

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-520420

(P2004-520420A)

(43) 公表日 平成16年7月8日(2004.7.8)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/50	A 6 1 K 9/50	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5383	A 6 1 K 31/5383	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-569117 (P2002-569117)	(71) 出願人	598093026
(86) (22) 出願日	平成14年2月26日 (2002.2.26)		オーソーマクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月3日 (2003.9.3)		アメリカ合衆国ニュージャージー州088
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/005795		69-0602ラリタン・ユーエスルート
(87) 国際公開番号	W02002/069939		ナンバー202
(87) 国際公開日	平成14年9月12日 (2002.9.12)	(74) 代理人	100060782
(31) 優先権主張番号	60/273, 473		弁理士 小田島 平吉
(32) 優先日	平成13年3月5日 (2001.3.5)	(72) 発明者	ウルリチ, スチープン・エイ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国ニュージャージー州080
			34チエリーヒル・オールドキヤリエツジ
			ロード116
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 味が遮蔽された製薬学的組成物

(57) 【要約】

マイクロカプセルを含んでなる味が遮蔽された製薬学的組成物であって、マイクロカプセルが味遮蔽有効量の水不溶性腸溶コーティングでコーティングされた製薬学的活性剤を含んでなり、コーティングが弱酸性メタクリル酸 - アクリル酸エチル共重合体を含んでなる組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マイクロカプセルを含んでなる味が遮蔽された製薬学的組成物であって、マイクロカプセルが味遮蔽有効量の水不溶性腸溶コーティングでコーティングされた製薬学的活性剤を含んでなり、コーティングが弱酸性のメタクリル酸 - アクリル酸エチル共重合体を含んでなる組成物。

【請求項 2】

製薬学的活性剤が抗生物質、鎮痛薬、抗炎症薬、抗ヒスタミン剤、抗細菌剤、抗微生物剤、充血緩和剤、抗鬱剤、抗精神病剤、抗ウイルス剤、腫瘍崩壊剤、ワクチン、抗癲癇剤、抗喘息化合物または抗痙攣剤から選択される薬品である、請求項 1 の組成物。

10

【請求項 3】

薬品がナフチリドン - カルボン酸タイプ抗生物質またはキノロン - カルボン酸タイプ抗生物質から選択される抗生物質薬品である、請求項 2 の組成物。

【請求項 4】

抗生物質薬品がレボフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシンまたはエノキサシンから選択される、請求項 3 の組成物。

【請求項 5】

抗生物質薬品がレボフロキサシンである、請求項 3 の組成物。

【請求項 6】

レボフロキサシンが再構成された組成物の 100 mL 当たりレボフロキサシン約 1 グラム ~ 約 5 グラムの範囲内で存在する、請求項 6 の組成物。

20

【請求項 7】

レボフロキサシンが再構成された組成物の 100 mL 当たりレボフロキサシン約 2.5 グラム ~ 約 5 グラムの範囲内で存在する、請求項 6 の組成物。

【請求項 8】

レボフロキサシンが再構成された組成物の 100 mL 当たりレボフロキサシン約 1 グラム、再構成された組成物の 100 mL 当たりレボフロキサシン約 2.5 グラム、または再構成された組成物の 100 mL 当たりレボフロキサシン約 5 グラムから選択される範囲内で存在する、請求項 6 の組成物。

【請求項 9】

コーティングの味遮蔽有効量が約 0.5 ~ 約 1.5 または約 1.5 ~ 約 0.5 の範囲内のコーティング重量対活性剤重量の重量比である、請求項 1 の組成物。

30

【請求項 10】

コーティングの味遮蔽有効量が約 0.75 ~ 約 1.25 または約 1.25 ~ 約 0.75 の範囲内のコーティング重量対活性剤の重量の重量比である、請求項 1 の組成物。

【請求項 11】

コーティングの味遮蔽有効量が約 1.0 対約 1.0 のコーティング重量対活性剤重量の重量比である、請求項 1 の組成物。

【請求項 12】

弱酸性メタクリル酸 - アクリル酸エチル共重合体が約 pH 5.5 より高い pH で溶解するように意図された共重合体から選択される、請求項 1 の組成物。

40

【請求項 13】

弱酸性メタクリル酸 - アクリル酸エチル共重合体が pH 約 5.5 ~ pH 約 8 の pH 範囲で溶解するように設計された共重合体である、請求項 12 の組成物。

【請求項 14】

活性剤がレボフロキサシンであり、弱酸性メタクリル酸 - アクリル酸エチル共重合体が pH 約 5.5 ~ pH 約 8 の pH 範囲で溶解するように設計された共重合体であり、そして、コーティングの味遮蔽有効量が約 1.0 対約 1.0 のコーティング重量対レボフロキサシン重量の重量比である、請求項 1 の組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【関連出願】

【0001】

本出願は、引用することにより本発明の内容となる2001年3月5日に出願された仮出願番号60/273,473の利益を主張する。

【技術分野】

【0002】

本発明は新規な味が遮蔽された製薬学的組成物に関する。より具体的には、本発明は経口投与のための液体賦形剤を用いる再構成用のマイクロカプセルを含んでなる味が遮蔽された製薬学的組成物に関し、それは苦いかまたはそうでなくても望ましくない味特徴を有する医薬または栄養補助剤の味を効果的に遮蔽する。

10

【背景技術】

【0003】

製薬学的活性剤は患者に対して多くの形態で投与することができ、経口投与が最も一般的である。活性剤は患者に対して経口的に液体溶液、乳化液、懸濁液としてまたは固体形態で、例えばカプセル剤もしくは錠剤として、与えることができる。幼児、子供、老人および多くの他の人々は錠剤およびカプセル剤全体を飲み込むことが不可能である。従って、投与しようとする薬用量を非常に小さい錠剤またはカプセル剤に製造できない場合には、薬を液体またはかみ砕くことのできる形態にすることが望ましく、懸濁液中の粉末または顆粒としての直接投与も有利であろう。

【0004】

多くの活性成分、例えば抗生物質、は強い不快な味を有する。特に、不快な味の活性成分はジャイレース阻害剤、特にナフチリドン - カルボン酸およびキノロン - カルボン酸タイプのもの、特にレボフロキサシン (levofloxacin)、シプロフロキサシン (ciprofloxacin)、ノルフロキサシン (norfloxacin)、オフロキサシン (ofloxacin) またはエノキサシン (enoxacin) から選択されるものを包含する。

20

【0005】

活性剤が全部を飲み込むように意図された錠剤またはカプセル剤として処方される場合には、カプセル剤が活性成分を口と接触させないようにしてありそして錠剤が口内に存在する短い時間にわたり活性成分と口との接触を防止するように錠剤をコーティングできるため、活性成分の味は普通は問題でない。対照的に、活性剤の不快な味特性の遮蔽は液体およびかみ砕くことのできる医薬の組成物中では非常に重要な要素である。液体またはかみ砕くことのできる薬用量形態のおいしさ (palatability) は患者のコンプライアンスを保証する上で重要な要素である。

30

【0006】

幾つかの場合には、液体またはかみ砕くことのできる組成物中の活性剤の不快な味は味およびおいしさを改良するために香味成分および甘味料を加えることにより克服できる。しかしながら、多くの抗生物質の場合のように活性剤が特に強いかまたは苦い味を有する場合には、そのような香味成分および甘味料の単なる添加は味およびおいしさを改良するには充分でない。従って、液体懸濁液およびかみ砕くことのできる錠剤薬用量形態の組成物の中で種々の味が遮蔽されたコーティングされた組成物が使用されてきた。

40

【0007】

錠剤の完全な隠蔽の他に、活性成分の有利な効果を患者が利用できるには急速且つ完全な放出が重要である。しかし、組成物は使用前に湿った環境中での活性成分の安定性も維持しなければならない。コーティングされた粒状組成物が錠剤組成物と同等なバイオアベイラビリティを確保するためには、活性成分を適切な環境中に放出するようにコーティングを処方しなければならない。

【0008】

例えば、上部小腸中に吸収窓があり且つ下部腸中での吸収が大きく減じられるような多くの活性成分が知られている (非特許文献1参照)。老人では、胃のpHの低酸性媒体方向

50

への変動が頻繁に起きる。従って、バイオアベイラビリティを確保するための試みでは、ある種の水不溶性のコーティングされた組成物（「逆腸溶コーティング」を用いる）は例えば pH 4.5 のような弱酸性媒体、例えば、胃の酸性環境、中で溶解するように意図されていた。しかしながら、逆腸溶コーティング組成物の使用が胃腸管中の逆腸溶コーティング組成物の通過中の患者による物理的変動のために全ての患者に対して再現性のあるバイオアベイラビリティを生じないことを我々は発見した。

【0009】

活性成分がプロラミン穀粒蛋白質および可塑剤から誘導される単一外側重合体コーティングでコーティングされた液体組成物が開示されている（特許文献1参照）。コーティングは組成物が口を出たら急速に崩壊するように意図される。

10

【0010】

コーティングが胃の酸性 pH では可溶性であるが口内では比較的不可溶性であるように意図された「逆腸溶コーティング」であるコーティングされた薬品から製造されたかみ砕くことのできる錠剤が開示されている（特許文献2参照）。コーティングはメタクリル酸ジメチルアミノエチルおよび中性メタクリル酸エステルおよびセルロースエステルの重合体配合物を含んでなる。

【0011】

液体懸濁液組成物中での、特に油をベースとしたジュースまたは例えば水のような適当な液体中での、使用のための味が遮蔽されたマイクロカプセルが開示されている（特許文献3参照）。マイクロカプセルはフィルム形成剤、例えば中性のポリメタクリル酸のメチルおよびエステル化合物、から誘導される単一外側重合体コーティングでコーティングされた活性成分顆粒を含んでなる。コーティングは水不溶性であり且つ組成物が胃の酸性環境に達したら急速に崩壊するように意図される。

20

【0012】

従って、安定であり、生物学的利用可能であり、且つそのコーティング一体性を保有しており、そしてそれにより水性、pH - 中性または pH - 酸性環境中で長期間にわたり味遮蔽性質を保有しながら、腸内通過後には即座の生物学的利用能を示すような水不溶性の味が遮蔽された組成物に関する要望がある。

【0013】

本発明の目的は味が遮蔽された製薬学的組成物を提供することである。本発明の目的は経口投与のための液体賦形剤を用いる再構成用のマイクロカプセルを含んでなる味が遮蔽された製薬学的組成物を提供することである。

30

【非特許文献1】S. Harder, U. Fuhr, D. Beermann, A. H. Staib, Br. J. Clin. Pharmacol., 1990, 30, 35

【特許文献1】米国特許第5,599,556号明細書

【特許文献2】米国特許第5,489,436号明細書

【特許文献3】米国特許第6,136,347号明細書

【発明の開示】

【0014】

本発明は、マイクロカプセルを含んでなる味が遮蔽された製薬学的組成物であって、マイクロカプセルが味遮蔽有効量の水不溶性腸溶コーティングでコーティングされた製薬学的活性剤を含んでなり、コーティングが弱酸性のメタクリル酸 - アクリル酸エチル共重合体を含んでなる組成物を提供する。

40

【0015】

発明のある態様は製薬学的活性剤が抗生物質である味が遮蔽された製薬学的組成物である。

【0016】

発明の別の態様は抗生物質薬品がレボフロキサシンから選択される味が遮蔽された製薬学的組成物である。

50

【0017】

発明のある態様は経口投与用の例えば油状ジュースのような液体賦形剤中での本発明に従う味が遮蔽された製薬学的組成物を再構成する方法も包含する。

【0018】

本発明は、マイクロカプセルを含んでなる味が遮蔽された製薬学的組成物であって、マイクロカプセルが味遮蔽有効量の水不溶性腸溶コーティングでコーティングされた製薬学的活性剤を含んでなり、コーティングが弱酸性のメタクリル酸 - アクリル酸エチル共重合体を含んでなる組成物を提供する。

【0019】

本発明は特に、腸溶コーティングでコーティングされた不快な味を有する製薬学的活性剤を含んでなる味が遮蔽された製薬学的組成物に関する。腸溶コーティングは、胃の酸性pH水準で不溶性であり且つ腸の塩基性pHで可溶性であるものである。コーティングは口の中を通る間は活性成分の不快な味特徴を遮蔽し且つ胃の酸性環境ではその中への低い溶解度のために安定性のままであるが腸内では易溶性であり、それにより、腸内での即座の放出を与えるような保護層を与える。腸溶コーティングは活性成分をカプセル化し、様々な患者集団に対して再現性のある生物学的利用能を与えながら活性剤の味を効果的に且つ安定的に遮蔽する。

【0020】

本発明の味が遮蔽された製薬学的組成物は、弱酸性であり、腸の塩基性pHで、一般的には約5.5より高いpHで、好ましくは約6.0より高いpHで、可溶性である腸溶コーティングを使用する。コーティングは、液状投与剤形の場合に一般的に望ましい薬品の急速な放出および吸収を与える。

【0021】

本発明の味が遮蔽された組成物のある態様では、製薬学的活性剤はナフチリドン - カルボン酸タイプまたはキノロン - カルボン酸タイプのものから選択される抗生物質薬品、特にレボフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、エノキサシンまたは他の関連キノロン抗生物質、並びに不快な味を有し且つ経口液体投与用に処方される他の既知の抗生物質、例えばセファロsporin類、マクロリド抗生物質、ペニシリン類などから選択される抗生物質薬品である。発明の組成物中で有利に使用できる他の活性剤は、鎮痛薬、例えばトラマドール (tramadol) またはコデイン (codeine)、抗炎症薬、例えばイブプロフェン (ibuprofen)、ナプロキセン (naproxen) および他のNSAID類 (非ステロイド抗炎症薬) を包含する。発明の組成物用に使用できる他の活性剤は、抗ヒスタミン剤、抗細菌剤、抗微生物剤、充血緩和剤、抗鬱剤、抗精神病剤、抗ウイルス剤、腫瘍崩壊剤、ワクチン、抗癲癇剤、例えばトピラメート (topiramate)、抗喘息化合物、抗痙攣剤などを包含するがそれらに限定されない腸管への送達のための薬品を包含する。

【0022】

本発明のある態様は、抗生物質が味遮蔽有効量の弱酸性のメタクリル酸 - アクリル酸エチル共重合体を含んでなる水不溶性の腸溶コーティングでコーティングされたレボフロキサシンである経口投与用の味が遮蔽された製薬学的組成物を包含する。レボフロキサシン (商品名 LEVAQUIN^(R) で販売されている) はCAS (ケミカル・アブストラクツ・ソサイエティ (Chemical Abstracts Society) 登録番号 : 100986-85-4 およびCAS表示名 : (3S) - 9 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 7 - オキソ - 7H - ピリド [1 , 2 , 3 - de] - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボン酸を有する化合物に対するINN (国際非所有名) である。

【0023】

製薬学的活性剤は組成物中に治療有効量で存在し、その量は経口投与で所望する治療応答を生ずるものでありそして当業者により容易に決めることができる。そのような量を定める際には、投与される特定化合物、作用剤の生物学的利用能特性、用量処方、患者の年齢

および体重並びに他の要素を考慮すべきである。

【0024】

本組成物のある態様では、治療有効量の抗生物質であるレボフロキサシンは再構成された組成物の100mL当たりレボフロキサシン約1グラム～約5グラムの範囲内で存在する。本組成物の別の態様では、治療有効量は再構成された組成物の100mL当たりレボフロキサシン約2.5グラム～約5グラムの範囲内である。本組成物の他の態様では、治療有効量は再構成された組成物の100mL当たりレボフロキサシン約1グラム、再構成された組成物の100mL当たりレボフロキサシン約2.5グラムまたは再構成された組成物の100mL当たりレボフロキサシン約5グラムから選択される。

【0025】

本発明によると、活性剤を一般的にMAE共重合体コーティングで（直接または造粒後のいずれかに）噴霧コーティングしそして次にコーティング剤を他の製薬学的に許容可能な添加剤、例えば甘味料または香味料など、と混合する。

【0026】

本発明によると、場合により不活性な製薬学的助剤と組み合わせられていてもよい活性剤の芯を含んでなる味が遮蔽された製薬学的活性剤が提供され、芯は味遮蔽有効量の弱酸性のMAE（メタクリル酸 - アクリル酸）共重合体を含んでなる水不溶性腸溶コーティングでコーティングされている。

【0027】

味が遮蔽された活性剤は、約5.5より低い酸性pHを有する例えば溶液、乳化液または懸濁液のような液状の製薬組成物としての経口投与のための液体賦形剤を用いる再構成の準備がなされる。

【0028】

製薬学的活性剤に対して使用される腸溶コーティングおよびそのコーティング技術の詳細をここに記載する。コーティングの拡散および溶解は共重合体コーティングの物理化学的性質およびコーティングされる薬品に依存する。本発明で使用される共重合体コーティングは所望する拡散、安定および放出特性を与える。すなわち、コーティングは口内に存在する間は適切な味遮蔽をそして胃の中では不溶性を与えるが腸の塩基性pH水準で存在する時には活性剤の即座の崩壊および拡散を与える。このようにして得られる拡散特性が、液体組成物で一般的に望ましい活性剤の適切な即座のバイオアベイラビリティを与える。

【0029】

当業者に既知である技術により、特に粒子が不規則的な形状および寸法である場合には、活性剤の粒子を粉砕することができる。粉砕されたまたは粉砕されない活性剤を次にコーティング前に造粒する。好ましくは、コーティングしようとする活性剤芯は約3～約500ミクロンの範囲内にあることができる。

【0030】

活性剤芯に適用されるコーティング材料の最適な厚さは活性剤の物理化学特性およびコーティングの味遮蔽有効量に依存するであろう。発明のある態様では、コーティングの味遮蔽有効量は約0.5～約1.5または約1.5～約0.5の範囲内のコーティング重量対活性剤重量の重量比である。発明のある態様は、コーティング重量対活性剤重量の重量比が約0.75～約1.25または約1.25～約0.75の範囲内であるコーティングの味遮蔽有効量を包含する。発明のある態様は、コーティング重量対活性剤重量の重量比が約1.0対約1.0の重量比であるコーティングの味遮蔽有効量を包含する。

【0031】

この味が遮蔽された組成物中で使用される共重合体コーティング用の成分はここに開示されている通りである。好ましいMAE共重合体は商品名KOLLICOAT^(R) MAE 30DPまたはKOLLICOAT^(R) MAE 100DP、で販売されている共重合体配合物から選択され、好ましくはKOLLICOAT^(R) MAE 30DPである。MAE共重合体コーティングは、250,000の平均分子量を有するメタクリル酸 - アクリ

10

20

30

40

50

ル酸エチルから誘導される弱酸性のアニオン性共重合体である。好ましいMAE共重合体は、一般的には約5.5のpHより高い、好ましくは約6.0のpHより高い、腸の塩基性pHで可溶性であり且つ約5.5より低い酸性pHを有する再構成用に使用されるもののような液体賦形剤中では不溶性であるように意図される。

【0032】

適当な可塑剤または光沢強化剤（例えば1,2-プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール類もしくはトリアセチン）、発泡防止剤（例えばシリコン発泡防止剤）、賦形剤（例えばタルク、シロイド（Sylloid）、エーロシル（Aerosil）、カオリン（Kaolin）もしくは顔料）またはポリビニルピロリドンもしくは2-ビニル-ピリジン（V）/スチレン（S）共重合体を包含する他の場合により使用される添加剤を共重合体コーティングに加えることができる。

10

【0033】

組成物の製造は噴霧コーティングおよび湿潤造粒技術を包含する当該技術で既知である種々のコーティング技術により行なうことができる。好ましくは、ローター挿入部を備えたグラット（Gratt）GPCG1装置を使用してコーティングを適用する。一般的には、MAEコーティング材料を水中に溶解させて溶液を製造する。水を乾燥工程で除去するため、水は最終組成物中には存在しない。コーティング溶液中の合計共重合体濃度は一般的には約5～約30重量（w/w）%の範囲内で変動でき、そして好ましくは、コーティング溶液中の合計共重合体濃度は約17.55w/w%である。

【0034】

乾燥したコーティングされた芯が得られたら、コーティングされた芯を場合により製薬学的に許容可能な助剤、例えばpH安定剤、酸性化剤、防腐剤、着色剤および場合により使用される甘味剤、苦味除去剤、香味剤またはそれらの混合物、と混合する。経口投与用の調合物を次に液体懸濁液状にまたは調剤前の薬剤師による液体賦形剤を用いる再構成用の粉末状に製造することができる。

20

【0035】

場合により使用される甘味剤は糖甘味料、例えば単糖類、二糖類および多糖類、を包含するがそれらに限定されない。適する糖甘味料の例はキシロース、リボース、グルコース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、デキストロース、スクロース、マルトース、部分的に加水分解された澱粉またはコーンシロップ固体および糖アルコール類、例えばソルビトール、キシリトール、マンニトール、グリセリン、並びにそれらの組み合わせを包含するがそれらに限定されない。好ましくは、使用されるグリセリンのタイプはU.S.P.等級である。組成物中で使用される糖甘味料の量は特定の組成物に関して所望される甘み度に依存して変動するであろう。一般的には、使用される糖甘味料の合計量は100mLの組成物当たり0～約100グラムの範囲内であろう。好ましくは、使用される糖甘味料の量は100mLの組成物当たり約0グラム～約10グラムの範囲内であろう。より好ましくは、使用される糖甘味料の量は組成物の100mL当たり約2グラム～約3グラムの範囲内であることができる。

30

【0036】

糖甘味料の代わりにまたはそれに加えて、人工甘味料を甘味剤として場合により使用することができる。好ましくは、味遮蔽組成物はアスパルテーム（aspartame）、スクラロース（sucralose）、サイクラミン酸塩類、サッカリン、アセスルファームK（acesulfame K）またはそれらの混合物を包含するがそれらに限定されない人工甘味料を甘味剤として含んでなる。好ましくは、人工甘味料はスクラロースである。組成物中で使用される人工甘味料の量は特定組成物に対して所望される甘み度に依存して変動するであろう。組成物中で使用される人工甘味料の量は組成物の100mL当たり約0.45～約1.7グラムの範囲内で変動することができる。好ましくは、使用される人工甘味料の量は組成物の100mL当たり約1グラムの範囲内である。

40

【0037】

本発明の別の態様では、苦味除去剤を甘味剤および香味剤の他に場合により使用すること

50

ができる。苦味除去剤は天然苦味除去剤、人工苦味除去剤または口もしくは鼻内での化学的感性応答を抑制する苦味除去剤或いはそれらの混合物を包含するがそれらに限定されない。本発明における使用のための苦味除去剤は例えば品名ProsweetFLN&AK(バージニア・デア(Virginia Dare)による)、Bitterness Modifier 36734(ブッシュ・ボーク・アンド・アレン・インコーポレーテッド(Bush, Boake and Allen, Inc.)による)、ナチュラル・テースト・マスキャー(Natural Taste Masker)501.441/AおよびSpecial Taste Masker Compound 501.437/A(フィルメニッチ・インコーポレーテッド(Firmenich, Inc.)による)で市販されているものであり、そして当業者により確認することができる。

10

【0038】

混合物に対して場合により加えられる香味剤は、例えば成人または小児患者のような特定の懸濁液の意図する消費者により示される好みに合うように懸濁液に関して所望されるタイプおよび量でなければならない。適当な香味剤は、天然香料、天然果実香料、人工香料、人工果実香料、香料強化剤またはそれらの混合物を包含する。天然香料、人工香料またはそれらの混合物はミント(例えばペパーミントもしくはスペアミント)、メントール、シナモン、バニラ、人工バニラ、チョコレート、人工チョコレートまたはバブルガムを包含するがそれらに限定されない。天然果実香料、人工果実香料またはそれらの混合物はサクランボ、ブドウ、オレンジ、イチゴまたはレモンを包含するがそれらに限定されない。香料強化剤はクエン酸を包含するがそれに限定されない。香味剤は一般的に組成物の少量成分として組成物に対しておいしそうな香りを与えるのに有効な量で与えられる。香味剤は一般的には組成物の100mL当たり約0.02~約0.06グラムの範囲内の量で組成物中に存在する。好ましくは、香味剤は組成物の100mL当たり約0.04グラムの範囲内の量で存在する。

20

【0039】

組成物は、組成物のpHを安定化させ且つ微生物成長を防止するために組成物に加えられるpH安定剤、例えばクエン酸、を含有できる。より低いpHは微生物成長を防止し且つ生成物の安定性を追加するため、クエン酸が有利に加えられる。

【0040】

味が遮蔽された腸溶コーティングの一体性を維持し且つ再構成後のpHを安定化させて防腐剤の効果を強めるために本発明の組成物に酸性化剤を含むことも望ましい。本発明における使用に適する酸性化剤は、液体賦形剤中で酸性でありそして液体賦形剤のpHを約5.0のpHより低下させ且つ維持しうるものである。酸性化剤はクエン酸、アスコルビン酸ナトリウムまたはアスコルビン酸を包含するがそれらに限定されない。本組成物の場合には、クエン酸が好ましい。そのような酸性化剤の1種もしくはそれ以上を、再構成された組成物のpHを約5.0のpHより低下させる量で使用することができる。

30

【0041】

本発明で有用な防腐剤は安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、エデン酸塩類(エチレンジアミン四酢酸すなわちEDTAの塩類、例えばエデン酸ナトリウムとしても知られている)、パラベン類(例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル、エチル、プロピルおよびブチルエステル類もしくはそれらの混合物)またはそれらの混合物を包含するがそれらに限定されない。上記の防腐剤は例示であるが、各防腐剤は経験に基づき各組成物中で防腐剤の相容性および効果を確認するために評価しなければならない。製薬学的組成物中の防腐剤の効果を評価する方法は当業者に既知である。安息香酸ナトリウム、プロピルパラベン、ブチルパラベンまたはそれらの混合物が好ましい防腐成分でありそしてレボフロキサシンを含有する製薬学的組成物に加えることができるが、他の製薬学的学的に許容可能な防腐剤がそれを代替することもできる。

40

【0042】

防腐剤は場合により、本発明の組成物の100mL当たり約1グラムまでの量で存在する。発明のある態様では、個々の防腐剤は組成物の100mL当たり約0~約0.5グラム

50

の範囲内の量で存在する。

【0043】

着色剤を組成物中に加えて再構成された組成物に魅力的な色を与えることもできる。着色剤は、組成物中の他の成分の化学的非相容化を避けるように選択しなければならない。製薬学的組成物中での使用に適する着色剤は当業者に既知である。

【0044】

上記のように、本発明の味遮蔽組成物は再構成された液体組成物の独特な要件を満たす。本発明により、安定な組成物が提供され、味遮蔽性質は再構成後に少なくとも処置期間（抗生物質の場合には、7 - 14日間）にわたり維持されながら生成物の投与時には依然として適切な味遮蔽を与える。

10

【0045】

本発明およびその利点をさらに説明するために、以下の具体的な実施例を示すが、これらの実施例は説明用だけに意図されており本発明の範囲を制限しようとするものではないことは理解されよう。

【実施例1】

【0046】

味が遮蔽されたレボフロキサシン組成物

実施例1は本発明の態様で使用された成分に関する範囲を記載する：

実施例1

コーティングされたレボフロキサシン芯の量的組成

20

成分	範囲 (mg)
レボフロキサシン半水和物	3 - 257
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0 - 10.0
精製水 ^a	50 - 250
メタクリル酸共重合体	50 - 375
プロピレングリコール	10 - 50
精製水 ^a	1.0 - 8.0

30

^a 処理後に除去された水

【実施例2】

【0047】

味遮蔽組成物

実施例2の表は発明の組成物中の成分を示し、ここで約250mgの活性剤芯重量並びに、約250mgのMAE共重合体重量、約4mgの水重量および約40mgのポリプロピレングリコール可塑剤重量を含んでなる17.55w/w%コーティング溶液はMAE：コーティングされた芯の約1：1重量比に相当する。

40

実施例2

コーティングされたレボフロキサシン芯の量的組成

成分	量 (mg)	
レボフロキサシン半水和物	256.15	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.8422	
精製水 ^a	124.23	
メタクリル酸共重合体	259.989	
プロピレングリコール	39.0089	10
精製水 ^a	3.98	

^a 処理後に除去された水

【実施例3】

【0048】

味が遮蔽されたレボフロキサシン酸安定化性コーティング芯に関する製造工程
味が遮蔽されたレボフロキサシン酸安定化性コーティング芯は以下の通りにして製造された：

重量測定および粉碎

1. 実施例2で示された成分を重量測定する。
2. 純粋な薬品物質を適当なミルを用いて粉碎する。

結合剤溶液製造

精製水およびヒドロキシプロピルメチルセルロース粉末をステンレス鋼タンク内で一緒にしそして水和するまで良く混合する。

コーティング溶液製造

1. プロピレングリコール、精製水およびMAE物質を重量測定する。
2. プロピレングリコールを精製水に加えそして混合する。
3. 前記混合物にMAEを加えそして適当なミキサーを用いて混合を続ける。全てが消えるまで10 - 20分間にわたり混合する。
4. ミキサー速度を減じそして必要なら混合を続ける。

ローター造粒

1. 粉碎したレボフロキサシン半水和物をグラットGPCG1ローター造粒機 (Glatte GPCG 1 Rotor Granulator) 中に入れる。
2. 表1に示されている適当な処理パラメーターを設定する。これらのパラメーターを処理中に必要に応じて調節する。
3. 微小顆粒を製造する量のヒドロキシプロピルメチルセルロース結合剤溶液を噴霧する。
4. 顆粒を乾燥しそしてさらなる処理用に放出する。

ローターコーティング指示

1. 酸安定性コート用の適量のコーティング溶液を適当な容器中で重量測定する。
2. 表1に示されているような適当なパラメーターおよび装置を用いてローターを組み立てるかまたはローター造粒段階2から続ける。
3. MAE溶液の噴霧を始める。
4. 生成物温度を約40 に保つ。
5. コーティングされた芯をポリエチレン袋で裏張りされた1つもしくは複数のドラムPに放出しそして適当な秤で重量測定して収率を決定する。

【0049】

表1はバッチに関するコーティングパラメーターをまとめている。

表1

ローター挿入部が付いたグラットGPCG-1コーターを用いて製造されたコーティングされたレボフロキサシンピースに関するコーティングパラメーター

バッチ寸法 (kg)	4.3	
噴霧中の入り口温度 (°C)	67-75	
噴霧中の生成物温度 (°C)	41-50	
噴霧中の排出温度 (°C)	39-49	10
ノズル寸法 (mm)	1.2	
気化空気 (パール)	1-3	
空気速度 (m/秒)	4.5-5.5	
ローター速度 (rpm)	1080	
噴霧速度 (g/分)	16-18.4	
噴霧時間 (分)	300	
乾燥時間 (分)	2-15	20
生成物乾燥温度 (°C)	68-70	

【実施例4】

【0050】

味が遮蔽されたレボフロキサシン組成物

レボフロキサシン芯のコーティング後に、本発明のある態様はコーティングされた芯を実施例4に示されている範囲の成分を有する賦形剤粉末と混合するような組成物を包含する：

実施例4

再構成用にコーティングされたレボフロキサシンを用いる使用のための賦形剤配合物粉末の量的組成 (再構成時に250mg/5mL)

成分	範囲 (gm)	
微結晶性セルロースおよびカロボキシメチルセルロース、NANF	0.05-0.50	
スクロース、NF	0.5-5.0	
N&Aフルーツポンチフレーバー	0-0.5	
FD&Cレッド#40	0-0.1	
無水クエン酸USP	0.005-1.0	40
安息香酸	0.001-0.1	
キサンタンゴムUSP、EP、JPE	0.001-0.0	
スクラロースNF (純粋物質、未販売粉末)	0.05-0.10	

【実施例5】

【0051】

味が遮蔽されたレボフロキサシン組成物

レボフロキサシン芯のコーティング後に、本発明のある態様はコーティングされた芯を実施例5に示されている範囲の成分を有する賦形剤粉末と混合するような組成物を包含する

:

実施例 5

再構成用にコーティングされたレボフロキサシンを用いる使用のための非水性希釈剤の量的組成 (再構成時に 250 mg / 5 mL)

成分	W/W%
レシチン (大豆レシチンまたは同等物)	0.05 - 2.5
粉砂糖NF	10 - 90
ペパーミントフレーバー	0.01 - 0.5
中鎖トリグリセリド類	20 - 70

10

【実施例 6】

【0052】

味が遮蔽されたレボフロキサシン組成物

レボフロキサシン芯のコーティング後に、本発明のある態様はコーティングされた芯を実施例 6 に示されている範囲の成分を有する賦形剤粉末と混合するような組成物を包含する:

実施例 6

再構成用にコーティングされたレボフロキサシンを用いる使用のための賦形剤配合物粉末の量的組成 (再構成時に 250 mg / 5 mL)

成分	量 (gm)
微結晶性セルロースおよびカロボキシメチルセルロース、NANF	0.275
スクロース、NF	2.5
N&A フルーツポンチフレーバー	0.0075
FD&C レッド # 40	0.002
無水クエン酸 USP	0.025
安息香酸	0.005
キサンタンゴム USP、EP、JPE	0.005
スクラロース NF (純粋物質、未販売粉末)	0.051

20

30

【実施例 7】

【0053】

味が遮蔽されたレボフロキサシン組成物

レボフロキサシン芯のコーティング後に、本発明のある態様はコーティングされた芯を実施例 7 に示されている範囲の成分を有する油状ジュースと混合するような組成物を包含する:

実施例 7

40

再構成用にコーティングされたレボフロキサシンを用いる使用のための非水性希釈剤の量的組成（再構成時に250mg/5mL）

成分	W/W%
レシチン（大豆レシチンまたは同等物）	1.0
粉砂糖NF	55.0
ペパーミントフレーバー	0.03
中鎖トリグリセリド類	43.97

10

【実施例8】

【0054】

味が遮蔽されたレボフロキサシン組成物

本発明のある態様は、小児または成人使用に適する経口投与用の再構成された液体懸濁液を製造するための実施例8の表に示された組成を有する組成物を包含する。

実施例8

水を用いる再構成用のレボフロキサシン粉末の量的組成（再構成時に250mg/5mL）

成分	g/5mL
レボフロキサシン半水和物	0.256 ^a
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.004 ^a
精製水USP、NF（3w/w%溶液として工程中に蒸発させた ヒドロキシプロピルメチルセルロース結合剤用）	---
メタクリル酸共重合体	0.260 ^a
微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロース、NANF	0.275
スクロース、NF	2.5
N&Aフルーツポンチフレーバー	0.0075
FC&Cレッド#40	0.002
無水クエン酸、USP	0.025
安息香酸	0.005
スクロースNF（純粋物質、未販売粉末）	0.051
プロピレングリコールUSP	0.039
キサンタンゴムUSP、EP、JPE	0.005
右記量にするのに十分な水	5.0mL ^b

20

30

40

^a 100%初期の理論的コーティング水準を基準とする。実際の量はバッチ内で使用されるコーティングされたレボフロキサシンビーズの検定能力に依存する。

^b 調剤前に薬剤師により加えられる水

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/069939 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 9/52, 31/5383, 9/10
- (21) International Application Number: PCT/US02/05795
- (22) International Filing Date: 26 February 2002 (26.02.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/273,473 5 March 2001 (05.03.2001) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route #202, Raritan, NJ 08869-0602 (US).
- (72) Inventors: ULRICH, Stephen, A.; 116 Old Carriage Road, Cherry Hill, NJ 08034 (US). ZIMM, Karen, R.; 68 Bowne Station Road, Stockton, NJ 08559 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933-7003 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/069939 A2

(54) Title: TASTE MASKED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: A taste masked pharmaceutical composition comprising a microcapsule, wherein the microcapsule comprises a pharmaceutically active agent core coated with a taste masking effective amount of a water-insoluble enteric coating, wherein the coating comprises a weakly acidic methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

TASTE MASKED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

CROSS REFERENCETO RELATED APPLICATIONS

- 5 This application claims benefit of provisional application Serial Number 60/273,473, filed 5 March 2001, which is incorporated by reference herein.

FIELD OF THE INVENTION

- 10 The present invention relates to novel taste masked pharmaceutical compositions. More particularly, this invention relates to taste masked pharmaceutical compositions comprising microcapsules for reconstitution with a liquid vehicle for oral administration, which effectively mask the taste of pharmaceuticals or nutritional supplements that have a bitter or otherwise
15 undesirable taste characteristic.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- Pharmaceutically active agents can be administered to the patient in
20 many forms with oral administration being the most popular. Active agents can be given to the patient orally as liquid solutions, emulsions, suspensions or in solid form such as capsules or tablets. Infants, children, older persons and many other persons are unable to swallow whole tablets and capsules. Therefore, in cases where the dosage to be administered cannot be made
25 into a very small tablet or capsule, it is desirable to provide the medicine in liquid or chewable form, direct administration as a powder or granules in suspension would also be advantageous.

- Many active ingredients, such as antibiotics, possess a strong,
30 unpleasant taste. In particular, unpleasant-tasting active ingredients include gyrase inhibitors; particularly, those of the naphthyridone-carboxylic acid and quinolone-carboxylic acid types; more particularly, those selected from levofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin or enoxacin.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

When an active agent is formulated as a tablet or capsule intended to be swallowed whole, the taste of the active ingredient is usually not an issue since the capsule keeps the active ingredient from contacting the mouth and the tablet can be coated to prevent contact of the active with the mouth for
5 the short time the tablet is present in the mouth. In contrast, masking of the unpleasant taste characteristics of the active agent is an extremely important factor in the formulation of liquid and chewable pharmaceuticals. The palatability of the liquid or chewable dosage form is a critical factor in
10 ensuring patient compliance.

In some cases, the unpleasant taste of the active agent in a liquid or chewable formulation can be overpowered by adding flavoring ingredients and sweeteners to improve taste and palatability. However, where the active
15 agent possesses a particularly strong or bitter taste, such as is the case with many antibiotics, the mere addition of such flavoring ingredients and sweeteners is insufficient to improve taste and palatability. Accordingly, various taste masked coating compositions have been employed in the formulation of liquid suspension and chewable tablet dosage forms.
20

Besides a complete concealment of the taste, a rapid and complete release is critical for the beneficial effects of an active ingredient to be made available to a patient. The composition, though, must also preserve the stability of the active ingredient in a humid environment prior to use. For a
25 coated granule composition to ensure bioavailability that is equivalent to a tablet formulation, the coating must be formulated to release the active ingredient in an appropriate environment.

For example, it is known for numerous active ingredients that there is
30 an absorption window in the upper small intestine and that absorption in the lower intestine is greatly reduced (S. Harder, U. Fuhr, D. Beermann, A. H. Staib, *Br. J. Clin. Pharmac.*, 1990, 30, 35). In elderly people, there are also frequently occurring deviations of the gastric pH in the direction of a

WO 02/069939

PCT/US02/05795

hypocacidic medium. In an attempt to ensure bioavailability, therefore, certain water-insoluble coated formulations (using a "reverse enteric coating") have been designed to dissolve in a weakly acidic medium such as one having a pH 4.5, for example, the acidic environment of the stomach. We have
5 discovered that the use of a reverse enteric coating formulation, however, does not result in reproducible bioavailability to all patients due to the physical variability among patients in passage of a reverse enteric coating formulation through the gastrointestinal tract.

10 U.S. Patent 5,599,556 discloses liquid formulations where the active ingredient is coated with a single outer polymeric coating derived from prolamine cereal grain proteins and a plasticizing agent. The coatings are designed to rapidly degrade once the composition leaves the mouth.

15 U.S. Patent 5,489,436 discloses chewable tablets made from a coated medicament where the coating is a "reverse enteric coating" designed to be soluble at the acidic pH of the stomach but relatively insoluble in the mouth. The coatings comprise a polymer blend of dimethylaminoethyl methacrylate and neutral methacrylic acid ester and a cellulose ester.

20 U.S. Patent 6,136,347 discloses taste-masked microcapsules for use in liquid suspension formulations, particularly in oil-based juices or a suitable liquid such as water. The microcapsule comprises an active ingredient granule coated with a single outer polymeric coating derived from film-forming
25 agents such as neutral methyl and ester compounds of polymethacrylic acid. The coatings are designed to be water-insoluble and rapidly degrade once the composition reaches the acidic environment of the stomach.

30 There is thus a need for a water-insoluble taste masked composition which is stable, bioavailable and retains its coating integrity and, thereby, its taste masking properties in an aqueous, pH-neutral or pH-acidic environment over an extended period, yet which exhibits immediate bioavailability after passage into the intestine.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

An object of the present invention is to provide taste masked pharmaceutical compositions. An object of the present invention is to provide taste masked pharmaceutical compositions comprising microcapsules, for reconstitution with a liquid vehicle for oral administration.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides taste masked pharmaceutical compositions comprising a microcapsule, wherein the microcapsule comprises a pharmaceutically active agent core coated with a taste masking effective amount of a water-insoluble enteric coating, wherein the coating comprises a weakly acidic methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer.

An embodiment of the invention is a taste masked pharmaceutical composition wherein the pharmaceutically active agent is an antibiotic drug.

Another embodiment of the invention is a taste masked pharmaceutical composition wherein the antibiotic drug is selected from levofloxacin.

An embodiment of the invention also includes a method for reconstituting a taste masked pharmaceutical composition according to the invention in a liquid vehicle such as an oily juice for oral administration.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides taste masked pharmaceutical compositions comprising microcapsules, wherein the microcapsules comprise a pharmaceutically active agent coated with a taste masking effective amount of a water-insoluble enteric coating, wherein the coating comprises a weakly acidic methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer.

The invention relates in particular to a taste masked pharmaceutical

WO 02/069939

PCT/US02/05795

composition comprising a pharmaceutically active agent having an unpleasant taste that is coated with an enteric coating. Enteric coatings are those that are insoluble at the acidic pH levels of the stomach and are soluble in the basic pH of the intestine. The coatings provide a protective layer which masks the unpleasant taste characteristics of the active ingredient while passing through the mouth and which remains stable in the acid environment of the stomach because of its low solubility therein, but is readily soluble in the intestine and, thereby, provides immediate release of the active agent in the intestine. The enteric coatings encapsulate the active ingredient, effectively and stably masking the taste of the active agent while providing reproducible bioavailability to a varied patient population.

The taste masked pharmaceutical composition of the present invention utilizes an enteric coating which is weakly acidic, soluble in the basic pH of the intestine, generally above a pH of about 5.5, preferably above about 6.0. The coatings provide for rapid release and absorption of the drug, which is generally desirable in the case of liquid dosage forms.

In an embodiment of a taste masked composition of the present invention, the pharmaceutically active agent is an antibiotic drug selected from those of the naphthyridone-carboxylic acid type or quinolone-carboxylic acid type; particularly levofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, enoxacin or other related quinolone antibiotics, as well as other known antibiotics which have an unpleasant taste and are formulated for oral liquid administration such as cephalosporins, macrolide antibiotics, penicillins and the like. Other active agents which may be beneficially employed in the compositions of the invention include analgesic drugs, such as tramadol or codeine, anti-inflammatory drugs such as ibuprofen, naproxen and other NSAID's (non-steroidal antiinflammatory drugs). Other active agents for which the compositions of the invention may be employed include drugs for delivery to the intestinal tract, including, but not limited to, antihistamines, antibacterials, antimicrobials, decongestants, anti-depressants, anti-psychotics, antivirals, oncolytics, vaccines, antiepileptics such as topiramate,

WO 02/069939

PCT/US02/05795

anti-asthma compounds, antispasmodics and the like.

An embodiment of this invention includes a taste masked pharmaceutical composition for oral administration wherein the antibiotic is
5 levofloxacin coated with a taste masking effective amount of a water-insoluble enteric coating comprising a weakly acidic methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer. Levofloxacin (marketed under the tradename LEVAQUIN®) is the INN (International Nonproprietary Name) for a compound having the CAS (Chemical Abstracts Society) Registry Number: 100986-85-4 and the CAS
10 Index Name: (3S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid.

The pharmaceutically active agent is present in the composition in a therapeutically effective amount, which amounts produce the desired
15 therapeutic response upon oral administration and can be readily determined by one skilled in the art. In determining such amounts, the particular compound being administered, the bioavailability characteristics of the agent, the dose regimen, the age and weight of the patient and other factors must be considered.

20 In an embodiment of the present composition, the therapeutically effective amount of the antibiotic levofloxacin is present in a range of from about 1 gram to about 5 grams of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted composition. In another embodiment of the present composition, the
25 therapeutically effective amount ranges from about 2.5 grams to about 5 grams of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted composition. In a further embodiment of the present composition, the therapeutically effective amount is selected from about 1 gram of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted composition, about 2.5 grams of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted
30 composition or about 5 grams of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted composition.

In accordance with the invention, the active agent is generally spray

WO 02/069939

PCT/US02/05795

coated with a MAE copolymer coating (either directly or after granulation) and then the coated agent is admixed with other pharmaceutically acceptable additives such as sweeteners or flavorings and the like.

5 In accordance with the invention, there is provided a taste masked pharmaceutically active agent comprising a core of active agent, optionally associated with inactive pharmaceutical adjuvants; the core being coated with a taste masking effective amount of a water-insoluble enteric coating comprising a weakly acidic MAE (methacrylic acid-ethyl acrylate) copolymer.

10

The taste masked active agent is provided for reconstitution with a liquid vehicle for oral administration as a liquid pharmaceutical composition such as a solution, emulsion or suspension, having an acidic pH less than about 5.5.

15

The details of the enteric coating used on the pharmaceutically active agent and the coating techniques thereof are herein described. The diffusion and solubility of the coating depends on the physicochemical properties of the copolymer coating and the drug being coated. The copolymer coating used in
20 the present invention provides the desired diffusion, stability and release characteristics. That is, the coating provides the appropriate taste masking while present in the mouth and insolubility in the stomach but immediate disintegration and diffusion of the active agent when present at the basic pH levels of the intestine. The diffusion characteristics thus obtained provide the
25 appropriate immediate bioavailability of the active agent as is generally desirable in a liquid composition.

According to techniques known to one skilled in the art, the particles of active agent may be milled, particularly if the particles are irregularly shaped
30 and sized. The milled or unmilled active agent is then granulated prior to coating. Preferably, the active agent cores to be coated will be in the range of about 3 to about 500 microns.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

The optimum thickness of the coating material applied to the active agent core will depend on the physicochemical characteristics of the active agent and the taste masking effective amount of the coating. In an embodiment of the invention, a taste masking effective amount of the coating is a weight ratio of coating weight to weight of the active agent in a range of from about 0.5 to about 1.5 or from about 1.5 to about 0.5. An embodiment of the invention includes a taste masking effective amount of the coating wherein the weight ratio of coating weight to weight of the active agent is in a range of from about 0.75 to about 1.25 or from about 1.25 to about 0.75. An embodiment of the invention also includes a taste masking effective amount of the coating wherein the weight ratio of coating weight to weight of the active agent is a weight ratio of about 1.0 to about 1.0.

The ingredients for the copolymer coating used in the present taste masked composition are as disclosed herein. The preferred MAE copolymer is selected from the copolymer blends sold under the tradename KOLLICOAT® MAE 30 DP or KOLLICOAT® MAE 100 P, preferably KOLLICOAT® MAE 30 DP. The MAE copolymer coating is a weakly acidic, anionic copolymer derived from methacrylate acid-ethyl acrylate with a mean molecular weight of 250,000. The preferred MAE copolymer is designed to be soluble in the basic pH of the intestine, generally above a pH of about 5.5, preferably above a pH of about 6.0 and insoluble in a liquid vehicle such as one used for reconstitution having an acidic pH less than about 5.5.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

Other optional additives may be added to the copolymer coating, including suitable plasticizers or gloss intensifiers (such as 1,2-propylene glycol, triethyl citrate, polyethylene glycols or triacetin), anti-foaming agents (such as a silicone antifoam), excipients (such as talc, Syloid, Aerosil, Kaolin or pigments) or a polyvinylpyrrolidone or 2-vinyl-pyridine(V)/styrene(S) copolymer.

The preparation of the composition may be accomplished by a variety of coating techniques known in the art including spray coating and wet granulation techniques. Preferably, a Glatt GPCG 1 unit with rotor insert is used to apply the coating. Generally, the MAE coating material is dissolved in water to make a solution. The water is removed in the drying process and is thus not present in the final composition. The total copolymer concentration in the coating solutions can vary, generally in the range of about 5 to about 30% by weight (w/w); and preferably, the total copolymer concentration in the coating solution is about 17.55% w/w.

Once the dried coated cores are obtained, the coated cores are optionally admixed with pharmaceutically acceptable adjuvants such as pH stabilizers, acidifying agents, preservatives, coloring agents and optional sweetening agents, debittering agents, flavoring agents or mixtures thereof. A preparation for oral administration can then be formed as a liquid suspension or as a powder for reconstitution with a liquid vehicle by the pharmacist prior to dispensing.

Optional sweetening agents include, but are not limited to, sugar sweeteners such as monosaccharides, disaccharides and polysaccharides. Examples of suitable sugar sweeteners include but are not limited to xylose, ribose, glucose, mannose, galactose, fructose, dextrose, sucrose, maltose, partially hydrolyzed starch or corn syrup solids and sugar alcohols such as sorbitol, xylitol, mannitol, glycerin and combination thereof. Preferably, the type of glycerin used is U.S.P. grade. The amount of sugar sweetener used in the composition will vary depending on the degree of sweetening desired

WO 02/069939

PCT/US02/05795

for the particular composition. Generally the total amount of sugar sweetener used will be in the range of from 0 to about 100 grams per 100 mL of the composition. Preferably, the amount of sugar sweetener used will be in the range of from about 0 grams to about 10 grams per 100 mL of composition.

- 5 More preferably, the amount of sugar sweetener used will be in the range of from about 2 grams to about 3 grams per 100 mL of composition.

- Artificial sweeteners may be optionally employed in place of or in addition to sugar sweeteners as the sweetening agent. Preferably, a taste-
- 10 masking composition comprises an artificial sweetener as the sweetening agent including, but not limited to, aspartame, sucralose, cyclamates, saccharin, acesulfame K or mixtures thereof. Preferably, the artificial sweetener is sucralose. The amount of artificial sweetener used in the composition will vary depending on the degree of sweetening desired for the
- 15 particular composition. The amount of artificial sweetener used in the composition may vary from in the range of from about 0.45 to about 1.7 grams per 100 mL of composition. Preferably, the amount of artificial sweetener used is in the range of about 1 gram per 100 mL of composition.

- 20 In other embodiments of the present invention, a debittering agent may be optionally employed in addition to a sweetening agent and a flavoring agent. Debittering agents include, and are not limited to, natural debittering agents, artificial debittering agents or debittering agents which inhibit a chemosensory response in the mouth or nose or mixtures thereof.

- 25 Debittering agents for use in the present invention are commercially available, such as those marketed under the names Prosweet FL N&A K (by Virginia Dare), Bitterness Modifier 36734 (by Bush, Boake and Allen, Inc.), Natural Taste Masker 501.441/A and Special Taste Masker Compound 501.437/A (by Firmenich, Inc.), and may be identified by those skilled in the art.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

Optional flavoring agents added to the mixture should be of the type and amount desired for the particular suspension to meet the preferences dictated by the intended consumer of such suspension such as an adult or

5 pediatric patient. Suitable flavoring agents include natural flavors, natural fruit flavors, artificial flavors, artificial fruit flavors, flavor enhancers or mixtures thereof. Natural flavors, artificial flavors or mixtures thereof include, and are not limited to, mint (such as peppermint or spearmint), menthol, cinnamon, vanilla, artificial vanilla, chocolate, artificial chocolate or bubblegum. Natural

10 fruit flavors, artificial fruit flavors or mixtures thereof include, and are not limited to, cherry, grape, orange, strawberry or lemon. Flavor enhancers include, and are not limited to, citric acid. Flavoring agents are generally provided as a minor component of the formulation in amounts effective to provide a palatable flavor to the formulation. Flavoring agents are generally

15 present in the formulation in amounts in the range of from about 0.02 to about 0.06 grams per 100 mL of the formulation. Preferably, flavoring agents are present in an amount in the range of about 0.04 grams per 100 mL of the formulation.

20 The formulation may contain pH stabilizers such as citric acid, added to the formulation to stabilize the pH of the formulation and prevent microbial growth. Citric acid is advantageously added since a lower pH will prevent microbial growth and add to the stability of the product.

25 It is also desirable to include an acidifying agent to the formulation of the present invention to maintain the integrity of the enteric taste masked coating and to stabilize the pH after reconstitution to enhance the effect of a preservative. The acidifying agents that are applicable for use in the present invention are those which are acidic in a liquid vehicle and are capable of

30 lowering and maintaining the pH of the liquid vehicle below about a pH 5.0. The acidifying agent includes, and is not limited to, citric acid, sodium ascorbate or ascorbic acid. In the case of the present formulation, citric acid is preferred. One or more of such acidifying agents may be used in an

WO 02/069939

PCT/US02/05795

amount to lower the pH of a reconstituted formulation to below about pH 5.0.

Preservatives useful in the present invention include but are not limited to sodium benzoate, potassium sorbate, salts of edetate (also known as salts of ethylenediaminetetraacetic acid, or EDTA, such as disodium edetate), parabens (such as methyl, ethyl, propyl and butyl p-hydroxybenzoic acids esters or mixtures thereof) or mixtures thereof. The preservatives listed above are exemplary, but each preservative must be evaluated on an empirical basis, in each formulation, to assure the compatibility and efficacy of the preservative. Methods for evaluating the efficacy of preservatives in pharmaceutical formulations are known to those skilled in the art. Sodium benzoate, propylparaben, butylparaben or mixtures thereof are preferred preservative ingredients and may be added to a pharmaceutical formulation containing levofloxacin although other pharmaceutically acceptable preservatives may be substituted therefor.

Preservatives are optionally present in amounts of up to about 1 gram per 100 mL of the formulation of the invention. In an embodiment of the invention, an individual preservative may be present in an amount in the range of from about 0 to about 0.5 gram per 100 mL of the formulation.

Coloring agents also may be incorporated in the formulation to provide an appealing color to the reconstituted formulation. The coloring agents should be selected to avoid chemical incompatibilities the other ingredients in the formulation. Suitable coloring agents for use in a pharmaceutical formulation are well known to those skilled in the art.

As stated, the taste masking formulations of the present invention satisfy the unique requirements of a reconstituted liquid formulation. In accordance with the invention, there is provided a formulation which is stable: the taste masking properties are maintained in a liquid vehicle after reconstitution for at least the duration of the treatment period (in the case of antibiotics, 7-14 days), while still providing appropriate taste masking when

WO 02/069939

PCT/US02/05795

the product is administered.

- In order to further illustrate the present invention and the advantages thereof, the following specific examples are given, it being understood that these examples are intended only to be illustrations without serving as a limitation on the scope of the present invention.

EXAMPLE 1

Taste Masked Levofloxacin Composition

- Example 1 describes ranges for the components used in embodiments of the present invention:

Example 1

Quantitative Composition of Coated Levofloxacin Cores

Component	Range (mg)
Levofloxacin Hemihydrate	3-257
Hydroxypropyl Methylcellulose	1.0-10.0
Purified Water ^a	50-250
Methacrylic Acid Copolymer	50-375
Propylene Glycol	10-50
Purified Water ^a	1.0-8.0

^aWater removed after processing

EXAMPLE 2

Taste Masking Composition

- The table in Example 2 lists the components in a formulation of the invention, wherein the active agent core weight of about 250 mg and a 17.55% w/w coating solution, comprising a MAE copolymer weight of about 250 mg, a water weight of about 4 mg and a polypropylene glycol plasticizer weight of about 40 mg, corresponds to about a 1:1 weight ratio of MAE:coated core.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

Example 2**Quantitative Composition of Coated Levofloxacin Cores**

Component	Amount (mg)
Levofloxacin Hemihydrate	256.15
Hydroxypropyl Methylcellulose	3.8422
Purified Water ^a	124.23
Methacrylic Acid Copolymer	259.989
Propylene Glycol	39.0089
Purified Water ^a	3.98

^aWater removed after processing**EXAMPLE 3**

Manufacturing Procedure for a Taste Masked Levofloxacin

5 Acid Stable Coated Core

A taste masked levofloxacin acid stable coated core was prepared as follows:

Weighing and Milling

1. Weigh the ingredients listed in Example 2.
2. Mill the pure drug substance with an appropriate mill.

10 **Binder Solution Preparation**

Combine the purified water and the hydroxypropyl methyl cellulose powder in a stainless steel tank and mix well until hydrated.

Coating Solution Preparation

1. Weigh the propylene glycol, purified water and the MAE material.
- 15 2. Add the propylene glycol to the purified water and mix.
3. Add the MAE to the previous mixture and continue mixing with a suitable mixer. Mix for 10-20 minutes until all is dispersed.
4. Reduce the mixer speed and continue mixing if needed.

Rotor Granulation

- 20 1. Place the milled levofloxacin hemihydrate into a Glatt GPCG 1 Rotor Granulator.
2. Set the appropriate processing parameters listed in Table 1. Adjust these parameters as needed during processing.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

3. Spray the amount of hydroxypropyl methylcellulose binder solution to make fine small granules.
4. Dry the granules and discharge for further processing.

Rotor Coating Directions

- 5 1. Weigh the appropriate amount of coating solution for the Acid Stable Coat in an appropriate container.
2. Assemble the rotor or continue from Rotor Granulation Step 2 using the appropriate parameters and equipment as shown in Table 1.
3. Begin spraying the MAE solution.
- 10 4. Maintain a product temperature at about 40 °C.
5. Discharge the coated cores into fiber drum(s) lined with polyethylene bags and weigh on an appropriate scale to determine the yield.

Table 1 summarizes the coating parameters for the batch.

Table 1

Coating Parameters for Coated Levofloxacin Beads Manufactured Using a Glatt GPCG-1 Coater with a Rotor Insert

Batch Size (kg)	4.3
Inlet Temperature During Spraying (°C)	67-75
Product Temperature During Spraying (°C)	41-50
Exhaust Temperature During Spraying (°C)	39-49
Nozzle Size (mm)	1.2
Atomization Air (bar)	1-3
Air Velocity (m/sec)	4.5-5.5
Rotor Speed (rpm)	1080
Spray Rate (g/min)	16-18.4
Spray Time (min)	300
Drying Time (min)	2-15
Product Drying Temp (°C)	68-70

15

EXAMPLE 4

Taste Masked Levofloxacin Composition

Following coating of the levofloxacin cores, embodiments of the present

WO 02/069939

PCT/US02/05795

invention include a formulation wherein the coated cores are admixed with an excipient powder with the ranges of components shown in Example 4:

Example 4

Quantitative Composition of Excipient Blend Powder for Use with Coated Levofloxacin for Reconstitution (250 mg/5mL when Reconstituted)

Component	Range (gms)
Microcrystalline Cellulose and Carboxymethyl Cellulose, NA NF	0.05-0.50
Sucrose, NF	0.5-5.0
N&A Fruit Punch Flavor	0-0.5
FD&C Red #40	0-0.1
Citric Acid, Anhydrous USP	0.005-1.0
Benzoic Acid	0.001-0.1
Xanthan Gum USP, EP, JPE	0.001-0.0
Sucralose NF (pure substance, not marketed powder)	0.05-0.10

EXAMPLE 5

- 5 Taste Masked Levofloxacin Composition
Following coating of the levofloxacin cores, embodiments of the present invention include a formulation wherein the coated cores are admixed with an oily juice with the ranges of components shown in Example 5:

Example 5

Quantitative Composition of Non-Aqueous Diluent for Use with Coated Levofloxacin for Reconstitution (250 mg/5mL when Reconstituted)

Component	% W/W
Lecithin (soybean lecithin or equivalent)	0.05-2.5
Confectioner's Sugar NF	10-90
Peppermint Flavor	0.01-0.5
Medium Chain Triglycerides	20-70

WO 02/069939

PCT/US02/05795

EXAMPLE 6**Taste Masked Levofloxacin Composition**

Following coating of the levofloxacin cores, an embodiment of the present invention is a formulation wherein the coated cores are admixed with an excipient powder with the components shown in Example 6:

Example 6

Quantitative Composition of Excipient Blend Powder for Use with Coated Levofloxacin for Reconstitution (250 mg/5mL when Reconstituted)

Component	Amount (gms)
Microcrystalline Cellulose and Carboxymethyl Cellulose, NA NF	0.275
Sucrose, NF	2.5
N&A Fruit Punch Flavor	0.0075
FD&C Red #40	0.002
Citric Acid, Anhydrous USP	0.025
Benzoic Acid	0.005
Xanthan Gum USP, EP, JPE	0.005
Sucralose NF (pure substance, not marketed powder)	0.051

EXAMPLE 7**Taste Masked Levofloxacin Composition**

Following coating of the levofloxacin cores, an embodiment of the present invention is a formulation wherein the coated cores are admixed with an oily juice with the ranges of components shown in Example 7:

Example 7

Quantitative Composition of Non-Aqueous Diluent for Use with Coated Levofloxacin for Reconstitution (250 mg/5mL when Reconstituted)

Component	% W/W
Lecithin (soybean lecithin or equivalent)	1.0
Confectioner's Sugar NF	55.0
Peppermint Flavor	0.03

WO 02/069939

PCT/US02/05795

Medium Chain Triglycerides	43.97
-----------------------------------	-------

EXAMPLE 8

Taste Masked Levofloxacin Composition

- An embodiment of the present invention includes a formulation with the composition shown in the table of Example 8 to form a reconstituted liquid suspension for oral administration suitable for pediatric or adult use.

Example 8**Quantitative Composition of Levofloxacin Powder for Reconstitution with Water (250 mg/5mL when Reconstituted)**

Component	g/5mL
Levofloxacin Hemihydrate	0.256 ^a
Hydroxypropyl Methylcellulose	0.004 ^a
Purified Water USP, NF (for hydroxypropyl methylcellulose binder evaporated during process as a 3% w/w solution)	---
Methacrylic Acid Copolymer	0.260 ^a
Microcrystalline Cellulose and Carboxymethyl Cellulose, NA NF	0.275
Sucrose, NF	2.5
N&A Fruit Punch Flavor	0.0075
FD&C Red #40	0.002
Citric Acid, Anhydrous USP	0.025
Benzoic Acid	0.005
Sucralose NF (pure substance, not marketed powder)	0.051
Propylene Glycol USP	0.039
Xanthan Gum USP, EP, JPE	0.005
Water qs ad	5.0 mL ^b

^aBased on theoretical coating level of 100% initial. Actual amount depends on the assay potency of the coated levofloxacin beads used in the batch.

^bWater to be added by pharmacist before dispensing.

WO 02/069939

PCT/US02/05795

What is claimed is:

1. A taste masked pharmaceutical composition comprising a microcapsule, wherein the microcapsule comprises a pharmaceutically active agent core coated with a taste masking effective amount of a water-insoluble enteric coating, wherein the coating comprises a weakly acidic methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer.
2. The formulation of claim 1 wherein the pharmaceutically active agent is a drug selected from antibiotics, analgesics, anti-inflammatory drugs, antihistamines, antibacterials, antimicrobials, decongestants, antidepressants, anti-psychotics, antivirals, oncolytics, vaccines, antiepileptics, anti-asthma compounds or antispasmodics.
3. The formulation of claim 2 wherein the drug is an antibiotic drug selected from a naphthyridone-carboxylic acid type antibiotic or a quinolone-carboxylic acid type antibiotic.
4. The formulation of claim 3 wherein the antibiotic drug is selected from levofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin or enoxacin.
5. The formulation of claim 4 wherein the antibiotic drug is levofloxacin.
6. The formulation of claim 6 wherein levofloxacin is present in a range of from about 1 gram to about 5 grams of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted formulation.
7. The formulation of claim 6 wherein levofloxacin is present in a range of from about 2.5 grams to about 5 grams of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted formulation.
8. The formulation of claim 6 wherein levofloxacin is present in a range selected from about 1 gram of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted formulation, from about 2.5 grams of levofloxacin per 100

WO 02/069939

PCT/US02/05795

mL of a reconstituted formulation or from about 5 grams of levofloxacin per 100 mL of a reconstituted formulation.

- 5 9. The formulation of claim 1 wherein the taste masking effective amount of the coating is a weight ratio of coating weight to weight of the active agent in a range of from about 0.5 to about 1.5 or from about 1.5 to about 0.5.
- 10 10. The formulation of claim 1 wherein the taste masking effective amount of the coating is a weight ratio of coating weight to weight of the active agent in a range of from about 0.75 to about 1.25 or from about 1.25 to about 0.75.
- 15 11. The formulation of claim 1 wherein the taste masking effective amount of the coating is a weight ratio of coating weight to weight of the active agent of about 1.0 to about 1.0.
- 20 12. The formulation of claim 1 wherein the weakly acidic methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer is selected from a copolymer designed to dissolve at a pH greater than about pH 5.5.
- 25 13. The formulation of claim 12 wherein the methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer is a copolymer designed to dissolve at a pH range of from about pH 5.5 to about pH 8.
- 30 14. The formulation of claim 1 wherein the active agent is levofloxacin; wherein the weakly acidic methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer is a copolymer designed to dissolve at a pH range of from about pH 5.5 to about pH 8; and, wherein the taste masking effective amount of the coating is a weight ratio of coating weight to weight of levofloxacin of about 1.0 to about 1.0.

【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/069939 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 9/52. 31/5383, 9/10, 9/00, 9/50
- (21) International Application Number: PCT/US02/05795
- (22) International Filing Date: 26 February 2002 (26.02.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/273,473 5 March 2001 (05.03.2001) US
- (71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; U.S. Route #202, Raritan, NJ 08869-0602 (US).
- (72) Inventors: ULRICH, Stephen, A.; 116 Old Carriage Road, Cherry Hill, NJ 08034 (US). ZIMM, Karen, R.; 68 Bowne Station Road, Stockton, NJ 08559 (US).
- (74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933-7003 (US).
- (81) Designated States (*national*): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 13 March 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/069939 A3

(54) Title: TASTE MASKED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: A taste masked pharmaceutical composition comprising a microcapsule, wherein the microcapsule comprises a pharmaceutically active agent core coated with a taste masking effective amount of a water-insoluble enteric coating, wherein the coating comprises a weakly acidic methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer.

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/05795
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K9/52 A61K31/5383 A61K9/10 A61K9/00 A61K9/50		
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) IPC 7 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 practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPC-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 06122 A (OTSUKA) 10 February 2000 (2000-02-10) claims 1,6,15-17,21 page 31; example 3 page 32; example 4 ---	1-14
P,X	WO 01 87269 A (RANBAXY) 22 November 2001 (2001-11-22) claims 1,2,22 page 4, line 3 - line 11 page 6; example 1 ---	1-4,9-13
A	WO 00 76479 A (RANBAXY) 21 December 2000 (2000-12-21) the whole document -----	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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 ** 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 November 2002		Date of mailing of the international search report 20/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2000, Ex. 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 02/05795

Patent document cited in search report:	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0006122	A	10-02-2000	AU 4802699 A 21-02-2000
			BR 9912533 A 13-02-2002
			CA 2338996 A1 10-02-2000
			CN 1316899 T 10-10-2001
			EP 1100466 A1 23-05-2001
			WO 0006122 A1 10-02-2000
			JP 2000103730 A 11-04-2000
WO 0187269	A	22-11-2001	AU 5246901 A 26-11-2001
			WO 0187269 A1 22-11-2001
WO 0076479	A	21-12-2000	AU 4943000 A 02-01-2001
			BR 0011345 A 23-04-2002
			CN 1355692 T 26-06-2002
			CZ 20014379 A3 14-08-2002
			EP 1194124 A1 10-04-2002
			WO 0076479 A1 21-12-2000
			SK 18142001 A3 04-06-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 P 31/04

F I

A 6 1 P 31/04

テーマコード(参考)

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

(72)発明者 ジム, カレン・アール

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 5 9 ストツクトン・ボーンステーションロード 6 8

Fターム(参考) 4C076 AA64 BB01 CC01 CC03 CC04 CC15 CC27 CC31 CC32 CC35

DD38 EE10 EE11 EE32 FF01 FF22 FF25 FF52 FF68 GG21

GG32

4C086 AA01 AA02 BC29 BC50 CB22 GA07 GA12 MA02 MA03 MA05

MA38 MA52 NA09 NA10 NA11 ZB35