

(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2008-519070
(P2008-519070A)

(43) 公表日 平成20年6月5日(2008.6.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/30 (2006.01)	A 6 1 K 9/30	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-540284 (P2007-540284)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月2日 (2005.11.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年6月20日 (2007.6.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2005/001643
 (87) 国際公開番号 W02006/049565
 (87) 国際公開日 平成18年5月11日 (2006.5.11)
 (31) 優先権主張番号 60/625,649
 (32) 優先日 平成16年11月4日 (2004.11.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー-151 85セ
 ーデルテイエ
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

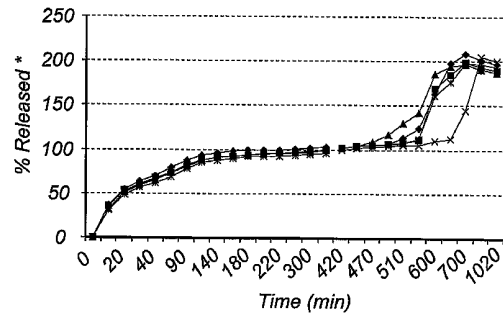
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロトンポンプ阻害剤用の新規な改変された放出の錠剤製剤

(57) 【要約】

単一の活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤 (PPI) を含み、2つの分離したパルス (1つは即時、1つは遅延) でPPIを放出する経口用固形医薬剤形。PPIは、錠剤の形態のコア材料中に配合され、これは共に有益な放出特性を達成する遅延放出改変層及び遅滞時間制御層の組み合わせでコーティングされる。錠剤はさらに腸溶性コーティング層を形成される。本出願はまた、剤形を製造するための方法、さらに胃腸疾患の処置におけるそれらの使用に関する。

【選択図】 図3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤（PPI）を含む経口用固形医薬剤形であって、該剤形は、2つのPPI放出部分、遅延放出パルスでPPIを放出する錠剤、及び即時放出パルスでPPIを放出するペレットを含み、PPIは、小錠剤の形態のコア材料中に配合されており、そして遅延放出パルスを生じる錠剤が、所定の順序でコア材料上に以下の層；

- 遅延放出改変層；
- 必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層；
- 任意のサブコーティング層；及び
- 外部腸溶性コーティング層；

10

を有し、

そして即時放出パルスを生じるペレットが、ペレットの形態のコア材料上に以下の層；

- 任意のサブコーティング層；及び
- 外部腸溶性コーティング層

を有することを特徴とする、上記剤形。

【請求項 2】

活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤（PPI）を含む経口用固形医薬剤形であって、該剤形は2つのPPI放出部分を有する錠剤であり、各錠剤は、遅延放出パルス及び即時放出パルスを生じ、PPIが小錠剤の形態のコア材料中に配合されており、そして錠剤が所定の順序でコア材料上に以下の層；

20

- 遅延放出改変層；
- 必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層；
- PPIの第2の部分を含む層；
- 任意のサブコーティング層；及び
- 外部腸溶性コーティング層

を有することを特徴とする、上記剤形。

【請求項 3】

最終剤形がカプセル剤である、請求項 1 又は 2 に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 4】

最終剤形がサシェ剤である、請求項 1 又は 2 に記載の経口用医薬剤形。

30

【請求項 5】

即時放出パルスを生じるペレットが1つ又はそれ以上の錠剤の形態であり、そして最終剤形が遅延放出パルスの錠剤及び即時放出パルスの錠剤を含む、請求項 1、3 又は 4 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 6】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、エソメプラゾールのアルカリ性塩である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 7】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、エソメプラゾールマグネシウムである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

40

【請求項 8】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤が、オメプラゾールマグネシウムである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 9】

1 ~ 10 時間の範囲の、遅延（第 2）パルスについての遅滞時間を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 10】

2 ~ 8 時間の範囲の遅滞時間を有する、請求項 9 に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 11】

50

遅滞時間制御層が、コーティング過程からのあらゆる残留物以外の唯一の成分として高粘性水溶性ポリマーを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 12】

遅滞時間制御層における必須成分が、高粘性ヒドロキシプロピルメチルセルロース又は高粘性ヒドロキシエチルセルロースである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 13】

高粘性ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒドロキシエチルセルロースが、欧州薬局方に従って測定した場合に 7.0 ~ 9.0 の間の pH を示す、請求項 12 に記載の経口用医薬剤形。

10

【請求項 14】

遅延放出改変層が、水溶性ポリマー、タルク並びに Mg - ステアレート、ペヘン酸グリセリル及びステリルフマル酸ナトリウムからなる群より選択される疎水性化剤を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 15】

遅延放出改変層が、溶媒 / 水の微量痕跡を無視すれば、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、並びに Mg - ステアレートのみから構成される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の経口用医薬剤形。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の経口用医薬剤形を製造するための方法であって、以下の工程；

20

I) 活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含む小錠剤の形態のコア材料を調製する工程；

II) 工程 I) からの錠剤コアを、遅延放出改変層でコーティングする工程；

III) 工程 II) からの遅延放出改変層を形成された錠剤コアを、必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層でコーティングする工程；

IV) 工程 III) からの遅滞時間制御層を形成された錠剤を、外部腸溶性コーティングでコーティングする工程であって、任意のサブコーティング層が、腸溶性コーティング層の前に塗布される工程；並びに

V) 工程 IV) で得られた錠剤生成物を、外部腸溶性コーティング及び任意のサブコーティング層を有し PPI の即時放出を生じるペレットと共に、カプセル剤、サシェ剤又は複数単位ペレット系錠剤に組み込む工程、を含む、上記方法。

30

【請求項 17】

請求項 2 に記載の経口用医薬剤形を製造するための方法であって、以下の工程；

I) 活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含む小錠剤の形態のコア材料を調製する工程；

II) 工程 I) からの錠剤コアを、遅延放出改変層でコーティングする工程；

III) 工程 II) からの遅延放出改変層を形成された錠剤コアを、必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層でコーティングする工程；

IV) 工程 III) からの遅滞時間制御層を形成された錠剤を、第 2 の PPI 部分を含む層でコーティングする工程；

40

V) 工程 IV) から得られた錠剤を、任意のサブコーティング層で場合によりコーティングする工程；並びに

VI) 工程 V) から得られた錠剤生成物を、外部腸溶性コーティングでコーティングする工程；

VII) 場合により、工程 VI) から得られた腸溶性コーティングを施された錠剤を、カプセル剤、サシェ剤、又は複数単位ペレット系錠剤に製剤化する工程、を含む、上記方法。

【請求項 18】

工程 V) における即時放出パルスを生じるペレットが、1 つ又はそれ以上の錠剤の形態

50

であり、そして剤形が遅延放出パルスの錠剤及び即時放出パルスの錠剤を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

工程 I I) からの遅延放出改変層を形成された錠剤コアを遅滞時間制御層でコーティングする工程 I I I) が、

a) 高粘性水溶性ポリマーを非溶媒中に分散させること ; 及び

b) 水性液体又は水を加えて分散したポリマー粒子の水和形態を形成すること、

により製造される高粘性水溶性ポリマーの分散液を利用することにより行われる、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 20】

工程 I I) により得られる遅延放出改変層が、コーティング過程からの溶媒 / 分散媒体 / 懸濁媒体のあらゆる残留物以外はヒドロキシプロピルセルロース、タルク及び Mg - ステアレートの成分のみから構成される、請求項 16 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

得られた生成物が、1 ~ 10 時間の範囲の遅滞時間を有する、請求項 16 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

胃酸分泌の抑制を改善することを必要とする患者に、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に規定される経口用医薬剤形を投与することからなる胃酸分泌の抑制を改善するための方法。

【請求項 23】

胃腸疾患の処置における、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の医薬剤形の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、腸溶性コーティングを施した遅延放出錠剤中の唯一の活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤（プロトンポンプ阻害剤の組み合わせを含む）を含む経口用固形医薬剤形、さらにそれらの製造のための改善された方法、及び胃腸障害の医療処置におけるこのような剤形の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

胃プロトンポンプ阻害剤とも呼ばれる酸感受性 H^+ , K^+ - ATPase は、例えば一般名オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、レミノプラゾール及びエソメプラゾールで知られる化合物である。これらの化合物のうちのいくつかは、EP - A 1 - 0005129、EP - A 1 - 124495、WO 94 / 27988、EP - A 1 - 174726、EP - A 1 - 166287 及び GB 2163747 に開示される。

【0003】

これらの医薬品物質は、ヒトを含む哺乳動物において、酸分泌経路の最終段階において胃酸分泌を制御し、それ故刺激にかかわらず基底の胃酸分泌及び刺激された胃酸分泌を低減することにより、胃酸分泌を抑制するために有用である。より一般的な意味で、これらは、例えば逆流食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及びゾリンジャー - エリソン症候群を含む、哺乳動物及びヒトにおける胃酸関連疾患の予防及び処置のために使用され得る。さらにこれらは、胃酸抑制効果が望ましいその他の胃腸障害の処置のため、例えば、NSAID 治療中の患者において、非潰瘍消化不良を有する患者において、及び症候性胃食道逆流性疾患（GORD）を有する患者において使用され得る。これらはまた、集中治療の状況下にある患者において、急性上部消化管出血のある患者において、胃酸の吸入を防止するために術前及び術後に、並びに術後の悪心及び嘔吐（PONV）を防止するために、並びにストレス性潰瘍形成を処置するために、使用され得る。さらにこれらは、乾癬、睡眠障害の処置において、さらにヘリコバクター属感染及びこれらに関連す

10

20

30

40

50

る疾患の処置において有用であり得る。

【0004】

プロトンポンプ阻害剤（以下ではPPIとも呼ぶ）を含む腸溶性コーティングを施した製剤、及び遅延した期間後にPPIを送達するように意図された製剤は、早くから報告されてきた。しかしながら、PPIの現在利用可能な製剤は、まだいくつかの欠点及び制限を有している。PPI処置の間の酸制御の有効性は、夜間よりも日中及び食後に高く、このことは治療的重大性を有しているかもしれない。最近の米国の研究は、夜間性胸やけが、GERDを有する個体のほぼ80%に影響を及ぼし、結果としてこれらの患者の75%において睡眠障害を生じることを示した。この結果は、多くの患者における日常的な機能不全である（Shaker et al, *AM J Gastroenterol* 2003; 98(7): 1487-93）。さらに、従来の一剤一回の処置よりも強い胃酸抑制が必要とされるかもしれないいくつかの型の患者が存在する。夜間の胃酸抑制が、40mgのエソメプラゾール用量を、一日二回の20mgに分けることにより有意に改善されることが示されている。この処置レジメンは、急速かつ持続した酸抑制をもたらす（Hammer et al, *Alimentary Pharmacol Ther* 2004; 19(19): 1105-10）。

10

【0005】

2つのPPI放出部分を含む経口用剤形の特許請求する本発明は、24時間の全期間にわたって効果的な酸制御を確実にし、従って一日に2回の投薬の必要性を排除することを目的として開発されてきた。これは使用及び患者のコンプライアンスに役立つであろう。このような改善された放出の製剤はまた、従来PPIの製剤と比較して、特に夜間における酸分泌抑制において高い有効性をもたらすであろう。

20

【0006】

EP 247983 (AB Haessle)は、活性成分がアルカリ性反応化合物と共に、上に配置されたサブコーティング層と外層としての腸溶性コーティングを有するコア材料中に配合されている、オメプラゾール又はオメプラゾールのアルカリ性塩の剤形を記載する。この剤形は、胃の酸性環境を通過した後小腸において急速に活性成分を放出するよう意図される。

【0007】

WO 9601623及びWO 9601624は、オメプラゾール及びその他のプロトンポンプ阻害剤の錠剤化剤形を記載し、ここでは腸溶性コーティング層を形成されたペレットが他の賦形剤と共に、複数単位錠剤化剤形へと圧縮される。腸溶性コーティング層が錠剤化の間圧縮力に耐えることができることがこれらの錠剤化製剤において不可欠である。

30

【0008】

WO 9932093 A1 (Astra AB)は、 H^+ 、 K^+ -ATPase阻害剤を含む、腸溶性コーティングを施した医薬剤形を開示する。この製剤は、少なくとも2つの連続したパルスで放出される、 H^+ 、 K^+ -ATPase阻害剤の少なくとも2つの部分を含む。少なくとも1つの部分は、遅延放出を有する。遅延放出パルスを生じるこれらのペレット又は錠剤は、取り囲んでいる遅滞時間制御層を含み、これは、耐水性ポリマーを含む半透膜であり、そして所望の時間の後に崩壊する。遅延放出改変層と遅滞時間制御層との組み合わせであって後者が主に高粘性水溶性ポリマーからなる組み合わせの開示はない。

40

【0009】

US 5885616 (Impax Pharmaceuticals Inc.)は、活性薬剤の2段階放出を提供して即時であるが持続した薬物送達を容易にすることができる単一ピース薬物送達システムを開示する。これは、唯一又は必須のポリマーとして高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層を開示しない。これは、PPIに関するこの送達システムを開示も示唆もしない。

【0010】

50

WO 9819668 (Sharmatek) は、オメプラゾールのような酸感受性薬物用の多区画遅延放出薬物送達システムに関する。その遅延放出は、胃腸管の近位部分 (pH 5 - 6) においてオメプラゾールを送達するための胃耐性挙動をもたらす遅延放出腸溶性バリアに関連する。この腸溶性バリアは、この層の材料として腸溶性コーティングポリマーを含む。高粘性水溶性ポリマーの開示はない。

【0011】

EP 1194131 B1 (Sanofi-Synthelabo) は、少なくとも時限式の (timed) パルスを生じる制御放出剤形を開示する。遅延放出は、1つ又はそれ以上のアンモニオメタクリレートコポリマー (水不溶性ポリマー) を含むコーティングを用いて達成される。薬物はオメプラゾールでもよい。これは、唯一又は必須のポリマーとして高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層を開示しない。本出願における本発明による遅延放出改変層も、腸溶性コーティング層も開示されていない。

10

【0012】

WO 0158433 (Eurand) は、ビーズ、ペレット又は顆粒として多数の多重コーティングされた粒子を含む、カプセル剤のような医薬剤形を開示する。ビーズが即時放出ビーズではない場合、それらは少なくとも2つのコーティングされた膜バリアを有する。それらのうちの1つは腸溶性ポリマーから構成されるが、第2の膜バリアは水不溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとの混合物から構成される。さらに、それらはまた、酸を含有する任意の中間膜を有する。唯一又は必須のポリマーとして高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層は開示されていない。PPIに関してこの送達システムは開示も示唆もされていない。

20

【0013】

WO 0124777 (American Home Products) は、薬物の段階的放出又は特にペルプラゾール (現在ではエソメプラゾールとして知られる) のようなPPIの多段階送達を提供する、1日1回投与用の医薬剤形を開示する。コアは、浸透性水不溶性ポリマー及び少なくとも50重量%の流動促進剤を含む外部半透膜により囲まれている。この単位は、腸溶性皮膜を欠く。この特許出願は、唯一又は必須のポリマーとして高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層を開示しない。

【0014】

US 6749867 B (Robinson, J. R. and McGinity, J. W.) は、酸感受性薬物又はより詳細にはオメプラゾール用の持続放出 (time-release) 剤形を示し、これは水溶性又は水侵食性である不活性持続放出コーティングにより囲まれた薬物含有コアを含み、放出を一般に投与後0.5 - 5.0時間まで遅らせる。この剤形は腸溶性皮膜を有さない。

30

【0015】

WO 2000078293 A1 (AstraZeneca AB) は、アルカリ性添加剤及び膨潤剤と共にコア中の活性成分としてのオメプラゾール又はそのアルカリ性塩、S-オメプラゾール又はそのアルカリ性塩用の剤形を示す。コアは、半透膜で覆われており、膜が崩壊するときに始まる遅延放出を達成する。半透膜における使用について開示されるポリマーは、水不溶性ポリマーである。これらの剤形は腸溶性皮膜を有さない。

40

【0016】

EP 1086 694 A2 (Laboratorios Del Dr. Esteve, S. A.) は、ペレットの形態の、酸感受性ベンゾイミダゾール類用の固形経口医薬剤形を示す。このペレットは、水に不溶性の不活性非アルカリ性ポリマー (エチルセルロース) と水溶性の不活性非アルカリ性ポリマー (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) との組み合わせを含む中間層により遅い放出プロファイルを達成する、改変された放出のためのシステムを少なくとも有する。この遅い放出のペレットは、速い放出のペレットと混合され、そしてカプセル剤又は錠剤に製剤化され得る。

【0017】

WO 2002053097 A2 (Tap Pharmaceutical Pro

50

ducts、Inc. USA)は、IA族金属の炭酸水素塩又は炭酸塩を含む、プロトンポンプ阻害剤用の非腸溶性コーティングを施された担体を示す。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

これらの以前に記載された製剤はいずれも、遅延放出改変層と遅滞時間制御層との組み合わせを有し後者が高粘性水溶性ポリマーを含む剤形を開示せず、本特許出願において記載される溶解パターンを有する剤形も開示しない。

【0019】

胃の通過後にそれ以上の遅延時間がなく速やかにそのまま放出されるPPI部分と共に、酸感受性プロトンポンプ阻害剤(PPI)を含む剤形であって、その製剤中でPPIが変化せずに胃を通過して輸送されることができ、次いでさらなる所望の遅延時間後にPPIの用量が速やかに放出される、剤形に対する必要性がいまだに存在する。

【0020】

このような製剤を製造するための1つの方法は、それらを小さな層状錠剤として構築することである。

【0021】

層状錠剤をコーティングするための製造方法は、最も頻繁にいくつかの種類のスプレー工程を含む。特に高粘性親水性ポリマーの溶液をスプレーする場合にこの技術で経験する問題は、処理時間がしばしば長すぎて実用的でないことである。

【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明は一局面において、小錠剤の形態のコア材料中に含まれる酸感受性プロトンポンプ阻害剤(PPI)を単一の活性薬物として含む経口用固形医薬剤形に関し、この錠剤は、遅延放出パルス及び即時放出パルスでの放出を生じる上記剤形に含まれており、そしてここで遅延放出を有する錠剤は、これらの錠剤が所定の順序でコア材料上に以下の層；遅延放出改変層、必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層、任意のサブコーティング層、及び外部腸溶性コーティング層を有することにより遅延放出作用を達成し、そしてこの剤形において上記錠剤は、PPIの即時放出パルスを生じるペレット又は錠剤の部分と共に含まれる。

【0023】

即時放出は、当該分野で以前に記載されるように、即時放出腸溶性コーティングを施されたペレット又は錠剤として達成される。

【0024】

本発明において、小錠剤は、直径が5mmより小さいか又は5mmに等しく、そして小錠剤が非対称である場合は、それらの最長軸が5mmより小さいかまたは5mmに等しい。

【0025】

本発明の第2の局面において、経口用固形医薬剤形は、錠剤の形態のコア材料中に含まれる酸感受性プロトンポンプ阻害剤(PPI)を単一の活性薬物として含み、この錠剤は、遅延放出パルス及び即時放出パルスでの放出を生じる剤形に含まれ、そしてここで遅延放出および即時放出を有する錠剤は、所定の順序でコア材料上に以下の層；遅延放出改変層、必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層、即時放出を生じる第2のPPI部分を含む層、及び場合によりサブコーティング層を前に有する外部腸溶性コーティング層を有することによりこれらの作用を達成する。

【0026】

本発明の完成した剤形は、一要素として即時放出部分(胃の酸性環境の通過直後に薬物を放出する)及び第2要素として遅延放出薬物部分を含み、これは胃の酸性環境をまず通過した後、次いで1~10時間の範囲であるさらなる遅滞時間(無視できる放出を伴う)の後で放出される。

10

20

30

40

50

【0027】

驚くべきことに、本発明の剤形が改善された溶解特性を有することが今や見出された。これらは、さらなる遅延を有することに加えて（腸溶性コーティングの結果として生じることに加えて）、遅延パルスの溶解が、従来技術よりも明確であり得るからである。このことは、組み合わせた遅延放出改変層と遅滞時間制御層との特質であることが見出された。

【0028】

このより明確な溶解効果は、一旦溶解が開始すると遅延パルスについての溶解曲線の増加した勾配として理解し得る。

【0029】

酸感受性プロトンポンプ阻害剤は、従来の方法に従って、薬学的に許容しうる賦形剤とともに錠剤コア中に配合される。

【0030】

錠剤コアは、遅滞時間制御コーティング層を塗布する前に遅延放出改変コーティング層でコーティングされる。

【0031】

これは、遅滞時間制御層を塗布するための本発明の新しい方法である本発明のさらなる局面により達成され、この方法において、単一の活性成分として酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含む（そして遅延放出改変層でコーティングされた）コアは、分散状態の高粘性水溶性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど、以下ではH P M Cとも呼ばれる、4000 cps）でコーティングされる。高粘性水溶性ポリマーの分散液を使用することにより、連続様式でスプレーする場合により高い濃度、すなわち溶液と比較してより高い濃度を使用する可能性がある局面、及びより高いスプレー速度を使用することにより処理時間の減少が生じる可能性がある局面においてこの方法は有利になる。このことはこの方法をより単純にし、これらの型のポリマーについての既存のスプレー技術よりも工業的により魅力的かつより経済的にする。

【0032】

目詰まりのような報告されている問題も避けられ、それ故余分な添加剤、例えば粘着防止剤を添加する必要性も減る。

【0033】

この新しい方法で得られる別の利点は、外部腸溶性コーティングが塗布される前にコア上に塗布された遅延放出改変層と遅滞時間制御皮膜との組み合わせを有する製品からの酸感受性プロトンポンプ阻害剤の改善された放出特性である。

【0034】

本発明の第3の局面は、遅滞時間制御層においてアルカリ性の高粘性水溶性ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒドロキシアセチルセルロース（後者は以下においてH E Cとも呼ばれる）を使用することである。これはすなわち安定性の利点をもたらす。

【0035】

二重パルス溶解は、腸溶性コーティングを施された遅延パルス放出錠剤を、腸溶性コーティングを施された瞬間/即時放出ペレット/錠剤（例えばE P 247983、W O 9601623またはW O 9601624に記載されるような技術に従う）と混合し、そしてそれらをカプセルまたはサシェ中に充てんするか若しくはその混合物を賦形剤とともに圧縮により錠剤中に組み込ませることにより、又は遅滞時間コーティングを施されたコアを、単一の活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含むさらなる（第2の）急速放出/溶解層でコーティングし、腸溶性皮膜でのコーティングの前に、場合により第2薬物層の後にサブコーティングを先に施しておくことにより、達成される。

【0036】

第2の薬物部分を含む錠剤コア材料上に塗布される層は、本発明によれば、崩壊剤、例えばクロスカルメロースナトリウムを含む。

10

20

30

40

50

【0037】

本発明の二重パルス実施態様において使用されることが予測される用量は、即時放出部分と遅延放出部分とに分割される2～500mgの範囲の酸感受性プロトンポンプ阻害剤であり、適切には例えば等用量、例えば60mg+60mgの組み合わせであるが、例えば40mg+120mgのような変化した比率に分割される用量も考慮される。

【0038】

単一の遅延放出パルスの製剤の実施態様について、最終製剤に含まれる予測される用量は、1～400mgの範囲である。

【0039】

剤形は、クローン病、急性出血、潰瘍性大腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃食道逆流疾患及び上述のその他の疾患のための処置方法を提供するために有利に使用される。

10

【0040】

本発明の剤形は、酸感受性プロトンポンプ阻害剤（以下ではPPIとも呼ばれる）を唯一の活性薬物として含む。

【0041】

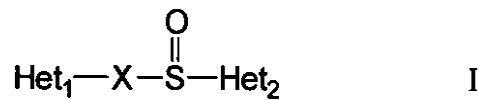
本発明の1つの特別な実施態様において、即時放出パルス中のPPIは、遅延放出パルス中のPPIとは別のものである。なお、この剤形は活性薬物としてPPIのみを含む。

【0042】

これらの薬物は、一般式I

【化1】

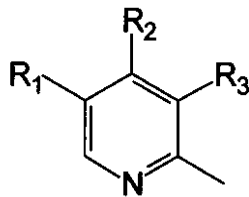
20



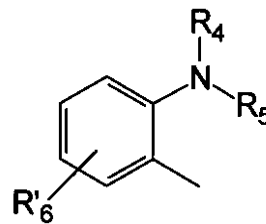
[式中

Het₁は

【化2】



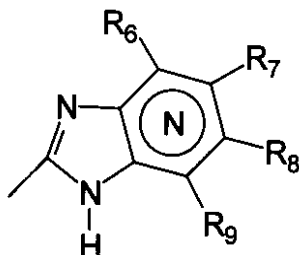
または



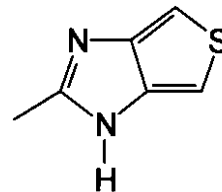
30

であり、Het₂は、

【化3】



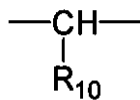
または



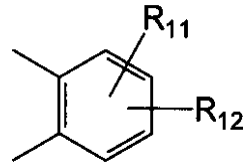
40

であり、X =

【化4】



または



であり、ここで

ベンゾイミダゾール部分におけるNは、R₆~R₉で置換された環炭素原子のうちの1つが、置換基を有さない窒素原子と場合により交換されてもよいことを意味し；

R₁、R₂及びR₃は、同じであるかまたは異なり、そして水素、アルキル、場合によりフッ素で置換されるアルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ハロゲン、フェニル及びフェニルアルコキシより選択され；

R₄及びR₅は、同じか又は異なり、そして水素、アルキル及びアリアルキルより選択され；

R₆'は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキル又はアルコキシであり；

R₆~R₉は、同じか若しくは異なり、そして水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロ-アルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、オキサゾリニル、及びトリフルオロアルキルより選択されるか、又は隣接する基R₆~R₉が、さらに置換され得る環構造を形成し；

R₁₀は、水素であるか又はR₃と共にアルキレン鎖を形成し、そして

R₁₁及びR₁₂は、同じか又は異なり、そして水素、ハロゲン又はアルキルより選択される]

の化合物、そのアルカリ性塩、その単一の鏡像異性体のうちの1つ又は鏡像異性体のうちの1つのアルカリ性塩である。

【0043】

上記定義において、そのアルキル基、アルコキシ基、及びその部分は、分枝又は直鎖のC₁-C₉-鎖であり得るか、又は環状アルキル基、例えばシクロアルキルアルキルを含む。

【0044】

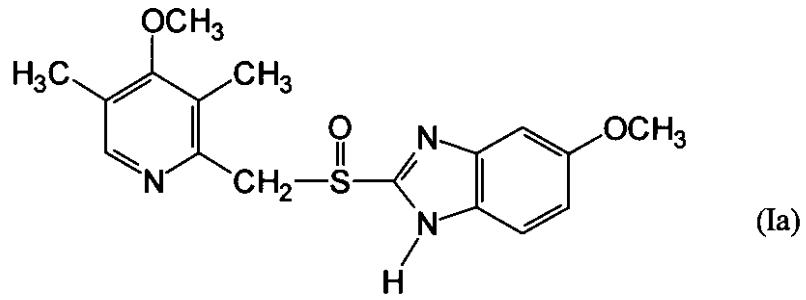
式Iの特別に興味深い化合物の例は、

10

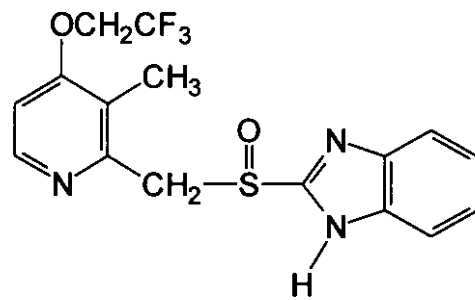
20

30

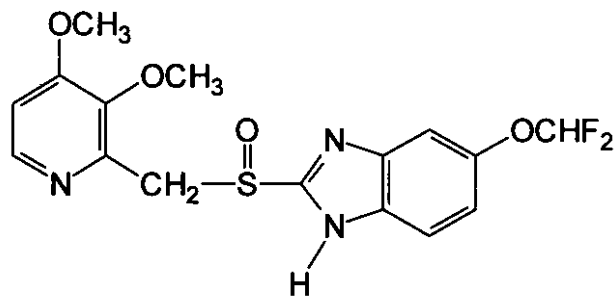
【化5】



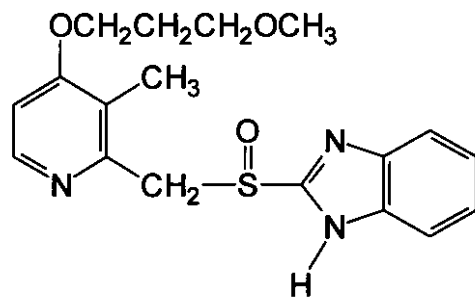
10



20



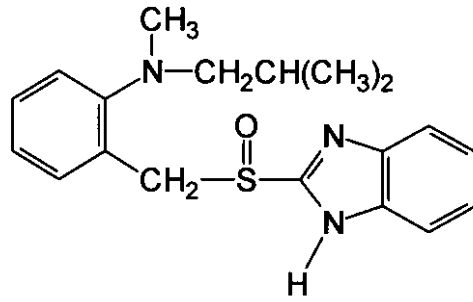
30



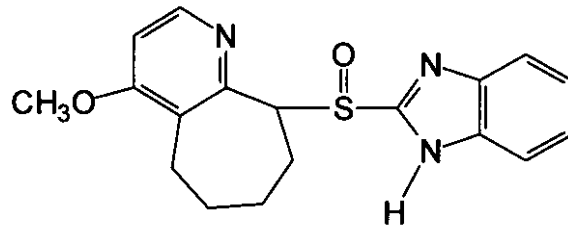
40

【0045】

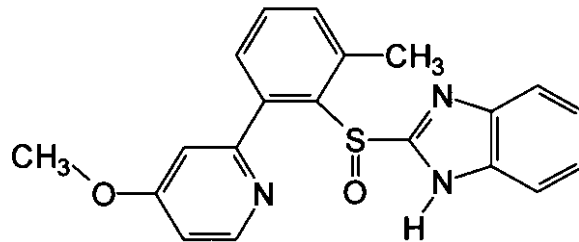
【化 6】



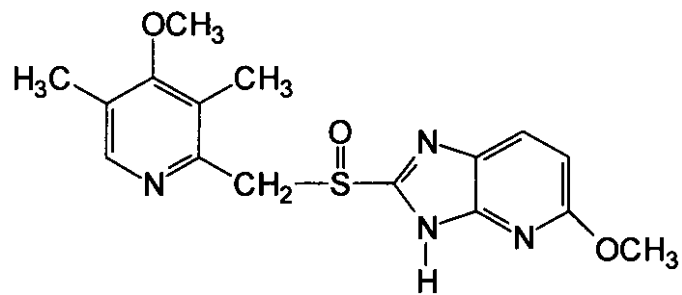
10



20

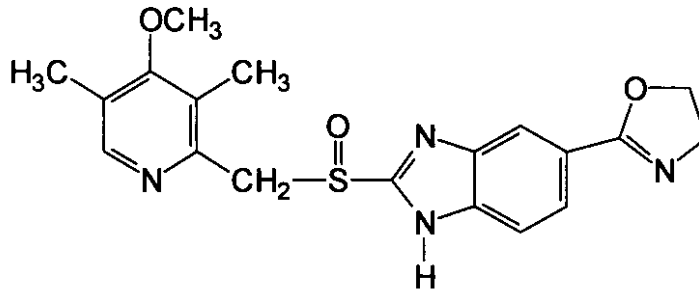


30

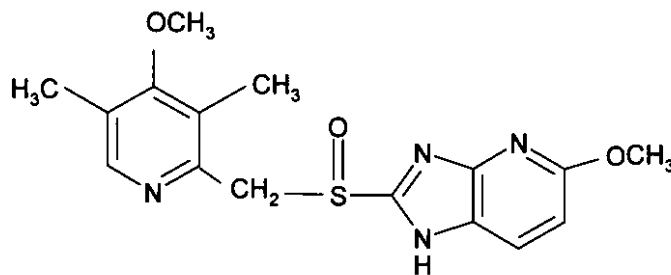


【 0 0 4 6 】

【化 7】



10



20

である。

【0047】

本発明による経口医薬製剤に好ましい化合物は、オメブラゾール、オメブラゾールのマグネシウム塩又はオメブラゾールの(-)-鏡像異性体のマグネシウム塩である。後者のオメブラゾールの(-)-鏡像異性体は、エソメブラゾールと呼ばれる。

【0048】

エソメブラゾールのアルカリ性塩が特に好ましく、そしてエソメブラゾールマグネシウム三水和物が最も特に好ましい。

【0049】

本発明の別の実施態様において、テナトブラゾール又はその単一の鏡像異性体のうちの1つ若しくはそのアルカリ性塩、又はテナトブラゾールのアルカリ性塩が活性薬物である。

30

【0050】

本発明のさらなる特別の実施態様において、テナトブラゾール又はその単一の鏡像異性体のうちの1つ若しくはそのアルカリ性塩、又はテナトブラゾールのアルカリ性塩が1つのパルスの活性薬物であり、そして別のPPIが他のパルスにおける活性薬物である。

【0051】

用量

本発明の使用される二重パルス実施態様において使用されると予測される用量は、等用量(例えば60mg+60mg)で適切に組み合わせられた、酸感受性PPIの1つの即時放出部分と1つの遅延放出部分に分割された2~500mgの範囲である。

40

【0052】

本発明はまた、即時部分と遅延放出部分との間の他のあらゆる可能な分割比を排除することなく、1つの考慮される特定の実施態様において総用量の20%+80%である比率で、第2の考慮される特定の実施態様において総用量の30%+70%である比率で、そしてなおさらに第3の考慮される特定の実施態様において40%+60%である比率で用量を分割するような、可変比率に分割される用量を提供する。

【0053】

最終製剤に含まれる単一遅延放出パルス製剤の実施態様について、予測される用量は、1~400mgの範囲である。好ましくはこの用量は、2~200mgの範囲であり、そ

50

して最も好ましくはこの用量は5 ~ 120 mgである。

【0054】

錠剤コア

酸感受性プロトンポンプ阻害剤含有コアは、場合により薬学的に許容しうる賦形剤と共に従来の方法による直径が5 mmより小さいか又は5 mmに等しい小錠剤の形態のコア材料中に活性薬物を入れて製剤化されている。小錠剤が非対称である場合、それらの最長軸は5 mmより小さいか又は5 mmに等しい。

【0055】

コア中の賦形剤の中でも、希釈剤/充填剤、滑沢剤/流動促進剤、pH調整添加剤、崩壊剤、浸透圧調節剤(osmotic agent)、結合剤などが(これらに限定されることなく)言及され得る。

10

【0056】

好ましい実施態様において、コアは酸性化合物を除外する。

本発明による酸性化合物は、10% w/wの濃度で(室温すなわち約20℃にて)精製水に溶解または懸濁され、そしてガラス電極またはISFET電極を備えたpHメーターで測定した場合に5またはそれ以下のpHを示す化合物である。

【0057】

コアは、活性物質及び賦形剤の直接圧縮により、あるいは活性物質及び/又は賦形剤を含む造粒手順の後に製造され得る。

当該分野で公知のあらゆる適切な造粒手順、例えば湿式造粒、乾式造粒又は熔融造粒を利用し得る。

20

【0058】

粉末/粒子は必要な場合、例えば乾燥庫での乾燥及び/又は真空の使用により低含水量を達成するように調整される。好ましくは造粒された粉末/粒子の乾燥後の含水量は2% w/w未満である。

【0059】

必要な場合、造粒された粒子を製粉して粒度分布を低減させて、良好な流動性を有する粉末塊を得る。

【0060】

本発明の好ましい実施態様において、造粒された粒子を篩にかけて1.0 mmの開口を有する篩に通す。

30

【0061】

錠剤への圧縮を意図した粉末/造粒は、圧縮の前に混合される滑沢剤、流動促進剤及び崩壊剤のような添加剤を必要とし得る。

【0062】

このような添加剤としては、限定されないが; Mg-ステアレート、ステアリル fumarate ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、タルク、ヒュームドシリカ(例えば、Aerosil(登録商標)及びCab-O-Sil(登録商標))、グリコールデンプンナトリウム、微結晶セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロースナトリウム)及び架橋ポリビニルピロリドンが挙げられる。

40

【0063】

圧縮は、好ましくは円形パンチを用いて行われるが、他の形状も排除されない。本発明において、錠剤コアは圧縮されて、5 mmより小さいか又は5 mmに等しい直径、好ましくは0.5 - 5 mmの範囲の直径を有する小さな寸法になる。小錠剤が非対称である場合、それらの最長軸は5 mmより小さいか又は5 mmに等しく、好ましくは0.5 - 5 mmの範囲である。

【0064】

本発明の一実施態様において、錠剤コアは円形であり、直径は0.5 - 3 mmの範囲である。

【0065】

50

その後のコーティング操作に必要な所望の硬度を有しながら、同時に許容しうる崩壊時間を有する錠剤コアを得るために適切な圧縮力が加えられる。

【0066】

遅延放出改変層

コア材料上に塗布され、そして遅滞時間制御層を P P I 含有コアと分離している遅延放出改変層は、水溶性ポリマーベースの層に疎水性化剤及びタルクを組み込むことにより疎水性にされる。

【0067】

従って、遅延放出改変層は、水溶性ポリマー、タルク並びに例えば Mg - ステアレート、ベヘン酸グリセリル及びステアリルフマル酸ナトリウムからなる群より選択することができる疎水性化剤を含む。

10

【0068】

遅延放出改変層中の水溶性ポリマーは、固体ポリマーでありそして欧州薬局方に従って試験して 180 m P a s (c p s) 以下の粘度を有するように選択される。このようなポリマーの混合物もまた本発明における使用について考慮される。

【0069】

遅延放出改変層が、その組成物中にカルボン酸基又はスルホン酸基のような遊離酸性基を有する化合物、例えばカルボマー又は腸溶性コーティングポリマーを含まないこともまた重要である。従って、放出改変層は、1つまたはそれ以上の遊離酸性基を有する化合物を含まない。

20

【0070】

使用される水溶性ポリマーの例としては；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレン - ポリプロピレングリコールコポリマーなどが挙げられる。

【0071】

水溶性ポリマーとタルクとの間の比は、1 : 1 ~ 1 : 8 (w / w) の範囲、好ましくは 1 : 2 ~ 1 : 6 (w / w) の範囲であり、そして最も好ましくは 1 : 3 ~ 1 : 4 (w / w) の範囲である。

【0072】

水溶性ポリマーと疎水性化合物との間の比は、3 : 1 ~ 5 : 1 (w / w) の範囲、好ましくは 3.5 : 1 ~ 4.5 : 1 (w / w) の範囲である。

30

【0073】

遅延放出改変層中の水溶性ポリマーがヒドロキシプロピルセルロース（以下では H P C と呼ぶ）であるように選択される場合、それは 50 ~ 90 % の範囲又はより好ましくは 60 ~ 81 % の範囲のヒドロキシプロピル含量、及び 5 % 濃度で試験されて 180 m P a s (c p s) 以下の粘度を有する。このようなポリマーは、例を挙げると A q u a l o n からの K l u c e l L F である。

【0074】

本発明のこの局面において遅延放出改変層中の水溶性ポリマーとしての使用について考慮されるヒドロキシプロピルセルロースは、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L - H P C と呼ばれる）を含まない。

40

【0075】

本発明の好ましい実施態様において、疎水性化剤は、Mg - ステアレート、ベヘン酸グリセリル及びステリルフマル酸ナトリウム、又はそれらの混合物からなる群より選択される。

【0076】

本発明の1つの特定の実施態様において、水溶性ポリマーはヒドロキシプロピルセルロースであり、そして疎水性化合物は Mg - ステアレートである。

【0077】

本発明のこの実施態様において、遅延放出改変層は、コーティング過程から残存し得る

50

溶媒 / 水の微量痕跡を無視すれば、3つの賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、タルクおよびMg - ステアレートのみから構成される。

【0078】

この特定の実施態様において、HPCとタルクとの間の比は、1 : 1 ~ 1 : 8 (w/w)の範囲、好ましくは1 : 2 ~ 1 : 6 (w/w)の範囲、そして最も好ましくは1 : 3 ~ 1 : 4 (w/w)の範囲である。

【0079】

さらに、同じ特定の実施態様において、HPCとMg - ステアレートとの間の比は、3 : 1 ~ 5 : 1 (w/w)の範囲、好ましくは3.5 : 1 ~ 4.5 : 1 (w/w)の範囲である。

【0080】

本発明の代替の特定の実施態様において、水溶性ポリマーはヒドロキシプロピルセルロースであり、そして疎水性化合物はステアリルフマル酸ナトリウムである。

【0081】

遅滞時間制御層

遅滞時間制御層は、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース 4000のような高粘性水溶性ポリマーを必須成分として含む。用語「水溶性ポリマー」は、本明細書で 사용되는場合、水溶性ポリマー、水溶性コポリマー、又はこのようなポリマーの混合物を意味する。本発明における「高粘性」は、1つ目の選択肢として欧州薬局方及び2つ目の選択肢として米国薬局方に従って試験されて100 mPas (cps) から15000 mPas (cps) までのみかけ粘度とみなされる。試験が両方の薬局方に記載される場合、欧州薬局方における方法が普及している。

【0082】

本発明の代替の実施態様において、用語高粘性は、1つ目の選択肢として欧州薬局方及び2つ目の選択肢として米国薬局方に従って試験されて100 mPas (cps) から約5000 mPas (cps) までのみかけ粘度とみなされる。試験が両方の薬局方に記載される場合、欧州薬局方における方法が普及している。

【0083】

必須成分である高粘性水溶性ポリマーは、遅滞時間制御層を形成する、すなわち噴霧溶液 / 分散液 / 懸濁液からあらゆる溶媒又は分散媒体 / 懸濁媒体が蒸発した後の成分の51 ~ 100 % w/wを構成する。好ましくは必須成分は、遅滞時間制御層の70 ~ 100 % w/wを構成し、より好ましくは必須成分は遅滞時間制御層の85 ~ 100 % w/wを構成する。

【0084】

本発明の1つの代替の実施態様において、遅滞時間制御層は、高粘性水溶性ポリマーの混合物を含む。

【0085】

本発明の別の代替の実施態様において、遅滞時間制御層は、コーティング過程から残存し得る痕跡量の溶媒 / 水を無視すれば、同じ種類であるが異なる粘度を有する高粘性水溶性ポリマーのみを含む。

【0086】

本発明の好ましい代替の実施態様において、遅滞時間制御層は、中程度にアルカリ性の1つまたはそれ以上の高粘性水溶性ポリマー成分、例えば中程度にアルカリ性のHPMC又はHECを含む。中程度にアルカリ性の高粘性水溶性ポリマーは、欧州薬局方に従って測定された場合のpHが7.0 - 9.0となる性質を意味する。この特徴が剤形に安定性の利点をもたらす。

【0087】

本発明のさらなる代替の実施態様において、遅滞時間制御層は、コーティング過程から残存し得る痕跡量の溶媒 / 水を無視すれば、単一の高粘性水溶性ポリマーのみを含み、すなわち必須成分が遅滞時間制御層の100 % w/wを構成する。この局面における単一の

10

20

30

40

50

ポリマーとは、平均値付近に分布した限られた範囲のポリマー鎖長を通常含有する単一のポリマー生成物とみなされる。

【0088】

遅延放出改変層を形成されたコア上に塗布される遅滞時間制御層の総量は、インビトロ溶出を試験することにより所望の遅滞時間を達成するように選択される。

【0089】

本発明の剤形は、1～10時間、好ましくは1～8時間又は最も好ましくは1～6時間の範囲の遅滞時間を有するPPIの1つの部分を有する。代替の実施態様において、本発明の剤形は、2～10時間、好ましくは2～8時間又は最も好ましくは2～6時間の範囲の遅滞時間を有するPPIの1つの部分を有する。さらなる代替の実施態様において、本発明の剤形は、4～10時間、好ましくは4～8時間又は最も好ましくは4～6時間の範囲の遅滞時間を有するPPIの1つの部分を有する。

10

【0090】

当業者は、遅滞時間制御層中の水溶性ポリマーの量及び粘度により、これらの変数の両方の増加が遅滞時間の増加を生じるように、遅滞時間を制御することができることを理解する。当業者はまた、製剤は時間とともに人体から排出される(excreted)ので、長い遅滞時間、すなわち10-12時間より長い遅滞時間を達成することに関心はなく、そして1日1回より長い治療レジメンの利点は疑わしいことを理解している。本発明の例証的な例は、遅滞時間制御層の塗布のためのいくつかの方式を提供し、これは所望される場合、当業者により容易に改変される。

20

【0091】

好ましい水溶性ポリマーの群は、セルロース誘導体、例えばHPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、HEC(ヒドロキシエチルセルロース)、HPC(ヒドロキシプロピルセルロース)並びにその他の多糖類、例えばペクチン及びペクチネート(例えばペクチン酸カルシウム)、ローカストビーンガム、トラガカントガム、グアールガム、アラビアガム、タマリンドガム、タラガム、カラゲナン、水溶性アルギネート、プルラン及び合成ポリマー、例えばポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー(Pluronic(登録商標))、又はその混合物である。本発明に含まれるHECポリマーはまた、1%溶液で試験された場合の粘度等級が「高粘性」に関する上記の特定の粘度要件を満たすようなものを含む。このようなHEC等級の非限定的な例は、以下の型指定のAqualonからのNatrosol 250である；HHX、HHR、H4R、HR、MHR、MR、KR、及びGR。

30

【0092】

特に好ましい高粘性水溶性ポリマーは、HPMC、ポリエチレンオキシド、HEC、キサンタンガム、グアールガムのような種類のポリマー、又はその混合物である。

最も好ましい高粘性水溶性ポリマーは、HPMC若しくはHEC又はそれらの混合物である。

【0093】

遅滞時間は、遅延放出制御層において使用されるポリマー又はポリマーの混合物の種類、及びポリマー又はポリマーの混合物の量で調節され得る。また、この層における混合ポリマー成分間の比を使用して遅滞時間を調節し得る。

40

【0094】

錠剤コアのためのPPIの第2の部分を含む任意の層

以前に記載した遅滞時間制御層を有する錠剤は、本発明の1つの代替の実施態様として、水溶性結合剤、崩壊剤及び場合により界面活性剤とともに、活性物質の第2の部分/用量を含む分散液/溶液/懸濁液で、例えばスプレーされてコーティングを施される。このコーティングは、適切なコーティング装置で行われて、遅滞時間制御層の表面上に堆積されたPPIの第2の部分を含む層を有するコアを得、これが最終製剤を投与した場合に即時放出パルスを生じる。

PPIの第2の部分を含むこの層は、活性成分に加えて、結合剤並びに場合により崩壊

50

剤及びアルカリ性 pH 調節化合物のような他の賦形剤を含む。

【0095】

腸溶性コーティング層及び分離層

層を形成された錠剤上に腸溶性コーティング層を塗布する前に、それらを、例えば pH - 緩衝化化合物のようなアルカリ性化合物を場合により含む医薬賦形剤を含む 1 つまたはそれ以上の水溶性かまたは水中で急速に崩壊するサブコーティング層で場合により被覆し得る。このサブコーティング層は、層を形成された錠剤の組成物を外部腸溶性コーティング層と分離する。

【0096】

サブコーティング層、さらに遅滞時間制御層のような他の種類の層を、適切な装置、例えばコーティングパン、コーティング造粒機、遠心造粒機で、又は流動床装置 (Wurster 型を含む) で、コーティング処理用の水及び / 又は有機溶媒を使用して、コーティング又は層形成手順により塗布することができる。代替として、粉体被覆技術を使用して層を塗布することができる。

10

【0097】

任意の分離層に適切な材料は、単独または混合物で使用される、薬学的に許容しうる化合物、例えば、糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びその他である。添加剤、例えば可塑剤、着色料、顔料、充填剤、粘着防止剤及び帯電防止剤、例えばステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルク、pH - 緩衝化物質及び他の添加剤もまた、サブコーティング層に含まれ得る。

20

【0098】

任意のサブコーティング層が、コーティング層を形成された錠剤に塗布される場合、それは変動する厚さを構成し得る。任意のサブコーティング層の最大厚さは、通常は処理条件によってのみ制限される。サブコーティング層は、拡散バリアとして役立ち得、そして pH - 緩衝化区域として作用し得る。任意のサブコーティング層は、活性物質の化学的安定性及び / 又は剤形の物理的特性を改善し得る。

【0099】

最後に、遅滞時間制御層及び場合によりサブコーティング層を有する錠剤は、適切なコーティング技術を使用することにより 1 つまたはそれ以上の腸溶性コーティング層で被覆され得る。腸溶性コーティング層材料は、水又は適切な有機溶媒のいずれか中に分散または溶解され得る。腸溶性コーティング層ポリマーとして、別々に又は組み合わせで、以下の 1 つまたはそれ以上を使用することができる ; 例えば、メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、トリメリト酸酢酸セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、シェラックまたは他の適切な腸溶性コーティング層ポリマーの溶液または分散液。

30

【0100】

分散剤、着色料、顔料、追加のポリマー、例えばポリ (アクリル酸エチル (ethyl acrylate))、メタクリル酸メチル (methyl methacrylate))、粘着防止剤及び消泡剤のような添加剤もまた、腸溶性コーティング層中に含まれ得る。他の化合物を、フィルム厚を増すため、及び酸に敏感な材料に酸性の胃液が拡散するのを低減するために加えてもよい。腸溶性コーティング層は、およそ少なくとも 10 μm 、好ましくは 20 μm より大きい厚さを構成する。塗布された腸溶性コーティング層の最大厚さは、通常は処理条件によってのみ制限される。

40

【0101】

塗布されたポリマー含有層はいずれも、特に腸溶性コーティング層もまた、所望の機械的特性を得るために薬学的に許容しうる可塑剤を含有し得る。このような可塑剤は、例えば、限定されないが、トリアセチン、クエン酸エステル、フタル酸エステル、セバシン酸

50

ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールモノエステル、ポリソルベート又は他の可塑剤である。可塑剤の量は、選択されたポリマー、選択された他の添加剤及び上記ポリマーの塗布された量に対して、好ましくは各製剤について最適化される。

【0102】

腸溶性コーティング層の下に任意の第2薬物含有層（投与された場合に即時放出パルスを生じる）を有さない腸溶性コーティングを施された錠剤である本発明の代替の実施態様において、このような錠剤は、当該分野の技術に従う（適切な寸法の）即時放出ペレット又は錠剤と混合され、そしてカプセル剤又はサシェ剤へと製剤化される。このような方法で、薬物の遅延放出パルス及び即時放出パルスの両方を生じる最終製剤を製造することができる。

10

【0103】

方法

本発明の最終製剤は、第1の代替の実施態様についての以下の原則的な方法に従って製造される；

I) 唯一の活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含む小錠剤の形態のコア材料を調製する工程；

II) 工程I)で得られた錠剤コアを、遅延放出改変層でコーティングする工程；

III) 工程II)から得られた遅延放出改変層を形成された錠剤コアを、必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層でコーティングする工程；

20

IV) 工程III)から得られた遅滞時間制御層を形成された錠剤を、外部腸溶性コーティングでコーティングする工程であって、任意のサブコーティング層が、腸溶性コーティング層が塗布される前に塗布される、工程；

V) 工程IV)で得られた錠剤生成物を、外部腸溶性コーティング及び任意のサブコーティング層を有しPPIの即時放出を生じるペレットと共に、カプセル剤、サシェ剤又は複数単位ペレット系錠剤に組み込む工程。

【0104】

即時放出を生じるペレットは当該分野の技術に従って製造され、すなわちPPIを含むコア材料に腸溶性コーティング層を積層し、そして任意のサブコーティング層をコア材料と腸溶性コーティング層との間に塗布する。即時放出パルスを生じるこれらのペレットは、1つまたはそれ以上の錠剤の形態での本発明の一実施態様である。

30

【0105】

他の代替の実施態様について、最終製剤は以下の方法に従って製造される；

I) 唯一の活性薬物として酸感受性プロトンポンプ阻害剤を含む小錠剤の形態のコア材料を調製する工程；

II) 工程I)から得られた錠剤コアを、遅延放出改変層でコーティングする工程；

III) 工程II)から得られた遅延放出改変層を形成された錠剤コアを、必須成分として高粘性水溶性ポリマーを含む遅滞時間制御層でコーティングする工程；

IV) 工程III)から得られた遅滞時間制御層を形成された錠剤を、第2のPPI部分を含む層でコーティングする工程；

40

V) 工程IV)から得られた錠剤を、任意のサブコーティング層で場合によりコーティングする工程；並びに

VI) 工程V)から得られた錠剤生成物を、外部腸溶性コーティングでコーティングする工程；

VII) 場合により、工程VI)から得られた腸溶性コーティングを施された錠剤を、カプセル剤、サシェ剤、又は複数単位ペレット系錠剤に製剤化する工程。

【0106】

上記の両方の代替の実施態様についての工程II)について、工程I)で得られたコアをコーティングする場合、コーティング過程からのあらゆる溶媒/分散媒体/懸濁媒体の残留物以外に、ヒドロキシプロピルセルロース、タルクおよびMg-ステアレートの成分の

50

みから構成される遅延放出改変層を与える組成物を使用することが特に有益である。

【0107】

上記の両方の代替の実施態様についての工程 I I I について、工程 I I) からの遅延放出改変層を形成されたコアをコーティングする場合、

a) 高粘性水溶性ポリマーを非溶媒中に分散すること；及び

b) 水性液体又は水を加えて分散したポリマー粒子の水和形態を形成すること；

により製造された高粘性水溶性ポリマーの分散液を利用することが特に有益である。

このような分散系が、最初にポリマーを含水液体に溶解し、次いでその系を沈降させることでは得ることができないことは理解されるべきである。

【0108】

遅滞時間

実施態様は、1～10時間の範囲、好ましくは1～8時間の範囲、そして最も好ましくは1～6時間の範囲の遅滞時間を有するように設計される。

代替として、実施態様は、2～10時間の範囲、好ましくは2～8時間の範囲、そして最も好ましくは2～6時間の範囲の遅滞時間を有するように設計される。

さらなる代替として、実施態様は、4～10時間の範囲、好ましくは4～8時間の範囲、そして最も好ましくは4～6時間の範囲の遅滞時間を有するように設計される。

【0109】

最終剤形

患者への提示前の本発明の剤形を、カプセル剤、サシェ剤、複数単位ペレット系錠剤、又は即時パルス及び遅延パルスの両方を含む錠剤の形態になるように仕上げるのが企図されている。完成した剤形は、それぞれ遅延放出パルス、即時放出パルスを生じる、錠剤、他の種類の錠剤及びペレットの選択的組み合わせを含み得る。遅延放出パルスは、本発明によれば錠剤を起源とする。

錠剤コア中の1つの P P I 部分及びコーティング層に含まれる第2の P P I 部分、そして外部層として腸溶性コーティングを有すると短く記載された本発明の「他の代替の実施態様」についての方法の説明に従って製造された錠剤もまた、それ自体完成剤形であることが企図されている。

【0110】

以下の組み合わせが考慮される；

10

20

30

【表 1】

“完成”形態	構成		
	錠剤 第1の型	錠剤 第2の型	ペレット
カプセル剤	遅延放出	即時放出	
カプセル剤	遅延放出		即時放出
カプセル剤	遅延放出 + 即時放出		
錠剤 (複数単位ペレット系)	遅延放出		即時放出
サシエ剤	遅延放出	即時放出	
サシエ剤	遅延放出		即時放出
サシエ剤	遅延放出 + 即時放出		
腸溶性コーティングを 施された錠剤自体 (2つの PPI 部分を含む)	遅延放出 + 即時放出		

10

20

【0111】

定義

遅滞時間 / 遅延時間：ペレット / 錠剤の形態の腸溶性コーティングを施されたコアが露出された後でさえも、pH 1.2 を有する第 1 の溶出媒体については 2 時間、次いで pH 6.8 を有する第 2 の溶解媒体中で、インピトロでの薬物の溶出が遅延されることを本発明については意味する。

30

遅滞時間は、(第 2 の) 溶出媒体中において、(遅延パルスにおける用量の) 薬物の 10% が放出されるまでに要する時間として定義される。例証のため、図 1 を参照のこと。

【0112】

溶出は、USP XXI、1244 頁に記載されるように、パドルを備えた USP 溶出装置 No. 2 を使用して、37 にて 100 rpm で操作し、そして第 1 の溶出媒体として 300 ml 0.1 N 塩酸、次いで第 2 の溶出媒体として 1000 ml リン酸緩衝液 (pH 6.8) を使用してインピトロで決定する。放出された量は、参照オメガラゾールサンプルの同じ波長 (302 nm) での吸収の % で得られる吸収として分光光度法で測定する。他の PPI については、波長をより適切な波長 (この波長は当業者により決定され得る) に調整してもよい。

40

【0113】

勾配：勾配は、(遅延用量の) 10% の活性薬物の溶出と 90% の活性薬物の溶出までの間の経過時間中の平均溶解速度として見積もられる。薬物放出を測定し、そして勾配は測定後に例えばグラフにより評価することができる。

勾配は、溶出した量 (80%) を (遅延用量の) 10 - 90% の間の溶出に必要な時間 (分) で割ったものとして定義される。これは、1 分あたりの %₍₁₀₋₉₀₎ で表わされるので、この期間の平均速度としての勾配を与える。例証のために、図 1 を参照のこと。

【0114】

遅滞時間である期間に関して使用される表現「無視できる放出」は、10% 未満の薬物放出である。

50

【0115】

本発明は、以下の非限定的な実施例により例証される。

【実施例】

【0116】

実施例 1

11mgのエソメプラゾールMg三水和物を含む遅延放出錠剤

遅延放出錠剤の製造のための原則的な方式は、活性成分（PPI）を含む錠剤コアを作製し、そして以下の順序でそれらに層をコーティングすることによる；遅延放出改変層
遅滞時間制御層 腸溶性コーティング層。

錠剤コアを概略的に、活性物質を賦形剤と共に造粒し、乾燥し、そして得られた顆粒を粉砕し、顆粒をさらなる添加剤と混合し、そしてその混合物を圧縮することにより製造した。

10

【0117】

造粒：

賦形剤	量 (g)
エソメプラゾール - Mg三水和物	450
マンニトール	349
微結晶セルロース	188
グリコールデンブナトリウム	60
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 6cps	60
水	350

20

【0118】

乾燥成分を強力ミキサー Diosna Pharma P 1/6 で2分間混合し、その後水を2.5分間の間に加えた。湿式塊状化を30秒間継続した。

得られた湿った塊をトレイ上に置き、そして50℃で乾燥オープン中で終夜乾燥させた。

得られた顆粒を粉砕して、1.0mmの開口を有する篩に通した。

【0119】

圧縮前の混合

成分	量 (g)
エソメプラゾール顆粒	900
タルク	41.5
微結晶セルロース	51.5
ステアリルフマル酸ナトリウム	20.8

30

【0120】

顆粒及びタルクを微結晶セルロースとKenwoodミキサーで5分間Kenwoodミキサーで最低の混合スピードで混合した。その後ステアリルフマル酸ナトリウムを加え、そして混合をさらに2分間同じスピードで続けた。

【0121】

錠剤への圧縮：

混合物を、円形で直径4mmの寸法の平均重量31mgを有する錠剤を生じるパンチを備えた回転式プレスKorsch 106で圧縮した。

40

【0122】

遅延放出改変層の塗布

成分	量 (g)
コア材料	
エソメプラゾール錠剤	150
コーティング懸濁液	
タルク	33.8
ヒドロキシプロピルセルロース (75 - 150 cps)	9.0

50

Mg ステアレート	2.3
水	315

【0123】

ヒドロキシプロピルセルロースを水に溶解した。その後タルクおよびMg - ステアレートをその中に懸濁させた。

直径0.8mmの開口を有する液体ノズルを備えたWurster方式に従って作動する流動床装置でコーティングを行った。入口空気温度は75 であり、流動空気流量は40Nm³/時、噴霧装置空気圧は2.0bar、噴霧装置空気流量は2.2Nm³/時、スプレー速度は8 - 11g/分であり、結果として約45 の出口空気温度となった。

【0124】

遅滞時間制御層の塗布

成分	量 (g)
コア材料	
遅延放出改変層でコーティングされた錠剤	150
コーティング懸濁液	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース4000cps*	66.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース6cps	9.2
エタノール99.5%	112.5
水	143.3

* 欧州薬局方に従って試験したpHは7.5であった。

【0125】

高粘性HPMC(4000cps品質)粉末をエタノール(非溶媒)に攪拌しながら懸濁させた。継続して攪拌しながら、HPMC6cps及び水の溶液を徐々に加えると、総重量1344.2gの低粘性流体あたり75.9gのHPMC(ポリマー)を含む低粘性流体(すなわち、5.7%(w/w)の濃度)を生じた。

【0126】

直径0.8mmの開口を有する液体ノズルを備えたWurster方式に従って作動する流動床装置でコーティングを行った。入口空気温度は40 であり、流動空気流量は40Nm³/時、噴霧装置空気圧は2.5bar、噴霧装置空気流量は2.6Nm³/時、スプレー速度は15 - 16g/分であり、結果として約20 の出口空気温度となった。

【0127】

腸溶性コーティング層の塗布

成分	量 (g)
コア材料	
遅滞時間層コーティングを施された錠剤	150
コーティング懸濁液	
メタクリル酸コポリマー、C型30%分散液	75
タルク	4
クエン酸トリエチル	2.3
水	94.5

【0128】

最初にクエン酸トリエチルを水に攪拌しながら溶解した。継続して攪拌しながらポリマー分散液を徐々に加え、そして最後にタルクをこの分散液に懸濁させた。

前の工程と同じコーティング装置でコーティングを行った。

入口空気温度は65 であり、流動空気流量は約40m³/時、噴霧装置空気圧は2.5bar、噴霧装置空気流量は2.6Nm³/時、スプレー速度は6 - 7g/分であり、結果として約38 の出口空気温度となった。

得られた生成物のサンプルをインビトロ溶出について試験した。得られた溶出プロフィールを図2に示す。

【0129】

10

20

30

40

50

溶出試験を、パドル及び固定バスケットを備えたUSP溶出装置No.2で行った。パドルを75rpmで操作した。溶出媒体として、2時間の予備暴露段階において300mlの0.1M HCl(37℃)を使用し、次いで媒体を1000mlのリン酸緩衝液pH6.8(37℃)に変えた。

放出されたエソメプラゾールマグネシウムの量を、UV-分光計で302nmにて測定した。

放出曲線(吸収値曲線)の一部の下降している最終段階は、溶解媒体中での一部の分解の結果であると考えられ得る。

評価された遅滞時間は約5時間である。

【0130】

10

実施例2

エソメプラゾールマグネシウム(40mg+11mg)の即時放出パルス及び遅延放出パルスを示すカプセル

二相性パルス放出カプセル剤の製造のための概要の方式は、即時放出のペレット及び遅延放出の錠剤の両方(すなわち、本発明によるサブコーティングおよび遅滞時間制御層の組み合わせを有する錠剤)を、硬ゼラチンカプセルに充てんすることによる。

すなわち以下の順序に従った;

遅延放出錠剤(本発明による遅滞時間ペレット)を実施例1に記載されるように調製する錠剤をカプセルに充てんする 得られた錠剤含有カプセルに即時放出ペレットを充てんする。

20

【表2】

成分	量/カプセル剤
遅延放出錠剤(実施例1より)	62 mg (1錠剤)
即時放出ペレット(Nexium®カプセルより)	171 mg
硬ゼラチンカプセル(サイズ2)	1つ

【0131】

30

実施例3

エソメプラゾールマグネシウム(10mg+11mg)の即時放出パルス及び遅延放出パルスを示す腸溶性コーティングを施された錠剤。

遅延及び即時放出錠剤の製造のための概要の方式は、実施例1に従って製造されたPPIを含むコア、遅延放出改変層及び遅滞時間制御層を有する錠剤で開始して、そしてそれらを以下の順序で層でコーティングする;第2PPI部分を含む層(即時放出を生じる)サブコーティング層 腸溶性コーティング層。

錠剤を、実施例1において記載されるものと同じ、直径0.8mmの開口を有する液体ノズルを備えたWurster方式に従って作動する流動床装置でコーティングした。入口空気温度を80℃に設定し、流動空気流量を約45Nm³/時、噴霧装置空気圧を2.8bar、噴霧装置空気流量を2.8Nm³/時、スプレー速度を6-11g/分に設定した。

40

【0132】

第2PPI部分を含む層の塗布;

成分	量(g)
コア材料	
実施例1からの遅滞時間層をコーティングされた錠剤(それぞれ約54mg)	216
コーティング懸濁液	
エソメプラゾール-Mg三水和物	61.1

50

ポリソルベート 80	1.2
ヒドロキシプロピルセルロース 6 cps	9.1
クロスカルメロースナトリウム	4
水	373
懸濁液重量：	448.4

平均錠剤重量が 13 mg 増加するまでコーティングを続けた。

【0133】

サブコーティングの塗布

成分	量 (g)
コア材料	
上記からの錠剤	268
コーティング懸濁液	
タルク粉末	49.2
ヒドロキシプロピルセルロース (75 - 150 cps)	13.6
Mg - ステアレート	3.2
水	480
懸濁液重量：	546

10

【0134】

ヒドロキシプロピルセルロースを水に溶解した。その後タルクおよび Mg - ステアレー
トをその中に懸濁させた。前の工程と同じ、直径 0.8 mm の開口を有する液体ノズルを
備えた Wurster 方式に従って作動する装置でコーティングを行った。入口空気温度
を 75 に設定し、流動空気流量を約 45 Nm³/時、噴霧装置空気圧を 2.8 bar、噴
霧装置空気流量を 2.8 Nm³/時、スプレー速度を 6 - 11 g/分に設定した。

20

平均錠剤重量が 12 - 14 mg 増加するまでコーティングを続けた。

【0135】

腸溶性コーティング層の塗布；

成分	量 (g)
コア材料	
上記からのサブコーティングを施された錠剤	240
コーティング懸濁液	
メタクリル酸コポリマー、C 型 30% 分散液	156
タルク	8.3
クエン酸トリエチル	4.8
水	196

30

【0136】

最初にクエン酸トリエチルを攪拌しながら水に溶解した。継続して攪拌しながら、ポリ
マー分散液を徐々に加え、そして最後にタルクを分散液に懸濁させた。

前の工程と同じコーティング装置でコーティングを行った。

入口空気温度は 65 であり、流動空気流量は約 40 m³/時、噴霧装置空気圧は 2.5
bar、噴霧装置空気流量は 2.6 Nm³/時、スプレー速度は 6 - 7 g/分であった。

40

平均錠剤重量が約 16 mg 増加するまでコーティングを続けた。

【0137】

実施例 4

ランソプラゾール (10 mg) の即時放出パルス及びエソメプラゾールマグネシウム (10 mg) の遅延放出パルスを示す遅延放出錠剤 (後の腸溶性コーティング用)

遅延放出錠剤の製造のための原則的な方式は、実施例 1 に従うコアを有する錠剤で開始し、そしてそれらに以下の順序で層をコーティングする； 遅延放出改変層 遅滞時間制御層 第 2 PPI 部分を含む層 (即時放出を生じる)。

本実施例に従う錠剤が腸溶性コーティングを施されていないことに留意するべきである。実施例 1 のような前の実施例に従ってこれらに後で腸溶性コーティングを施して、特許

50

請求された本発明の実施態様を得てもよい。

【0138】

遅延放出改変層の塗布

成分	量 (g)
コア材料	
エソメプラゾール錠剤コア (実施例1に従う)	150
コーティング懸濁液	
タルク	33.8
ヒドロキシプロピルセルロース (75 - 150 cps)	9.0
ステアリルフマル酸ナトリウム	2.3
水	315

10

【0139】

ヒドロキシプロピルセルロースを水に溶解した。その後タルクおよびステアリルフマル酸ナトリウムをその中に懸濁させた。

直径0.8mmの開口を有する液体ノズルを備えたWurster方式に従って作動する流動床装置でコーティングを行った。入口空気温度は65であり、流動空気流量は60Nm³/時、噴霧装置空気圧は1.5bar、噴霧装置空気流量は1.6Nm³/時、スプレー速度は8-11g/分であり、結果として約50の出口空気温度となった。

【0140】

遅滞時間制御層の塗布；

成分	量 (g)
コア材料	
(上記からの)遅延放出改変層でコーティングされた錠剤	150
コーティング懸濁液	
ヒドロキシエチルセルロース250HHX	70
ヒドロキシエチルセルロースPLUS330CS	7.5
エタノール99.5%	751
水	183

20

【0141】

ヒドロキシエチルセルロース(篩にかけて125μmを通した)を攪拌しながらエタノール(非溶媒)に懸濁させた。継続して攪拌しながら水を徐々に加え、総重量1012gの低粘性流体あたり77.5gのヒドロキシエチルセルロース(ポリマー)を含む低粘性流体(すなわち、7.7%(w/w)の濃度)を生じた。

30

直径0.8mmの開口を有する液体ノズルを備えたWurster方式に従って作動する流動床装置でコーティングを行った。入口空気温度は42であり、流動空気流量は60Nm³/時、噴霧装置空気圧は1.5bar、噴霧装置空気流量は1.6Nm³/時、スプレー速度は11-14g/分であり、結果として約32の出口空気温度となった。

【0142】

第2PPI部分を含む層の塗布；

成分	量 (g)
コア材料	
(上記からの)遅滞時間層をコーティングした錠剤	150
コーティング懸濁液	
ランソプラゾール	29.4
ポリソルベート80	0.6
ヒドロキシプロピルメチルセルロース6cps	4.4
クロスカルメロースナトリウム	5.1
水	498

40

【0143】

直径0.8mmの開口を有する液体ノズルを備えたWurster方式に従って作動す

50

る流動床装置でコーティングを行った。入口空気温度を65に設定し、流動空気流量を約60Nm³/時、噴霧装置空気圧を1.6bar、噴霧装置空気流量を1.6Nm³/時、スプレー速度を11-14g/分に設定し、結果として約45の出口空気温度となった。

【0144】

得られた生成物のサンプルをインピット溶出について試験した。得られた溶出を図3に示す。

溶出試験を、パドル及び固定バスケットを備えたUSP溶出装置No.2で行った。パドルを75rpmで作動させた。溶出媒体は1000mlのリン酸緩衝液pH6.8(37)であった。これらのサンプルについてはHClへの予備暴露は行わなかった。

放出されたランソプラゾール量を、UV-分光計で285nm(時間段階0-360分)にて測定した。放出されたエソメプラゾールマグネシウム量を、UV-分光計で302nm(時間段階420-1020分)にて測定した。

評価された遅滞時間は約10時間である。

【図面の簡単な説明】

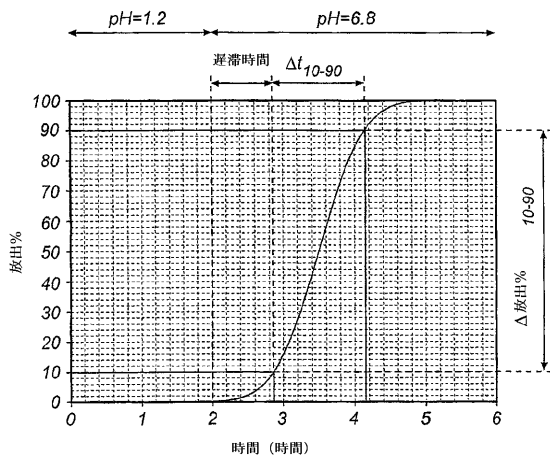
【0145】

【図1】本出願において使用される定義のうちいくつかを図解する。実施例の前の「定義」の部分における文章も参照のこと。

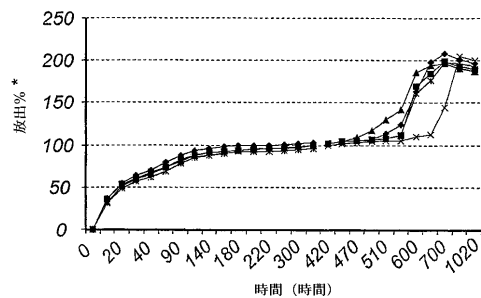
【図2】実施例1に従う実施態様の6個体単位から得られた放出プロフィールを図解する。

【図3】実施例4から得られた放出プロフィールを図解する。X軸上の*は0-100%の放出をPPIの初期用量とみなし、100-200%の範囲を100%のPPIの遅延(第2)用量とみなすことを示す。

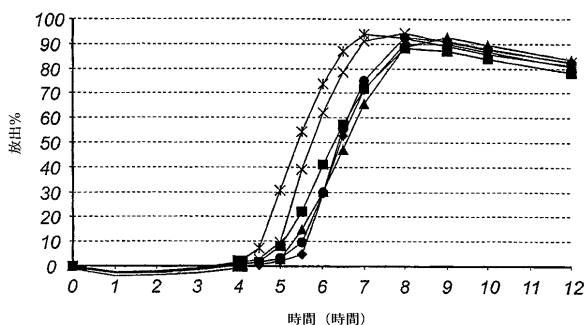
【図1】



【図3】



【図2】



10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet 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: A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6610323 B1 (PER JOHAN LUNDBERG ET AL), 26 August 2003 (26.08.2003), whole document --	1-23
X	WO 0100182 A1 (SANOFI-SYNTHELABO), 4 January 2001 (04.01.2001), page 3, line 1 - page 4, line 8; page 5, line 19 - line 29; page 6, line 13 - page 10, line 30, figure 1 --	1-23
A	EP 1123700 A1 (EURAND AMERICA, INCORPORATED), 16 August 2001 (16.08.2001), claims 1-21, paragraphs (0004)-(0010), (0015)-(0018) --	1-23
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 February 2006		Date of mailing of the international search report 14-02-2006
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Eva Johansson/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2005/001643
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 22-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 22-23 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the dosage forms.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2005/001643
--

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of Item 5 of the first sheet)

An oral solid pharmaceutical dosage form comprising an acid sensitive proton pump inhibitor (PPI) as single active drug, releasing the PPI in two separate pulses, one immediate and one delayed. The PPI is formulated into a core material in the form of tablets, which are coated i.a. with a combination of a delayed release modifying layer and a lag time controlling layer. The tablets are further provided with an enteric coating layer. The application also relates to processes for preparing the dosage forms as well as their use in the treatment of gastrointestinal diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE 2005/001643

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9819668 A1 (SHARMATEK, INC.), 14 May 1998 (14.05.1998), page 3, line 15 - line 29; page 5, line 9 - page 8, line 25, figures 1-5, claims 1-12, abstract --	1-23
A	WO 0124777 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION), 12 April 2001 (12.04.2001), figures 1-5, abstract, page 2, line 4 - line 16; page 3, line 1 - page 4, line 9; page 6, line 15 - page 7, line 34, page 9, line 17 - page 11, line 28 --	1-23
A	EP 1086694 A2 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.), 28 March 2001 (28.03.2001), paragraphs (0001), (0018)-(0022), (0025), (0027)-(0029), (0038)-(0042) --	1-23
A	WO 2004016242 A2 (THEMIS LABORATORIES PRIVATE LIMITED), 26 February 2004 (26.02.2004), page 4, line 5 - line 31; page 5, line 1 - line 15; page 7, line 15 - page 8, line 23, claims 1-31, abstract --	1-23
A	EP 1074249 A1 (JAGOTEC AG), 7 February 2001 (07.02.2001), whole document --	1-23
A	US 20040062804 A1 (DER-YANG LEE ET AL), 1 April 2004 (01.04.2004) --	1-23
A	EP 1213015 A1 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH), 12 June 2002 (12.06.2002), whole document --	1-23
A	US 20020110593 A1 (ADEL PENHASI ET AL), 15 August 2002 (15.08.2002) -- -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2005/001643
--

INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION (IPC):

A61K 9/54 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/11/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001643

US	6610323	B1	26/08/2003	AT	252379	T	15/11/2003
				AU	759311	B	10/04/2003
				AU	1991399	A	12/07/1999
				BG	104619	A	30/04/2001
				BR	9814389	A	10/10/2000
				CA	2315927	A	01/07/1999
				CN	1284868	A,T	21/02/2001
				DE	69819205	D,T	26/08/2004
				DK	1043977	T	09/02/2004
				EE	4417	B	15/02/2005
				EE	200000395	A	15/02/2002
				EP	1043977	A,B	18/10/2000
				SE	1043977	T3	
				ES	2209240	T	16/06/2004
				HR	20000381	A,B	31/12/2000
				HU	0200618	A	29/07/2002
				ID	27040	A	22/02/2001
				IL	136823	A	31/08/2005
				JP	2001526213	T	18/12/2001
				MA	26577	A	20/12/2004
				NO	20003219	A	22/08/2000
				NZ	505135	A	28/06/2002
				PL	341565	A	23/04/2001
				PT	1043977	T	31/03/2004
				RU	2205028	C	27/05/2003
				SE	9704870	D	00/00/0000
				SI	1043977	T	30/04/2004
				SK	284545	B	02/06/2005
				SK	8082000	A	12/02/2001
				TR	200001982	T	21/02/2001
				UA	69396	C	15/11/2000
				WO	9932093	A	01/07/1999
				ZA	9811234	A	22/06/1999
				SE	518595	C	29/10/2002
				SE	9802369	A	02/01/2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/11/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001643

WO	0100182	A1	04/01/2001	AT	274902	T	15/09/2004
				AU	780769	B	14/04/2005
				AU	6274700	A	31/01/2001
				BR	0011999	A	05/03/2002
				CA	2370067	A	04/01/2001
				CN	1358088	A,T	10/07/2002
				CZ	20014639	A	17/04/2002
				DE	60013445	D,T	01/09/2005
				EP	1064938	A	03/01/2001
				EP	1194131	A,B	10/04/2002
				SE	1194131	T3	
				ES	2225183	T	16/03/2005
				HK	1043056	A	29/04/2005
				HU	0202259	A	28/12/2002
				IL	146768	D	00/00/0000
				JP	2003503341	T	28/01/2003
				MX	PA01013408	A	30/07/2002
				NO	20016282	A	27/02/2002
				NZ	515826	A	30/04/2004
				PL	354399	A	12/01/2004
				PT	1194131	T	31/01/2005
				SI	1194131	T	30/04/2005
				SK	19102001	A	09/05/2002
				TR	200103604	T	00/00/0000
				ZA	200109849	A	29/11/2002

EP	1123700	A1	16/08/2001	SE	1123700	T3	
				AU	772168	B	08/04/2004
				AU	3492201	A	20/08/2001
				CA	2398035	A	16/08/2001
				CN	1404389	A,T	19/03/2003
				DE	60103186	D,T	09/09/2004
				ES	2220602	T	16/12/2004
				HK	1039569	A	03/12/2004
				JP	2003522141	T	22/07/2003
				NZ	520706	A	25/07/2003
				PT	1123700	T	30/07/2004
				US	6627223	B	30/09/2003
				US	20010046964	A	29/11/2001
				US	20050118268	A	02/06/2005
				WO	0158433	A	16/08/2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/11/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001643

WO	9819668	A1	14/05/1998	AT	271379	T	15/08/2004
				AU	5179898	A	29/05/1998
				DE	69729950	D,T	28/07/2005
				EP	0941074	A,B	15/09/1999
				SE	0941074	T3	
				NO	992186	A	05/05/1999
				ZA	9709937	A	18/05/1999

WO	0124777	A1	12/04/2001	AU	1020601	A	10/05/2001
				CA	2383306	A	12/04/2001
				CN	1402630	A,T	12/03/2003
				EP	1217992	A	03/07/2002
				GB	9923436	D	00/00/0000
				HU	0203311	A	28/05/2004
				JP	2003510346	T	18/03/2003
				NZ	518033	A	28/11/2003
				ZA	200203486	A	04/08/2003

EP	1086694	A2	28/03/2001	AU	777322	B	14/10/2004
				AU	5791900	A	15/03/2001
				CA	2318008	A	13/03/2001
				ES	1043798	U,Y	01/01/2000
				ES	2168043	A,B	16/05/2002
				JP	2001199878	A	24/07/2001
				US	6780436	B	24/08/2004

WO	2004016242	A2	26/02/2004	AU	2003250468	A	03/03/2004
				CA	2496044	A	26/02/2004
				EP	1530460	A	18/05/2005
				US	20050191353	A	01/09/2005

EP	1074249	A1	07/02/2001	AU	5701800	A	13/02/2001
				WO	0108421	A	01/02/2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/11/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001643

US	20040062804	A1	01/04/2004	AU	2003218359	A	19/04/2004
				AU	2003220466	A	00/00/0000
				AU	2003220468	A	00/00/0000
				AU	2003220472	A	00/00/0000
				AU	2003220479	A	00/00/0000
				AU	2003225944	A	00/00/0000
				AU	2003225945	A	19/04/2004
				BR	0206086	A	23/12/2003
				BR	0314547	A	09/08/2005
				BR	0314777	A	26/07/2005
				BR	0314781	A	26/07/2005
				BR	0314787	A	26/07/2005
				BR	0314804	A	02/08/2005
				CA	2446759	A	03/04/2003
				CA	2499882	A	08/04/2004
				CA	2499955	A	08/04/2004
				CA	2499977	A	08/04/2004
				CA	2499979	A	08/04/2004
				CA	2500311	A	08/04/2004
				CA	2500312	A	08/04/2004
				CA	2500313	A	08/04/2004
				CN	1684671	A	19/10/2005
				EP	1429737	A	23/06/2004
				EP	1542661	A	22/06/2005
				EP	1542662	A	22/06/2005
				EP	1545452	A	29/06/2005
				EP	1545472	A	29/06/2005
				EP	1551374	A	13/07/2005
				JP	2005508327	T	31/03/2005
				NO	20032363	A	23/07/2003
				NO	20051979	A	22/04/2005
				NO	20052036	A	22/06/2005
				NO	20052037	A	22/06/2005
				NZ	532568	A	29/07/2005
				US	20030219484	A	27/11/2003
				US	20030228368	A	11/12/2003
				US	20030229158	A	11/12/2003
				US	20030232082	A	18/12/2003
				US	20030232083	A	18/12/2003
				US	20030235616	A	25/12/2003
				US	20040018327	A	29/01/2004
				US	20040129174	A	08/07/2004
				US	20040253312	A	16/12/2004
				WO	2004028504	A	08/04/2004
				WO	2004028508	A	08/04/2004
				WO	2004028510	A	08/04/2004
				WO	2004028511	A	08/04/2004
				WO	2004028512	A	08/04/2004
				WO	2004028513	A	08/04/2004
				WO	2004028514	A	08/04/2004
				BR	0206061	A	13/01/2004
				BR	0206062	A	13/01/2004
				BR	0212921	A	13/10/2004
				BR	0212946	A	26/10/2004
				BR	0212950	A	26/10/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

26/11/2005	International application No. PCT/SE 2005/001643
------------	---

US 20040062804 A1 01/04/2004	BR 0212951 A	26/10/2004
	BR 0213588 A	31/08/2004
	BR 0213589 A	31/08/2004
	BR 0213591 A	31/08/2004
	BR 0213593 A	31/08/2004
	CA 2446760 A	03/04/2003
	CA 2447984 A	03/04/2003
	CA 2461354 A	03/04/2003
	CA 2461616 A	03/04/2003
	CA 2461653 A	03/04/2003
	CA 2461656 A	03/04/2003
	CA 2461659 A	03/04/2003
	CA 2461682 A	03/04/2003
	CA 2461684 A	03/04/2003
	CA 2461865 A	03/04/2003
	CA 2461870 A	03/04/2003
	CA 2461874 A	10/04/2003
	CN 1592602 A	09/03/2005
	CN 1592610 A	09/03/2005
	CN 1592611 A	09/03/2005
	CN 1592612 A	09/03/2005
	CN 1592613 A	09/03/2005
	CN 1596100 A	16/03/2005
	CN 1596101 A	16/03/2005
	CN 1596102 A	16/03/2005
	CN 1596104 A	16/03/2005
	CN 1607945 A	20/04/2005
	CN 1638740 A	13/07/2005
	EP 1429711 A	23/06/2004
	EP 1429724 A	23/06/2004
	EP 1429738 A	23/06/2004
	EP 1429742 A	23/06/2004
	EP 1429743 A	23/06/2004
	EP 1429745 A	23/06/2004
	EP 1429746 A	23/06/2004
	EP 1432404 A	30/06/2004
	EP 1438018 A	21/07/2004
	EP 1438028 A	21/07/2004
	EP 1438030 A	21/07/2004
	EP 1463489 A	06/10/2004
	HU 0401686 A	29/11/2004
	JP 2005504590 T	17/02/2005
	JP 2005508325 T	31/03/2005
	JP 2005508326 T	31/03/2005
	JP 2005508328 T	31/03/2005
	JP 2005508329 T	31/03/2005
	JP 2005508330 T	31/03/2005
	JP 2005509604 T	14/04/2005
	JP 2005509605 T	14/04/2005
	JP 2005511515 T	28/04/2005
	JP 2005529059 T	29/09/2005
	NO 20032362 A	14/07/2003
	NO 20032364 A	25/07/2003
	NO 20041613 A	20/04/2004
	PL 369134 A	18/04/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/11/2005	International application No. PCT/SE 2005/001643
------------	---

US 20040062804 A1	01/04/2004	US 20030124183 A	03/07/2003
		US 20040170750 A	02/09/2004
		US 20040213848 A	28/10/2004
		US 20040213849 A	28/10/2004
		US 20040241208 A	02/12/2004
		US 20040241236 A	02/12/2004
		US 20040256760 A	23/12/2004
		US 20050019407 A	27/01/2005
		WO 03026612 A	03/04/2003
		WO 03026613 A	03/04/2003
		WO 03026614 A	03/04/2003
		WO 03026615 A	03/04/2003
		WO 03026616 A	03/04/2003
		WO 03026624 A	03/04/2003
		WO 03026625 A	03/04/2003
		WO 03026626 A	03/04/2003
		WO 03026627 A	03/04/2003
		WO 03026628 A	03/04/2003
		WO 03026629 A	03/04/2003
		WO 03026630 A	03/04/2003
		WO 03028620 A	10/04/2003
		CA 2461873 A	10/04/2003
		CN 1635863 A	06/07/2005
		EP 1432378 A	30/06/2004
		JP 2005504589 T	17/02/2005
		US 20030086973 A	08/05/2003
		US 20050008696 A	13/01/2005
		WO 03028619 A	10/04/2003
		CA 2461856 A	10/04/2003
		CN 1596186 A	16/03/2005
		EP 1436141 A	14/07/2004
		JP 2005504588 T	17/02/2005
		US 6767200 B	27/07/2004
		US 20030072799 A	17/04/2003
		US 20040126425 A	01/07/2004
		US 20040137057 A	15/07/2004
		WO 03028618 A	10/04/2003
		CA 2462008 A	10/04/2003
		CN 1578724 A	09/02/2005
		EP 1429915 A	23/06/2004
		HU 0401653 A	29/11/2004
		JP 2005504639 T	17/02/2005
		NO 20041716 A	27/04/2004
		PL 369169 A	18/04/2005
		US 6837696 B	04/01/2005
		US 20030068367 A	10/04/2003
		US 20040175425 A	09/09/2004
		US 20050019376 A	27/01/2005
		US 20050129763 A	16/06/2005
		US 20050147677 A	07/07/2005
		WO 03028990 A	10/04/2003
		ZA 200403166 A	18/05/2005
		ZA 200403167 A	27/05/2005
		CA 2462004 A	10/04/2003
		CN 1592681 A	09/03/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/11/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001643

US	20040062804	A1	01/04/2004	EP	1429914	A	23/06/2004
				JP	2005504638	T	17/02/2005
				US	6742646	B	01/06/2004
				US	6880694	B	19/04/2005
				US	20030070903	A	17/04/2003
				US	20030217908	A	27/11/2003
				US	20040191044	A	30/09/2004
				US	20050126886	A	16/06/2005
				WO	03028989	A	10/04/2003

EP	1213015	A1	12/06/2002	SI	841903	T	31/08/2003
				AT	232090	T	15/02/2003
				AU	6517496	A	05/02/1997
				CA	2232450	A	23/01/1997
				CY	2459	A	03/06/2005
				DE	69626116	D, T	23/10/2003
				DK	841903	T	19/05/2003
				EP	0841903	A, B	20/05/1998
				SE	0841903	T3	
				ES	2192226	T	01/10/2003
				HK	1010836	A	00/00/0000
				JP	11508577	T	27/07/1999
				PT	841903	T	30/06/2003
				US	5945124	A	31/08/1999
				US	6068856	A	30/05/2000
				US	6274173	B	14/08/2001
				WO	9702020	A	23/01/1997

US	20020110593	A1	15/08/2002	AT	285228	T	15/01/2005
				AU	780141	B	03/03/2005
				AU	5458200	A	28/12/2000
				CA	2375714	A	14/12/2000
				DE	60016920	D	00/00/0000
				EP	1189601	A, B	27/03/2002
				IL	146708	D	00/00/0000
				US	6632451	B	14/10/2003
				WO	0074655	A	14/12/2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)		A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)		A 6 1 K 47/14	

(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, IS, IT, LT, LU, LV, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100106769

弁理士 新井 信輔

(74) 代理人 100128543

弁理士 犬山 広樹

(72) 発明者 ニクラス・クレメンセン

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

(72) 発明者 ヤン・エーリック・レフロート

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

(72) 発明者 ヘンリク・サーレン

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

(72) 発明者 カトリン・ヴァルター

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

(72) 発明者 ペーテル・ワング

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

(72) 発明者 マーティン・ヴィクベルイ

スウェーデン国 S - 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・メルンダール

F ターム(参考) 4C076 AA38 AA45 AA54 AA94 BB01 CC16 CC50 DD27 DD38 DD41
DD46 DD47 EE11 EE12 EE31 EE32 EE38 EE42 EE48 FF21
FF25 FF31 GG16 GG33
4C086 AA01 AA02 BC39 GA08 MA03 MA05 MA35 MA37 MA52 NA12
ZA68 ZC80