

(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2006-528182

(P2006-528182A)

(43) 公表日 平成18年12月14日(2006. 12. 14)

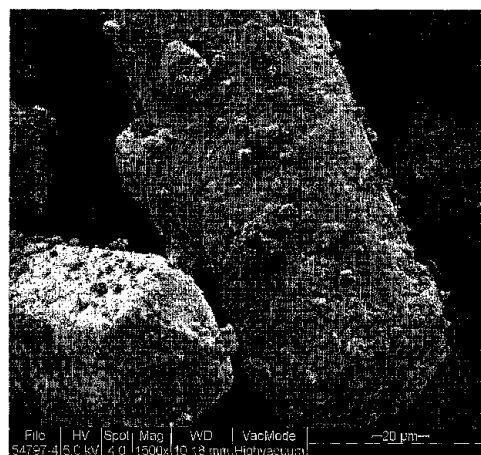
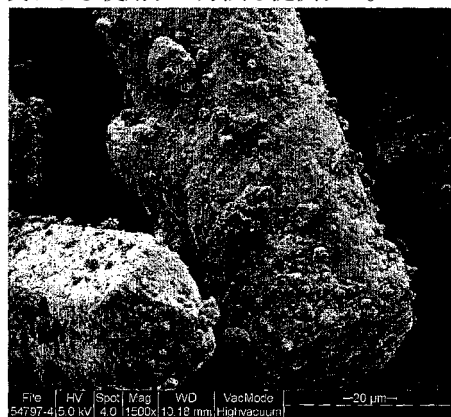
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006. 01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 4
A 6 1 K 33/10 (2006. 01)	A 6 1 K 33/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/04 (2006. 01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-521149 (P2006-521149)	(71) 出願人	504284249
(86) (22) 出願日	平成16年7月16日 (2004. 7. 16)		サンタラス インコーポレイティッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月15日 (2006. 3. 15)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/023044		ディエゴ スト 200 ウェスト
(87) 国際公開番号	W02005/007117		オーシャン エア ドライブ 1059
(87) 国際公開日	平成17年1月27日 (2005. 1. 27)		O
(31) 優先権主張番号	60/488, 324	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成15年7月18日 (2003. 7. 18)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一
		(72) 発明者	ホール ウォレン
			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 デル
			マー ビア エスペリア 12929
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 薬学的製剤および酸に起因する消化器疾患の治療法

(57) 【要約】

本明細書では、少なくとも1種類の微粉化状プロトンポンプ阻害剤；少なくとも1種類の制酸剤；および少なくとも1種類の懸濁剤を含む、懸濁用の粉末状薬学的製剤を提供する。少なくとも1種類のプロトンポンプ阻害剤および少なくとも1種類の制酸剤を含む薬学的製剤を作製および使用する方法も提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (a) 少なくとも1種類の、酸に不安定な微粉化状プロトンポンプ阻害剤；
(b) 少なくとも1種類の制酸剤；および
(c) 少なくとも1種類の、ガムである懸濁剤

を含む、懸濁用の粉末状薬学的製剤であって、粉末と水の混合によって実質的に均一な懸濁物が得られる、薬学的製剤。

【請求項 2】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、ヒドロキシオメプラゾール、エソメプラゾール、テナトプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ドン
トプラゾール (dontoprazole)、ハベプラゾール (habeprazole)、ペルプラゾール (per
prazole)、ランソプラゾール、パリプラゾール、レミノプラゾール；またはそれらの遊
離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多
形体、もしくはプロドラッグからなる群より選択される置換二環式アリール-イミダゾール
である、請求項1記載の薬学的製剤。 10

【請求項 3】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水
和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラ
ッグである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項 4】

プロトンポンプ阻害剤が、エソメプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、
水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラ
ッグである、請求項1記載の薬学的製剤。 20

【請求項 5】

プロトンポンプ阻害剤が、ランソプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、
水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラ
ッグである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項 6】

少なくとも1種類の制酸剤が、少なくとも1種類の可溶性の制酸剤を含む、請求項1記載
の薬学的製剤。 30

【請求項 7】

少なくとも1種類の制酸剤が、少なくとも約5 mEqの量で存在する、請求項1記載の薬学
的製剤。

【請求項 8】

約500 mg～約3000 mgの制酸剤を含む、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項 9】

壁細胞活性化剤、有機溶媒、浸食促進剤、拡散促進剤、抗酸化剤からなる群より選択さ
れる1種類または複数の賦形剤、ならびに結合剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化
剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、凝集剤、希釈剤、抗付着剤、および消泡剤からなる群より
選択される担体材料をさらに含む、請求項1記載の薬学的製剤。 40

【請求項 10】

懸濁剤がグアールガムである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項 11】

懸濁剤がキサントガムである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項 12】

約5 mg～約200 mgの少なくとも1種類のガム懸濁剤を含む、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項 13】

少なくとも約30 mgの少なくとも1種類のガム懸濁剤を含む、請求項1記載の薬学的製剤
。

【請求項 14】

少なくとも1種類の風味剤を含む、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項15】

風味剤が、グリチルリチン酸モノアンモニウム、モモ風味剤、レッドフルーツ風味剤、イチゴ風味剤、サクランボ風味剤、シトラス風味剤、レモン風味剤、ライム風味剤、ペパーミント風味剤、綿飴風味剤、バニラおよびバニリン風味剤、マルトール、マシュマロ風味剤、メントール、アニス風味剤、ショ糖、スクラロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテーム、ネオテーム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、キシリトール、ソルビトール、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項14記載の薬学的製剤。

【請求項16】

風味剤が、キシリトール、ショ糖、スクラロース、モモ風味剤、およびペパーミント風味剤の混合物である、請求項14記載の薬学的製剤。

【請求項17】

プロトンポンプ阻害剤の初期血清濃度が、薬学的製剤の投与後約1時間以内の任意の時点で約500 ng/mlを上回る、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項18】

プロトンポンプ阻害剤の初期血清濃度が、薬学的製剤の投与後約30分以内の任意の時点で約100 ng/mlを上回る、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項19】

薬学的製剤の投与後約15分以内に最大血清濃度に達する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項20】

懸濁用粉末の粒子の大きさの平均が直径約10ミクロン～約200ミクロンである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項21】

プロトンポンプ阻害剤粒子の少なくとも約80%が約40 μm未満である、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項22】

懸濁物が3つの等しい区分に完全に分割される場合には、薬学的製剤と水との混合の少なくとも約5分後に、各区分のプロトンポンプ阻害剤の表示量 (label claim) の少なくとも約90%が存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項23】

懸濁物が3つの等しい区分に完全に分割される場合には、薬学的製剤と水との混合の少なくとも約30分後に、各区分のプロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約80%が存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項24】

懸濁物が3つの等しい区分に完全に分割される場合には、薬学的製剤と水との混合の少なくとも約1時間後に、各区分のプロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約70%が存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項25】

懸濁物が3つの等しい区分に完全に分割される場合には、薬学的製剤と水との混合の少なくとも約5分後に、各区分間における%表示量の値のバラツキが約11%未満である、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項26】

懸濁物が3つの等しい区分に完全に分割される場合には、薬学的製剤と水との混合の少なくとも約30分後に、各区分間における%表示量の値のバラツキが約20%未満である、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項27】

(a) 少なくとも1種類の、酸に不安定な微粉化状プロトンポンプ阻害剤；および
(b) 少なくとも1種類の制酸剤
を含む薬学的製剤であって、以下の段階を含む方法によって作製される薬学的製剤：

10

20

30

40

50

- (a) 少なくとも1種類の制酸剤の少なくとも一部を、微粉化状プロトンポンプ阻害剤の少なくとも一部でコーティングして、第1のブレンドを形成させる段階；および
- (b) 第1のブレンドを、少なくとも1種類の他の賦形剤と乾燥ブレンドする段階。

【請求項 2 8】

投与剤形が、粉末、錠剤、噛むことで崩壊する (bite-disintegration) 錠剤、咀嚼錠、カプレット、カプセル、発泡性粉末、高速崩壊錠、または粉末から産生される水性懸濁物からなる群より選択される、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 2 9】

投与剤形が懸濁用の粉末である、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 0】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、ヒドロキシオメプラゾール、エソメプラゾール、テナトプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ドントプラゾール、ハベプラゾール、ペルプラゾール、ランソプラゾール、パリプラゾール、レミノプラゾール；またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグからなる群より選択される置換二環式アリール-イミダゾールである、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 1】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 2】

プロトンポンプ阻害剤が、エソメプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 3】

プロトンポンプ阻害剤が、ランソプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 4】

少なくとも1種類の制酸剤が、少なくとも1種類の可溶性の制酸剤を含む、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 5】

可溶性の制酸剤が炭酸水素ナトリウムである、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 6】

少なくとも1種類の制酸剤が、少なくとも約5 mEqの量で存在する、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 7】

約500 mg～約3000 mgの制酸剤を含む、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 8】

壁細胞活性化剤、有機溶媒、浸食促進剤、拡散促進剤、抗酸化剤からなる群より選択される1つまたは複数の賦形剤、ならびに結合剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、凝集剤、希釈剤、抗付着剤、および消泡剤からなる群より選択される担体材料をさらに含む、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 3 9】

少なくとも1種類の風味剤を含む、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 4 0】

第1のブレンドの粒子の大きさの平均が直径約10ミクロン～約200ミクロンである、請求項27記載の薬学的製剤。

【請求項 4 1】

プロトンポンプ阻害剤粒子の少なくとも約80%が約40 μm未満である、請求項27記載の薬

10

20

30

40

50

学的製剤。

【請求項 4 2】

請求項1記載の薬学的製剤の投与により、治療を必要とする被験者における酸関連消化器疾患を治療する方法。

【請求項 4 3】

請求項27記載の薬学的製剤の投与により、治療を必要とする被験者における酸関連消化器疾患を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

発明の分野

本発明は、プロトンポンプ阻害剤、少なくとも1種類の制酸剤、および少なくとも1種類の懸濁剤を含む薬学的製剤に関する。また、このような薬学的製剤の製造法；疾患の治療における薬学的製剤の使用法；ならびに薬学的製剤と他の治療薬の組み合わせについて記載する。なお本出願は、内容の全体が参照により本明細書に組み入れられる、2003年7月18日に出願された米国仮出願第60/488,324号の優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

酸に不安定な大半の薬学的化合物は、その摂取後に、薬学的活性を維持するために、酸性の胃分泌物との接触から保護されなければならない。これを達成するために、腸溶コーティングが施された組成物が、薬剤が胃の酸性環境ではなく、小腸の近位領域（十二指腸）に確実に放出されるようなpHで溶解するように設計されている。しかしながら、このような腸溶コーティングが施された組成物のpH依存性の属性、および胃内保持時間の不確実性のために、インビボにおける作用、ならびに被験者内および被験者間の両方におけるバラツキはいずれも、薬剤の制御された放出を可能とする目的で、腸溶コーティングが施された系を使用する上での大きな弱点となっている。

20

【0003】

またPhillipsらは、腸溶コーティングが施されていない薬学的組成物について報告している。薬学的に活性のある成分の胃内への即時放出を可能とするこのような組成物は、プロトンポンプ阻害剤などの、酸に不安定な薬学的薬剤を伴う1種類もしくは複数の緩衝剤の投与を必要とする。緩衝剤は、pHを上げることによって、胃の酸性環境における、酸に不安定な薬学的薬剤の実質的な分解を妨げると考えられている。これについては例えば、米国特許第5,840,737号；第6,489,346号；第6,645,988号；および第6,699,885号を参照されたい。

30

【0004】

腸溶コーティングが施された投与剤形として投与される、酸に不安定な一連の薬学的化合物がプロトンポンプ阻害剤である。例示的なプロトンポンプ阻害剤には、オメプラゾール（Prilosec（登録商標））、ランソプラゾール（Prevacid（登録商標））、エソメプラゾール（Nexium（登録商標））、ラベプラゾール（Aciphex（登録商標））、パントプラゾール（Protonix（登録商標））、パリプラゾール、テンタプラゾール（tentaprazole）、およびレミノプラゾールなどがある。一連の薬剤は、 H^+/K^+ -ATPアーゼ酵素系（プロトンポンプ）を、消化器の壁細胞の分泌表面において特異的に阻害することで、消化器からの酸分泌を抑制する。大半のプロトンポンプ阻害剤は、酸による分解に感受性を示すので、pHが酸性レベルに低下すると速やかに破壊される。したがって仮に、このような製剤化製品の腸溶コーティングが、（例えば化合物を液体に倍散すること、またはカプセルもしくは錠剤を噛むことで）破壊されたら、または緩衝剤が消化器のpHを十分に中和できないならば、このような薬剤は、胃内の消化管の酸によって分解されることになる。

40

【0005】

オメプラゾールは、消化器の酸分泌を阻害する置換二環式アリール-イミダゾール,5-メ

50

トキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル) メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾールであるプロトンポンプ阻害剤の一例である。Lovgrenらによる米国特許第4,786,505号には、オメプラゾールの薬学的経口固体投与剤形が、その薬学的活性を維持するために、腸溶コーティングによって酸性の胃腸液との接触から保護されなければならないことが記載されており、また中心材料と腸溶コーティングの間に1つもしくは複数のサブコート (subcoat) を含む、腸溶コーティングが施されたオメプラゾール調製物について述べられている。

【0006】

プロトンポンプ阻害剤は典型的には、活発な十二指腸潰瘍、胃腸管潰瘍、胃食道逆流性疾患 (GERD)、重度のびらん性食道炎、反応性の悪い症候性GERD、およびゾリンジャー-エリソン症候群などの病的な過分泌症状の短期治療に処方される。上記の条件は一般に、あらゆる年齢の健康な患者または危篤状態の患者に見られ、またかなりの上部消化管出血を伴う場合がある。

10

【0007】

オメプラゾール、ランソプラゾール、および他のプロトンポンプ阻害剤は、消化器からの酸分泌の最終共通経路である、壁細胞の H^+/K^+ -ATPアーゼを阻害することで、消化器における酸産生を低下させると考えられている。これについては例えば、Fellenius et al., Substituted Benzimidazoles Inhibit Gastrointestinal Acid Secretion by Blocking H^+/K^+ -ATPase, Nature, 290: 159-161 (1981); Wallmark et al., The Relationship Between Gastrointestinal Acid Secretion and Gastrointestinal H^+/K^+ -ATPase Activity, J. Biol. Chem., 260: 13681-13684 (1985); およびFryklund et al., Function and Structure of Parietal Cells After H^+/K^+ -ATPase Blockade, Am. J. Physiol., 254 (1988)を参照されたい。

20

【0008】

プロトンポンプ阻害剤には、血中から壁細胞に到達して分泌細管内に分散する弱塩基として作用する能力がある。ここで薬剤はプロトン化されることで捕捉される。プロトン化された化合物は次に、膜貫通型 H^+/K^+ -ATPアーゼの細胞外 (管腔) 領域の重要な部位において、スルフヒドリル基と共有結合的に相互作用することが可能なスルフェンアミドを形成するように再配列する可能性がある。これについては例えば、Hardman et al., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 907 (第9版、1996)を参照されたい。このように、プロトンポンプ阻害剤は、活性化されて初めて有効性を発揮するプロドラッグである。プロトンポンプ阻害剤の作用の特徴は、(a) H^+/K^+ -ATPアーゼが選択的に分布すること; (b) 反応性阻害剤の生成を触媒するために酸性条件が必要なこと; また (c) プロトン化された薬剤および陽イオン性スルホンアミドが酸性の細管内および標的酵素の近傍で捕捉されることにも依存する。これについては例えば、Hardman et al.を参照されたい。

30

【0009】

したがって、安定で均一な懸濁物中で含まれる状態で投与可能であり、またプロトンポンプ阻害剤が胃内に放出されるような薬学的製剤は以前として求められている。また患者のコンプライアンスに関しては、口当たりの良い製剤を提供するために、プロトンポンプ阻害剤や他の賦形剤の苦味をマスクする改善された製剤が以前として求められている。

40

【発明の開示】

【0010】

発明の概要

本発明は、改善された懸濁性、生物学的利用能、化学的安定性、物理的安定性、溶解プロファイル、崩壊時間、安全性、ならびに他の改善された薬物動態学的・薬力学的な化学的特性および/または物理的特性を有することがわかっている、少なくとも1種類のプロトンポンプ阻害剤、少なくとも1種類の制酸剤、および少なくとも1種類の懸濁剤を含む薬学的製剤に関する。本発明の薬学的製剤は、被験者への懸濁物の投与に有用である。

【0011】

50

本明細書では、少なくとも1種類の微粉化状プロトンポンプ阻害剤；少なくとも1種類の制酸剤；少なくとも1種類の懸濁剤を含む、懸濁用の粉末状薬学的製剤（実質的に均一な懸濁物は、水との混合によって得られる）を提供する。

【0012】

本明細書では、少なくとも1種類の微粉化状プロトンポンプ阻害剤；少なくとも1種類の制酸剤；および懸濁剤（懸濁剤はガムである）を含む、懸濁用の粉末状薬学的製剤（水との混合によって、プロトンポンプ阻害剤、制酸剤、風味剤、および懸濁剤を含む第2の懸濁物と比較して実質的により均一な第1の懸濁物が得られる（懸濁剤はガムではない））も提供する。

【0013】

本明細書では、（a）少なくとも1種類の、酸に不安定な微粉化状プロトンポンプ阻害剤；および（b）少なくとも1種類の制酸剤を含む薬学的製剤を提供する（薬学的製剤は、（a）少なくとも1種類の制酸剤の少なくとも一部を、微粉化状プロトンポンプ阻害剤の少なくとも一部によってコーティングすることで第1のブレンドを得る段階；ならびに（b）第1のブレンドを、少なくとも1種類の他の賦形剤と乾燥ブレンドする段階を含む方法で作製される）。

【0014】

本明細書では、 H^+/K^+ -ATPアーゼの阻害剤による治療が指示される場合に、本発明の薬学的製剤を投与することによって、酸に起因する消化器疾患などの条件または障害を治療する方法も提供する。

【0015】

発明の詳細な説明

本発明は、少なくとも1種類のプロトンポンプ阻害剤、少なくとも1種類の制酸剤、少なくとも1種類の懸濁剤；ならびに少なくとも1種類の風味剤を含む、懸濁物の投与用の薬学的製剤を提供する。

【0016】

本発明はまた、本発明の薬学的製剤を投与することによって、酸に起因する消化器疾患などの、 H^+/K^+ -ATPアーゼの阻害剤による治療が指示される条件または障害を治療する方法にも関する。

【0017】

本発明は、多種多様な形状で具体化可能であるが、本明細書では、本開示が、本発明の原理の例示としてのみなされ、また説明された態様に本発明を制限する意図はないという了解の下で、いくつかの特定の態様について説明する。

【0018】

本発明、および本発明の好ましい態様の理解を促すために、本明細書で使用される用語・表現の意味は、さまざまな用語・表現の一般的な用法、および以下の用語解説、または続く記述で提供される他の用語・表現の明確な定義に鑑みて、本明細書の文脈から明らかになる。

【0019】

用語解説

本明細書で用いる、「～を含む（comprising）」、「～を含む（including）」、および「～などの（such as）」という表現は、完全に非制限的な意味で使用される。

【0020】

「約（about）」という表現は、「およそ（approximately）」という表現と同じ意味で使用される。説明的ではあるが、「約」という表現の使用は、有効かつ安全である、引用された値からわずかに外れた（例えば±0.1%～10%の範囲の）値を意味する。したがって、このような用量は、「約」および「およそ」という表現を用いる際の範囲に含まれる。

【0021】

「酸に不安定な薬学的薬剤」という表現は、酸が触媒する分解を受ける、任意の薬理的に活性のある薬剤を意味する。

10

20

30

40

50

【0022】

「後味」は、嚥下後に残るあらゆる感覚の尺度の1つである。後味は例えば、嚥下後の30秒後から、嚥下後の1分後から、嚥下後の2分後から、嚥下後の3分後から、嚥下後の4分後から、嚥下後の5分後からなどの時点で測定することができる。

【0023】

「振幅 (amplitude)」という表現は、風味のバランスおよび完全性の当初の全体的な感覚である。振幅の尺度は、0が「なし」、1が「低い」、2が「中程度」、また3が「高い」である。

【0024】

「抗粘着剤」、「流動促進剤」、または「抗付着剤」は、製剤の成分が凝集または付着することを妨げて、材料の流動性を改善する。このような化合物には例えば、Cab-o-sil (登録商標) などのコロイド状二酸化シリコン；3塩基リン酸カルシウム、タルク、コーンスターチ、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、カオリン、および微粉化状アモルファス二酸化シリコン (Syloid (登録商標)) などがある。

10

【0025】

「消泡剤」は、水中分散物の凝集に至るか、最終的な薄膜内に気泡を生じるか、または一般に処理に不調を来す恐れのある処理中における泡立ちを抑える。例示的な消泡剤には、シリコンエマルジョンやソルビタンセスキオレートなどがある。

【0026】

「抗酸化剤」には例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、ブチル化ヒドロシアニソール (BHA)、アスコルビン酸ナトリウム、およびトコフェロールなどがある。

20

【0027】

「結合剤」は粘着性を付与する。結合剤には例えば、アルギン酸およびこの塩；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース (例えばMethocel (登録商標))、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、ヒドロキシプロピルセルロース (例えばKlucel (登録商標))、エチルセルロース (例えばEthocel (登録商標))、ならびに微結晶性セルロース (例えばAvicel (登録商標)) などのセルロース誘導体；微結晶性デキストロース；アミロース；ケイ酸マグネシウムアルミニウム；多糖酸；ベントナイト；ゼラチン；ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体；クロスポビドン；ポビドン；デンプン；アルファ化デンプン (pregelatinized starch)；トラガカント、デキストリン、ショ糖 (例えばDipac (登録商標))、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール (例えばXylitab (登録商標))、およびラクトースなどの糖；天然ゴム、またはアカシア、トラガカント、ガティガム、isapol huskの粘着液、ポリビニルピロリドン (例えばPolyvidone (登録商標) CL、Kollidon (登録商標) CL、Polyplasdone (登録商標) XL-10) などの合成ゴム、カラマツのアラボガラクタン、Veegum (登録商標)、ポリエチレングリコール、ロウ、アルギン酸ナトリウムなどが含まれる。

30

【0028】

「生体内利用率」という表現は、活性部分、例えば薬剤、プロドラッグ、または代謝物が全身循環に吸収されて、体内の薬剤作用部位において利用可能となる程度を意味する。したがって、静脈経由で投与されたプロトンポンプ阻害剤の生体内利用率は100%である。

40

「経口生体内利用率」という表現は、プロトンポンプ阻害剤が全身循環に吸収されて、薬学的製剤が経口摂取される際に、体内の薬剤作用部位において利用可能となる規模を意味する。

【0029】

「生物学的同等性」、または「生物学的に同等である」という表現は、血清濃度時間曲線下面積 (AUC) およびピーク血清濃度 (C_{max}) がそれぞれ80%以内および125%以内であることを意味する。

【0030】

50

「担体材料」は、薬学領域で一般に使用されている任意の賦形剤を含み、またプロトンポンプ阻害剤や、所望の投与剤形の放出プロファイル特性との適合性を元を選択すべきである。例示的な担体材料には例えば、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、希釈剤などがある。「薬学的に適合性のある担体材料」には例えば、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化シリコン、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼイン酸ナトリウム、ダイズレシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアрил乳酸ナトリウム、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプンなどがある。これについては例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)を参照されたい。

10

【0031】

「特性指標 (character note)」は例えば、芳香 (aromatics)、基本味 (basis taste)、および感覚因子 (feeling factor) を含む。特性指標の強度は、0が「なし」、1が「わずか」、2が「中程度」、または3が「強い」の尺度で表される。

【0032】

「誘導体」は、類似の構造をもつ別の化合物から、原子、分子、または官能基の、別の適切な原子、分子、または官能基との置換によって作られる化合物である。例えば、化合物の1つもしくは複数の水素原子は、1つもしくは複数のアルキル基、アシル基、アミノ基、ヒドロキシ基、ハロ基、ハロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、またはヘテロアルキル基で置換可能であり、対象化合物の誘導体が得られることになる。

20

【0033】

「拡散促進剤」および「分散剤」は、コーティングによって水性流体の拡散を制御する材料を含む。例示的な拡散促進剤/分散剤には例えば、親水性ポリマー、電解質、Tween (登録商標) 60または80、PEGなどがある。本発明では、1種類もしくは複数の浸食促進剤と、1種類もしくは複数の拡散促進剤の組み合わせも使用可能である。

30

【0034】

「希釈剤」は、組成物の嵩を増やして圧縮を促す。このような化合物には例えば、ラクトース；デンプン；マンニトール；ソルビトール；デキストロース；Avicel (登録商標) などの微結晶性セルロース；リン酸水素カルシウム；二水和リン酸二カルシウム；リン酸三カルシウム；リン酸カルシウム；無水ラクトース；噴霧乾燥ラクトース；アルファ化デンプン；Di-Pac (登録商標) (Amstar) などの縮合可能な糖 (compressible sugar)；マンニトール；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；ショ糖ベースの希釈剤；粉砂糖；硫酸二水素カルシウム一水和物；硫酸カルシウム二水和物；乳酸カルシウム三水和物；デキストレート；加水分解された穀類固形分 (cereal solid)；アミロース；粉末セルロース；炭酸カルシウム；グリシン；カオリン；マンニトール；塩化ナトリウム；イノシトール；ペントナイトなどがある。

40

【0035】

「崩壊する」という表現は、胃腸液と接触時における剤形の溶解と分散の両方を含む。

【0036】

「崩壊剤」は、物質の分解または崩壊を促進する。崩壊剤の例には、デンプン、例えばコーンスターチやジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551やAmijel (登録商標) などのアルファ化デンプン、またはPromogel (登録商標) やExplotab (登録商標) などのグリコール酸ナトリウムデンプン；木製品 (wood product)、メチル結晶セルロース (methylcrystalline cellulose)、例えば、Avicel (登録商標)、Avicel (登録

50

商標) PH101、Avicel (登録商標) PH102、Avicel (登録商標) PH105、Elcema (登録商標) P100、Emcocel (登録商標)、Vivacel (登録商標)、Ming Tia (登録商標)、およびSolka-Floc (登録商標)などのセルロース、メチルセルロース、クロスカルメロースすなわち架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース (Ac-Di-Sol (登録商標))、架橋カルボキシメチルセルロース、または架橋クロスカルメロースなどの架橋セルロース; グリコール酸ナトリウムデンプンなどの架橋デンプン; クロスポビドンなどの架橋ポリマー; 架橋ポリビニルピロリドン; アルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギン酸塩; Veegum (登録商標) HV (ケイ酸マグネシウムアルミニウム)などのクレイ; 寒天、グアール、イナゴマメ、カラヤ (Karaya)、ペクチン、またはトラガcantなどのゴム; ナトリウムグリコール酸デンプン; ベントナイト; 天然の海綿質; 界面活性剤; 陽イオン交換樹脂などの樹脂; シトラスパルプ; ラウリル硫酸ナトリウム; 混合デンプン (combination starch) 中のラウリル硫酸ナトリウムなどがある。

10

【0037】

「薬剤の吸収」または「吸収」という表現は、薬剤投与部位から体循環に (例えば被験者の血流内に) 移動する過程を意味する。

【0038】

「腸溶コーティング」は、胃内で実質的に完全な状態で残存するが、小腸に達した時点で溶解して薬剤を放出する物質である。一般に腸溶コーティングは、胃の低pH環境においては放出を妨げるが、若干高いpH (典型的にはpH 4または5) ではイオン化することで、小腸内で十分に溶解して活性薬剤を小腸内に徐々に放出するポリマー材料を含む。

20

【0039】

「腸溶性のプロトンポンプ阻害剤」という表現は、プロトンポンプ阻害剤の一部または大半が、腸溶的にコーティングされており、薬剤の少なくとも一部が、胃の酸性環境ではなく小腸の近位領域 (十二指腸) に確実に放出されることを意味する。

【0040】

「浸食促進剤 (erosion facilitator)」は、胃腸液中において特定の材料の浸食を制御する材料を含む。浸食促進剤は一般に、当業者に既知である。例示的な浸食促進剤には例えば、親水性ポリマー、電解質、タンパク質、ペプチド、およびアミノ酸などがある。

【0041】

「充填剤」には、乳糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース; デキストレート; デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、ショ糖、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどの化合物などがある。

30

【0042】

本発明の薬学的組成物に有用な「風味剤」または「甘味剤」には例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリテーム、アニス、リンゴ、アスパルテーム、バナナ、ババロアクリーム、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、樟脳、カラメル、サクランボ、サクランボクリーム、チョコレート、シナモン、風船ガム、シトラス、シトラスパンチ、シトラスクリーム、綿飴、ココア、コーラ、クールサクランボ、クールシトラス、チクロ、シクラメート、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツポンチ、ショウガ、グリチルリチン酸、カンゾウ (リコリス) シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、蜂蜜、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリチルリチン酸モノアンモニウム (MagnaSweet (登録商標))、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテーム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet (登録商標) パウダー、ラズベリー、ルートビール、ラム酒、サッカリン、サフロール、ソルビトール、ハッカ、ハッカクリーム、イチゴ、イチゴクリーム、ステビア、スクラロース、ショ糖、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、シリトール (sylitol)、スクラロー

40

50

ス、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、野生のサクランボ、冬緑油、キシリトール、またはこれらの風味成分の任意の組み合わせ、例えばアニス-メントール、サクランボ-アニス、シナモン-オレンジ、サクランボ-シナモン、チョコレート-ミント、蜂蜜-レモン、レモン-ライム、レモン-ミント、メントール-ユーカリ、オレンジ-クリーム、バニラ-ミント、およびそれらの混合物などがある。

【0043】

「胃腸液」は、本発明の組成物の経口投与後における、被験者の胃分泌物の液体、または被験者の唾液、またはこの同等物である。「胃分泌物の同等物」には例えば、1%ドデシル硫酸ナトリウム溶液や0.1 N HCl水溶液などの、胃分泌物と類似の内容物および/またはpHを有するインビトロ流体などがある。 10

【0044】

「半減期」という表現は、血漿薬剤濃度または体内における量が、その最大濃度から50%減少するのに要する時間を意味する。

【0045】

「潤滑剤」は、材料の付着または摩擦を妨げる、低下させる、または阻害する化合物である。例示的な潤滑剤には例えば、ステアリン酸；水酸化カルシウム；タルク；ステアリルフマル酸ナトリウム；鉱油などの炭化水素、または水素添加ダイズ油（Sterotex（登録商標））などの硬化植物油；高級脂肪酸、およびアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、グリセロール、タルク、ロウ、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコールなどの、このアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、またはCarbowax（商標）などのメトキシポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、グリセリルベヘネート、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸マグネシウムもしくはラウリル硫酸ナトリウム、Syloid（商標）、Carb-0-Sil（登録商標）などのコロイド状シリカ、コーンスターチなどのデンプン、シリコーン油、界面活性剤などがある。 20

【0046】

「測定可能な血清濃度」または「測定可能な血漿濃度」は、典型的には、投与後に血流中に吸収される治療薬の、1 ml、1 dl、もしくは1 lの血清あたりの、mg、μg、またはngの治療薬として測定される血清濃度または血漿濃度を意味する。当業者であれば、プロトンポンプ阻害剤または運動機能改善剤の血清濃度または血漿濃度を測定できると思われる。これについては例えば、Gonzalez H. et al., J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., vol.780, pp459-65, (Nov. 25, 2002)を参照されたい。 30

【0047】

「壁細胞活性化剤（parietal cell activator）」または「活性化剤」は、壁細胞を刺激して、プロトンポンプ阻害剤の薬学的活性を高める。壁細胞活性化剤には例えば、チョコレート；炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ性物質；炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、酢酸カルシウム、およびグリセロリン酸カルシウムなどのカルシウム；ペパーミントオイル；ハッカオイル；コーヒー；紅茶およびコーラ（カフェイン抜きも含む）；カフェイン；テオフィリン；テオブロミン；アミノ酸（特にフェニアラニンやトリプトファンなどの芳香族アミノ酸）；ならびにこれらの組み合わせなどがある。 40

【0048】

「薬力学的因子」という表現は、作用部位における薬剤の濃度に対して観察される生物学的反応を決定する因子を意味する。

【0049】

「薬物動態学的因子」という表現は、作用部位における適切な濃度の薬剤の到達および維持を決定する因子を意味する。

【0050】

「血漿濃度」という表現は、被験者の血漿または血清中の物質の濃度を意味する。治療 50

的薬剤の血漿濃度は、治療的薬剤の代謝に関するバラツキのために、被験者間で数倍変化する可能性があるとして理解されている。本発明の1つの局面では、プロトンポンプ阻害剤および/または運動機能改善剤の血漿濃度は被験者間で変動する場合がある。同様に、最大血漿濃度 (C_{max})、または最大血清濃度に達するまでの時間 (T_{max})、または血清濃度時間曲線下面積 (AUC) などの値は被験者間で変動する場合がある。このようなバラツキのために、プロトンポンプ阻害剤、運動機能改善剤、または他の治療薬の「治療的有效量」を構成するのに必要な量は、被験者間で変動する場合がある。被験者集団の平均血漿濃度が示されている場合、このような平均値は、かなりの変動を含む場合があると理解される。

【0051】

「可塑剤」は、マイクロカプセル化用材料またはフィルムコーティングを軟化して、もろくならないようにするために使用される化合物である。適切な可塑剤には例えば、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、およびPEG 800などのポリエチレングリコール、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、およびトリアセチンなどがある。

【0052】

「～を防ぐ」、または「防止」という表現は、胃酸関連疾患に関して用いられる際には、何も生じていなかった場合には消化器の障害もしくは疾患の発症が見られないことを、または消化器の障害もしくは疾患の発症が既に見られる場合は、さらなる消化器の障害もしくは疾患の発症がないことを意味する。消化器の障害もしくは疾患に関連した症状の一部または全体を防ぐ能力も考慮される。

【0053】

「プロドラッグ」という表現は、薬理作用が、体内における代謝過程による変換に起因する薬剤または化合物を意味する。プロドラッグは一般に、被験者への投与と、これに続く吸収後に、代謝経路による変換などの数過程を経て、活性を有する、または活性の強い分子種に変換される薬剤前駆体である。一部のプロドラッグは、プロドラッグ上に、その活性を弱める、および/または可溶性もしくは他のいくつかの特性を同薬剤に付与する官能基を有する。官能基がプロドラッグから切断されたり、および/または修飾されたりすると活性な薬剤が生じる。プロドラッグは、部位特異的な組織への薬剤の輸送を高めるための修飾因子として使用するように、可逆的な薬剤誘導体として設計可能である。プロドラッグの設計はこれまで、水が主な溶媒である領域を標的とするように、治療的化合物の水への有効な可溶性が高められている。これについては例えば、Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269: G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106: 405-413 (1994), Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6: 283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64: 181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; およびEdward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照されたい。

【0054】

「プロトンポンプ阻害剤製品」という表現は市販の製品を意味する。プロトンポンプ阻害剤製品には例えば、Priolosec (登録商標)、Nexium (登録商標)、Prevacid (登録商標)、Protonic (登録商標)、およびAciphex (登録商標) などがある。

【0055】

「血清濃度」という表現は、被験者の血漿または血清中に含まれる治療的薬剤などの物質の濃度を意味する。治療的薬剤の血清濃度は、治療的薬剤の代謝上のバラツキのために、被験者間で数倍変動する場合があると理解されている。本発明の1つの局面では、プロトンポンプ阻害剤および/または運動機能改善剤の血清濃度は、被験者間で変動する場合がある。同様に、最大血清濃度 (C_{max})、または最大血清濃度に達するまでの時間 (T_{max})、または血清濃度時間曲線の総下面積 (AUC) などの値は、被験者間で変動する場合が

10

20

30

40

50

ある。このようなバラツキのために、プロトンポンプ阻害剤、運動機能改善剤、または他の治療的薬剤の「治療的有効量」を構成する際に必要な量は、被験者間で変動する場合がある。被験者集団に関する平均血清濃度が示されている場合、このような平均値は、かなりの変動を含む場合があると理解される。

【0056】

「可溶化剤」には、クエン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、グルタル酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの化合物が含まれる。

【0057】

「安定剤」には、任意の抗酸化剤、緩衝剤、酸などの化合物などが含まれる。

【0058】

「懸濁剤」または「増粘剤」には、ポリビニルピロリドン（例えばポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30）；ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコールの分子量は例えば、約300～約6000、または約3350～約4000、または約7000～約5400の場合がある）；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；メチルセルロース；ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース；ポリソルベート-80；ヒドロキシエチルセルロース；アルギン酸ナトリウム；ガム（例えば、トラガカントガムやアカシアガムなど）；グアールガム；キサンタン（キサンタンガムを含む）；糖類；セルロース系物質（例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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など）；ポリソルベート-80；アルギン酸ナトリウム；ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート；ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート；ポビドンなどの化合物が含まれる。

【0059】

「界面活性剤」には、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、酸化エチレンと酸化プロピレンの共重合体（例えばPluronic（登録商標）（BASF））などの化合物が含まれる。

【0060】

「治療的有効量」または「有効量」は、薬理効果を達成するための薬学的薬剤の量である。「治療的有効量」という表現は例えば、予防的に有効な量を含む。プロトンポンプ阻害剤の「有効量」は、過度の有害な副作用を生じることなく、所望の薬理効果または治療的改善を達成するために有効な量である。例えば、プロトンポンプ阻害剤の有効量は、酸分泌を低下させるか、または胃腸液のpHを上げるか、または消化管出血を抑えるか、または輸血の必要性を低減させるか、または生存率を改善するか、または胃酸関連疾患からのより速やかな回復をもたらすプロトンポンプ阻害剤の量を意味する。薬学的薬剤の有効量は、特定の患者および疾患のレベルに応じて、当業者によって選択される。「有効量」すなわち「治療的有効量」は、プロトンポンプ阻害剤および/または運動機能改善剤などの治療的薬剤の代謝上のバラツキ、被験者の年齢、体重、一般条件、治療対象の条件、治療対象条件の重症度、ならびに処置を行う医師の判断のために、被験者間で変動する場合があると理解されている。

【0061】

「芳香の総強度」は、芳香と鼻で感じられる感覚の両方を含む、芳香の強度の迅速に現れる全体的な印象である。

【0062】

「風味の総強度」は、芳香、基本味、および口内で感じられる感覚を含む、風味の強度の迅速に現れる全体的な印象である。

【0063】

胃酸関連疾患の文脈で用いられる、「～を治療する」または「治療」という表現は、障害もしくは疾患に罹患する可能性があるが未だ障害または疾患であるとは診断されていない被験者において障害または疾患が発症することを予防すること；疾患もしくは障害の進

10

20

30

40

50

行を抑制すること（例えば、障害もしくは疾患の発症を停止させたり、障害もしくは疾患を緩和したり、障害もしくは疾患の回復をもたらしたり、疾患もしくは障害に起因する条件を和らげたり、または疾患もしくは障害の症状を停止させたりすること）といった、障害または疾患の予防などの、消化器疾患が関連した障害もしくは疾患の任意の治療を意味する。したがって、本明細書で用いる「～を治療する」という表現は、「予防する」という表現と同義的に用いられる。

【0064】

「湿潤剤」には、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの化合物がある。

10

【0065】

プロトンポンプ阻害剤

「プロトンポンプ阻害剤」、「PPI」、および「プロトンポンプを阻害する薬剤」という表現は、 H^+/K^+ -ATPアーゼの阻害剤としての薬理学的活性を有する、酸に不安定な任意の薬学的薬剤を表現する際に互換的に使用される場合がある。プロトンポンプ阻害剤は、遊離塩基、塩、エステル、水和物、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、プロドラッグ、または他の任意の薬理学的に適切な誘導体が治療的に活性を有する場合に、望ましいならば、遊離塩基、遊離酸、塩、エステル、水和物、無水物、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、プロドラッグ、多形体、誘導体などの形状をとる場合がある。

20

【0066】

プロトンポンプ阻害剤は、置換二環式アリール-イミダゾールの場合がある（アリール基は例えば、ピリジン基、フェニル基、またはピリミジン基の場合があり、またイミダゾール環の4位および5位に結合している）。置換二環式アリールイミダゾールを含むプロトンポンプ阻害剤には例えば、オメプラゾール、ヒドロキシオメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ドントプラゾール（dantoprazole）、ハベプラゾール（habeprazole）、ペリプラゾール、テナトプラゾール、ランソプラゾール、バリプラゾール、レミノプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、プロドラッグ、もしくは誘導体などがある。これについては例えば、The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J. (2001)を参照されたい。

30

【0067】

他のプロトンポンプ阻害剤には例えば、ソラプラザン（soraprazan）（Altana）；イラプラゾール（米国特許第5,703,097号）（Il-Yang）；AZD-0865（AstraZeneca）：YH-1885（PCT Publication WO 96/05177）；（SB-641257）（2-ピリミジンアミン,4-（3,4-ジヒドロ-1-メチル-2（1H）-イソキノリニル）-N（4-フルオロフェニル）-5,6-ジメチル-,モノ塩酸）（YuHan）；BY-112（Altana）；SP1-447（イミダゾ（1,2-a）チエノ（3,2-c）ピリジン-3-アミン,5-メチル-2-（2-メチル-3-チエニル）（Shinnippon）；3-ヒドロキシメチル-2-メチル-9-フェニル-7H-8,9-ジヒドロ-ピラノ（2,3-c）-イミダゾ（1,2-a）ピリジン（PCT Publication WO 95/27714）（AstraZeneca）；Pharmaprojects No.4950（3-ヒドロキシメチル-2メチル-9フェニル-7H-8,9-ジヒドロ-ピラノ（2,3-c）-イミダゾ（1,2-a）ピリジン）（AstraZeneca、製造終了）、WO 95/27714；Pharmaprojects No.4891（EP 700 899）（Aventis）；Pharmaprojects No.4697（PCT Publication WO 95/32959）（AstraZeneca）；H-335/25（AstraZeneca）；T-330（Saitama 335）（Pharmacological Research Lab）；Pharmaprojects No.3177（Roche）；BY-574（Altana）；Pharmaprojects No.2870（Pfizer）；AU-1421（EP 264883）（Merck）；AU-2064（Merck）；AY-28200（Wyeth）；Pharmaprojects No.2126（Aventis）；WY-26769（Wyeth）；プマプラゾール（PCT Publication WO 96/05199）（Altana）；YH-1238（YuHan）；Pharmaprojects No.5648（PCT Publication WO 97/32854）（Dainippon）；BY-686（Altana）；YM-020（Yamanouchi）；GYK I-34655（Ivax）；FPL-65372（Aventis）；Pharmaprojects No.3264（EP 509974）（Astr

40

50

aZeneca) ; ネパプラゾール (Toa Eiyo) ; HN-11203 (Nycomed Pharma) ; OPC-22575 ; プミラシジン (pumilacidin) A (BMS) ; サビプラゾール (saviprazole) (EP 234485) (Aventis) ; SKおよびF-95601 (GSK、製造中止) ; Pharmaprojects No.2522 (EP 204215) (Pfizer) ; S-3337 (Aventis) ; RS-13232A (Roche) ; AU 1363 (Merck) ; SKおよびF-96067 (EP 259174) (Altana) ; SUN 8176 (Daiichi Pharma) ; Ro-18-5362 (Roche) ; ウフィプラゾール (ufiprazole) (EP 74341) (AstraZeneca) ; ならびにBay-p-1455 (Bayer) ; または、これらの化合物の遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、プロドラッグ、もしくは誘導体などがある。

【0068】

さらに他のプロトンポンプ阻害剤には、米国特許第4,628,098号 ; 第4,689,333号 ; 第4,786,505号 ; 第4,853,230号 ; 第4,965,269号 ; 第5,021,433号 ; 第5,026,560号 ; 第5,045,321号 ; 第5,093,132号 ; 第5,430,042号 ; 第5,433,959号 ; 第5,576,025号 ; 第5,639,478号 ; 第5,703,110号 ; 第5,705,517号 ; 第5,708,017号 ; 第5,731,006号 ; 第5,824,339号 ; 第5,855,914号 ; 第5,879,708号 ; 第5,948,773号 ; 第6,017,560号 ; 第6,123,962号 ; 第6,187,340号 ; 第6,296,875号 ; 第6,319,904号 ; 第6,328,994号 ; 第4,255,431号 ; 第4,508,905号 ; 第4,636,499号 ; 第4,738,974号 ; 第5,690,960号 ; 第5,714,504号 ; 第5,753,265号 ; 第5,817,338号 ; 第6,093,734号 ; 第6,013,281号 ; 第6,136,344号 ; 第6,183,776号 ; 第6,328,994号 ; 第6,479,075号 ; 第6,559,167号に記載されている薬剤などがある。

【0069】

他の置換二環式アリール-イミダゾール化合物、ならびにこの塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、プロドラッグ、および誘導体は、有機合成化学分野の当業者に既知の標準的な手順で調製できる。これについては例えば、March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992), Leonard et al., Advanced Practical Organic Chemistry, (1992); Howarth et al; Core Organic Chemistry (1998); およびWeisermel et al., Industrial Organic Chemistry (2002)を参照されたい。

【0070】

「薬学的に許容される塩類」または「塩類」は例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボニン酸 (embonic)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸、b-ヒドロキシ酪酸、ガラクトアル酸、およびガラクトツロン酸から調製されるプロトンポンプ阻害剤の塩類を含む。

【0071】

酸付加塩は、遊離塩基から、遊離塩基と適切な酸の反応が関与する従来の方法で調製される。酸付加塩を調製する際の適切な酸には例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸と、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸がある。

【0072】

酸付加塩は、適切な塩基で処理することで遊離塩基に再変換される。プロトンポンプ阻害剤の酸付加塩は、塩酸または臭化水素酸を用いて調製されるハライド塩の場合がある。塩基性の塩類には、アルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩や銅塩) などがある。

【0073】

プロトンポンプ阻害剤の塩 (salt form) には例えば、エソメプラゾールナトリウム、オメプラゾールナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、パントプラゾールナトリウムな

どのナトリウム塩；または米国特許第5,900,424号に記載されているエソメプラゾールマグネシウムまたはオメプラゾールマグネシウムなどのマグネシウム塩；またはカルシウム塩；または米国特許出願第02/0198239号および米国特許第6,511,996号に記載されているエソメプラゾールのカリウム塩などのカリウム塩などがある。エソメプラゾールの他の塩は、米国特許第4,738,974号および米国特許第6,369,085号に記載されている。パントプラゾールおよびランソプラゾールの塩はそれぞれ、米国特許第4,758,579号と第4,628,098号に記載されている。

【0074】

エステル調製には、薬剤の分子構造中に存在するヒドロキシル基および/またはカルボキシル基への官能基の付加段階が含まれる。例えば、エステルは、遊離アルコール基のアシル置換型誘導体（例えば、化学式 $RCOOR_1$ （ R_1 は低級アルキル基）で表されるカルボン酸に由来する部分）の場合がある。エステルは、望ましいならば水素化分解や加水分解などの従来の手順によって遊離酸に再変換することができる。

10

【0075】

「アミド」は、当業者に既知の手法で、または関連文献に記載された手法で調製することができる。例えばアミドは、適切なアミン反応物を利用してエステルから調製可能なほか、アンモニアや低級アルキルアミンなどのアミン基との反応によって無水物または酸塩化物から調製可能である。

【0076】

置換二環式アリール-イミダゾールの「互変異性体」には例えば、米国特許第6,262,085号；第6,262,086号；第6,268,385号；第6,312,723号；第6,316,020号；第6,326,384号；第6,369,087号；および第6,444,689号、ならびに米国特許出願第02/10156103号に記載されているようなオメプラゾールの互変異性体などがある。

20

【0077】

置換二環式アリール-イミダゾールの例示的な「異性体」は、オメプラゾールの異性体である。これについては例えば、Oishi et al., Acta Cryst. (1989), C45, 1921-1923、米国特許第6,150,380号；米国特許出願第02/0156284号；およびPCT Publication No.WO 02/085889を参照されたい。

【0078】

例示的な「多形体」には例えば、国際公開公報第92/08716号；ならびに米国特許第4,045,563号；第4,182,766号；第4,508,905号；第4,628,098号；第4,636,499号；第4,689,333号；第4,758,579号；第4,783,974号；第4,786,505号；第4,808,596号；第4,853,230号；第5,026,560号；第5,013,743号；第5,035,899号；第5,045,321号；第5,045,552号；第5,093,132号；第5,093,342号；第5,433,959号；第5,464,632号；第5,536,735号；第5,576,025号；第5,599,794号；第5,629,305号；第5,639,478号；第5,690,960号；第5,703,110号；第5,705,517号；第5,714,504号；第5,731,006号；第5,879,708号；第5,900,424号；第5,948,773号；第5,997,903号；第6,017,560号；第6,123,962号；第6,147,103号；第6,150,380号；第6,166,213号；第6,191,148号；第5,187,340号；第6,268,385号；第6,262,086号；第6,262,085号；第6,296,875号；第6,316,020号；第6,328,994号；第6,326,384号；第6,369,085号；第6,369,087号；第6,380,234号；第6,428,810号；第6,444,689号；および第6,462,0577号に記載されたものなどがある。

30

40

【0079】

「誘導体」は、原子、分子、または官能基と、別の適切な原子、分子、または官能基との置換によって、類似の構造を有する別の化合物から作られる化合物である。例えば、化合物の1つもしくは複数の水素原子を1つもしくは複数のアルキル基、アシル基、アミノ基、ヒドロキシル基、ハロ基、ハロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、またはヘテロアルキル基と置換することで対象化合物の誘導体を得られる。

【0080】

「プロドラッグ」という表現は、薬理作用が体内の代謝過程による変換によって現れる

50

薬剤または化合物を意味する。プロドラッグは一般に、被験者への投与と、これに続く吸収に続いて、代謝経路による変換などの数段階を経て、活性のある、または活性のより強い分子種に変換される薬剤前駆体である。一部のプロドラッグは、プロドラッグの活性を弱くするか、および/または可溶性もしくは他のいくつかの特性を薬剤にもたらしするための官能基をプロドラッグ上に有する。プロドラッグから官能基が切断されたり、および/または修飾されることで活性な薬剤が生じる。

【0081】

プロドラッグは、部位特異的な組織への薬剤の輸送を高めるための修飾因子として使用するために、可逆的な薬剤の誘導体として設計することができる。プロドラッグの設計はこれまで、水が主な溶媒である領域を標的とするために、治療的化合物の有効な水溶性が高められている。これについては例えば、Fedorak, et al., Am. J. Physiol, 269: G210-218 (1995); McLoed, et al., Gastroenterol., 106: 405-413 (1994); Hochhaus, et al., Biomed. Chrom., 6: 283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64: 181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; ならびに Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照されたい。

10

【0082】

微粉化状プロトンポンプ阻害剤

プロトンポンプ阻害剤の粒子の大きさは、固体投与剤形に、数多くの点で影響を及ぼす場合がある。粒子の大きさの縮小は、表面積 (S) を大きくするので、粒子の大きさの縮小は、以下の Noyes-Whitney式から予想されるように、解離速度 (dM/dt) の増加につながる：

$$dM/dt = dS/h (C_s - C)$$

M = 溶解薬剤の質量；t = 時間；D = 薬剤の拡散係数；S = 薬剤粒子の有効表面積；H = 静止層の厚さ；C_s = 飽和時の溶液濃度；ならびに C = 時間 t における溶液濃度。

20

【0083】

オメプラゾール、ならびに他のプロトンポンプ阻害剤は水溶性が低いので、薬剤製品の速やかな溶解を促すために、本発明のさまざまな態様では、薬剤製品の製剤化に微粉化状オメプラゾールを使用する。一般に、粒子の大きさが同等であれば、表面積を増やすことで、水溶性がかなり低い薬剤の生物吸収速度は速まる。また粒子の大きさが小さいことも、良好な懸濁性を維持するように作用する。というのは、より小さな粒子は「沈降する」可能性が低いからである。したがって、粒子の大きさと懸濁性の間にも関係がある。

30

【0084】

微粉化状オメプラゾールを含む薬学的製剤について説明する。いくつかの態様では、微粉化状オメプラゾールの少なくとも約90%の粒子の大きさの平均は、約100 μm未満、または約80 μm未満、約60 μm未満、または約40 μm未満、または約35 μm未満、または約30 μm未満、または約25 μm未満、または約20 μm未満、または約15 μm未満、または約10 μm未満、または約5 μm未満である。他の態様では、微粉化状オメプラゾールの少なくとも80%の粒子の大きさの平均は、約100 μm未満、または約80 μm未満、約60 μm未満、または約40 μm未満、または約35 μm未満、または約30 μm未満、または約25 μm未満、または約20 μm未満、または約15 μm未満、または約10 μm未満、または約5 μm未満である。さらに他の態様では、微粉化状オメプラゾールの少なくとも70%の粒子の大きさの平均は、約100 μm未満、または約80 μm未満、約60 μm未満、または約40 μm未満、または約35 μm未満、または約30 μm未満、または約25 μm未満、または約20 μm未満、または約15 μm未満、または約10 μm未満、または約5 μm未満である。

40

【0085】

微粉化状オメプラゾールの大きさが、溶解試験の約1時間以内に、または約50分以内に、または約40分以内に、または約30分以内に、または約20分以内に、または約10分以内に

50

、または約5分以内に放出されるプロトンポンプ阻害剤の75%以上を可能とする薬学的製剤についても説明する。本発明のいくつかの態様では、微粉化状オメプラゾールの大きさは、プロトンポンプ阻害剤の90%以上が、溶解試験の約1時間以内に、または約50分以内に、または約40分以内に、または約30分以内に、または約20分以内に、または約10分以内に、または約5分以内に放出されることを可能とする大きさである。

【0086】

制酸剤

本発明の薬学的組成物は1種類もしくは複数の制酸剤を含む。本発明に有用な一連の制酸剤には例えば、弱塩基または強塩基として薬理学的活性を有する制酸剤などがある。1つの態様では、制酸剤は、プロトンポンプ阻害剤とともに製剤化される際または輸送される際に（例えばその前、その間、および/またはその後）、胃腸液によるプロトンポンプ阻害剤の酸による分解を、例えば、投与対象のプロトンポンプ阻害剤の生物学的利用能を保存するのに十分な期間、実質的に妨げるか、または阻害するように機能する。

10

【0087】

本発明の1つの局面では、制酸剤は、IA族金属の塩、例えばIA族金属の塩の炭酸水素塩、IA族金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の制酸剤、アルミニウム制酸剤、カルシウム制酸剤、またはマグネシウム制酸剤を含む。

【0088】

本発明に適した他の制酸剤には例えば、アルカリ金属（ナトリウムおよびカリウム）、またはアルカリ土類金属（カルシウムおよびマグネシウム）の炭酸塩、リン酸塩、炭酸水素塩、クエン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、フタル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩など（ナトリウムまたはカリウムのリン酸塩、クエン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、炭酸水素塩、および炭酸塩など）がある。

20

【0089】

本明細書では、アミノ酸、アミノ酸の酸性塩、アミノ酸のアルカリ塩、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウム/炭酸カルシウム共沈物、水酸化アルミニウムマグネシウム、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム共沈物、水酸化アルミニウム/炭酸水素ナトリウム共沈物、グリシン酸アルミニウム、酢酸カルシウム、炭酸水素カルシウム、ホウ酸カルシウム、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、水酸化カルシウム、乳酸カルシウム、フタル酸カルシウム、リン酸カルシウム、コハク酸カルシウム、酒石酸カルシウム、リン酸二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二カリウム、リン酸水素二ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、L-アルギニン、酢酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、ホウ酸マグネシウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、乳酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、フタル酸マグネシウム、リン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、コハク酸マグネシウム、酒石酸マグネシウム、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、ホウ酸カリウム、クエン酸カリウム、メタリン酸カリウム、フタル酸カリウム、リン酸カリウム、ポリリン酸カリウム、ピロリン酸カリウム、コハク酸カリウム、酒石酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、フタル酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、セスキ炭酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム、合成ハイドロタルサイト、ピロリン酸四カリウム、ピロリン酸テトラナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸三ナトリウム、およびトロメタモールから選択される、少なくとも1種類の制酸剤を含む薬学的製剤を提供する。一部は、The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J. (2001)に記載されたリストに基づく。

30

40

【0090】

また、タンパク質またはタンパク質の加水分解産物は酸と速やかに反応する場合がある

50

ことから、これらも本発明において制酸剤として作用する場合がある。また、上記の制酸剤の組み合わせを、本明細書に記載された薬学的製剤に使用することができる。

【0091】

本発明に有用な制酸剤には、プロトンポンプ阻害剤が塩酸と相互作用する場合より速やかに塩酸（または対象環境によっては他の酸）と相互作用する制酸剤、または制酸剤の組み合わせなどもある。このような制酸剤は、水などの液相中に存在する場合は、プロトンポンプ阻害剤のpKaと比較して大きなpHを示し、同pHで持続する。

【0092】

本明細書では、少なくとも1種類の制酸剤が、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、およびそれらの混合物からなる群より選択される薬学的製剤を提供する。1つの態様では、制酸剤は炭酸水素ナトリウムであり、約0.1 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤～約5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤の濃度で存在する。別の態様では、制酸剤は、炭酸水素ナトリウムと水酸化マグネシウムの混合物である（炭酸水素ナトリウムと水酸化マグネシウムはそれぞれ、約0.1 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤～約5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤の濃度で存在する）。さらに別の態様では、制酸剤は、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、および水酸化マグネシウムの混合物である（炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、および水酸化マグネシウムはそれぞれ、約0.1 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤～約5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤の濃度で存在する）。

10

【0093】

本明細書では、少なくとも1種類の可溶性の制酸剤を含む薬学的製剤も提供する。可溶性の制酸剤は、均一な懸濁性製剤の作製に有用である。というのは、不溶性の制酸剤は、コロイド状懸濁物を形成しない場合には、時間の経過とともに沈降する場合があるからである。例えば1つの態様では、制酸剤は炭酸水素ナトリウムであり、約0.1 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤～約5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤の濃度で存在する。別の態様では、制酸剤は、炭酸水素ナトリウムと水酸化マグネシウムの混合物である（炭酸水素ナトリウムと水酸化マグネシウムはそれぞれ、約0.1 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤～約5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤の濃度で存在する）。本明細書で用いる「可溶性の制酸剤」という表現は、胃腸液への可溶性が少なくとも500 mg/mL、または300 mg/mL、または200 mg/mL、または100 mg/mLである制酸剤を意味する。

20

30

【0094】

本発明のいくつかの態様では、制酸剤は、粒子の大きさが特異的である。例えば、制酸剤の粒子の大きさの平均は、直径が最大20 μm 、または最大30 μm 、または最大40 μm 、または最大50 μm 、または最大60 μm 、または最大70 μm 、または最大80 μm 、または最大90 μm 、または最大100 μm の場合がある。さまざまな態様では、制酸剤の少なくとも約70%の直径は20 μm を超えず、または最大30 μm 、または最大40 μm 、または最大50 μm 、または最大60 μm 、または最大70 μm 、または最大80 μm 、または最大90 μm 、または最大100 μm である。他の態様では、制酸剤の少なくとも約85%の直径は20 μm を超えず、または最大30 μm 、または最大40 μm 、または最大50 μm 、または最大60 μm 、または最大70 μm 、または最大80 μm 、または最大90 μm 、または最大100 μm である。

40

【0095】

本発明の他のさまざまな態様では、制酸剤は、約0.1 mEq/mg～約5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約0.5 mEq/mg～約3 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約0.8 mEq/mg～約2.5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約0.9 mEq/mg～約2.0 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約0.9 mEq/mg～約1.8 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約1.0 mEq/mg～約1.5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または少なくとも0.5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤の量で存在する。

【0096】

別の態様では、制酸剤は、本発明の薬学的製剤中に、約0.1 mEq～約15 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約0.1 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約0.5 mEq/mgプロトン

50

ポンプ阻害剤、または約1 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約2 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約2.5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約3 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約3.5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約4 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約4.5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約5 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約6 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約7 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約8 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約9 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約10 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤、または約15 mEq/mgプロトンポンプ阻害剤の量で存在する。

【0097】

1つの態様では、制酸剤は、本発明の薬学的製剤中に、用量あたり約1 mEq～約160 mEq、または用量あたり約1 mEq、または約5 mEq、または約7 mEq、または約10 mEq、または約15 mEq、または約20 mEq、または約25 mEq、または約30 mEq、または約35 mEq、または約40 mEq、または約45 mEq、または約50 mEq、または約60 mEq、または約70 mEq、または約80 mEq、または約90 mEq、または約100 mEq、または約110 mEq、または約120 mEq、または約130 mEq、または約140 mEq、または約150 mEq、または約160 mEqの量で存在する。

【0098】

別の態様では、制酸剤は、組成物中の重量ベースで、プロトンポンプ阻害剤の量の約5倍を上回る量で、または約10倍を上回る量で、または約20倍を上回る量で、または約30倍を上回る量で、または約40倍を上回る量で、または約50倍を上回る量で、または約60倍を上回る量で、または約70倍を上回る量で、または約80倍を上回る量で、または約90倍を上回る量で、または約100倍を上回る量で存在する。

【0099】

別の態様では、薬学的製剤中に存在する制酸剤の量は200 mg～3500 mgである。他の態様では、薬学的製剤中に存在する制酸剤の量は、約200 mg、または約300 mg、または約400 mg、または約500 mg、または約600 mg、または約700 mg、または約800 mg、または約900 mg、または約1000 mg、または約1100 mg、または約1200 mg、または約1300 mg、または約1400 mg、または約1500 mg、または約1600 mg、または約1700 mg、または約1800 mg、または約1900 mg、または約2000 mg、または約2100 mg、または約2200 mg、または約2300 mg、または約2400 mg、または約2500 mg、または約2600 mg、または約2700 mg、または約2800 mg、または約2900 mg、または約3000 mg、または約3200 mg、または約3500 mgである。

【0100】

投与量

プロトンポンプ阻害剤は、各患者の臨床条件、投与部位、投与法、投与スケジュール、および医療従事者に既知の他の因子を考慮して、優良医薬品基準 (good medical practice) に準拠して投与され、また与えられる。ヒトを治療する場合は、インビボで必要とされる治療量の薬剤を輸送し、薬剤を速やかに生物によって利用されるようにする投与剤形を提供することが重要である。本明細書に記載された投与剤形に加えて、Phillipsらの米国特許第6,489,346号に記載された投与剤形が、参照により本明細書に組み入れられる。

【0101】

血流中に吸収される完全な状態の薬剤のパーセントは、治療-障害-有効量、(例えば、プロトンポンプ阻害剤の消化器-疾患-有効量) が被験者への薬学的組成物の投与後に吸収される限りにおいて厳密には重要でない。被験者に投与されるプロトンポンプ阻害剤および/または制酸剤の量は例えば、被験者の性別、全般的健康状態、食事、および/または体重に依存すると理解される。

【0102】

説明的ではあるが、幼児または小型動物 (イヌなど) に置換二環式アリール-イミダゾールを投与すると、比較的低量 (例えば約1 mg～約30 mg) のプロトンポンプ阻害剤の投与が、治療の有効性に見合った血清濃度をもたらすことがある。被験者が成人または大型

10

20

30

40

50

動物（ウマなど）の場合、治療的有効血清濃度の達成には、より大きな用量単位、例えば成人への投与には約10 mg、約15 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約80 mg、もしくは約120 mgが、また成体ウマへの投与には約150 mg、もしくは約200 mg、もしくは約400 mg、もしくは約800 mg、もしくは約1000 mg、または約1500 mg、または約2000 mg、または約2500 mg、または約3000 mg、または約3200 mg、または約3500 mgの用量が必要となる。

【0103】

本発明の他のさまざまな態様では、被験者に投与されるプロトンポンプ阻害剤の量は例えば、約1~2 mg/kg体重、または約0.5 mg/kg体重、または約1 mg/kg体重、または約1.5 mg/kg体重、または約2 mg/kg体重である。

【0104】

治療的用量は一般に、安全性および有効性を最適化するように調節することができる。典型的には、インビトロ試験および/またはインビボ試験によって明らかになる用量-作用関係が最初に、被験者への投与に関する適切な用量に関する有用な手引きとなる場合がある。動物モデルを対象とした試験は一般に、本発明による消化器の障害または疾患の治療時の有効投与量に関する手引きに使用することができる。治療プロトコルに関しては、投与される用量が、投与対象薬剤の種類、選択された投与経路、被験者の年齢、特定の被験者の条件などの複数の因子に依存すると考えるべきである。

【0105】

さまざまな態様では、ヒトへの単位投与剤形は、約1 mg~約120 mg、または約1 mg、または約5 mg、または約10 mg、または約15 mg、または約20 mg、または約30 mg、または約40 mg、または約50 mg、または約60 mg、または約70 mg、または約80 mg、または約90 mg、または約100 mg、または約110 mg、または約120 mgのプロトンポンプ阻害剤を含む。

【0106】

本発明の他の態様では、薬学的製剤は、非酸分解されたプロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、薬学的製剤の投与後約30分以内に約100 ng/ml以上に到達させる量で投与される。本発明の別の態様では、薬学的製剤は、非酸分解された、または非酸反応性を有するプロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、薬学的製剤の投与後約15分以内に約100 ng/ml以上に到達させる量で被験者に投与される。さらに別の態様では、薬学的製剤は、非酸分解された、または非酸反応性を有するプロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、薬学的製剤の投与後約10分以内に約100 ng/ml以上に到達させる量で被験者に投与される。

【0107】

本発明の別の態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約15分以内に約150 ng/ml以上に到達させ、また組成物の投与後約15分~約1時間の間はプロトンポンプ阻害剤の血清濃度を約150 ng/ml以上に維持する量で被験者に投与される。本発明のさらに別の態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約1時間以内に約250 ng/ml以上に到達させ、またプロトンポンプ阻害剤の血清濃度を、組成物の投与後約15分~約1時間の間は約150 ng/ml以上に維持する量で被験者に投与される。本発明の別の態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約15分以内に約350 ng/ml以上に到達させ、またプロトンポンプ阻害剤の血清濃度を、組成物の投与後約15分~約1時間の間は約150 ng/ml以上に維持する量で被験者に投与される。本発明の別の態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約15分以内に約450 ng/ml以上に到達させ、またプロトンポンプ阻害剤の血清濃度を、組成物の投与後約15分~約1時間の間は約150 ng/ml以上に維持する量で被験者に投与される。

【0108】

本発明の別の態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約30分以内に約150 ng/ml以上に到達させ、また組成物の投与後約30分~約1時間の間はプロトンポンプ阻害剤の血清濃度を約150 ng/ml以上に維持する量で被験者に投与される。本発明のさらに別の態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の測定可能

10

20

30

40

50

な血清濃度を、組成物の投与後約30分以内に約250 ng/ml以上に到達させ、また組成物の投与後約30分～約1時間の間はプロトンポンプ阻害剤の血清濃度を約150 ng/ml以上に維持する量で被験者に投与される。本発明の別の態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約30分以内に約350 ng/ml以上に到達させ、また組成物の投与後約30分～約1時間の間はプロトンポンプ阻害剤の血清濃度を約150 ng/ml以上に維持する量で被験者に投与される。本発明の別の態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約30分以内に約450 ng/ml以上に到達させ、また組成物の投与後約30分～約1時間の間はプロトンポンプ阻害剤の血清濃度を約150 ng/ml以上に維持する量で被験者に投与される。

【0109】

10

さらに本発明の別の態様では、組成物は、非酸分解された、または非酸反応性を有するプロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約1時間以内に約500 ng/ml以上に到達させる量で被験者に投与される。本発明のさらに別の態様では、組成物は、非酸分解された、または非酸反応性を有するプロトンポンプ阻害剤の測定可能な血清濃度を、組成物の投与後約45分以内に約300 ng/ml以上に到達させる量で被験者に投与される。

【0110】

本発明で想定される組成物は、投与後に約5分～約24時間の間隔をおいて、プロトンポンプ阻害剤としての治療効果をもたらす（例えば、望ましいならば1日1回、1日2回、1日3回などの投与が可能である）。

20

【0111】

一般的に言えば、インビボにおいて、治療効果を誘導するのに有効な期間、有効なことがわかっている濃度に見合った血清レベルを達成するのに有効な量の化合物を投与することが望ましい。このようなパラメータの決定は当技術分野で周知である。こうした配慮は当技術分野で周知であり、また標準的な教科書に記載されている。

【0112】

本発明の1つの態様では、組成物は、消化器疾患有効量で被験者に投与される。すなわち組成物は、被験者の血清中のプロトンポンプ阻害剤の治療的有效量を達成する量で、所望の治療効果をもたらす期間にわたって投与される。説明的ではあるが、絶食状態の成人（絶食期間は通常、少なくとも10時間）には、組成物は、組成物の投与後約45分以内に被験者の血清中に治療的有效量のプロトンポンプ阻害剤を達成するように投与される。本発明の別の態様では、治療的有效量のプロトンポンプ阻害剤は、被験者への組成物の投与後約30分以内に被験者の血清中で達成される。さらに別の態様では、治療的有效量のプロトンポンプ阻害剤は、被験者への投与後約20分以内に被験者の血清中で達成される。さらに本発明の別の態様では、治療的有效量のプロトンポンプ阻害剤は、被験者への組成物の投与後約15分の時点で、被験者の血清中で達成される。

30

【0113】

別の態様では、血流中に吸収される薬剤の約98%を上回る部分；または約95%を上回る部分は、非酸分解されているか、または非酸と反応性を有する状態であるか；または血流中に吸収される薬剤の約90%を上回る部分；もしくは約75%を上回る部分；もしくは約50%を上回る薬剤は、非酸分解されているか、または非酸と反応性を有する状態である。

40

【0114】

他の態様では、薬学的製剤から、USP溶解法でプロトンポンプ阻害剤の放出プロファイルが得られる（この場合、プロトンポンプ阻害剤の約50%を上回る部分が、胃腸液に曝露後の約2時間以内に組成物から放出されるか；またはプロトンポンプ阻害剤の約70%を上回る部分が、胃腸液に曝露後の約2時間以内に組成物から放出されるか；またはプロトンポンプ阻害剤の50%を上回る部分が、胃腸液に曝露後の約1.5時間以内に組成物から放出されるか；またはプロトンポンプ阻害剤の50%以上を上回る部分が、胃腸液に曝露後の約1時間以内に組成物から放出される）。

【0115】

50

風味剤

プロトンポンプ阻害剤には固有の苦味があるので、本発明の1つの態様では、1種類もしくは複数の風味剤が、苦味のあるプロトンポンプ阻害剤の口当たりを良くするために使用される。口当たりの良い製品の開発に用いられる「風味リーダーシップ (flavor leadership)」基準には、(1) 同定対象の風味剤の影響が直ちに現れること、(2) バランスのとれた完全な風味が速やかに生じること、(3) 口内感覚因子に適合すること、(4) 「オフ」の風味が無いこと、ならびに(5) 後味が短いことが含まれる。これについては例えば、Worthington, A Matter of Taste, Pharmaceutical Executive (April 2001)を参照されたい。本発明の薬学的製剤は、以上の1つもしくは複数の基準について改善されている。

10

【0116】

試料間の差を検討する、また特異的な特徴について一連の試料の順位付けを行う識別試験；風味や外観などの特定の製品属性のスコア化に用いられるスケーリング試験；特定の試料を定量的かつ定性的に評価する専門のテイスティング担当者；2つの製品間の反応を測定するか、または製品もしくは特定の属性の好みの程度を測定するか、または特定の属性の適切性を見極める感情的試験 (affective test) などの、味覚マスキング材料の作用を見極めるための既知の方法がいくつかあり；また製品に関する客観的記述を得るための風味プロファイリングに使用される記述的な方法はいずれも当技術分野で用いられている方法である。

【0117】

20

芳香、風味、特性指標 (character note)、および後味といった、薬学的製剤のさまざまな感覚の質 (sensory quality) は、当技術分野で既知の試験で測定することができる。これについては例えば、Roy et al., Modifying Bitterness: Mechanism, Ingredients, and Applications (1997)を参照されたい。例えば製品の後味は、時間対強度の感覚尺度を元に測定することができる。また最近になって、特定の物質の苦味を製剤処理の担当者に知らせる最新のアッセイ法が開発されている。当業者に既知の情報を用いることで、本発明の薬学的製剤の1つもしくは複数の感覚の質が、味覚マスキング材料の使用によって改善されたか否かについて容易に判定できると思われる。

【0118】

薬学的製剤の味は、患者のコンプライアンスを高める上でも、また類似の疾患、条件、および障害に使用される他の商品と競う上でも重要である。味 (特に苦味) は、小児を対象とした薬学的製剤において特に重要である。というのは小児は、効果が速やかに現れることを長所と取らず、苦味が口内に広がることを短所と受けとめ、味の悪い薬剤を拒否する可能性が高いからである。したがって、小児向けの薬学的製剤に関しては、苦味をマスキングすることがさらに重要となりつつある。

30

【0119】

本発明の薬学的製剤に有用な風味剤には例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリテーム、アニス、リンゴ、アスパルテーム、ネオテーム、バナナ、ババロアクリーム、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、樟脳、カラメル、サクランボ、サクランボクリーム、チョコレート、シナモン、風船ガム、シトラス、シトラスパンチ、シトラスクリーム、綿飴、ココア、コーラ、クールサクランボ、クールシトラス、チクロ、シクラメート、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツポンチ、ショウガ、グリチルリチン酸、カンゾウ (リコリス) シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、蜂蜜、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、グリチルリチン酸モノアンモニウム (MagnaSweet (登録商標))、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテーム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet (登録商標) パウダー、ラズベリー、ルートビール、ラム酒、サッカリン、サフロール、ソルビトール、ハッカ、ハッカクリーム、イチゴ、イチゴクリーム、ステビア、スクラロース、ショ糖、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテーム、ネオテーム

40

50

、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、シリトール、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、野生のサクランボ、冬緑油、キシリトール、またはこれらの風味成分の任意の組み合わせ、例えば、アニス-メントール、サクランボ-アニス、シナモン-オレンジ、サクランボ-シナモン、チョコレート-ミント、蜂蜜-レモン、レモン-ライム、レモン-ミント、メントール-ユーカリ、オレンジ-クリーム、バニラ-ミント、およびそれらの混合物などがある。他の態様では、塩化ナトリウムが薬学的製剤に混合される。

【0120】

プロトンポンプ阻害剤、制酸剤、懸濁剤、および他の賦形剤、ならびに個々の量を元に当業者は、消費者の要求およびコンプライアンスに対して最適に風味が加えられた製品となる、風味の最良の組み合わせを決定できると思われる。これについては例えば、Roy et al., Modifying Bitterness: Mechanism, Ingredients, and Applications (1997)を参照されたい。

【0121】

本発明の他の態様では、想定される追加的な風味付け材料は、米国特許第4,851,226号、第5,075,114号、および第5,876,759号に記載されている材料である。味覚マスキング材料の他の例に関しては、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980); および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)を参照されたい。

【0122】

別の態様では、風味剤の重量分率は例えば、薬学的組成物の総重量の約98%もしくはこれ未満、約95%もしくはこれ未満、約90%もしくはこれ未満、約85%もしくはこれ未満、約80%もしくはこれ未満、約75%もしくはこれ未満、約70%もしくはこれ未満、約65%もしくはこれ未満、約60%もしくはこれ未満、約55%もしくはこれ未満、約50%もしくはこれ未満、約45%もしくはこれ未満、約40%もしくはこれ未満、約35%もしくはこれ未満、約30%もしくはこれ未満、約25%もしくはこれ未満、約20%もしくはこれ未満、約15%もしくはこれ未満、約10%もしくはこれ未満、約5%もしくはこれ未満、約2%、または約1%もしくはこれ未満である。

【0123】

本発明のさまざまな態様では、薬学的製剤中に存在する風味剤の総量は20グラム未満、もしくは15グラム未満、もしくは10グラム未満、もしくは8グラム未満、もしくは5グラム未満、もしくは4グラム未満、もしくは3.5グラム未満、もしくは3グラム未満、もしくは2.5グラム未満、もしくは2グラム未満、もしくは1.5グラム未満、もしくは1グラム未満、もしくは500 mg未満、もしくは250 mg未満、もしくは150 mg未満、もしくは100 mg未満、または50 mg未満である。

【0124】

懸濁物の投与

懸濁液は、薬剤を液状で患者に提供するために使用することができる。このタイプの製剤は、固形の投与剤形の嚥下に困難を覚える患者に特に重要である。本発明は、被験者を対象とした、懸濁物の形状をした経口的投与用の、少なくとも1種類のプロトンポンプ阻害剤、少なくとも1種類の制酸剤、少なくとも1種類の懸濁剤、および少なくとも1種類の風味剤を含む薬学的製剤を提供する。

【0125】

本発明の薬学的製剤を製剤化する際に、当業者は、均一な懸濁物の生成および維持を可能とする賦形剤を選択する。構成から投与までの短時間には容易に「沈降」しない、均一な懸濁液が得られることがわかっている一般的なクラスの賦形剤の2つの例を以下に挙げ

る。

懸濁剤：懸濁物の均一性は、懸濁剤によって粘性を高めることで懸濁状態のオメガラゾール粒子の沈降を低下させることでもたらされる；および/または

湿潤剤：懸濁物の構成中に、乾燥粉末の当初の水分を高め、また懸濁物中における粒子の凝集または凝縮を防ぐのに寄与する可能性がある。

【0126】

本発明における使用に想定される懸濁剤には例えば、ポリビニルピロリドン（例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30）；ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールの分子量は、約300～約6000、または約3350～約4000、または約7000～約5400の場合がある）；アルギン酸ナトリウム；ガム（例えば、トラガカントガムおよびアカシアガム；グアールガム；キサンタンガムを含むキサンタンなど）；糖類；セルロース系物質（例えば、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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など）；ポリソルベート-80；ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート；ポビドン；カラゲナン、ポロキサマーF127；マルトール；微結晶性セルロース（Avicel PH101やAvicel CL-161など）；ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カルボポール（carbopol）974Pなどの化合物がある。

10

【0127】

本発明のさまざまな態様は、少なくとも約2 mg、もしくは少なくとも約5 mg、もしくは少なくとも約7 mg、もしくは少なくとも約10 mg、もしくは少なくとも約13 mg、もしくは少なくとも約15 mg、もしくは少なくとも約20 mg、もしくは少なくとも約25 mg、もしくは少なくとも約30 mg、もしくは少なくとも約35 mg、もしくは少なくとも約40 mg、もしくは少なくとも約45 mg、もしくは少なくとも約50 mg、もしくは少なくとも約55 mg、もしくは少なくとも約60 mg、もしくは少なくとも約65 mg、もしくは少なくとも約70 mg、もしくは少なくとも約75 mg、もしくは少なくとも約80 mg、もしくは少なくとも約85 mg、もしくは少なくとも約90 mg、もしくは少なくとも約95 mg、もしくは少なくとも約100 mg、もしくは少なくとも約110 mg、もしくは少なくとも約120 mg、もしくは少なくとも約130 mg、もしくは少なくとも約140 mg、または少なくとも約150 mgの懸濁剤を含む。

20

【0128】

本明細書では、懸濁剤が天然ゴムである製剤を提供する。いくつかの態様では、懸濁剤はキサンタンガムまたはグアールガムまたはアラビアゴム（Gum Acacia、Turkey Gum、Gum Senegalとしても知られる）である。

30

【0129】

本発明における使用が想定される湿潤剤には、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの化合物などがある。

【0130】

本明細書では、投与剤形が懸濁用の粉末であり、水との混合によって実質的に均一な懸濁物が得られる薬学的製剤を提供する。懸濁物は、懸濁物が、上層区分、中層区分、および下層区分のいずれかに完全に分割されるのであれば、薬学的製剤を水と混合した少なくとも約5分後には、「実質的に均一」となる：

40

(a) 各区分において、表示量の少なくとも約85%のプロトンポンプ阻害剤である；および/または

(b) 区分間の%表示量値のバラツキが約10%未満である。

【0131】

本発明のさまざまな態様では、凝集剤も使用される。

【0132】

いくつかの態様では、懸濁物は、懸濁物の2点またはこれ以上の点から採取された試料

50

間の濃度のバラツキが約25%未満～約0.1%、もしくは約20%未満～約1%、もしくは約15%未満～約1%、もしくは約10%未満～約1%、もしくは約25%未満、もしくは約20%未満、もしくは約15%未満、もしくは約13%未満、もしくは約11%未満、もしくは約9%未満、もしくは約7%未満、もしくは約5%未満、もしくは約3%未満、もしくは約1%未満、もしくは約0.5%未満、もしくは約0.1%未満の場合に、懸濁物全体において、ほぼ同じ濃度のプロトンポンプ阻害剤を含むと判定される。

【0133】

さまざまな態様では、懸濁物のさまざまな位置から採取された試料間に見られるプロトンポンプ阻害剤濃度のバラツキの量は、約25%、もしくは約22.5%、もしくは約20%、もしくは約19%、もしくは約18%、もしくは約17%、もしくは約16%、もしくは約15%、もしくは約14%、もしくは約13%、もしくは約12%、もしくは約11%、もしくは約10%、もしくは約9%、もしくは約8%、もしくは約7%、もしくは約6%、もしくは約5%、もしくは約4%、もしくは約3%、もしくは約2%、もしくは約1%、もしくは約0.5%、または約0.1%である。

10

【0134】

懸濁物全体の、さまざまな点における濃度は、例えば本明細書に記載された方法などの、当技術分野で周知の任意の適切な手段で決定することができる。例えば、さまざまな点における濃度を決定する適切な1つの方法では、懸濁物を実質的に等しい3つの区分（上層、中層、および下層）に分割する。これらの層は、懸濁物の上面から始まり、懸濁物の底面で終わるように分けられる。他の例では、例えば2つの区分、3つの区分、4つの区分、5つの区分、または6つもしくはこれ以上の区分などの、懸濁物の均一性の判定に適した任意の数の区分を使用することができる。区分は、位置に関する様式で（例えば上層、中層、下層）、数字で（例えば1、2、3、4、5、6など）、または文字で（例えばA、B、C、D、E、F、Gなど）といった、任意の適切な様式で命名することができる。区分は、任意の適切な配列で分割することができる。1つの態様では、区分は上から下に向かって分けられる。こうすることで、プロトンポンプ阻害剤が下層区分に沈降するか否かを判定したり、またその速度はどの程度かを決定したりするために、上方からの区分と下方からの区分の比較が可能となる。試料は、各区分から採取することができる（物理的な区分の分離は実際には行う場合も行わない場合もある）。懸濁物の均一性の判定に適切な、例えば、全区分、区分の90%、区分の75%、区分の50%、区分の30%、または他の任意の適切な数の区分などの、割り当てられた任意の数の区分の評価を行うことができる。

20

30

【0135】

濃度は、当技術分野で既知の方法で容易に決定される。例えば濃度は、パーセント表示量（percent label claim）で決定することができる。「パーセント表示量（%表示量）」は、1つの試料あたりのプロトンポンプ阻害剤の意図された量と比較時の、1つの試料あたりのプロトンポンプ阻害剤の実際の量を用いて計算される。1つの試料あたりのプロトンポンプ阻害剤の意図された量は、製剤化プロトコルを元に、または例えば「表示量」、すなわち米国食品医薬品庁が推奨する規則に従ったラベリングを元に表されたプロトンポンプ阻害剤の意図された量を参照することで、他の任意の適切な方法で決定することができる。

【0136】

1つの態様では、懸濁物は区分に分割され、各区分についてパーセント表示量が決定される。他の態様では、懸濁物が、評価対象区分の全体にわたって、少なくとも設定された閾値パーセント表示量に近い量を含む場合に、懸濁物は実質的に均一であると判定される。懸濁物の評価対象区分は、懸濁物が実質的に均一であることの判定に適した、任意の設定された閾値パーセント表示量を有する。さまざまな態様では、区分は例えば、プロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約87%、少なくとも約88%、少なくとも約89%、少なくとも約90%、少なくとも約93%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約100%、少なくとも約105%、少なくとも約110%、または少なくとも約115%を含むか、またはこれらの間にある任意の範囲を含む場合がある（例えばプロトンポンプ阻害剤の表示量の約80%～約115%、

40

50

約85%～約110%、約87%～約108%、約89%～約106%、または約90%～約105%など)。

【0137】

いくつかの態様では、薬学的製剤と水を混合した5分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に完全に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約90%、もしくは少なくとも約95%、または少なくとも約98%が存在する。

【0138】

1つの態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約10分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に完全に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約80%、もしくは少なくとも約85%、もしくは少なくとも約87%、または少なくとも約90%が存在する。別の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約15分後に、懸濁物が、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に完全に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約80%；もしくは少なくとも約85%；もしくは少なくとも約87%；または少なくとも約90%が存在する。さらに別の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約30分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約80%；もしくは少なくとも約85%；もしくは少なくとも約87%；または少なくとも約90%が存在する。さらに他の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約45分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約80%；もしくは少なくとも約85%；もしくは少なくとも約87%；または少なくとも約90%が存在する。また、さらに別の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約1時間後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約70%；またはもしくは少なくとも約80%；もしくは少なくとも約85%；もしくは少なくとも約87%；または少なくとも約90%が存在する。他の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約2時間後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約70%；もしくは少なくとも約80%；もしくは少なくとも約85%；もしくは少なくとも約87%；または少なくとも約90%が存在する。

【0139】

他の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約10分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の約85%～約99%が存在する。別の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約15分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の約85%～約99%が存在する。さらに別の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約30分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の約85%～約99%が存在する。さらに別の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約45分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の約85%～約99%が存在する。さらに他の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約2時間後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、各区分には、プロトンポンプ阻害剤の表示量の約85%～約99%が存在する。

【0140】

別の態様では、各区分におけるプロトンポンプ阻害剤の%表示量は、最長約5分間、もしくは最長約10分間、もしくは最長約15分間、もしくは最長約30分間、もしくは最長約45分

間、もしくは最長約1時間、もしくは最長約1.5時間、もしくは最長約2時間、もしくは最長約2.5時間、もしくは最長約3時間、もしくは最長約3.5時間、もしくは最長約4時間、もしくは最長約4.5時間、または最長約5時間にわたって実質的に同じである。区分は、プロトンポンプ阻害剤の%表示量が10%を超えて変化しない場合には、「実質的に同じ」である。

【0141】

別の態様では、各区分におけるプロトンポンプ阻害剤の%表示量は、最長約5分間、もしくは最長約10分間、もしくは最長約15分間、もしくは最長約30分間、もしくは最長約45分間、もしくは最長約1時間、もしくは最長約1.5時間、もしくは最長約2時間、もしくは最長約2.5時間、もしくは最長約3時間、もしくは最長約3.5時間、もしくは最長約4時間、もしくは最長約4.5時間、または最長約5時間にわたって、約20%まで変化しない。 10

【0142】

さらに他の態様では、懸濁物が、評価対象区分の全体について、パーセント表示量の、設定されたパーセンテージのバラツキ未満のバラツキを含む場合、懸濁物は実質的に均一であると判定される。懸濁物の評価対象区分は、例えば約40%未満、約35%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約17%未満、約15%未満、約13%未満、約11%未満、約10%未満、約8%未満、約5%未満、約2%未満、または約0%のバラツキなどの、懸濁物が実質的に均一であることの判定に適した、パーセント表示量の、任意の設定されたパーセンテージのバラツキに満たないバラツキを示す場合がある。

【0143】

いくつかの態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約5分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、区分間における%表示量値のバラツキは、約10%未満、もしくは約8%未満、もしくは約5%未満、もしくは約3%未満、もしくは約1%未満、または約0.1%未満である。 20

【0144】

1つの態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約10分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、区分間における%表示量値のバラツキは、約20%未満、もしくは約15%未満、もしくは約12%未満、もしくは約10%未満、もしくは約8%未満、もしくは約5%未満、もしくは約2%未満、もしくは約1%未満、もしくは約0.5%未満、もしくは約0.3%未満、または約0.1%未満である。 30

別の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約15分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、区分間における%表示量値のバラツキは、約20%未満、もしくは約15%未満、もしくは約12%未満、もしくは約10%未満、もしくは約5%未満、もしくは約2%未満、もしくは約1%未満、もしくは約0.5%未満、もしくは約0.3%未満、または約0.1%未満である。さらに別の態様では、薬学的 40

製剤と水を混合した少なくとも約30分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、区分間における%表示量値のバラツキは、約20%未満、もしくは約15%未満、もしくは約12%未満、もしくは約10%未満、もしくは約5%未満、もしくは約2%未満、もしくは約1%未満、もしくは約0.5%未満、もしくは約0.3%未満、または約0.1%未満である。さらに別の態様では、薬学的 40

製剤と水を混合した少なくとも約45分後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、区分間における%表示量値のバラツキは、約20%未満、もしくは約15%未満、もしくは約10%未満、もしくは約5%未満、もしくは約2%未満、もしくは約1%未満、もしくは約0.5%未満、もしくは約0.3%未満、または約0.1%未満である。また、さらに他の態様では、薬学的製剤と水を混合した少なくとも約1時間後に、懸濁物が物理的または視覚的に、完全に、等しい上層区分、中層区分、および下層区分に分割される場合は、区分間における%表示量値のバラツキは、約20%未満、もしくは約15%未満、もしくは約10%未満、もしくは約5%未満、もしくは約2%未満、もしくは約1%未満、もしくは約0.5%未満、もしくは約0.3%未満、または約0.1%未満である。

【0145】

本発明の他の態様では、少なくとも30分後、もしくは少なくとも1時間後、もしくは少なくとも1.5時間後、もしくは少なくとも2時間後、もしくは少なくとも2.5時間後、もしくは少なくとも3時間後、もしくは少なくとも3.5時間後、もしくは少なくとも4時間後、もしくは少なくとも4.5時間後、または少なくとも5時間後に、区分間の%表示量値に約10%未満のバラツキが見られる。

【0146】

典型的には、組成物は、組成物の使用目的に対応する適切な時間、実質的に均一なままで変わらない。さまざまな態様では、使用目的に対応する適切な時間は、水との混合後の、例えば少なくとも約5分間、少なくとも約10分間、少なくとも約15分間、少なくとも約20分間、少なくとも約30分間、少なくとも約45分間、少なくとも約60分間、少なくとも約75分間、少なくとも約90分間、少なくとも約105分間、少なくとも約120分間、少なくとも約150分間、少なくとも約180分間、少なくとも約210分間、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間、または約5時間以上である。 10

【0147】

1つの態様では、懸濁物は、水との混合後の約5分～約5時間、実質的に均一なままである。他の態様では、懸濁物は、水との混合後の、少なくとも約15分間～約45分間、少なくとも約15分間～約1.5時間、少なくとも約15分間～約3時間、少なくとも約30分～約1時間、少なくとも約30分間～約2時間、少なくとも約30分間～約3時間、少なくとも約1時間～約2時間、少なくとも約1時間～約3時間、また少なくとも約1時間～約5時間、実質的に均一なままである。 20

【0148】

1つの態様では、組成物は、少なくとも患者に投与される懸濁物が調製されるまで、実質的に均一なままである。懸濁物は、懸濁物が実質的に均一な限りにおいては、混合後の任意の時点で、患者への投与用に調製することができる。1つの態様では、懸濁物は、患者への投与用に、混合後の任意の時点から懸濁物が均一性を失うまでの間に調製される。例えば、懸濁物は、患者への投与用に、水との混合後の約5分以内に、約10分以内に、約15分以内に、約20分以内に、約30分以内に、約45分以内に、約60分以内に、約75分以内に、約90分以内に、約105分以内に、約120分以内に、約150分以内に、約180分以内に、約210分以内に、約4時間以内に、約5時間以内に、または約5時間以降に調製することができる。 30

【0149】

別の態様では、懸濁物は、混合後の約5分～約2時間以内に、患者への投与用に調製される。さらに別の態様では、懸濁物は、混合後の約15分～約1時間以内に、患者への投与用に調製される。また、さらに別の態様では、懸濁物は、混合後の約2時間以内に、患者への投与用に調製される。

【0150】

いくつかの好ましい態様では、薬学的製剤は、ガム懸濁剤を含む。別の態様では、組成物は、オメプラゾール、炭酸水素ナトリウム、およびキサントガムを含む。さらに別の態様では、組成物は、オメプラゾール、炭酸水素ナトリウム、キサントガム、および少なくとも1種類の風味剤を含む。 40

【0151】

別の態様では、被験者への投与に際して、組成物は胃の胃腸液と接触し、胃の胃腸液のpHを、胃の胃腸液中におけるプロトンポンプ阻害剤の、酸による分解を防ぐか、または阻害するpHへと高めることで、測定可能な血清濃度のプロトンポンプ阻害剤が、被験者の血清中に吸収されることを可能とすることで、薬物動態学および薬力学的なパラメータが当業者に既知の検討手順によって得られるようになる。

【0152】

組成物

本発明の薬学的製剤は、所望の量のプロトンポンプ阻害剤、制酸剤、懸濁剤、および風味剤を含み、また例えば、滅菌処理された包装済みの粉末、使い切り型の粉末、および発 50

泡性粉末などの粉末の状態をとる場合がある。本発明のこのような薬学的製剤は、従来の薬理学的な手法で製造することができる。

【0153】

従来の薬理学的な手法には例えば、(1) 乾燥混合、(2) 湿式造粒、(3) 製粉、および(4) 乾燥すなわち非水性造粒などの方法の1つまたは組み合わせなどがある。これについては例えば、Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)を参照されたい。これらの方法、ならびに他の適切な方法は、当業者に既知である。

【0154】

1つの態様では、プロトンポンプ阻害剤は、上記の剤形の1つへの製剤化に先だちマイクロカプセル化される。別の態様では、制酸剤の一部または全て、上記の剤形の1つへのさらなる製剤化に先だちマイクロカプセル化される。いくつかの態様では、マイクロカプセル化用材料が、薬学的製剤の有効期間を延長させるために使用される。他の態様では、マイクロカプセル化用材料は、Klucel (登録商標)、Nisswo HPC、およびPrimaFlo HP22などのセルロースヒドロキシプロピルエーテル (HPC) ; 低置換型のヒドロキシプロピルエーテル (L-HPC) ; セルロースヒドロキシプロピルメチルエーテル (HPMC) (Seppifilm-LC、Pharmacoat (登録商標)、Metolose SR、Opadry YS、PrimaFlo、MP3295A、Benecel MP824、およびBenecel MP843など) ; メチルセルロースポリマー (Methocel (登録商標)、およびMetolose (登録商標) など) ; エチルセルロース (EC)、およびE461、Ethocel (登録商標)、Aqualon (登録商標) -EC、Sureleaseなどとの混合物; ポリビニルアルコール (PVA) (Opadry AMBなど) ; ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol (登録商標) など) ; カルボキシメチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースの塩 (CMC) (Aqualon (登録商標) -CMCなど) ; ポリビニルアルコールとポリエチレングリコールの共重合体 (Kollicoat IR (登録商標) など) ; モノグリセリド (Myverol)、トリグリセリド (KLX)、ポリエチレングリコール、改変食用デンプン (modified food starch)、アクリルポリマーおよびアクリルポリマーとセルロースエーテルの混合物 (Eudragit (登録商標) EP0、Eudragit (登録商標) RD 100、およびEudragit (登録商標) E100など) ; 酢酸フタル酸セルロース; セピフィルム (sepifilm) (HPMCとステアリン酸の混合物、シクロデキストリン、およびこれらの材料の混合物など) から選択される。さらに他の態様では、炭酸水素ナトリウムなどの制酸剤がマイクロカプセル化用材料と混合される。別の態様では、抗酸化剤がマイクロカプセル化用材料に混合される。さらに別の態様では、可塑剤がマイクロカプセル化用材料に混合される。

【0155】

別の態様では、Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版、(2000)に記載されているような標準的なコーティング手順によって、フィルムコーティングが薬学的製剤の表面に施される。

【0156】

本明細書では、(a) 少なくとも1種類の制酸剤の少なくとも一部を、微粉化状プロトンポンプ阻害剤の少なくとも一部でコーティングして第1のブレンドを得る段階; ならびに (b) 第1のブレンドを、少なくとも1種類の他の賦形剤と乾燥ブレンドする段階を含む方法で作られる、(a) 少なくとも1種類の、酸に不安定な微粉化状プロトンポンプ阻害剤; および (b) 少なくとも1種類の制酸剤を含む薬学的製剤を提供する。「コーティング」という表現は、微粉化状プロトンポンプ阻害剤の少なくとも一部を、制酸剤の少なくとも一部の表面に接触させる段階を意味する。制酸剤の粒子は、微粉化状オメプラゾールによって完全に覆われて「シェル様コーティング」を形成可能であるが、「コーティング」という表現の使用は、この場合のみを指すことは意図されない。例えば、多くの場合、微粉化状オメプラゾールは、制酸剤の一部しかコーティングせず、制酸剤粒子の表面の一部はコーティングされない状態で残る。図1に示すように、微粉化状オメプラゾールまたはPPIは制酸剤に吸着する場合がある。理論に束縛されることは望ましくないが、PPIは、静電的相互作用またはファン・デル・ワールス相互作用を介して制酸剤に付着すると考えられている。このような一過的なコーティングは、「コーティング済みの」材料の真空供給 (

vacuum transfer)などの外力を加えることで引き剥がすことができる。

【0157】

他の態様では、薬学的製剤はさらに、薬学的に適合性のある担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、風味剤、甘味剤、崩壊剤、界面活性剤、保存剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、加湿剤、安定剤、湿潤剤、凝集剤、抗付着剤、壁細胞活性化剤、消泡剤、抗酸化剤、キレーティング剤、抗真菌剤、抗菌剤、または1種類もしくは複数のこれらの組み合わせなどの、1種類もしくは複数の追加的な材料を含む。

【0158】

(a) 粒子の大きさ

プロトンポンプ阻害剤、制酸剤、および賦形剤の粒子の大きさは、生物学的利用能、ブレンドの均一性、分離、および流動性に影響する可能性のある重要な因子である。一般に、より小さな粒子サイズの薬剤は、表面積が大きくなることで、薬剤の生物吸収速度が速くなり、水溶性がかなり低くなる。薬剤および賦形剤の粒子の大きさは、薬学的製剤の懸濁性にも影響する場合がある。例えば、より小さな粒子は、沈降する可能性が小さいので、良好な懸濁液が得られることになる。

【0159】

さまざまな態様では、乾燥粉末の粒子の大きさの平均は、直径が約500ミクロン未満、もしくは直径が約450ミクロン未満、もしくは直径が約400ミクロン未満、もしくは直径が約350ミクロン未満、もしくは直径が約300ミクロン未満、もしくは直径が約250ミクロン未満、もしくは直径が約200ミクロン未満、もしくは直径が約150ミクロン未満、もしくは直径が約100ミクロン未満、もしくは直径が約75ミクロン未満、もしくは直径が約50ミクロン未満、もしくは直径が約25ミクロン未満、または直径が約15ミクロン未満である。他の態様では、凝集体の粒子の大きさの平均は、直径が約25ミクロン～直径が約300ミクロンである。さらに他の態様では、凝集体の粒子の大きさの平均は、直径が約25ミクロン～直径が約150ミクロンである。また、さらに別の態様では、凝集体の粒子の大きさの平均は、直径が約25ミクロン～直径が約100ミクロンである。「粒子サイズの平均」という表現は、薬学的製剤に使用される粒子および/または凝集体の直径の平均を意味する。

【0160】

別の態様では、不溶性の賦形剤の粒子の大きさの平均は、約5 μ m～約500 μ m、もしくは約400 μ m未満、もしくは約300 μ m未満、もしくは約200 μ m未満、もしくは約150 μ m未満、もしくは約100 μ m未満、もしくは約90 μ m未満、もしくは約80 μ m未満、もしくは約70 μ m未満、もしくは約60 μ m未満、もしくは約50 μ m未満、もしくは約40 μ m未満、もしくは約30 μ m未満、もしくは約25 μ m未満、もしくは約20 μ m未満、もしくは約15 μ m未満、もしくは約10 μ m未満、または約5 μ m未満である。

【0161】

本発明の他の態様では、乾燥粉末粒子の少なくとも約80%の粒子の大きさは、約300 μ m未満、もしくは約250 μ m未満、もしくは約200 μ m未満、もしくは約150 μ m未満、もしくは約100 μ m未満、または約500 μ m未満である。別の態様では、乾燥粉末粒子の少なくとも約85%の粒子の大きさは、約300 μ m未満、もしくは約250 μ m未満、もしくは約200 μ m未満、もしくは約150 μ m未満、もしくは約100 μ m未満、または約50 μ m未満である。本発明のさらに他の態様では、乾燥粉末粒子の少なくとも約90%の粒子の大きさは、約300 μ m未満、もしくは約250 μ m未満、もしくは約200 μ m未満、もしくは約150 μ m未満、もしくは約100 μ m未満、または約50 μ m未満である。さらに別の態様では、乾燥粉末粒子の少なくとも約95%の粒子の大きさは、約300 μ m未満、もしくは約250 μ m未満、もしくは約200 μ m未満、もしくは約150 μ m未満、もしくは約100 μ m未満、または約50 μ m未満である。

【0162】

別の態様では、他の賦形剤の粒子の大きさは、制酸剤の粒子の大きさとほぼ同じとなるように選択される。さらに別の態様では、不溶性の賦形剤の粒子の大きさは、プロトンポンプ阻害剤の粒子の大きさとほぼ同じとなるように選択される。

【0163】

10

20

30

40

50

適切な賦形剤とその量の両方を選択する際には、複数の因子を考慮することができる。例えば、賦形剤は薬学的に許容可能なものとすべきである。また、いくつかの例では、胃のpHを約6.5に少なくとも1時間維持するために、胃酸の速やかな溶解および中和を行う。プロトンポンプ阻害剤と接触する賦形剤（もしあれば）についても、プロトンポンプ阻害剤と化学的に適合性のあるものとすべきである。「化学的に適合性のある」という表現は、材料の分解が、室温で少なくとも約1年間の保存時に、プロトンポンプ阻害剤の10%に満たないことを意味する。

【0164】

壁細胞活性化剤は、望ましくない副作用を患者に引き起こすことなく所望の促進作用を生じるのに十分な量で投与される。1つの態様では、壁細胞活性化剤は、20 mg用量のプロトンポンプ阻害剤あたり、約5 mg～約2.5 gの量で投与される。 10

【0165】

(b) 例示的な粉末組成物

本明細書に記載された粉末は、プロトンポンプ阻害剤、1種類もしくは複数の制酸剤、懸濁剤、および薬学的賦形剤を混合してバルクブレンド組成物を形成することで調製できる。このようなバルクブレンド組成物が均一であるという場合、プロトンポンプ阻害剤、制酸剤、懸濁剤、および賦形剤が、組成物の全体に均一に分散しており、このため組成物が、同等に有効な単位投与剤形に容易に分割可能なことを意味する。個々の単位用量は、希釈剤と接触して分解されるフィルムコーティングを含む場合もある。

【0166】

さまざまな態様では、プロトンポンプ阻害剤、制酸剤、および任意選択で1種類または複数の賦形剤が乾燥ブレンドされて、約5分以内に、約10分未満に、約20分未満に、約30分未満に、約40分未満に、約50分未満に、または約60分未満に水中で実質的に崩壊する薬学的組成物となるのに十分な硬度を有する錠剤などの塊に圧縮される。薬学的組成物の少なくとも50%が崩壊すると、圧縮された塊は事実上、崩壊している。 20

【0167】

懸濁用の粉末は、微粉化状プロトンポンプ阻害剤、制酸剤、および懸濁剤を混合することで調製できる。さまざまな態様では、同粉末は1種類もしくは複数の薬学的賦形剤を含む場合がある。

【0168】

発泡性粉末も本発明に従って調製される。発泡性の塩は、医薬品を経口投与用の水に分散させるために使用される。発泡性の塩は、乾燥混合物中に医薬品を含む顆粒または粗い粉末であり、通常は炭酸水素ナトリウム、クエン酸、および/または酒石酸を含む。本発明の塩に水を加えると、酸と塩基が反応して、二酸化炭素ガスが放出され、「発泡」が生じる。発泡性の塩の例には、炭酸水素ナトリウム、または炭酸水素ナトリウムと炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸、および/または酒石酸などの成分がある。二酸化炭素の放出につながる任意の酸と塩基の組み合わせを、成分が薬学上の用途に適していて、またpHが約6またはこれ以上となる限りにおいて、炭酸水素ナトリウムとクエン酸および酒石酸の組み合わせの代わりに使用することができる。 30

【0169】

(c) 例示的な固体組成物

固体組成物、例えば錠剤、咀嚼錠、発泡性錠剤、およびカプセル剤は、マイクロカプセル化されたプロトンポンプ阻害剤を1種類もしくは複数の制酸剤および薬学的賦形剤と混合して、バルクブレンド組成物を形成させることで調製される。このようなバルクブレンド組成物が均一であるという場合、マイクロカプセル化されたプロトンポンプ阻害剤および制酸剤は、組成物全体に均一に分散しており、このため組成物が、錠剤、丸剤、およびカプセル剤などの、同等に有効な単位投与剤形に容易に分割可能なことを意味する。個々の単位剤形は、経口摂取時に、または希釈剤との接触時に崩壊するフィルムコーティングを含む場合もある。 40

【0170】

圧縮済みの錠剤は、上述のバルクブレンド組成物を圧縮することで調製される固体の投与剤形である。さまざまな態様では、本発明の圧縮済み錠剤は、1種類または複数の風味剤を含む。他の態様では、圧縮錠剤は、最終圧縮錠剤の表面を覆うフィルムを含む。他の態様では、圧縮錠剤は1種類または複数の賦形剤および/または風味剤を含む。

【0171】

カプセルは例えば、上述のバルクブレンド組成物を、カプセル内部に詰めることで調製することができる。

【0172】

咀嚼錠は、上述のバルクブレンド組成物を圧縮することで調製できる。1つの態様では、咀嚼錠は、薬学的製剤の有効期間を延長させるために有用な材料を含む。別の態様では、マイクロカプセル化された材料は味覚マスキング特性を有する。他のさまざまな態様では、咀嚼錠は、1種類または複数の風味剤、および1種類または複数の味覚マスキング材料を含む。さらに他の態様では、咀嚼錠は、薬学的製剤の有効期間を延長させるのに有用な材料と、1種類または複数の風味剤の両方を含む。

【0173】

さまざまな態様では、マイクロカプセル化されたプロトンポンプ阻害剤、制酸剤、または任意選択で1種類または複数の賦形剤は、乾燥ブレンドされ、経口投与後約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、または約60分未満に実質的に崩壊することで、制酸剤およびプロトンポンプ阻害剤を胃腸液中に放出する薬学的組成物を提供するために十分な硬度を有する錠剤などの塊に圧縮される。薬学的組成物の少なくとも50%が崩壊すると、圧縮された塊は事実上、崩壊している。

【0174】

治療

H^+/K^+ -ATPアーゼの阻害剤による治療が指示される疾患、条件、または障害のある被験者の初期治療は、上述の投与量で開始することができる。治療は一般に、疾患、条件、または障害が管理されるか除去されるまで、必要に応じて数時間、数日間、または数週間〜数か月間または数年間の期間、継続される。本明細書に開示された組成物による治療を受ける被験者は、治療の有効性を判定するために、当技術分野で周知の任意の方法によるモニタリングを受けることが一般的である。このようなデータを連続的に解析することで、治療中に治療手順の変更が可能となり、本発明の化合物の最適な有効量が任意の時点で投与され、また治療期間を決定することも可能となる。このようにして、治療手順/投与スケジュールは、十分な有効性を示す H^+/K^+ -ATPアーゼの阻害剤の最低量が投与されるように、また投与が、疾患、条件、または障害を良好に治療するのに必要な限りにおいてのみ継続されるように、治療中に合理的に修正可能な場合がある。

【0175】

1つの態様では、薬学的製剤は、プロトンポンプ阻害剤による治療が指示される条件、疾患、または障害の治療に有用である。他の態様では、治療法は、本発明の1種類もしくは複数の組成物の、条件、疾患、障害を治療するために有効な量による、治療を必要とする被験者への経口投与を含む。別の態様では、疾患、条件、または障害は消化器疾患である。疾患、条件、または障害を予防する、これらに起因する苦痛を和らげる、または改善する際の投与手順は、さまざまな因子を考慮して変更することができる。このような因子には、被験者のタイプ、年齢、体重、性別、食事、および医学的条件、ならびに障害または疾患の重症度などが含まれる。したがって、実際に用いられる投与手順はかなり変わることがあり、したがって本明細書に記載された投与手順から大きく逸脱する場合がある。

【0176】

いくつかの態様では、薬学的製剤は食後に投与される。別の態様では、食後に投与される薬学的製剤は咀嚼錠の形状である。

【0177】

本発明は、本発明の組成物を被験者に投与することによって、臨床的に明らかとなった消化器疾患を治療する、予防する、逆転させる、停止させる、または進行を遅らせる方法

、または消化器疾患に付随する、または関連する症状を治療する方法も含む。被験者は、投与時に既に消化器疾患を有している場合があるほか、消化器疾患の発症リスクを有する場合がある。被験者の消化器疾患の症状または条件は、当業者であれば決定することが可能であり、またこれらは標準的な教科書に記載されている。このような方法は、本発明の1種類もしくは複数の組成物の消化器疾患有効量の、治療を必要とする被験者への経口投与を含む。

【0178】

消化器疾患には例えば、十二指腸潰瘍疾患、消化器潰瘍疾患、胃食道逆流性疾患、びらん性食道炎、低反応性の症候性胃食道逆流性疾患、病的な消化液分泌過多疾患、ゾリンジャー-エリソン症候群、および高酸性消化不良などがある。本発明の1つの態様では、消化器疾患は胸やけである。

10

【0179】

ヒトを対象とした治療に有用である以外に、本発明は、獣医が対象とする動物、爬虫類、鳥類、珍種動物、および哺乳類や齧歯類などを含む農場飼育動物などの他の被験者にも有用である。哺乳類には、霊長類、例えば、サル、またはキツネザル、ウマ、イヌ、ブタ、またはネコなどが含まれる。齧歯類には、ラット、マウス、リス、またはモルモットなどが含まれる。

【0180】

本発明のさまざまな態様では、組成物は、プロトンポンプ阻害剤の酸による分解を実質的に予防したり阻害したりしながら、プロトンポンプ阻害剤の輸送部位（典型的には胃）への放出を可能とするように設計される。

20

【0181】

本発明の薬学的組成物は、例えば、消化器疾患に関連した痛みおよび/または合併症を最小化するために一般に投与される抗菌剤、アルギン酸塩、運動機能改善剤、H2拮抗薬、制酸剤、またはスクラルファートなどの、同疾患の治療または予防に指示される別の薬学的薬剤と組み合わせて使用することもできる（「併用療法」）。

【0182】

本発明で想定される併用療法は、被験者の消化器疾患の治療または予防に指示される別の薬学的に活性のある薬剤と併せた、本発明の薬学的製剤の、消化器疾患を治療するために、これらの薬剤の共同作用から有益な効果を提供することが意図される特定の治療手順の一部としての投与を含む。併用がもたらす有益な効果には、治療薬の併用に起因する薬物動態学的または薬力学的な同時作用が含まれるが、これらに限定されない。このような治療薬の併用投与は典型的には、選択された組み合わせに応じて、一定の期間（通常は実質的に、同時に、数分間、数時間、数日間、数週間、数か月間、または数年間）にわたって実施される。

30

【0183】

本発明の併用療法は、対象治療薬の連続的な投与を可能にすること、すなわち各治療薬がさまざまな時点で投与されること、またこれらの治療薬の投与、または少なくとも2種類の治療薬を実質的に同時に投与することも意図している。実質的に同時の投与は例えば、各治療薬が固定された比で含まれる1錠の錠剤またはカプセル剤、またはその倍数を被験者に投与することで達成できる。個々の治療薬の連続的な投与、または実質的に同時の投与は、任意の適切な経路で実施することができる。

40

【0184】

本発明の組成物は、経口的または経鼻胃的に投与することが可能であり、また併用する他の治療薬を、経口経路、経皮的経路、静脈内経路、筋肉内経路を含むがこれらに限定されない、特定の薬剤のための任意の適切な経路で、または粘膜組織を介した直接吸収によって投与することができる。例えば、本発明の組成物は、経口的または経鼻胃的に投与され、また併用される治療薬を経口的または経皮的に投与することができる。治療薬が投与される順序は、それほど重要ではない。併用療法には、ステロイド系または非ステロイド系の抗炎症薬などの鎮痛薬、または胃の運動性を改善する薬剤（例えば、外科手術などが

50

あるがこれに限定されない非薬剤療法を併用する) などがあるがこれらに限定されない、生物学的に活性のある他の成分との別の組み合わせにおいては、上述の治療薬の投与が含まれる場合もある。

【0185】

併用療法を構成する治療的化合物は、投与剤形の形状をとる場合があるほか、実質的に同時の投与が意図された別の投与剤形の形状をとる場合がある。併用療法を構成する治療的化合物は、2段階投与が求められる手順によって投与される治療用化合物のいずれかとともに、逐次1剤ずつ投与することもできる。したがって、ある手順では、別の活性薬剤の間隔を設けた投与を伴う、治療的化合物の逐次1剤ずつの投与が求められる場合がある。複数の投与段階間の期間は、治療的化合物の力価、可溶性、生物学的利用能、血漿半減期、および動的プロファイルなどの個々の治療的化合物の特性に依存して、また食物の摂取、ならびに被験者の年齢および条件の作用に依存して、例えば数分間～数時間～数日の範囲の場合がある。標的分子濃度の日周性のバラツキも、最適な投与間隔を左右する場合がある。

10

【0186】

本発明で想定される併用療法に用いられる治療的化合物は、同時に投与されるか、実質的に同時に投与されるか、または逐次1剤ずつ投与されるかにかかわらず、経口経路による1種類の治療的化合物の投与、および経口経路、経皮的経路、静脈内経路、筋肉内経路による、または例えば粘膜組織を介した直接吸収による別の治療的化合物の投与が求められる手順で行われる場合がある。併用療法に用いられる治療的化合物が経口的に、吸入スプレーを使用して、直腸内に、局所的に、頬内に、舌下に、または非経口的に（例えば皮下、筋肉内、静脈内、および皮内への注入、もしくは注入法）、個別に、またはひとまとめに投与されるか否かににかかわらず、このような個々の治療的化合物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、または他の製剤成分の適切な薬学的製剤中に含まれる。

20

【0187】

1つの態様では、本発明の薬学的製剤は、低強度の腸溶コーティングされたアスピリンとともに投与される。別の態様では、本発明の薬学的製剤と組み合わせて使用される第2の活性薬剤（例えばアスピリンやNSAID）は腸溶コーティングされている。他の態様では、本発明の薬学的製剤中に存在する制酸剤は、胃腸液のpHレベルを高めることによって、第2の活性薬剤の表面の腸溶コーティングの一部または全体が胃内で溶解することを可能とする。

30

【0188】

簡潔さを求めて、本明細書に引用された全ての特許および他の参考文献は、それぞれの全体が本明細書中に記載されているように、参照により全体が本明細書に組み入れられる。

【0189】

実施例

本発明を、いかなる様式においても制限しない以下の実施例によってさらに説明する。記載されたデータを得るための実験手順を以下に詳述する。本明細書に記載されたあらゆる製剤に関して、複数回の投与は、当技術分野で既知のように比例的に配合される場合がある。コーティング、層、およびカプセル化は、これらの目的に一般的に用いられている装置を用いて、従来の方法に応用される。

40

【0190】

本発明は、説明目的で記載されており、また使用されている表現に制限する意図はなく、本質的に記述目的のものであると理解されたい。

【0191】

実施例I：懸濁用のオメプラゾール+炭酸水素ナトリウム粉末の調製

この実施例では、懸濁用のオメプラゾール+炭酸水素ナトリウム粉末（OSB-PFS）の調製について述べる。OSB-PFSの各用量は、オメプラゾールおよび炭酸水素ナトリウムを含む。OSB-PFS製剤中の炭酸水素ナトリウムは、インビボにおける活性成分オメプラゾール

50

の酸による分解を防ぐ。

【0192】

さまざまなOSB-PFSが、表1に挙げた成分を用いて製剤化されている：

【0193】

(表1) OSB-PFS組成物

オメプラゾール

炭酸水素ナトリウム

甘味剤 (群)

懸濁剤 (群)

風味剤 (群)

【0194】

20 mgのオメプラゾールを含む、例示的OSB-PFS組成物を表2に示す。

【0195】

(表2) 例示的OSB-PFS組成物 (オメプラゾールは20 mg) (mg)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
オメプラゾール	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
炭酸水素ナトリウム	1895	1680	1825	1895	1375	1650	1825	1650	1620	1600
キシリトール300 (甘味剤)	2000	2000	1500	1750	1750	2500	2000	1500	2000	2500
ショ糖粉末 (甘味剤)	1750	2000	2250	2000	2500	1500	1750	2500	2000	1500
スクラロース (甘味剤)	125	100	150	75	100	70	80	130	125	80
キサンタンガム75	17	55	31	80	39	48	72	25	64	68
モモ風味剤	47	15	75	32	60	50	77	38	35	62
ペパーミント	26	10	29	28	36	42	56	17	16	50
総重量	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880

【0196】

40 mgのオメプラゾールを含む、例示的OSB-PFS組成物を表3に示す。

【0197】

(表3) 例示的OSB-PFS組成物 (オメプラゾールは40 mg) (mg)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
オメプラゾール	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
炭酸水素ナトリウム	2010	1375	1680	1520	1400	1825	1680	1650	2030	1375
キシリトール300 (甘味剤)	1500	2750	2000	2500	2000	1750	2000	2500	1500	1750
ショ糖粉末 (甘味剤)	2000	1500	2000	1500	2250	2000	2000	1500	2000	2500
スクラロース (甘味剤)	150	100	75	125	100	95	80	80	130	125
キサンタンガム75	74	22	45	80	17	58	39	40	64	33
モモ風味剤	64	80	28	76	55	68	30	35	82	32
ペパーミント	42	13	12	39	18	44	11	35	34	25
総重量	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880

【0198】

60 mgのオメプラゾールを含む、例示的OSB-PFS組成物を表4に示す。

【0199】

(表4) 例示的OSB-PFS組成物 (オメプラゾールは60 mg) (mg)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
オメプラゾール	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
炭酸水素ナトリウム	1750	2475	1310	2130	2005	1580	1110	2300	1325	1400
キシリトール300 (甘味剤)	2000	1500	2000	1500	2000	2500	2250	1500	1750	2500
ショ糖粉末 (甘味剤)	1750	1500	2250	2000	1500	1500	2250	1750	2500	1750
スクラロース(甘味剤)	145	130	75	70	150	150	60	100	80	75
キサンタンガム75	15	57	22	19	64	39	33	29	44	50
モモ風味剤	92	105	87	78	57	31	69	95	88	25
ペパーミント	68	53	76	23	44	20	48	46	33	20
総重量	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880	5880

10

【0200】

Union Quimico Farmaceutica S.A.社（通称Uquifa社）から入手したオメプラゾール粉末を、その90%の最大直径が25 μ mとなるように微粉化した。炭酸水素ナトリウムのグレード（USP #1グレード）は、層別化を避けるようにオメプラゾールの粒子の大きさを補完するために選択した。甘味剤や懸濁剤などの他の賦形剤の粒子のサイズも、最大のブレンド均一性が得られるように慎重に選択した。

【0201】

オメプラゾールは、容積密度が低い綿状の粉末であり、成分の主要部分は、より高密度で、また粒子の大きさが大きい。活性成分であるオメプラゾールの成分レベルは、総重量の比較的低いパーセンテージを占めた。オメプラゾールの、適切な担体と幾何学的に混合することで、主な混合中における、バッチのバランスによる均一なオメプラゾールの分布が促された。

20

【0202】

風味剤事前混合成分の、極めて低い密度と粘着性のために、風味剤の事前混合も実施した。少量の甘味剤を事前混合物と混合した。同材料を次に15分間混合した。

【0203】

実施例II：さまざまな風味剤を含む例示的な製剤

オメプラゾールおよびオメプラゾール/炭酸水素塩の懸濁物を、感覚解析の風味プロファイル（Flavor Profile）法によって評価した。試料の評価は、以下のプロトコルに従って行った。4～6人の訓練を受けた専門の感覚パネリストが、各パネルセッションに参加した。全てのパネリストが、同じ試料のテイスティングを同時に行った。パネリストは、最大3 mlの試料を、口に10秒間含んで評価時間を設けてテイスティングを行った後に、試料のほぼ全てを口から出した。試料と試料の間には20分間のウォッシュアウト期間を設けた。この間にパネリストは、天然水と無塩クラッカーを用いて口を漱いだ。

30

【0204】

さまざまな成分の評価を行った。最初の風味および口内感覚特性（mouth feel attribute）を最長1分間にわたって記録した。後味の特徴は、吐き出してから1分後、3分後、5分後、および10分後に記録した。

【0205】

この方法を用いて、水中のオメプラゾール（2 mg/ml）について以下の風味プロファイルを得た。

40

香り (aroma)				
香りの総強度	0			
風味				
風味の総強度	2			
苦味	2			
酸味	1			
渋味	1			
えぐみ (green stemmy)	1.5			
滑らかさ (waxy)	1			
タンニン味 (tannin mouthfeel)	1			
カビ臭	0.5			
唾液分泌	1			
後味	1分	2分	3分	4分
苦味	2	2	1.5	1
酸味	1	—	—	—
渋味	1	—	—	—
えぐみ	1.5	1.5	1.5	1
滑らかさ	1	—	—	—
タンニン味	1.5	1.5	1	1
唾液分泌	1	1.5	—	—

10

【0206】

20

上記の同じ方法を用いて、水中のオメプラゾール/炭酸水素ナトリウム (2 mg/ml) について以下の風味プロファイルを得た。

香り				
香りの総強度	0.5			
カビ臭/塩臭さ (Briny)	0.5			
風味				
風味の総強度	3			
塩辛さ (salt)	1			
塩味 (saline mouthfeel)	1			
酸味	2			
苦味	1.5			
金属味 (metallic)	1.5			
魚類アミン (fish amine) 様の味	2			
渋味	1.5			
タンニン味	1.5			
舌への刺激	1.5			
唾液分泌	1.5			
後味	1分	2分	3分	4分
苦味	2	1	0.5	—
酸味	2	1.5	1	0.5
金属味	1	1.5	—	—
魚類アミン様の味	1	1	0.5	—
タンニン味	1	1.5	1	1
舌への刺激	1	1	—	—
唾液分泌	1.5	0.5	—	—

30

40

【0207】

終了後に、風味剤を含むさまざまな錠剤を作製して、類似の方法で検討を行った。表5～11は、さまざまな風味剤を含む40 mgのオメプラゾール錠剤を示す。

【0208】

(表5) モモ風味剤/アスパルテームを含むOSB-PFS組成物

	量(mg)
オメプラゾール	40
炭酸水素ナトリウム	1680
リン酸カルシウム	100
グアールガム	100
ショ糖	2000
キシリトール (結晶)	2000
アスパルテーム	250
MagnaSweet 100	150
ペパーミント風味剤	11
マルトール	20
モモ風味剤	60

10

【0209】

(表6) モモ風味剤/スクラロースを含むOSB-PFS組成物

	量(mg)
オメプラゾール	40
炭酸水素ナトリウム	1680
リン酸カルシウム	100
グアールガム	100
ショ糖	2000
キシリトール (結晶)	2000
スクラロース	40
MagnaSweet 100	150
ペパーミント風味剤	11
マルトール	20
モモ風味剤	60

20

【0210】

(表7) シトラス風味剤/スクラロースを含むOSB-PFS組成物

	量(mg)
オメプラゾール	40
炭酸水素ナトリウム	1680
リン酸カルシウム	100
グアールガム	100
ショ糖	2000
キシリトール (結晶)	2000
スクラロース	40
MagnaSweet 100	150
ペパーミント風味剤	11
マルトール	20
モモ風味剤	60
FNA レモン/ライム風味剤	75

30

40

【0211】

(表8) シトラス風味剤/アスパルテームを含むOSB-PFS組成物

	量(mg)
オメプラゾール	40
炭酸水素ナトリウム	1680
リン酸カルシウム	100
グアールガム	100
ショ糖	2000
キシリトール (結晶)	2000
アスパルテーム	250
MagnaSweet 100	150
ペパーミント風味剤	11
マルトール	20
モモ風味剤	60
FNA レモン/ライム風味剤	75

10

【0212】

(表9) レッドフルーツ風味剤/スクラロースを含むOSB-PFS組成物

	量(mg)
オメプラゾール	40
炭酸水素ナトリウム	1680
リン酸カルシウム	100
グアールガム	100
ショ糖	2000
キシリトール (結晶)	2000
スクラロース	40
MagnaSweet 100	150
ペパーミント風味剤	11
マルトール	20
モモ風味剤	60
FNA イチゴ風味剤	200
FNA サクランボ風味剤	40

20

【0213】

(表10) レッドフルーツ風味剤/アスパルテームを含むOSB-PFS組成物

	量(mg)
オメプラゾール	40
炭酸水素ナトリウム	1680
リン酸カルシウム	100
グアールガム	100
ショ糖	2000
キシリトール (結晶)	2000
アスパルテーム	250
MagnaSweet 100	150
ペパーミント風味剤	11
マルトール	20
モモ風味剤	60
FNA イチゴ風味剤	200
FNA サクランボ風味剤	40

30

40

【0214】

(表11) モモ風味剤/スクラロースを含むOSB-PFS組成物

	量(mg)
オメプラゾール	40
炭酸水素ナトリウム	1680
キサントランガム	390
ショ糖	2000
キシリトール (結晶)	2000
スクラロース	80
ペパーミント風味剤	11
モモ風味剤	30

【0215】

10

実施例III：懸濁用のオメプラゾール＋炭酸水素ナトリウム粉末

最終投与剤形の製造は、「パワーブレンド」の製造、ならびに自動充填装置によるブレンドの各パッケージへの充填および包装の2つの別個の段階を含む。

【0216】

粉末の混合段階に使用した装置は以下の通り：微粉化状PPIを制酸剤にコーティングするための30 cu. ft. V-Blender、4000リットルのScholl-Blender、自動振動ふるい（#20メッシュs/sを装着）、およびフロアバランス。

【0217】

粉末ブレンドは、以下の段階で製造した：

(a) 成分を秤量し、20メッシュスクリーンでスクリーニング後に、別のポリエチレンバッグに移した：

20

(b) 炭酸水素ナトリウムとオメプラゾールを、30 cu. ft. V-shellブレンダーに装填した。この材料を5分間ブレンドした。同混合物に、キシリトールおよびショ糖の一部を加え、同混合物を5分間ブレンドした。次に、事前にブレンドしておいたオメプラゾールをブレンダーから取り出して表示容器に移した。次に同材料を、#20メッシュs/sのふるいに通して、別の表示容器に受けた。一部の試験には、自動振動ふるいを使用した。次に、ショ糖、ペパーミント風味剤、モモ風味剤、スクラロース、およびキサントランガムの一部を、5 cu. ft. V-shellブレンダー内に上記の順序で装填した。この材料を5分間ブレンドした。

【0218】

30

同材料をブレンドした後に、事前にブレンドしておいた風味剤をブレンダーから取り出して表示容器に移し、#20メッシュs/sのふるいに通して第2の表示容器で受けた。一例では、自動振動ふるいを使用した。次に、ショ糖の別の一部を#20メッシュs/sのふるいに通して表示容器に受け、次にキシリトールの別の一部を#20メッシュs/sのふるいに通して表示容器に受けた。自動振動ふるいを使用してもよい。

【0219】

次に同材料を2つに等分した。次に炭酸水素ナトリウムの一部を、#20メッシュs/sのふるいに通して表示容器に受けた。次に、さまざまな事前ブレンド材料を4000リットルのSchollブレンダーに装填した後に、材料を20分間ブレンドした。均一になったら、最終的なブレンドを取り出した。

40

【0220】

実施例VI：懸濁用のオメプラゾール＋炭酸水素ナトリウム粉末の懸濁性

この実施例では、キサントランガムを含む場合と含まない場合における、懸濁用のオメプラゾール＋炭酸水素ナトリウム粉末の懸濁性をHPLCによって決定することについて説明する。物理的検討と化学的検討の両方で得られた結果から、製剤化段階における懸濁剤としてキサントランガムが必要なことが判明した。

【0221】

30単位に相当する、懸濁用の一定量のオメプラゾール＋炭酸水素ナトリウム粉末（40 mg）を、実施例1に記載された適量の成分を混合することで調製した。

【0222】

50

3種類の異なる試料の3セットを、キサンタンガムを添加して、または添加せずに調製し、内容物の均一性に関するアッセイ法を、無勾配HPLC法により、以下のクロマトグラフィ用パラメータを用いて行った：

カラム：150 mm×3.9 mm (USP L7 (5 μm) パッキンを使用)

ガードカラム：20 mm×3.9 mm (USP L7 (5 μm) パッキンを使用)

検出：280 nmの紫外光

カラム温度：大気温度

注入容量：20 μL

流速：1 mL/分

ランタイム：15分間

移動相：70:30 (v/v) = リン酸緩衝液 (pH 7.0) : アセトニトリル

試料の希釈液：75:25 (v/v) = 10 mM 四ホウ酸ナトリウム : アセトニトリル

10

【0223】

各サンプリング位置、および個々の試料に由来するオメガプラズールの%表示量を計算した。各セットの3試料のそれぞれについて、キサンタンガムを添加して、または添加せずに調製した懸濁物試料について、各位置における%表示量の平均値および相対標準偏差 (RSD)、および時間点を表12と表13に記載した。

【0224】

(表12) キサンタンガムを添加しなかった場合の懸濁性試験結果の要約

セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	%表示量							
			T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
1	1	5786	80.4	82.5	93.6	85.5 (8.3)	78.6	87.1	87.0	84.2 (5.8)
	2	5903	77.1	77.6	88.4	81.0 (7.9)	71.6	70.0	95.7	79.1 (18.2)
	3	5856	83.1	83.6	95.3	87.3 (7.9)	82.1	93.0	78.7	84.6 (8.8)
セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
2	1	5895	91.3	86.0	80.6	86.0 (6.2)	66.2	65.1	105.3	78.9 (29.0)
	2	5866	81.9	85.7	92.1	86.6 (6.0)	58.4	60.2	109.7	76.1 (38.3)
	3	5896	80.9	82.5	84.1	82.5 (1.9)	56.9	66.4	90.3	71.2 (24.2)
セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
3	1	5862	83.3	85.1	92.5	87.0 (5.6)	62.5	61.1	179.2	100.9 (67.2)
	2	5865	82.6	85.4	94.3	87.4 (7.0)	44.9	57.5	123.3	75.2 (56.0)
	3	5875	81.0	82.5	83.5	82.3 (1.5)	48.6	53.3	165.7	89.2 (74.3)

20

30

40

【0225】

(表13) キサンタンガムを添加した場合の懸濁性試験結果の要約

セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	%表示量							
			T = 5 分				T = 1 時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
1	1	5918	91.8	96.1	100.1	96.0 (4.3)	89.6	89.8	90.9	90.1 (0.8)
	2	5901	91.7	96.1	102.7	96.8 (5.7)	90.6	90.7	89.4	90.2 (0.8)
	3	5889	92.9	95.2	97.2	95.1 (2.3)	91.7	90.7	90.9	91.1 (0.6)
セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	T = 5 分				T = 1 時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
2	1	5935	94.7	97.0	94.8	95.5 (1.4)	89.9	90.1	91.6	90.5 (1.0)
	2	5891	95.0	95.1	94.1	94.7 (0.6)	91.0	90.4	91.2	90.9 (0.5)
	3	5889	96.4	94.3	94.4	95.0 (1.2)	91.3	92.6	93.6	92.5 (1.2)
セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	T = 5 分				T = 1 時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
3	1	5872	92.5	93.4	95.3	93.7 (1.5)	88.3	88.8	87.9	88.3 (0.5)
	2	5876	94.8	95.0	94.7	94.8 (0.2)	91.9	92.2	92.9	92.3 (0.6)
	3	5875	93.8	93.5	94.3	93.9 (0.4)	89.3	91.0	91.3	90.5 (1.2)

10

20

【0226】

実験を繰返し行い、各セットの3試料についてキサンタンガムを添加して、または添加せずに調製された懸濁物試料の各位置および各時点における表示量%の平均およびRSDを表14および表15に記載する。

【0227】

(表14) キサンタンガムを添加しなかった場合の懸濁性試験結果の要約

セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	%表示量							
			T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
1	1	5831	68.7	68.3	70.8	69.3 (1.9)	75.2	68.1	68.7	70.7 (5.6)
	2	5830	66.1	61.9	61.9	63.3 (3.8)	65.0	66.3	65.4	65.6 (1.0)
	3	5841	88.0	85.6	93.7	89.1 (4.7)	81.1	81.5	93.2	85.3 (8.1)
セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
2	1	5838	78.7	79.1	77.9	78.6 (0.8)	63.0	64.6	64.7	64.1 (1.5)
	2	5834	81.4	84.4	84.7	83.5 (2.2)	73.6	64.0	57.1	64.9 (12.8)
	3	5842	79.5	76.7	84.1	80.1 (4.7)	60.0	60.1	70.2	63.4 (9.2)
セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
3	1	5850	83.6	78.2	79.7	80.5 (0.8)	61.9	55.3	52.7	56.6 (8.4)
	2	5841	73.5	70.3	66.9	70.2 (4.7)	57.4	45.1	45.3	49.3 (14.3)
	3	5843	74.9	74.8	72.7	74.1 (1.7)	55.7	57.0	80.4	64.4 (21.6)

10

20

30

40

50

【0228】

(表15) キサンタンガムを添加した場合の懸濁性試験結果の要約

セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	%表示量							
			T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
1	1	5851	92.6	93.4	94.1	93.4 (0.8)	92.5	91.2	91.9	91.9 (0.7)
	2	5887	92.9	95.5	95.8	94.7 (1.7)	92.3	90.7	90.1	91.0 (1.2)
	3	5873	92.9	94.1	95.9	94.3 (1.6)	90.6	92.0	89.7	90.8 (1.3)
セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
2	1	5876	92.5	93.8	93.7	93.3 (0.8)	94.2	93.0	93.8	93.7 (0.7)
	2	5869	94.8	94.8	95.3	95.0 (0.3)	94.1	95.1	94.2	94.5 (0.6)
	3	5889	95.1	95.7	96.1	95.6 (0.5)	92.0	91.8	95.0	92.9 (1.9)
セット 番号	試料 番号	試料 重量 (mg)	T=5分				T=1時間			
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
			上層	中層	下層	平均 (RSD)	上層	中層	下層	平均 (RSD)
3	1	5870	93.5	94.3	93.2	93.7 (0.6)	91.7	90.6	92.8	91.7 (1.2)
	2	5871	92.0	93.4	93.1	92.8 (0.8)	92.1	92.5	92.4	92.3 (0.2)
	3	5880	93.7	93.7	93.8	93.7 (0.1)	92.5	91.6	92.2	92.1 (0.5)

【0229】

以上の結果から、キサントガムの存在下では、構成後の最長3時間に及ぶ2つの別個の解析によって、十分な懸濁性が観察されることがわかる。キサントガムの非存在下では、懸濁性の結果は、構成後のわずか5分後であっても低く、3時間の放置時間中に崩壊した。視覚的観察によって、キサントガムを添加しなかった懸濁物（ホワイト/オフホワイト）は1時間後には沈降を始め、また3時間後には、さらに多くの沈殿が観察された。キサントガムを含む懸濁物（オフホワイト）については、1時間後と3時間後の時点で粉末の沈殿は認められなかった。

【0230】

表12～表15に示した結果から、キサントガムの非存在下では、懸濁性が極めて低いことがわかる。また、この結論は、視覚的観察によっても支持される。

10

【0231】

実施例V：一般的な投与装置に対するオメプラゾールの吸着

この実施例では、OSB-PFSのオメプラゾール部分が、一般的な投与装置に吸着しないことについて説明する。

【0232】

OSB-PFSの構成および投与に使用される補助装置には、投薬用カップ（dosing cup）、シリンジ、および胃排出管（鼻腔胃管または口腔胃管）などがある。胃排出管に対するOSB-PFSの吸着を調べる回収試験を行った。このインビトロ試験では、20 mLの構成済みのOSB-PFSを、18F（French）の胃排出管に通した後に、20 mLの水による洗浄を行った。この試験によるオメプラゾール回収率の平均は、90%オメプラゾールを上回るものであった。したがって、オメプラゾールは、一般的な投与装置に有意に吸着しない。

20

【0233】

実施例VI：オメプラゾール製剤と賦形剤

本明細書に記載された懸濁剤および湿潤剤の他に、他の例示的な懸濁剤および湿潤剤が当技術分野で既知である。これについては例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000)を参照されたい。以下に、例示的な量を記載した懸濁剤および湿潤剤の部分的なリストを挙げる。

機能カテゴリー	スクリーニング対象の賦形剤
懸濁剤 (w/w-懸濁物重量)	カラゲナン (0.05% - 0.1%), キサントガム (0.05% - 1.0%), ポビドン K25 (0.1% - 5.0%), ポロキサマー F127 (0.05% - 2.0%), グアールガム (0.01 % - 1.0%), マルトール (1.0% - 5.0%), ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) (0.1 % - 5.0%) Avicel PH101 (0.05% - 1.0%), Avicel CL-161 (0.05% - 1.0%), ケイ酸マグネシウムアルミニウム (0.5% - 2.0%), Carbopol 974P (0.5% - 1.0%)
湿潤剤 (w/w-懸濁物重量)	ラウリル硫酸ナトリウム (0.025%)

30

【0234】

適切な懸濁剤を選択するためには、最適濃度、オメプラゾールの懸濁性に対する影響、およびオメプラゾールの化学的安定性に対する影響を決定するための、懸濁剤の可溶性を測定する実験を実施する。

40

【0235】

実施例VII：例示的な賦形剤および粒子の大きさ

本明細書に記載されているように、材料の粒子の大きさは、懸濁物を維持する際に重要である。微粉化状プロトンポンプ阻害剤とともに使用可能な賦形剤の例を以下に挙げる。

賦形剤	粒子の大きさ
炭酸水素ナトリウム、USP #1	60 % < 44 ミクロン
キシリトール 300	平均 = 150 ミクロン
ショ糖 (粉末)	94 % < 75 ミクロン
スクラロース	90 % ≤ 12 ミクロン
キサントランガム	95 % ≤ 177 ミクロン
モモ風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン
ペパーミント風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン

賦形剤	粒子の大きさ
炭酸水素ナトリウム、USP #1	平均 = 70 ミクロン
キシリトール 300	平均 = 150 ミクロン
ショ糖 (粉末)	94 % < 75 ミクロン
スクラロース	90 % ≤ 12 ミクロン
キサントランガム	95 % ≤ 177 ミクロン
モモ風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン
ペパーミント風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン

10

賦形剤	粒子の大きさ
炭酸水素ナトリウム、USP #2	平均 = 90 ミクロン
キシリトール 300	平均 = 150 ミクロン
ショ糖 (粉末)	94 % < 75 ミクロン
スクラロース	90 % ≤ 12 ミクロン
キサントランガム	95 % ≤ 177 ミクロン
モモ風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン
ペパーミント風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン

20

賦形剤	粒子の大きさ
炭酸水素ナトリウム	60 % > 70 ミクロン
キシリトール 300	平均 = 150 ミクロン
ショ糖 (粉末)	94 % < 75 ミクロン
スクラロース	90 % ≤ 12 ミクロン
キサントランガム	95 % ≤ 177 ミクロン
モモ風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン
ペパーミント風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン

30

賦形剤	粒子の大きさ
炭酸水素ナトリウム、USP #2	80 % > 70 ミクロン
キシリトール 300	平均 = 150 ミクロン
ショ糖 (粉末)	94 % < 75 ミクロン
スクラロース	90 % ≤ 12 ミクロン
キサントランガム	95 % ≤ 177 ミクロン
モモ風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン
ペパーミント風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン

40

賦形剤	粒子の大きさ
炭酸水素ナトリウム、USP #2	60 % > 90 ミクロン
キシリトール 300	平均 = 150 ミクロン
ショ糖 (粉末)	94 % < 75 ミクロン
スクラロース	90 % ≤ 12 ミクロン
キサントランガム	95 % ≤ 177 ミクロン
モモ風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン
ペパーミント風味剤	99 % ≤ 840 ミクロン

【 0 2 3 6 】

本発明は、説明目的で記載されており、また使用されている用語・表現については、制

50

限する意図はなく、説明することを意図していると理解されたい。本明細書に引用された全ての特許および他の参考文献は、参照により本明細書に全体が組み入れられる。言うまでもないことであるが、本発明に関する多くの変更、同等物、およびバラツキの存在は、上記の記述に鑑みて可能である。したがって、添付の特許請求の範囲内において、本発明は、特に記述された以外の様式でも実施可能であると理解される。

【図面の簡単な説明】

【0237】

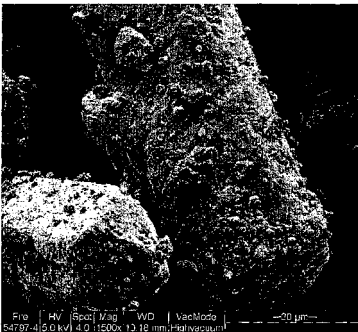
【図1】 微粉化状オメガラズールでコーティングされた炭酸水素ナトリウムのSEM写真。

【図2】 炭酸水素ナトリウムのSEM写真。

【図3】 微粉化状オメガラズールのSEM写真。

10

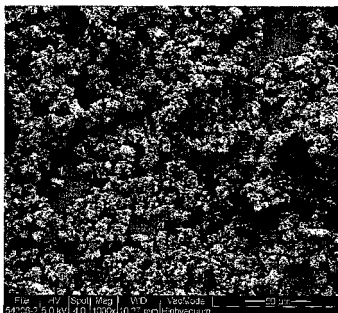
【図1】



【図3】



【図2】



【手続補正書】

【提出日】平成18年3月28日(2006.3.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 約5 mg～200 mgの、酸に不安定な微粉化状プロトンポンプ阻害剤；

(b) 少なくとも約5 mEqの制酸剤；

(c) 少なくとも1種類の風味剤；および

(d) プロトンポンプ阻害剤1 mgあたり少なくとも約1 mgのガム懸濁剤

を含む、懸濁用の粉末状薬学的製剤であって、薬学的製剤中の任意の実質的に不溶な材料の粒子の大きさの平均が、直径約150 μm未満であり、かつ、粉末と水の混合によって実質的に均一な懸濁物が得られる、薬学的製剤。

【請求項2】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、ヒドロキシオメプラゾール、エソメプラゾール、テナトプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ドントプラゾール(dontoprazole)、ハベプラゾール(habeprazole)、ペルプラゾール(perprazole)、ランソプラゾール、パリプラゾール、レミノプラゾール；またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグからなる群より選択される置換二環式アリール-イミダゾールである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項3】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項4】

プロトンポンプ阻害剤が、エソメプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項5】

プロトンポンプ阻害剤が、ランソプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項6】

制酸剤が、少なくとも1種類の可溶性の制酸剤を含む、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項7】

制酸剤が、約500 mg～約3000 mgの量で存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項8】

ガム懸濁剤がグアールガムである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項9】

ガム懸濁剤がキサンタンガムである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項10】

ガム懸濁剤が約20 mg～約150 mgの量で存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項11】

プロトンポンプ阻害剤が40 mgの量で存在し、ガム懸濁剤が33 mg～45 mgの量で存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項12】

風味剤が、グリチルリチン酸モノアンモニウム、モモ風味剤、レッドフルーツ風味剤、

イチゴ風味剤、サクランボ風味剤、シトラス風味剤、レモン風味剤、ライム風味剤、ペパーミント風味剤、綿飴風味剤、バニラおよびバニリン風味剤、マルトール、マシュマロ風味剤、メントール、アニス風味剤、ショ糖、スクラロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテム、ネオテム、アセスルファムカリウム、マンニトール、タリン、キシリトール、ソルビトール、およびそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項13】

風味剤が、キシリトール、ショ糖、スクラロース、モモ風味剤、およびペパーミント風味剤の混合物を含む、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項14】

プロトンポンプ阻害剤の血清濃度が、薬学的製剤の投与後約15分以内の任意の時点で約450 ng/mlを上回る、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項15】

治療的に有効な用量のプロトンポンプ阻害剤が、薬学的製剤の投与後約45分以内は被験者の血清内に存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項16】

懸濁用粉末の粒子の大きさの平均が直径約10ミクロン～約200ミクロンである、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項17】

プロトンポンプ阻害剤粒子の少なくとも約80%が直径約40 μm未満である、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項18】

薬学的製剤中の任意の実質的に不溶な材料の粒子の大きさの平均が、直径約100 μm未満である、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項19】

薬学的製剤中の任意の実質的に不溶な材料の粒子の大きさの平均が、直径約50 μm未満である、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項20】

懸濁物が3つの等しい区分に完全に分割される場合には、薬学的製剤と水との混合の少なくとも約5分後に、各区分のプロトンポンプ阻害剤の表示量（label claim）の少なくとも約90%が存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項21】

懸濁物が3つの等しい区分に完全に分割される場合には、薬学的製剤と水との混合の少なくとも約1時間後に、各区分のプロトンポンプ阻害剤の表示量の少なくとも約70%が存在する、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項22】

懸濁物が3つの等しい区分に完全に分割される場合には、薬学的製剤と水との混合の少なくとも約30分後に、各区分間における%表示量の値のバラツキが約20%未満である、請求項1記載の薬学的製剤。

【請求項23】

(a) 少なくとも1種類の、酸に不安定な微粉化状プロトンポンプ阻害剤；および

(b) 少なくとも1種類の制酸剤

を含む薬学的製剤であって、以下の段階を含む方法によって作製される薬学的製剤：

(a) 少なくとも1種類の制酸剤の少なくとも一部を、微粉化状プロトンポンプ阻害剤の少なくとも一部でコーティングして、第1のブレンドを形成させる段階；および

(b) 第1のブレンドを、少なくとも1種類の他の賦形剤とブレンドする段階。

【請求項24】

投与剤形が、粉末、錠剤、噛むことで崩壊する（bite-disintegration）錠剤、咀嚼錠、カプレット、カプセル、発泡性粉末、高速崩壊錠、または粉末から産生される水性懸濁物からなる群より選択される、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 25】

投与剤形が懸濁用の粉末である、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 26】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、ヒドロキシオメプラゾール、エソメプラゾール、テナトプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ドントプラゾール、ハベプラゾール、ペルプラゾール、ランソプラゾール、パリプラゾール、レミノプラゾール；またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、エステル、アミド、鏡像異性体、異性体、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグからなる群より選択される置換二環式アリール-イミダゾールである、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 27】

プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 28】

プロトンポンプ阻害剤が、エソメプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 29】

プロトンポンプ阻害剤が、ランソプラゾール、またはそれらの遊離塩基、遊離酸、塩、水和物、互変異性体、多形体、もしくはプロドラッグである、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 30】

少なくとも1種類の制酸剤が、少なくとも1種類の可溶性の制酸剤を含む、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 31】

可溶性の制酸剤が炭酸水素ナトリウムである、請求項30記載の薬学的製剤。

【請求項 32】

少なくとも1種類の制酸剤が、少なくとも約5 mEqの量で存在する、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 33】

第1のブレンドの粒子の大きさの平均が直径約10ミクロン～約200ミクロンである、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 34】

プロトンポンプ阻害剤粒子の少なくとも約80%が直径約40 μm未満である、請求項23記載の薬学的製剤。

【請求項 35】

(a) 約15 mg～80 mgの、微粉化オメプラゾール；
(b) 約15 mEq～約25 mEqの炭酸水素ナトリウム；
(c) 少なくとも1種類の風味剤；および
(d) 約25 mg～55 mgのキサントガム
を含む、懸濁用の粉末状薬学的製剤であって、薬学的製剤中の任意の実質的に不溶な材料の粒子の大きさの平均が、直径約100 μm未満であり、かつ、粉末と水の混合によって実質的に均一な懸濁物が得られる、薬学的製剤。

【請求項 36】

薬学的製剤中の任意の実質的に不溶な材料の粒子の大きさの平均が、直径約50 μm未満である、請求項35記載の薬学的製剤。

【請求項 37】

請求項1記載の薬学的製剤の投与により、治療を必要とする被験者における酸関連消化器疾患を治療する方法。

【請求項 38】

治療的に有効な量のプロトンポンプ阻害剤が、薬学的製剤の投与後約45分以内は被験者

の血清内に存在する、請求項35記載の薬学的製剤。

【請求項 3 9】

プロトンポンプ阻害剤の血清濃度が、薬学的製剤の投与後約30分以内の任意の時点で約450 ng/mlを上回る、請求項35記載の薬学的製剤。

【請求項 4 0】

プロトンポンプ阻害剤の血清濃度が、薬学的製剤の投与後約45分以内の任意の時点で約300 ng/mlを上回る、請求項35記載の薬学的製剤。

【請求項 4 1】

プロトンポンプ阻害剤の血清濃度が、薬学的製剤の投与後約60分以内の任意の時点で約500 ng/mlを上回る、請求項35記載の薬学的製剤。

【請求項 4 2】

プロトンポンプ阻害剤の血清濃度が、薬学的製剤の投与後約30分以内の任意の時点で約450 ng/mlを上回る、請求項1記載の薬学的製剤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/23044
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/14 US CL : 424/489 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) U.S. : 424/489		
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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,935,600 A (CHERUKURI et al) 10 August 1999 (10.08.1999), abstract, columns 4, 6-10.	1-43
A	US 6,319,513 B1 (DOBROZSI) 20 November 2001 (20.11.2001), see entire document.	1-43
A	US 6,572,900 B1 (ZYCK et al) 03 June 2003 (01.06.2003), see entire document.	1-43
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 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" documents 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 18 April 2005 (18.04.2005)		Date of mailing of the international search report 28 APR 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer: <i>Maria Zubizarreta</i> BLESSING FUBARA Telephone No. 571-272-1600

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 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 オルムスティード ケイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ パーク ビレッジ ロード 7423

(72)発明者 ウェストン ローラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 エスコンディッド キャラウェイ ストリート 2041

Fターム(参考) 4C076 AA29 BB01 CC16 DD38T DD67T EE30F EE58T FF43 FF52 FF63
4C084 AA20 MA02 NA05 NA14 ZA682 ZC752
4C086 AA01 BC39 GA07 GA08 HA16 MA02 MA05 NA05 NA14 ZA68
ZC75