

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4885347号
(P4885347)

(45) 発行日 平成24年2月29日 (2012. 2. 29)

(24) 登録日 平成23年12月16日 (2011. 12. 16)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 9/16 (2006. 01)

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 9/26 (2006. 01)

A 6 1 K 9/26

A 6 1 K 9/48 (2006. 01)

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/62 (2006. 01)

A 6 1 K 9/62

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 24 外国語出願 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-277838 (P2000-277838)
 (22) 出願日 平成12年9月13日 (2000. 9. 13)
 (65) 公開番号 特開2001-199878 (P2001-199878A)
 (43) 公開日 平成13年7月24日 (2001. 7. 24)
 審査請求日 平成19年7月27日 (2007. 7. 27)
 (31) 優先権主張番号 9902027
 (32) 優先日 平成11年9月13日 (1999. 9. 13)
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)

(73) 特許権者 591163203
 ラボラトリオス デル ドクトール エス
 テベ, エス. アー.
 スペイン国 08026 バルセロナ ア
 ベニーダ マーレ デ デウ デ モント
 サーラト 221
 (74) 代理人 100084618
 弁理士 村松 貞男
 (74) 代理人 100092196
 弁理士 橋本 良郎
 (74) 代理人 100095441
 弁理士 白根 俊郎
 (72) 発明者 アントニオ・ロベス・カブレラ
 スペイン国、08026 バルセロナ、デ
 ガ・バヒ 66、ナンバー 4
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸に不安定ベンズイミダゾールを含有する修飾された放出特性の経口用固形製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有するペレットであって：

(a) 不活性核と；

(b) 前記不活性核 (a) を覆って位置し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤を含有する層と；

(c) 不活性核を覆う前記層 (b) を覆って位置し、かつ下記を含んでなる1以上の中間層であって、

(i) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤からなる不活性な非塩基性コーティング；及び

(ii) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含有する修飾された放出機構；

前記コーティング (i) および前記放出機構 (ii) は、各々が相互に分離されて1以上の中間層を形成するか、または (i) および (ii) の両者が混合されて単一の中間層を形成するか、またはこれら両方の場合の中間層が組み合わされた混合系の中間層を形成しており；

(d) 前記中間層 (c) を覆って位置する腸溶性コーティングを含有する外部層を具備するペレット。

【請求項 2】

10

20

請求項 1 に記載のペレットであって、前記中間層 (c) が 1 以上の不活性な非塩基性コーティング層、及び不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む 1 以上の修飾された放出機構を有する層を含有するペレット。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のペレットであって、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤で形成された前記不活性な非塩基性コーティングと、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構とが 1 つの層に混合されているペレット。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のペレットであって、前記中間層 (c) が、不活性な 1 以上の非塩基性コーティング層と不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構を有する 1 以上の層との混合層と、不活性な非塩基性コーティングと不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構との混合物の 1 以上の層とを具備するペレット。

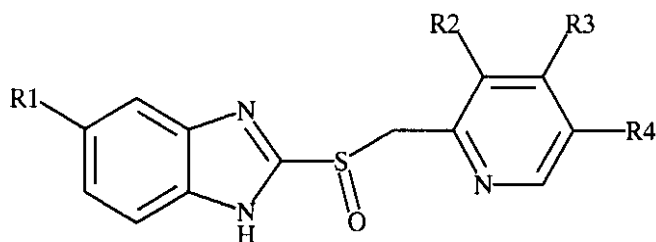
【請求項 5】

請求項 1 に記載のペレットであって、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤で形成された前記不活性な非塩基性コーティングが、前記層 (b) を覆って位置し；不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構を含有する層が、前記不活性な非塩基性コーティング層を覆って位置し；前記層 (d) が、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む前記修飾された放出機構によって形成される層を覆って位置するペレット。

【請求項 6】

前記酸に不安定なベンズイミダゾール化合物が、構造式 (I) を有する化合物である請求項 1 に記載のペレット：

【化 1】



(I)

ここで、

R^1 は水素、メトキシ、又はジフルオロメトキシであり、

R^2 はメチル又はメトキシであり、

R^3 はメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、又は 3 - メトキシプロポキシであり、

R^4 は水素、又はメチルである。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のペレットであって、前記酸に不安定なベンズイミダゾール化合物が、オメブラゾール、ランソプラゾール及びパントプラゾールからなる群から選択されるペレット。

【請求項 8】

請求項 1 に記載のペレットであって、前記層 (b) に存在する前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 及びヒドロキシプロピルセルロース (H P C) から選択されるペレット。

【請求項 9】

請求項 1 に記載のペレットであって、前記中間層 (c) に存在する不活性な非塩基性コーティングの前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HMP C) であるペレット。

【請求項 1 0】

請求項 1 に記載のペレットであって、前記中間層 (c) に存在する前記修飾された放出機構の前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HMP C) であるペレット。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載のペレットであって、前記中間層 (c) に存在する前記修飾された放出機構の前記不活性な非塩基性非水溶性ポリマーが、エチルセルロース又はメタクリル酸アンモニウムの共重合体であるペレット。

10

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載のペレットであって、前記外部層 (d) が、胃に耐性であるポリマー、可塑剤及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤を含有するペレット。

【請求項 1 3】

有効成分として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有する修飾された放出特性を有する胃に耐性なペレットを得る方法であって：

(i) 酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤の懸濁水溶液を調製して、不活性核を覆う工程と；

20

(ii) (i) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤からなる不活性な非塩基性コーティング；及びこれとは別に又はこれと混合された (ii) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを別々に又は混合して含む修飾された放出機構を含有する 1 以上の中間層を塗布する工程と；

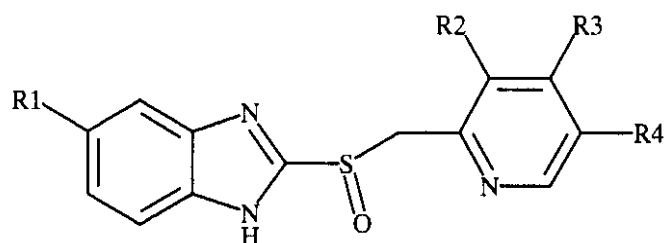
(iii) 胃に耐性であるポリマー、可塑剤及び 1 以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤を含有する懸濁水溶液で前記中間層を覆い、腸溶性コーティングを有する外部層を創出する工程とを含む方法。

【請求項 1 4】

前記酸に不安定なベンズイミダゾール化合物が、構造式 (I) を有する化合物である請求項 1 3 に記載の方法：

30

【化 2】



(I)

40

ここで、

R¹ は水素、メトキシ、又はジフルオロメトキシであり、

R² はメチル、又はメトキシであり、

R³ はメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、又は 3 - メトキシプロポキシであり、

R⁴ は水素、又はメチルである。

【請求項 1 5】

請求項 1 3 に記載の方法であって、前記酸に不安定なベンズイミダゾール化合物が、オメプラゾール、ランソプラゾール及びパントプラゾールからなる群から選択される方法。

【請求項 1 6】

50

請求項 13 に記載の方法であって、工程 (i) で調製される懸濁液中に存在する前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 及びヒドロキシプロピルセルロース (HPC) から選択される方法。

【請求項 17】

請求項 13 に記載の方法であって、工程 (ii) で調製される懸濁液中に存在する不活性な非塩基性コーティング中に含まれる前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) である方法。

【請求項 18】

請求項 13 に記載の方法であって、工程 (ii) で調製される懸濁液中に存在する修飾された放出機構に含まれる前記不活性な非塩基性水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) である方法。

10

【請求項 19】

請求項 13 に記載の方法であって、工程 (ii) で調製される懸濁液中に存在する修飾された放出機構に含まれる前記不活性な非塩基性非水溶性ポリマーが、エチルセルロース又はメタクリル酸アンモニウムの共重合体である方法。

【請求項 20】

請求項 1 に記載のペレットを 1 以上含有する修飾された放出特性を有する組成物。

【請求項 21】

1 以上の前記ペレットが、同じベンズイミダゾールの放出特性を有する請求項 20 に記載の組成物。

20

【請求項 22】

1 以上の前記ペレットが、異なるベンズイミダゾールの放出特性を有する請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

請求項 20 に記載の組成物であって、(i) 速い放出特性を有するペレット、及び(ii) 遅い放出特性を有するペレットの混合物を、(i) : (ii) の重量比 10 : 90 ~ 90 : 10 で含有する組成物。

【請求項 24】

カプセル又は錠剤の形態にある請求項 20 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【0001】

【発明の属する分野】

本発明は、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有し、有効成分、少なくとも修飾された放出機構を有する 1 以上の中間層、及び外部腸溶性コーティングを含有する多数のペレットから構成され、経口投与に適した新規製剤に関する。また本発明は、前記ペレット及び製剤の生産方法、及び医薬品におけるその使用に関する。

【0002】

【発明の背景】

化合物 5 - メトキシ - 2 [[(4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールは、哺乳類における胃分泌の抑制に適したベンズイミダゾール化合物である。特に、それは例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群等のような胃酸分泌に関連する疾患の予防及び治療に適している。抗潰瘍活性を有する他のベンズイミダゾール化合物は、パントプラゾール (pantoprazole)、ランソプラゾール (lansoprazole) 及びラベプラゾール (rabeprazole) である。

40

【0003】

まさに治療学的に興味を有する他のベンズイミダゾール化合物であるオメプラ (omeprazole) ゾールは、酸に不安定な化合物である。このことは、該化合物が強烈な酸性環境である胃内容物に接触すると分解が起こるという事実から、経口投与用製剤を開発する際に、多くの問題を引き起こす。この不安定性が、個体内及び個体間での治療におけるオメプラゾ

50

ールの応答のばらつきの原因となり得る。

【 0 0 0 4 】

酸に不安定な化合物の経口投与後に、該化合物及び胃液との接触を回避するために、酸に不安定な化合物を含む核、及び1以上の中間層により分離されてもよい胃に耐性であるコーティングを構成する外部層を含有する固形製剤が開発されてきた。酸性を有する従来の腸溶性コーティングは、このコーティングと直接的又は間接的に接触したときに有効化合物が分解することがあるため、用いることができない場合もある。このことは、時間が経った後の色の変化及び有効化合物量の減少により明らかとなる。

【 0 0 0 5 】

有効化合物の安定性に関する問題を解決する方法は幾つかある。それらの1つは、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の周囲に塩基性環境を創出することであり、それはベンズイミダゾール化合物の塩基性塩を用いること、及び/又は胃に耐性である製剤に塩基性反応を示す化合物を組み入れることで達成される[例えば、欧州特許出願第0244 380号及び米国特許第4.786.505号を参照]。有効化合物の安定性の問題を解決する別の方法は、有効化合物及び腸溶性層間を完全に分離させる物理的障壁の創出に基づき、従って有効化合物の分解を回避しており、それは塩基性反応を示すものを除いた薬学的に許容可能な賦形剤の使用を含む[例えば、欧州特許第0 773 025号参照]。

【 0 0 0 6 】

欧州特許出願第0 244 380号には、(a) 塩基性反応を示す化合物とともに有効物質を含む核、(b) 水中で迅速に分解する水溶性錠剤用賦形剤、任意に核及び外部層間のpHの調節因子として作用する塩基性反応を示す化合物とともに水溶性フィルムを形成するポリマーを含有する1つ又は幾つかの不活性中間層、及び(c) 腸溶性コーティングからなる外部層を含有し、酸に不安定な物質の経口投与に適した製剤について記載されている。

【 0 0 0 7 】

米国特許第4.786.505号には、(a) オメプラゾール及び塩基性反応を示す化合物、オメプラゾールの塩基性塩及び塩基性反応を示す化合物、又はオメプラゾールの塩基性塩のみを含有する核、(b) 水溶性若しくは水中で迅速に分解する1つ又は幾つかの不活性中間層、及び(c) 腸溶性コーティングからなる外部層を含有し、オメプラゾールの経口投与に適した製剤について記載されている。

【 0 0 0 8 】

米国特許第5.626.875号には、(a) 不活性顆粒、有効化合物、不活性な水溶性ポリマー及び塩基性反応を示さない賦形剤から形成される核、(b) 前述の核をコーティングし、水溶性ポリマー及び非塩基性賦形剤からなる不活性コーティング、(c) 腸溶性コーティングからなる外部層を含有し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の経口投与に適した製剤について記載されている。

【 0 0 0 9 】

ベンズイミダゾール化合物の他の製剤については、下記のPCT特許出願に記載されている：

- WO 96/01623には、オメプラゾール又はその塩基性塩を含有し、それぞれ腸溶性コーティングで覆われる層の形態で配置され、有効化合物を含有するユニットからなる多数のユニットで構成される投薬の形態について記載されている。腸溶性で覆われる層の形態で配置されるこのユニットは、錠剤用賦形剤と混合され、続いて一緒に圧縮される；及び

- WO 96/01624には、 $H^+K^+ - ATP$ アーゼ[プロトンポンプ]の抑制因子であり、オメプラゾール、ランソプラゾール又はパントプラゾールのような酸性媒質中にて不安定な有効成分を用い、PCT出願 WO 96/01623に記載されるのと同様の多数のユニットから構成される投薬形態について記載されている。

【 0 0 1 0 】

酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の経口投与用の幾つかの製剤に関する問題の1つは、有効成分の血漿での半減期に関する。一般に、腸溶性コーティングを有するオペラゾールベレットを含有する固いゼラチンカプセルで投与されるオペラゾールの血漿濃度は

10

20

30

40

50

、投与後2時間で最大を示し、その後徐々に小さくなっていく。このことにより、血中及び組織中の有効成分濃度は大きく変動し、続いて適切な有効濃度を保つために頻繁な薬剤投与が必要となる。

【0011】

公知のように、一定の有効成分が有効に作用することができるように、「有効濃度」として知られる範囲内の血中濃度に到達することが必要である。より高いレベルの有効成分の血中濃度は、有効濃度が二次作用の発生数を増加させる傾向にあり、一方有効濃度レベル未満の濃度は、弱い又は無効な応答をするであろう。有効濃度範囲内の有効成分の血中レベルを得る目的で、その生体内変化及びその生体からの排泄を考慮して調節される有効成分の放出及び吸着の可能な修飾された放出特性を有する種々の固形製剤が開発されてきており、従って二次作用を低減させることができ、有効成分の作用を持続させる。

10

【0012】

修飾された放出特性を有する固形製剤が多数の利点を有するにもかかわらず、そのような製剤は、オメプラゾール又は他の酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の投与に関してはそれほど多くは記載されていない。

【0013】

PCT特許出願 WO 98/52547には、例えばオメプラゾールのようなプロトンポンプの抑制因子である有効成分の経口投与に適し、長期間、胃の環境において有効成分の制御された放出特性のための組成物を含有し、小球の内部核中に有効成分を含有する小球、非水溶性ポリマーからなる有効成分の放出速度を制御する層、及びカチオン性ポリマーの形態にある生体癒着剤を有する外部層からなる製剤について記載されている。一般に、これら製剤は、長期間にわたって胃の環境中において有効成分を放出することで作用し、粘膜へのその付着が達成される。

20

【0014】

従って、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物の効果的な投与を可能にさせる媒質の貯蔵を増加させた修飾された放出特性を有する新規経口用固形製剤を開発することに意義があるであろう。しかしながら、このタイプの有効成分特性のために、酸性を有する化合物は有効成分の分解をもたらす可能性があるので使用できない。

【0015】

【発明の詳細な記述】

30

本発明は、修飾された放出特性を有し、有効成分として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有する経口投与に適した固形製剤であり、有効成分、少なくとも持続性放出機構を含有する1以上の中間層、外部腸溶性コーティングを含有する多数のペレットを含む以下に示す本発明の製剤を提供する。

【0016】

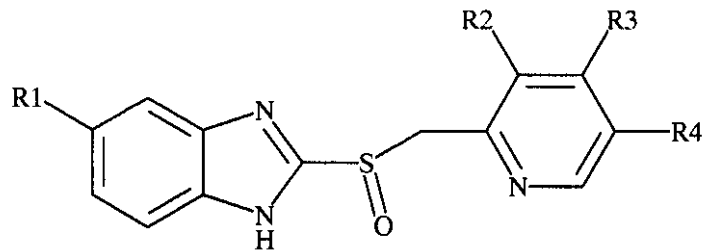
本記述で用いる「酸に不安定なベンズイミダゾール化合物」の用語は、半減期が(i) pH 4未満の水溶液中で10分未満であり、及び/又は(ii) pH 7の水溶液中で10分~65時間である治療学的興味を有するベンズイミダゾール化合物(例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール並びにPCT特許出願 WO 97/12581に参照される化合物)を包含する。

40

【0017】

特定の態様において、該酸に不安定な化合物は、構造式(I)を有する2[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール化合物であり、

【化3】



(I)

【0018】

ここで、

R¹は水素、メトキシ、又はジフルオロメトキシであり、

R²はメチル、又はメトキシであり、

R³はメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、又は3 - メトキシプロポキシであり、

R⁴は水素、又はメチルである。

【0019】

有効成分として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含む修飾された放出特性を有し、胃に耐性である本発明で提供される有効ペレットであり、以下に示す本発明のペレットは下記を含む：

(a) 不活性核；

(b) 該不活性核(a)を覆って位置し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤によって構成される有効層；

(c) 該不活性核を覆う該有効層(b)を覆って位置し、下記を含有する1以上の中間層と；

(i) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び1以上の薬学的に不活性な賦形剤からなる不活性な非塩基性コーティング；及び

(ii) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む修飾された放出機構；

(d) 該中間層(c)を覆って位置する腸溶性コーティングから構成される外部層。

【0020】

特定の態様において、本発明のペレットの該中間層(c)は、別々に下記を含む：

(i) 該不活性な非塩基性コーティングを構成する1以上の層；及び

(ii) 該修飾された放出機構を含む1以上の層。

【0021】

この特定の態様において、該不活性コーティング層及び修飾された放出特性を有する層は互いに別々であり、独立した層を構成する。同様に、これらの層が現れる状態に応じて、不活性コーティング層の数及び修飾された放出特性層の数は様々である。それらは交互に現れてもよい。単純な関係において、この特定の態様に含まれる本発明のペレットは、1つの不活性コーティング層及び1つの修飾された放出特性を有する層を含有する。本発明のこの特定の態様の典型例は、修飾された放出特性を有し、有効化合物として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有する胃に耐性な幾つかのペレットから構成され、それは下記を具備する：

(a) 不活性核；

(b) 該不活性核(a)を覆って位置し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤からなる有効層；

(c1) 該不活性核を覆う該有効層(b)を覆って位置し、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤から形成される不活性な非塩基性コー

10

20

30

40

50

ティングを構成する中間層；

(c2) 該不活性中間層(c1)を覆って位置し、不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む修飾された放出特性を有する中間層；及び
(d) 該放出特性を有する中間層(c2)を覆って位置し、腸溶性コーティングからなる外部層。

【0022】

別の特定の態様において、本発明のペレットの該中間層(c)は、下記を混合して含有する：

(i) 該不活性な非塩基性コーティング；及び

(ii) 該修飾された放出機構。

10

【0023】

この特定の態様において、該不活性コーティング及び修飾された放出特性を有する層は、それらを混合して、様々な厚さの1つの層を構成する。本発明のこの特定の態様の典型例は、修飾された放出特性を有し、有効化合物として、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含有する胃に耐性な幾つかのペレットから構成され、それは下記を含有する：

(a) 不活性核；

(b) 該不活性核(a)を覆って位置し、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び1以上の薬学的に許容可能な賦形剤からなる有効層；

(c) 該不活性核を覆う該有効層(b)を覆って位置し、(i) 不活性な非塩基性水溶性コーティング及び1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤、及び(ii) 不活性な非塩基性水溶性ポリマー及び不活性な非塩基性非水溶性ポリマーを含む修飾された放出機構を含有する中間層；及び

20

(d) 該中間層(c)を覆って位置する腸溶性コーティングからなる外部層。

【0024】

本発明の範囲内で考察される別の特定の態様は、「混合」ペレット、即ち該中間層(c)が、(1) 1以上の不活性コーティング層及び1以上の修飾された放出特性を有する層と(2) 該不活性コーティング及び該修飾された放出機構からなる混合物とにより形成される混合物からなる本発明のペレットである。

【0025】

不活性核(a)は、有効成分に関して薬学的に不活性な物質であり、即ちそれは、それが分解するような方法で用いられる条件において有効成分と反応せず、それは例えばショ糖、デンプン及びその混合物のような糖で構成されてもよい。特定の態様において、該不活性核は、ショ糖及びコーンスターチの混合物から構成され、平均サイズ0.3~1.4 mmであり、USP(米国薬局方)の要件[糖の球体に関するモノグラフ、USP(米国薬局方) NF 18]に従う。特定の態様において、該不活性核(a)は、ペレットの総重量に対して20重量%~70重量%の量で本発明のペレット中に存在する。

30

【0026】

有効層(b)は、(i) 酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、好ましくは構造式(I)を有する化合物、より好ましくはオメプラゾール、(ii) ヒドロキシプロピルセルロース(HPMC)又はヒドロキシプロピルセルロース(HPC)のような不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び(iii) 希釈剤(例えばタルク)のような1以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含有する。本明細書で用いる「不活性」の用語は、ポリマー又は賦形剤に適用され、用いられる条件において該化合物が反応しないという事実を指す。特定の態様において、該有効層(b)は、ペレットの総重量に対して10重量%~50重量%の量で本発明のペレット中に存在する。

40

【0027】

上述のように、該中間層(c)は、互いに別々に1以上の中間層を形成している1以上の不活性コーティング層及び1以上の修飾された放出特性を有する層(即ち、修飾された放出機構を含むもの)若しくはそれらを混合して1つの中間層を形成している層、又はその両方を組み合わせた混合系を含有する。特定の態様において、該中間層(c)は、総重量

50

に対して5重量%～30重量%の量で存在する。

【0028】

該不活性コーティング層は、(i)HPMC又はHPCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び(ii)希釈剤(例えば、タルク)及び顔料(例えば、二酸化チタン)のような以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤を含有する。

【0029】

該修飾された放出特性を有する層は、HPMCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマーとともに、エチルセルロース(EC)若しくはメタクリル酸アンモニウムの共重合体[Eudragit(登録商標)RS及びRL30D]のような不活性な非塩基性非水溶性ポリマー又は有効成分の放出を修飾するのに適した何れか他の賦形剤を含有する修飾された放出機構を含む。この/これらの層は、有効成分の遅延特性及び修飾された放出特性を提供する。この/これらの層に存在する不溶性ポリマー：可溶性ポリマー比は非常に広範囲で変化させることができる。可溶性ポリマーに対して不溶性ポリマーの量を変化させると、より大きい、又はより小さい遅延効果が得られる[一般に可溶性ポリマー量に対して不溶性ポリマー量を増加させると、有効成分のより遅い放出が見られる]。特定の態様において、該修飾された放出機構は、典型的にはペレット重量に対して10重量%の量で、本発明のペレット中に存在する。

【0030】

該中間層(c)を覆って位置する外部層(d)は、腸溶性コーティングを構成し、(i)メタクリレート共重合体(例えば、メタクリル酸及びメタクリル酸エステルで形成される共重合体)のような胃に耐性であるポリマー、(ii)例えば、クエン酸トリエチルのような可塑剤又は類似の可塑剤、及び(iii)例えば、タルクのような1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤から構成される。特定の態様において、腸溶性コーティングを構成する該外部層(d)は、ペレットの総重量に対して10重量%～15重量%の量で、本発明のペレット中に存在する。

【0031】

本発明のペレットは、従来の技法で得ることができる。薬学的用途のペレットを得る種々の方法の説明は、薬学的ペレット化技術の書物(Pharmaceutical Pelletization Technology)(マーセルデッカー社(Marcel Dekker, Inc.)、Isaac Ghebre-Sellassie編集、1989年)に見られる。特定の態様において、本発明のペレットは、種々の層の組成物の水溶液または懸濁液を用いる従来の液体層コーティング(fluid bed coating)技法によってそのような層を塗布することで得られる。簡潔に言うと、液体層装置中において、酸に不安定なベンズイミダゾール化合物、HPMC又はHPCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及びタルクのような1以上の不活性な薬学的に許容可能な賦形剤を含む第一の層で不活性核を覆う。続いて、(i)HPMC又はHPCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマー、及び例えばタルク及び顔料(例えば、二酸化チタン)のような1以上の薬学的に許容可能な賦形剤から形成される不活性な非塩基性コーティング；及び(ii)HPMCのような不活性な非塩基性水溶性ポリマー及びEC若しくはメタクリル酸アンモニウムの共重合体のような不活性な非塩基性非水溶性ポリマー又は有効成分の放出特性を修飾するのに適した何れか他の賦形剤を含有する修飾された放出機構を含む1以上の中間層で該有効層を覆う。この中間層は、互いに離れている様々な数の不活性コーティング層及び様々な数の修飾された放出特性を有する層から形成され、又別にそれは、不活性コーティング及び修飾された放出特性を有する層の混合物からなる1つの層、又は他にそれは両方のタイプの混合物によって形成することができる。最後に、胃液に耐性であるポリマー又は共重合体(メタクリル酸及びメタクリル酸エステルで構成されるような)、クエン酸トリエチルのような可塑剤、及びタルクのような1以上の薬学的に許容可能な不活性賦形剤から構成される腸溶性コーティング層を塗布する。

【0032】

本発明のペレットは、経口投与に適した固形製剤(例えば、固いゼラチンカプセルの形態にあるか、又は錠剤として処方されてもよい)のような適切な製剤で投与可能である。本

10

20

30

40

50

製剤は、異なる修飾された放出特性を有するペレット、即ち、異なる重量比（不溶性ポリマー：可溶性ポリマー）の修飾された放出機構を有するペレットを含有し、例えば（i）速い放出特性を有するペレット及び（ii）遅い放出特性を有するペレットの混合物を、（i）：（ii）の重量比10：90～90：10で含有してもよい。遅い放出特性を有するペレットは、速い放出特性を有するペレットの場合よりも修飾された放出機構において、より大きい不溶性ポリマー：可溶性ポリマー比を有する。本記述で用いる「遅い放出特性を有するペレット」の用語は、pH6.8の水性媒質中にて、30分後に[即ち「薬剤放出(Drug Release)」、特に徐放(Delayed-Release)（腸溶性物質(Enteric coated Article s)）に関するUSP（米国薬局方）のモノグラフ724に従って、酸性媒質（HCl）中での2時間を含める場合は、150分]、有効成分の最大50%を放出するペレットを指す。そのような条件において、放出される有効成分の量が50%を超えるのであれば、該ペレットは本明細書において、「速い放出特性を有するペレット」とみなされる。例8は、本発明に従った遅い放出特性及び速い放出特性を有するペレットの幾つかの説明資料を示す。

10

【0033】

従って、本発明は、修飾された放出特性を有し、有効成分として酸に不安定なベンズイミダゾール化合物を含み、経口投与に適し、同じ又は異なる放出特性を有する本発明の多数のペレットを、治療学的に有効な量で含有する固形製剤を提供する。

的確な投与形態に応じて、従来の方法により本発明の製剤を得ることができる。製剤を得る種々の方法の説明は、製剤に関する専門書（Tratado de Farmacia Galenica(Treatise on Pharmaceutical Formulation)（C.Fauli i Trillo, Luzan S,S.A. de Ediciones、1993））に記述されている。

20

【0034】

有効成分は、現存の商用製剤に用いられるものと同じ用量で、同じプロトコルに従って投与することができる。一般に、該有効成分の用量は、およそ1mg/kg/日～100mg/kg/日であり、患者の個々の必要性及び専門医の診断基準に応じて調節される。本発明の製剤は、酸性媒質中における溶解に耐性があり、胃液を通過する際に安定であり、小腸近傍の状態に相当する塩基性及び中性の水性媒質中における有効成分の放出の制御が可能である。

また本発明は、異常な胃酸分泌に関連する疾患の予防及び治療方法を提供し、それは冒された患者に対する本発明の製剤の治療学的に有効な量の投与を含む。

30

【0035】

以下の実施例は、本発明を説明する。「薬剤放出」、特に徐放性（腸溶性物質）に関するUSP（米国薬局方）のモノグラフ724に記載されるプロトコルに従って、有効成分の放出試験を実施した。

【0036】

【実施例】

<例1>

精製水（脱イオン水）642.86g中にて、有効成分[オメプラゾール又はランソプラゾール]80.40g、HPMC64.33g及びタルク20.12gを分散させて、有効成分の懸濁液を調製する。

40

【0037】

1.0～1.2mmの不活性な球形均一のショ糖核563.03gを液体層装置に導入し、それを覆う形で、先に調製した懸濁液を微粒子化する。微粒子化した後、第二の層を塗布する前に、得られた球体（有効層で覆われる不活性核）を乾燥させる。

【0038】

精製水402.86g中にて、HPMC60.54g、タルク8.04g及び二酸化チタン8.03gを分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

50

精製水 631.43 g 中に、HPMC 36.20 g 及びエチルセルロース (EC) の分散水溶液 44.25 g (HPMC : EC 比 = 45 : 55) を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

【0039】

精製水 285.71 g 中に、USP (米国薬局方) / Ph. Eur (欧州薬局方) 基準のメタクリル酸共重合体 (C 型分散水溶液) 88.50 g、クエン酸トリエチル 13.28 g 及びタルク 13.28 g を分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化し、この腸溶性コーティング層を塗布した後、得られた球体 (ペレット) を乾燥させる。得られたペレットは徐放性を有する。

10

【0040】

< 例 2 >

修飾された放出特性を有する中間層の成分を含有する懸濁液が、HPMC 24.14 g 及び EC 分散水溶液 56.31 g (HPMC : EC = 30 : 70) を含有すること以外は、例 1 に記載の方法を繰り返した。得られたペレットは、非常に遅い徐放性を有する。

【0041】

< 例 3 >

精製水 (脱イオン水) 629.10 g 中に、有効成分 [オメプラゾール又はランソプラゾール] 81.79 g、HPMC 62.91 g 及びタルク 19.66 g を分散させて、有効成分の懸濁液を調製した。

20

1.0 ~ 1.2 mm の不活性な球形均一のショ糖核 547.34 g を液体層装置に導入し、それを覆う形で、先に調製した懸濁液を微粒子化する。微粒子化した後、第二の層を塗布する前に、得られた球体 (有効層で覆われる不活性核) を乾燥させる。

【0042】

精製水 393.20 g 中に、HPMC 58.98 g、タルク 7.86 g 及び二酸化チタン 7.86 g を分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

精製水 786.40 g 中に、HPMC 39.32 g 及びエチルセルロース (EC) の分散水溶液 39.32 g (HPMC : EC 比 = 50 : 50) を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

30

【0043】

精製水 332.20 g 中に、USP (米国薬局方) / Ph. Eur (欧州薬局方) 基準のメタクリル酸の共重合体 (C 型分散水溶液) [Eudragit (登録商標) L30D] 103.81 g、クエン酸トリエチル [Eudraflex (登録商標)] 15.57 g 及びタルク 15.59 g を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化し、この腸溶性コーティング層を塗布した後、得られた球体 (ペレット) を乾燥させる。

【0044】

< 例 4 >

修飾された放出特性を有する中間層の成分を含有する懸濁液が、HPMC 31.46 g 及び EC 分散水溶液 47.18 g (HPMC : EC 比 = 40 : 60) を含有すること以外は、例 3 に記載される方法を繰り返した。得られたペレットは、徐放性を有する。

40

【0045】

< 例 5 >

修飾された放出特性を有する中間層の成分を含有する懸濁液が、HPMC 23.59 g 及び EC 分散水溶液 55.05 g (HPMC : EC 比 = 30 : 70) を含有すること以外は、例 3 に記載される方法を繰り返した。得られたペレットは、非常に遅い徐放性を有する。

50

【 0 0 4 6 】

< 例 6 >

精製水（脱イオン水）3, 214.3 g 中に、有効成分[オメブラゾール又はランソプラゾール]402 g、HPMC 321.65 g 及びタルク100.6 g を分散させて、有効成分の懸濁液を調製する。

1.0 ~ 1.2 mm の不活性な球形均一のショ糖核 2, 815.15 g を液体層装置に導入し、それを覆う形で、先に調製した懸濁液を微粒子化する。微粒子化した後、第二の層を塗布する前に、得られた球体（有効層で覆われる不活性核）を乾燥させる。

【 0 0 4 7 】

精製水 2, 014.3 g 中に、HPMC 302.7 g、タルク 40.2 g 及び二酸化チタン 40.15 g を分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

10

精製水 3, 157.15 g 中に、HPMC 162.91 g 及びエチルセルロース（EC）の分散水溶液 957.36 g（HPMC：EC 比 = 15：85）を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

【 0 0 4 8 】

精製水 1, 428.55 g 中に、USP（米国薬局方）/ Ph. Eur（欧州薬局方）基準のメタクリル酸の共重合体（C 型分散水溶液）[Eudragit（登録商標）L30D] 1, 475 g、クエン酸トリエチル[Eudraflex（登録商標）] 66.4 g 及びタルク 66.4 g を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化し、この腸溶性コーティング層を塗布した後、得られた球体（ペレット）を乾燥させる。得られたペレットは核及び 4 層（有効層、不活性コーティング層、修飾された放出特性を有する層及び腸溶性層）を有し、非常に遅い徐放性を有する。

20

【 0 0 4 9 】

< 例 7 >

精製水（脱イオン水）3, 214.3 g 中に、有効成分[オメブラゾール又はランソプラゾール]402 g、HPMC 321.65 g 及びタルク100.6 g を分散させて、有効成分の懸濁液を調製する。

30

1.0 ~ 1.2 mm の不活性な球形均一のショ糖核 2, 815.15 g を液体層装置に導入し、それを覆う形で、先に調製した懸濁液を微粒子化する。微粒子化した後、第二の層を塗布する前に、得られた球体（有効層で覆われる不活性核）を乾燥させる。

【 0 0 5 0 】

精製水 5, 171.45 g 中に、HPMC 465.61 g、タルク 40.2 g 及び二酸化チタン 40.15 g 及び EC 分散水溶液 957.36 g [HPMC：EC = 33：67] を分散させ、先に調製した球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化した後、次の層を塗布する前に、このようにして得られた球体を乾燥させる。

精製水 1, 428.55 g 中に、USP（米国薬局方）/ Ph. Eur（欧州薬局方）基準のメタクリル酸の共重合体（C 型分散水溶液）[Eudragit（登録商標）L30D] 1, 475 g、クエン酸トリエチル[Eudraflex（登録商標）] 66.4 g 及びタルク 66.4 g を分散させ、先に得られた球体を覆う形で、得られた懸濁水溶液を微粒子化する。微粒子化し、この腸溶性コーティング層を塗布した後、得られた球体（ペレット）を乾燥させる。得られたペレットは、核及び 3 層（有効層、中間層（不活性コーティング及び修飾された放出機構から形成される）及び腸溶性層）を有し、非常に遅い徐放性を有する。

40

【 0 0 5 1 】

< 例 8 > 有効剤の放出特性：

前述の例に記載される方法論に従って、HPMC：EC 比を変更させる目的で HPMC 及び EC の相対量のみを変化させ、異なる修飾された放出機構を有する異なるバッチのオメブラゾールのペレットを調製した。

50

【 0 0 5 2 】

有効成分の放出特性分析で用いられるプロトコルは、「薬剤放出」、特に「徐放性」（腸溶性物質）に関するUSP（米国薬局方）のモノグラフ724に記載されている。種々のペレットをHCL媒質中で先に2時間保った後に、水性媒質中にて、様々な時間で放出されるオメプラゾールのパーセントを測定した（pH6.8）。

その結果を表1に示す。

【 0 0 5 3 】

【表1】

表1
異なる放出特性を有するペレット剤の
オメプラゾールの放出のパーセント

時間(分)	速い放出特性を 有するペレット剤 [HPMC:EC] =45:55	遅い放出特性を 有するペレット剤 [HPMC:EC] =30:70
0	0	0
120	0.4	0.8
125	2.6	2
130	34.6	2.8
135	70.8	5.3
140	90.5	11.1
150	92.2	25.9
165	98.3	47.2
185	100	58.2
210	100	73
240	100	80.8

【 0 0 5 4 】

この試験により、修飾された放出機構中に存在するHPMC量に対してEC量をどの程度増加させれば、有効成分のより遅い放出特性を有するペレットが得られるか明らかとなった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04

(72)発明者 ペドロ・ジュアン・サラナス・イバッラ
 スペイン国、08014 パルセロナ、エスク・ビー、ナンバー 10 1エイ、トラベッセーラ
 ・デ・エ・コルツ 262-266

(72)発明者 ピンセント・マンネッリ
 アメリカ合衆国、ウエスト・バージニア州 26508、モーガンタウン、ステーブルチェイス
 1143

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開平05-255088(JP,A)
 特開平05-194225(JP,A)
 特開平10-036290(JP,A)
 国際公開第98/015264(WO,A1)
 特表2001-502671(JP,A)
 国際公開第97/004753(WO,A1)
 特表2002-504069(JP,A)
 国際公開第99/001122(WO,A1)
 特表2000-513751(JP,A)
 国際公開第99/001112(WO,A1)
 特表2002-508781(JP,A)
 特開昭63-192725(JP,A)
 国際公開第99/017752(WO,A1)
 特表2000-510488(JP,A)
 国際公開第96/033700(WO,A1)
 特表平11-511115(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72
 A61K 47/00-47/48
 A61K 31/4439
 A61P 1/04