MUPSタブレットは、どのようなサイズ及び形状であってもよく、好ましくは、MUPSタブレットのサイズは、 $21.0 \times 10.0 \times 9.0 \sim 11.0 \times 5.0 \times 3.0$ mm、好ましくは $21.0 \times 10.0 \times 9.0 \sim 14.0 \times 6.0 \times 4.0$ mm、最も好ましくは $21.0 \times 10.0 \times 8.0$ mm $\sim 15.0 \times 7.0 \times 4.0$ mmである。

【0025】

好ましくは、1つのMUPSタブレットにおいて、ペレット中に含まれる有効成分、好ましくはダビガトランエテキシレート又はその薬学的に許容可能な塩の形態のダビガトランエテキシレートの量は、75から150mgまで、好ましくは110から150mgまでとすることができ、好ましくは、1回で、1日2回投与の日用量を与えるのに十分な量であってもよい。

【0026】

更に好ましくは、本発明の方法のステップ a) 及び b) は、0から20%の間の相対湿度 (r.h.) で、互いに独立に実施される。

【0027】

本発明は、更に、医薬として使用するための本発明のMUPSタブレットを対象とする。本発明は更に、手術後の深部静脈血栓症の予防、及び卒中、特に心房細動患者の卒中予防の治療を行うための本発明のMUPSタブレットを対象とする。

【0028】

本発明の効果は、多種多様である。

例えば、

本発明に係る即時放出MUPSタブレットは、ペレットに似た溶解挙動を示す。

カプセル中のペレットと比較して、崩壊時間に不足はない (図1)。

湿度に敏感なペレットであるのにも関わらず、MUPSタブレットについての湿度及び安定性に対する要求が満たされる (図2A及び図2B)。

本発明に係る即時放出MUPSタブレットは、タブレット中で、ペレットの均一分散性を示す (図4)。

10

20

30

40

50

【0029】

5. 使用される用語及び定義

本明細書で特に定義されていない用語は、本開示及び前後関係を考慮して当業者であれば解釈するであろう意味としてとらえられるべきである。しかしながら、本明細書で使用される場合、次の用語及び略語は、特にそうでないと指定される場合を除き、以下に示される意味を有している。

【0030】

略語

CU：均一性 (Content uniformity)

HPMC：ヒプロメロース (Hypromellose)

HPC：ヒドロキシプロピルセルロース (Hydroxypropyl cellulose)

MCC：微結晶性セルロース (Microcrystalline cellulose)

MUPS：マルチユニットペレットシステム (Multiple unit pellet system)

TA：酒石酸 (Tartaric acid)

PP：ポリプロピレン (Polypropylene)

【0031】

表現「層 (layer)」は、最も広い意味で解釈されるべきであり、コーティング、フィルム又は薬学分野で用いられ、所定の厚みを有する、あらゆる種類の (部分的又は完全) 包囲材を含む。

【0032】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容可能な塩」は、好ましくは無機酸又は有機酸、特に好ましくは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸及びメタンスルホン酸からなる群から選択される酸、最も好ましくはメタンスルホン酸との生理学的に許容可能な塩を指す。

【0033】

融点 $T_{m,p} = 180 \pm 3$ であることを特徴とする、デビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩の多形 I が好ましい。

【0034】

デビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩の多形 II は、融点 $T_{m,p} = 190 \pm 3$ であることを特徴とする。

【0035】

本明細書で使用される用語「インビトロ溶解性」は、インビトロ実験で通常使用される種類の液体媒体中で得られる放出特性を指し、ここで、即時放出製剤からの有効成分の放出は、例えばインビトロ溶媒中で実施されるだけでなく、体液中又は模擬体液中、より詳細には胃腸液中でも実施される。

【0036】

本発明の範囲において、「即時」放出とは、pH値に依存して又は独立に、製剤が有効物質の全量を経口服用後に即座に放出することを意味する。好ましくは、服用量の少なくとも85%が15分以内に溶解する。これにより、経口液剤と比較して同等の性能のMUPSタブレットが得られる。

【0037】

pHに独立した放出特性とは、異なるpH溶媒において放出特性が実質的に同じであることを示す。

【0038】

有効物質のpH依存の溶解特性とは、服用に応じ、従来の組成物の固形製剤により経口投与した場合に、胃に存在する液体のpHが十分に低い時にだけ患者の胃内で有効物質が完全に溶解すること、を意味してもよい。胃のpHが上昇した場合 (これは、通常の生理

10

20

30

40

50

的変動、病気、又は胃のpHを上昇させる医薬組成物との同時投与の結果として起こり得る)、有効物質は完全には溶解しないこともある。有効物質の服用によるバイオアベイラビリティに対する効果は、(無次元)ドーズナンバー(dose number; Do)の概念により、定量的に記述することができる。ドーズナンバーは、以下のように定義される。

$$Do = (mo / vo) / cs$$

ここで、

Mo = 服用量 (mg)、

Vo = 存在する液体体積 (ml)、及び

Cs = 飽和溶解度 (mg/ml)

である。

【0039】

従来の仮説によれば、製剤服用後の胃の液体体積は、約250mlである(Lobenberg, R., Amidon, G.L.: モデムバイオアベイラビリティ、生物学的同等性、生物薬剤学分類システム。国際規制基準に対する新たな科学的アプローチ「Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards」(Eur. J. Pharm. Biopharm. 50(2000)3-12))。ドーズナンバーが1未満となるような服用量であれば、溶解性の問題は生じない。限界ドーズナンバーである1を超えた場合にのみ、溶解性が顕著に減少し、それによってバイオアベイラビリティが減少する。溶解した物質の少なくともいくらかは、吸収プロセスによって平衡から継続的に除去されるため、通常、実際に問題が起こるのは、1をかなり上回るドーズナンバーを与えるような服用量からである。本発明に係る経口製剤中に含まれる有効物質は、pH < 2 (すなわち、十分に酸性の胃)での溶解性を基準として1未満の値のドーズナンバーを有し、pH > 5 (すなわち、胃酸が無いかほとんど無い)での溶解性を基準として1をかなり上回る値のドーズナンバーを有しており、すなわち、本発明に係る経口製剤において、有効物質の溶解性のpH依存性、及び有効物質の服用量の大きさの程度は、共に有意義である。

【0040】

6. 好ましい実施態様

表1において特定される添加剤及び範囲の使用が、本明細書に記載される方法において好ましい。

【0041】

表1 好ましい添加剤及び範囲(未コートMUPSタブレットの重量%)

10

20

30

【表 1】

添加剤の分類	名前	1 = 特に好ましい 添加剤 2 = より好ましい 3 = 好ましい	範囲[%] (特に好ましい範囲、最も好ましい範囲)
賦形剤	MCC (d50~20 μ m) e.g. Avicel PH 105	1	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	MCC (d50~50 μ m) e.g. Avicel PH 101	1	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	MCC (d50~90 μ m) e.g. Avicel PH 102)	1	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	MCC (d50~180 μ m) e.g. Avicel PH 200	1	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	微細セルロース e.g. Elcema G250	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	スプレー乾燥ラクトースMH e.g. Flowlac	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	α -ラクトースMH e.g. Tablettose	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	β -ラクトースAH	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	圧縮糖	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	澱粉(コーン, 小麦, 米)	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	アルファ澱粉 e.g. Starch 1500	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	第二リン酸カルシウム e.g. Di-Tab, Emcompress	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)

10

20

30

【表 2】

添加剤の分類	名前	1 = 特に好ましい 添加剤 2 = より好ましい 3 = 好ましい	範囲[%] (特に好ましい範囲、最も好ましい範囲)
賦形剤	第三リン酸カルシウム e.g. TriTab, Tri-Cafos	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	硫酸カルシウム e.g. Compactrol	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	マンニトール	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	ソルビトール	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	キシリトール	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	イソマルトース e.g. Galenique iQ	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	ルディプレス (Ludipress)	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	ファーマトース (Pharmatose) D CL 40	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	セラクトース (Cellactose)	2	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	スターラック (Starlac)	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
賦形剤	エムデックス (Emdex)	3	10 - 70 (10 - 35, 10 - 25)
崩壊剤	スターチNFコーン、小麦、ポテト、米	2	5 - 10
崩壊剤	α澱粉バインダー及び崩壊剤 (Starch 1500)	2	5 - 20
崩壊剤	クロスカルメロース ナトリウムNF Ac-Di-Sol (登録商標)	1	2 - 4 (3 - 4)
崩壊剤	澱粉グリコール酸 ナトリウムNF Primojel (登録商標) Explotab (登録商標)	1	2 - 8 (3 - 5)

10

20

30

40

崩壊剤	クロスボピドンNF	1	2 - 5 (2.5 - 3.5)
潤滑剤	水素化ステアリン酸 カルシウム	2	0.2 - 2
潤滑剤	植物油	3	2.0 - 5
潤滑剤	ステアリン酸 マグネシウム	1	0.2 - 2 (0.5 - 1.5)
潤滑剤	鉱油	3	1 - 3
潤滑剤	ポリエチレングリコール	2	2 - 5
潤滑剤	ステアリン酸	2	1 - 4
潤滑剤	フマル酸ステアリル ナトリウム	1bb	0.5 - 2 (0.5 - 1.5)
潤滑剤	ステアリン酸アルカリ	2	0.2 - 0.5

10

【表 3】

添加剤の分類	名前	1 = 特に好ましい 添加剤 2 = より好ましい 3 = 好ましい	範囲[%] (特に好ましい範囲、最 も好ましい範囲)
滑剤	コロイド状二酸化ケイ素 Cab-O-Sil (登録商標)、 Syloid (登録商標)、 Aerosil (登録商標)	1	0.1 - 0.8 (0.3 - 0.7)
滑剤	澱粉	2	0.2 - 0.3
滑剤	タルク	1	0.2 - 2 (0.2 - 0.3)

20

30

【0042】

MUPS 製剤中に更に含有されてもよい配合剤としては、既述の配合剤、例えば、微結晶性セルロース、セルロース誘導体、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビドン、デンプン、アカシアゴム、ゼラチン、海藻誘導体、例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸カルシウム及びセルロースが挙げられ、好ましくは、有用な結合特性及び造粒特性を有する、微結晶性セルロース及びセルロース誘導体、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

【0043】

典型的には、本発明に係るMUPS タブレットのフィルムコートは、組成物のうちの2~4%、好ましくは3%であり、フィルム形成剤、可塑剤、及び滑剤を含有し、1以上の顔料を含有してもよい。例示のコート組成物は、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ポリエチレングリコール (PEG)、タルク、及び二酸化チタンを含有し、酸化鉄を含有してもよい。

40

【0044】

可塑剤は、クエン酸トリエチル及びトリアセチンからなる群から好ましく選択でき、特に好ましくはポリエチレングリコールであり、好ましくは、20~50% (コーティングポリマーの乾燥質量に対して) の範囲で存在する。

フィルム形成剤は、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールメタクリル酸共重合

50

体 - タイプ C 混合体及びアミノメタクリレート共重合体からなる群から好ましく選択でき、特に好ましくはヒプロメロースであり、好ましくは 1 ~ 3 % (タブレットのコア重量に対して) の範囲で存在する。

【 0 0 4 5 】

顔料は、タルク、二酸化チタンおよび酸化鉄からなる群から好ましく選択でき、特に好ましくはタルク、二酸化チタン及び酸化鉄であり、好ましくは 30 ~ 100 % (コーティングポリマーの乾燥質量に対して) の範囲で存在する。

【 0 0 4 6 】

7. 調製

7. 1 ステップ a) で適用されるペレットの調製方法

10

ステップ a) で適用されるペレットは、以下により調製され得る。

7. 1. 1 ダビガトランペレットの配合原理

ダビガトランエテキシレートメシレートは、特に低 pH において加水分解しやすい。それゆえ、薬物質と共に有機酸を近接して含有するあらゆる製剤には、特に湿気の存在下において分解しやすいという、とても高いリスクがある。それゆえ、例えば、酒石酸と有効成分とは、使用の瞬間に至るまで、製剤中で分けられた状態にされる。多粒ペレットアプローチが選択される。薬物質は、イソプロパノール系懸濁液から、直径が約 0.6 ~ 0.8 mm であるシールコートされた球形酒石酸の初期コア上に、塗布される (図 3、ダビガトランエテキシレートペレットの構造)。

20

【 0 0 4 7 】

酒石酸初期コアは、物理的に酒石酸から有効物質を隔てる水溶性バリアフィルムによって、隔離されている。例えば、ヒプロメロースは、隔離シールコートとして適切であり、酒石酸からダビガトランエテキシレートメシレートを物理的に隔離することが判っている。US 2005/0095293 及び WO 2009/118322 に、ペレット調製の詳細な説明が述べられている。

【 0 0 4 8 】

摂取後、MUPS タブレット及びペレットが溶解し、胃液が薬層を透過し、酒石酸を溶解させる。その結果得られる酒石酸溶液に、薬物質が溶解し得る。

【 0 0 4 9 】

7. 1. 2 ダビガトランペレットの製造

30

ダビガトランエテキシレートペレットの全体的な製造方法は、有効成分ペレットを積層するために回転パンコーティングを用いる (WO 2009/118322 A1)。別の製造方法は、有効成分ペレットを積層するために流動層プロセスを用いる (WO 2010/007016 A1)。

【 0 0 5 0 】

ペレット製造方法における主な工程が表 2 に例示されている。

表 2 ペレット製造方法

【表 4】

回転パンプロセス	流動層プロセス
隔離された酒石酸初期ペレットの製造	
有効成分懸濁液の製造	
パンコーティングを用いたダビガトランエテキシレートペレット有効成分の積層による、ダビガトランエテキシレートペレット前駆体の作成 (24%薬含量)	ダビガトランエテキシレートペレット有効成分の流動層積層による、ダビガトランエテキシレートペレットの作成 (40%薬含量)
パンコーティングを用いたダビガトランエテキシレートペレット有効成分の積層による、ダビガトランエテキシレートペレットの作成 (40%薬含量)	
最終混合によるダビガトランエテキシレートペレットの作成	

10

【0051】

例えば、US 2005/0095293によれば、使用されるコア材料は、20 以上 1 g / 250 ml の水溶性を有する薬学的に許容可能な有機酸、例えば酒石酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、及びそれらの水和物及び酸性塩を含み、1 ~ 10 重量%、好ましくは3 ~ 6 重量%の少量の適切なバインダーが加えられてもよい。例えば、初期酸がパン積層プロセスによって製造される場合、バインダーの使用が必須になるかもしれない。使用される方法が押し出し又は球形化である場合、バインダーの代わりに、他の工業助剤、例えば、微結晶性セルロースが必要となるであろう。もし十分に狭い範囲の粒子径で得られるのであれば、純粋な(100%)酸を初期材料として用いることも可能である。使用される薬学的に許容可能な有機酸は、好ましくは酒石酸、フマル酸、コハク酸、又はクエン酸であり、酒石酸が特に好ましい。バインダーとしては、アラビアゴム、又は、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、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、ポリビニルピロリドン、N-ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体からなる群から選択される部分的若しくは完全合成ポリマー、若しくはこれらのポリマーの組み合わせを用いることができ、アラビアゴムが好ましい。球形のコア材料は、好ましくは、0.4 ~ 1.5 mmの平均粒径を有する。薬学的に許容可能な有機酸の含有量は、通常、コア材料中で30%から100%の間である。

20

30

【0052】

最終製品の耐久性を向上させるため、有効物質の適用前のコア材料を、水溶性の薬学的に許容可能なポリマーをベースとする断熱層によって被覆することが有利である。

そのような水溶性ポリマーの例としては、アラビアゴム、又は、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、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、ポリビニルピロリドン、N-ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体からなる群から選択される部分的若しくは完全合成ポリマー、若しくはこれらのポリマーの組み合わせが挙げられる。アラビアゴム又はヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましく用いられる。もし望むのであれば、水溶性の薬学的に許容可能なポリマーによるコーティングは、適切な可塑剤、分離剤及び顔料、例えば、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチン、ポリエチレングリコール(可塑剤)、タルク及びケイ酸(分離剤)、二酸化チタン又は酸化鉄顔料(顔料)の添加と共に実施されてもよい。有効物質層は、バインダーと共に有効物質を含有し、分離剤を含有していてもよい。適切なバインダーとしては、例えば、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、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、ポリビニルピロリドン、N-ビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体、又はこれらのポリマーの混合物が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシブ

40

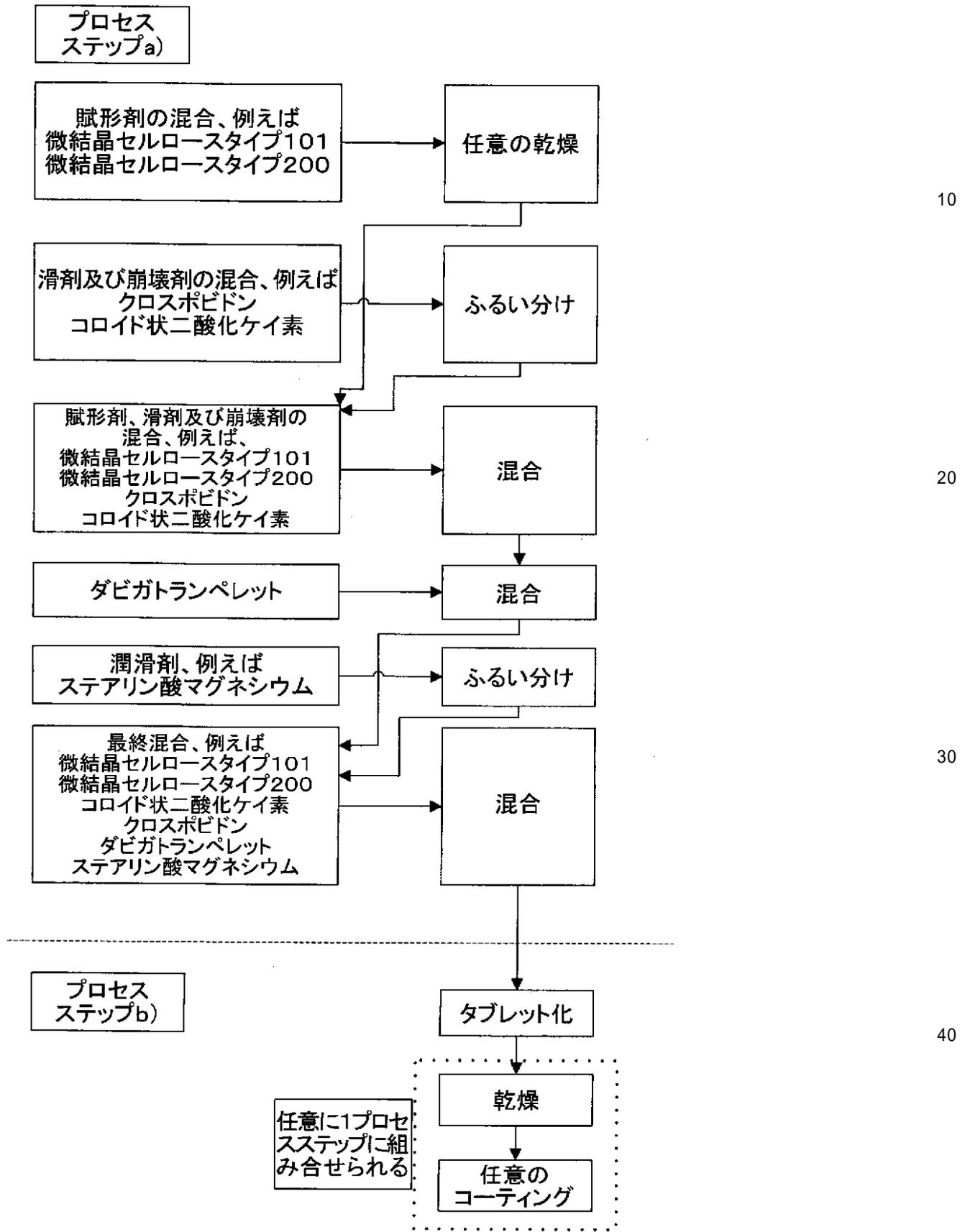
50

ロピルセルロース又はN - ビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体が用いられる。分離剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム又はケイ酸の添加は、処理中の粒子の凝集の防止に寄与する。好ましい有効物質の含有量は、医薬組成物の60%以下、好ましくは50%以下である。

【0053】

7.2 ステップa)及びb)に係るMUPSタブレットの調製方法
スキーム1は、本発明に係る方法を示す。

【表 5】



【 0 0 5 4 】

滑剤（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）及び崩壊剤（例えば、クロスポビドン）は、

10

20

30

40

50

分離ステップにおいて、賦形剤の混合物（例えば微結晶セルロースタイプ101及び200）上でふるい（例えば、メッシュサイズ0.8mmの円錐ふるい）にかけられる。続いて、得られた混合物は、ダビガトランペレットのフラクションが添加されて更なる混合ステップが行われる前に、適切なミキサー（例えばタンブルミキサー）中で混合される。混合物のタブレット化を完了するため、適切な潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）が、得られた混合物上でふるいにかけて、更に混合される（例えばタンブルブレンダー）。得られた混合物は、更に、適切なタブレット化機（例えば、回転タブレットプレス）を用いてタブレット化処理される。得られたタブレットコアは、好ましくは2.5%（w/w）未満の乾燥損失（loss of drying; LOD）になるように、乾燥（例えば、トレイ乾燥機）させられる。乾燥ステップは、それぞれの流入空気条件及びスプレー条件を選択した上で、コーティングステップ（例えば、ドラムコーター）と組み合わせられてもよい。2.5%（w/w）未満のLODでタブレットコアを得るための他の選択肢は、予め乾燥した賦形剤（例えば、微結晶性セルロース）を使用し、更に、混合物を20%rh未満の湿度で処理することである。

【0055】

8. 実施例

以下の実施例は、本発明のMUPSタブレットの調製方法の実施例によって、実行される方法を例示するためのものである。これらは本発明の一例としてとらえられるべきであり、本発明はこれに限定されるものではない。

タブレットコアの調製：

賦形剤として微結晶性セルロースタイプ101及び200を秤量し、ステンレススチール容器に投入する。崩壊剤（クロスポビドン）及びコロイド状二酸化ケイ素を秤量し、0.8mmのふるいを通して賦形剤の混合物上に投入する。得られた混合物を、10分間、32rpmでタンブルミキサーにより混合し、次いで、ダビガトランペレットの各フラクションを添加して10分間、32rpmで更に攪拌する。最後に、ステアリン酸マグネシウムを、添加剤-ペレット混合物上で0.8mmのふるいを通し、10分間、タンブルミキサーを用いて32rpmで混合する。

【0056】

得られたタブレット混合物を、回転タブレット化機（Fette P1200）で、1時間当たり50.000~125.000タブレットの条件で、更に処理する。530±10mg（110mgのダビガトラン遊離塩基に相当）のタブレットを、16.2×7.9mmの卵型工具を用いて、9±1kNの主圧縮力で圧縮する。

【0057】

続いて、タブレットコアを、24時間、70℃で、トレイ乾燥機中で乾燥させる。乾燥後、タブレットコアは、2.5%（w/w）未満の乾燥損失（105℃、15分、Mettler moisture analyzer Hg63）を示す。

【0058】

若しくは、賦形剤である微結晶性セルロースタイプ101及び200は、予め、24時間、70℃で、トレイ乾燥機で乾燥させられ、更に、20%rh未満の雰囲気湿度で上述のように処理される。

【0059】

タブレットコアのコーティング（行ってもよい）：

ヒプロメロース（Methocel E5prem）を水中で溶解し、続いて、ポリエチレングリコール（Macrogol 6000）を添加することにより、コーティング分散液を調製する。全てのポリエチレングリコールが溶解し、添加剤の溶解プロセスで生成した全ての泡が戻った後、全ての顔料（酸化鉄イエロー、レッド及びブラックをタルク、二酸化チタンと共に）を、ホモジナイザー（Ultra Turrax, 5000rpm、15分）を用いて、ポリマー溶液中に分散させる。

1.5kgタブレットコアを、直径30cmドラムを用いて、回転数15rpmで、ドラムコーター（Glatte GMPC I）中でコーティングする。1.2mmの開口径

10

20

30

40

50

のスプレーノズルを、圧力1.0 bar、スプレーレート12 g/minで使用する。乾燥空気を、100 m³/h、60 で、コーティングドラムに流す。

【0060】

実施例 1

110 mg (遊離有効物質塩基)のダビガトランMUPSタブレットの定性的及び定量的組成物の一実施例が、表3に示されている。

表3：

【表6】

成分	[mg/タブレット]	[%/タブレット]
1タブレット当たり126,83 ⁽¹⁾ mgのダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩を含有するダビガトランペレット	317.090	59.83
微結晶性セルロース (Typ 101 INT)	95.400	18.00
クロスボピドン	15.900	3.00
ステアリン酸 マグネシウム	2.650	0.50
Microcel MC-200	96.310	18.17
コロイド状二酸化ケイ素	2.650	0.50
合計	530.00	100.00

(1) 110 mgの遊離有効物質塩基に対応

【0061】

本実施例で使用したダビガトランペレットは、WO2010/007016A1に従って製造した。定性的及び定量的組成物が、表4に示されている。

表4

【表7】

成分	タブレット当たり含有量[mg]
ダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩	126.83 ⁽²⁾
アカシア (アラビアゴム)	6.50
酒石酸	129.9
ヒドロキシメチルプロピルセルロース2910	3.27
ジメチルポリシロキサン350	0.06
タルク	25.16
ヒドロキシプロピルセルロース	25.37
合計	317.09

(2) 110 mg 遊離有効物質塩基に相当

【0062】

実施例 2

ダビガトランMUPSタブレットの定性的及び定量的組成物の一実施例が表5に示される。本実施例で使用したダビガトランペレットは、実施例1(表4参照)に記載された組成と同じである。

表5

10

20

30

40

50

【表 8】

成分	[mg/タブレット]	[%/タブレット]
1タブレット当たり126,83 ⁽³⁾ mgのダビガトランエテキシレートメタンスルホン酸塩を含有するダビガトランペレット	317.090	59.83
Avicel PH 200	95.400	18.00
Cellulose Mikrokr. Typ 101	96.310	18.17
クロスポビドン (Kollidon CL-SF)	15.900	3.00
ステアリン酸マグネシウム	2.650	0.50
コロイド状二酸化ケイ素	2.650	0.50
タブレット合計	530.00	100.00
コーティング		
Ferric oxide yellow 17015	0.290	2.00
Ferric oxide red 17009	0.290	2.00
Ferric oxide Sicopharm-black 80	0.058	0.40
ヒプロメロース (Methocel E5 Prem)	7.250	50.00
PEG 6000	0.725	5.00
タルク	2.900	20.00
二酸化チタン	2.987	20.60
水	101.5	-
合計	544.50	100.00

10

20

30

(3) 110 mg の遊離有効物質塩基に相当

【0063】

9. 機器及び分析方法

表 6 に挙げられた機器及び条件が本発明に係るプロセスに使用され得る。

表 6 : 製造機器及び設定

【表 9】

プロセス	機器	設定
乾燥	トレイ乾燥機	70 ° C, 24 h,
混合	タンブルミキサー (type Rohnrad)	32 rpm; 10分/ステップ
ふるい分け	Kressner Handsieb	0.8 mm
タブレット化	Fette P 1200	50.000 - 125.000タブレット/時間 ツーリング: 16.2 x 7.9 mm 圧縮力: 9 ± 1 kN
溶解/分散	Stirrer	500 rpm, 10分. 2000 rpm, 15分.
	Ultra Turrax	5000 rpm, 2分.
コーティング	GMPC I, Glatt Coater	ドラム直径: 30 cm ドラム回転速度:15UpM ノズル: 1.2 mm チューブ:2.4 x 1.6 x 2.4 mm スプレーレート:12 g/min スプレー圧力: 1 bar 乾燥空気温度: 60 ° C 乾燥空気流量:100 m ³ /h

10

20

【 0 0 6 4 】

表 7 に示された機器及び条件が、本発明の分析に用いられてよい。

表 7

【表 1 0】

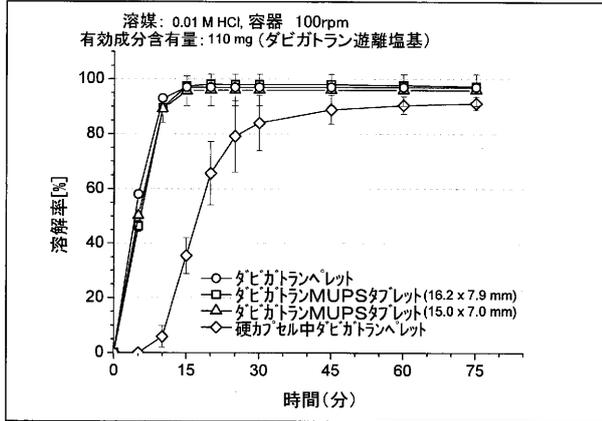
分析機器	プロセス機器
アッセイ及び分解	HPLC (HP Series 1100)
LOD	Mettler moisture analyzer hg 63 (105 ° C, 15分)
溶解	Apparatus 2 USP (Sotax AT7)
温度/r.h.決定用の湿度測定	Thermokon WRF02-PT100/ Vaisala HMD60U

30

【 図 1 】

Figure 1

種々のダビガトランペレット製剤(110mg)のインビトロ溶解性。
 ●=ダビガトランペレット、■及び□=ペレット含有タブレット、
 ◆=HPMCカプセル中のペレット



【 図 2 A 】

Figure 2a

未コート及びコートされたMUPSタブレットのストレス安定性:ツイストオフ褐色ガラス瓶中、乾燥剤無し、60°Cで4週間後における分解率[%]及び溶解率(10分後の溶解率、900mlの0.01M HCl、100rpm/バドル)

		コートされたMUPSタブレット (LOD < 2.5 %)	未コートMUPSタブレット (LOD < 2.5 %)
		乾燥剤無し、ツイストオフ褐色ガラス瓶	乾燥剤無し、ツイストオフ褐色ガラス瓶
初期値 (t ₀)	溶解率 (C _{10min}) [%]	90 ± 4.7	91 ± 7.1
	分解率 [%]	0.4	0.4
4週間、60 °C (密閉貯蔵)	溶解率 (C _{10min}) [%]	96 ± 1.8	100 ± 4.8
	分解率 [%]	1.5	0.8

【 図 2 B 】

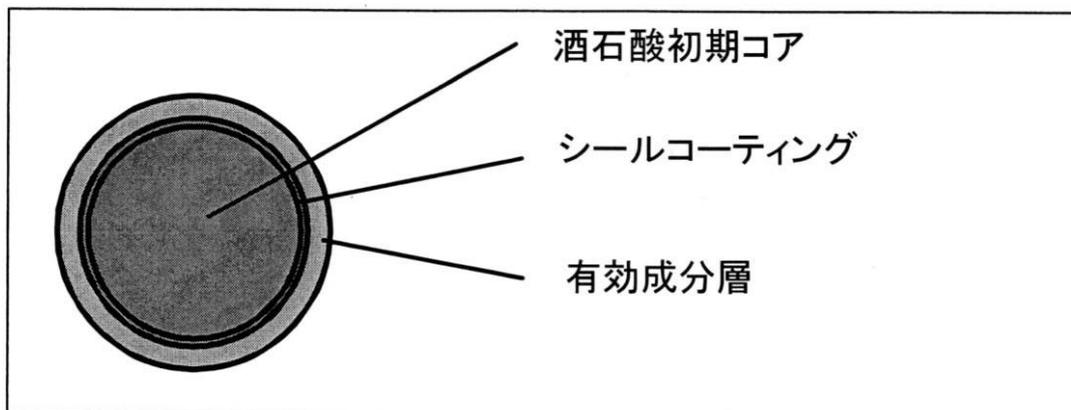
Figure 2b

コートされたMUPSタブレットの安定性:25°C/60%rh及び30°C/70%RH、アルミニウムブリスター及びPPボトル中、12か月貯蔵後における、分解率[%]及び溶解率(10分後の溶解率、900mlの0.01M HCl、100rpm/バドル)

		コートされたMUPSタブレット (LOD < 2.5 %)	
		乾燥剤入りPPボトル	アルミニウムブリスター
初期値 (t ₀)	溶解率 (C _{10min}) [%]	90 ± 4.7	90 ± 4.7
	分解率 [%]	0.4	0.4
25 °C / 60 % rh (密閉貯蔵)	溶解率 (C _{10min}) [%]	98 ± 5.3	97 ± 3.5
	分解率 [%]	0.4	0.5
30 °C / 70 % rh (密閉貯蔵)	溶解率 (C _{10min}) [%]	99 ± 2.4	98 ± 2.3
	分解率 [%]	0.4	0.5

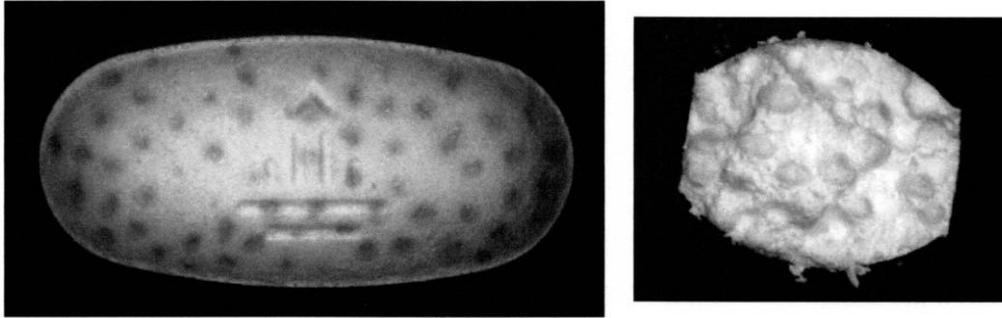
【 図 3 】

Figure 3 ダビガトランエテキシレートペレットの構造



【 図 4 】

Figure 4 未コートダビガトランMUPSタブレット(16.2×7.9mm)の表面及び断面



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/075808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/16 A61K9/26 A61K9/50 A61K47/38 A61K31/4439	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ABDUL S; CHANDEWAR AV; JAISWAL SB: J CONTROL RELEASE, vol. 147, 2010, pages 2-16, XP27272138, cited in the application the whole document -----	1-5,9-15
X	WAGNER KG; KRUMME M; SCHMIDT PC: "Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis", EUR J PHARM BIOPHARM, vol. 47, 1999, pages 79-85, XP4257030, cited in the application the whole document -----	1-5,9-15
X	WO 2010/007016 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; RADTKE GUIDO BERNHARD EDMUND [DE]) 21 January 2010 (2010-01-21) examples -----	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 February 2013		05/03/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer S. von Eggelkraut-G.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/075808

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010007016 A1	21-01-2010	AR 072557 A1	08-09-2010
		AU 2009272796 A1	21-01-2010
		CA 2730218 A1	21-01-2010
		CN 102099012 A	15-06-2011
		EP 2296631 A1	23-03-2011
		JP 2011527318 A	27-10-2011
		KR 20110039261 A	15-04-2011
		NZ 589746 A	26-10-2012
		RU 2011105056 A	20-08-2012
		TW 201006818 A	16-02-2010
		US 2011123635 A1	26-05-2011
		WO 2010007016 A1	21-01-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36	
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	
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74) 代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100193493
弁理士 藤原 健史

(72) 発明者 ワグナー カール ゲルハルト
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72) 発明者 ベック ゲオルク
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72) 発明者 ラトケ グイド
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA37 AA42 BB01 BB05 CC11 CC14 DD24A DD26A DD28C
DD29C DD38A DD41C DD47C DD67A EE23C EE31A EE38A EE38C EE52C
EE53C FF01 FF04 FF06 FF09 FF33 GG01 GG12 GG14
4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08 GA14 MA02 MA05 MA07 MA09
MA35 MA52 NA02 NA03 NA11 ZA36 ZA54