

(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2012-518655

(P2012-518655A)

(43) 公表日 平成24年8月16日 (2012.8.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/30 (2006.01)	A 6 1 K 47/30	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-551296 (P2011-551296)
 (86) (22) 出願日 平成22年2月23日 (2010.2.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年10月17日 (2011.10.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/025067
 (87) 国際公開番号 W02010/096814
 (87) 国際公開日 平成22年8月26日 (2010.8.26)
 (31) 優先権主張番号 61/154,506
 (32) 優先日 平成21年2月23日 (2009.2.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506295780
 アプタリス ファーマテック インコーポ
 レイテッド
 アメリカ合衆国 オハイオ州 45377
 ヴァンダリア センター ドライヴ 8
 45
 (71) 出願人 511204441
 シュトルベルク, クリスチャン
 STOLLBERG, Christian
 イタリア共和国 ミラノ カルガーテ イ
 -20061, ヴィアデラカペレッタ 2
 (74) 代理人 110001302
 特許業務法人北青山インターナショナル

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロトンポンプ阻害剤を含む制御放出組成物

(57) 【要約】

本発明は、医薬組成物と、1種以上のプロトンポンプ阻害剤を含む制御放出粒子の1つ以上の集団を含むかかる組成物の調製方法とに関する。本発明はまた、口腔内崩壊錠、錠剤、カプセル剤を含む医薬剤形と、それらの調製方法とにも関する。

【選択図】 図1

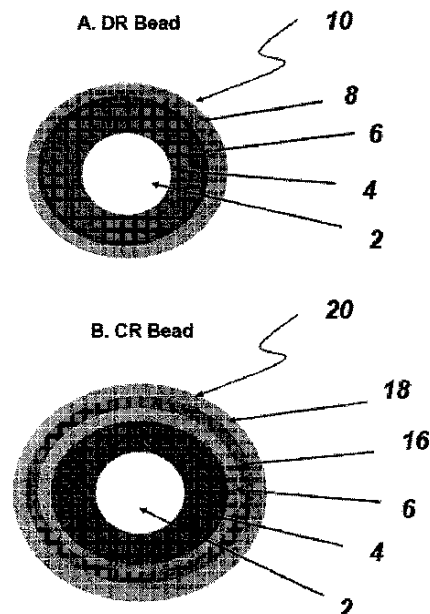


FIGURE 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

制御放出粒子の第 1 集団を含む医薬組成物であって、第 1 集団の制御放出粒子が、

a) プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、水和物、多形体、エステルおよび／もしくは溶媒和物、ならびにアルカリ剤を含むコア；

b) 腸溶性ポリマーを含む、前記コアを覆って配置された第 1 コーティング；ならびに

c) 腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含む、コアを覆って配置された第 2 コーティング

を含み、前記第 1 コーティングが、水不溶性ポリマーを実質的に含まない、医薬組成物。

【請求項 2】

前記第 1 コーティングが前記コアを覆って配置され、前記第 2 コーティングが前記第 1 コーティングを覆って配置される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記第 2 コーティングが前記コアを覆って配置され、前記第 1 コーティングが前記第 2 コーティングを覆って配置される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記プロトンポンプ阻害剤が、パントブラゾール、オメブラゾール、エソメブラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パリブラゾール、レミノブラゾール、テナトブラゾール、ネパブラゾール、イラブラゾール、ならびにそれらの医薬的に許容し得る塩、水和物、多形体、エステルおよび／または溶媒和物から成る群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記プロトンポンプ阻害剤が、パントブラゾールナトリウムまたはその医薬的に許容し得る水和物を含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記コアを覆って配置された少なくとも 1 つのシーラント層を更に含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記シーラント層が親水性ポリマーを含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記親水性ポリマーが、場合によってヒドロキシプロピルセルロースと組み合わせた、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（ビニルアセテート - ビニルピロリドン）および低粘度エチルセルロースから成る群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記第 1 および第 2 コーティングを覆って配置された圧縮性コーティングを更に含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記圧縮性コーティングが親水性ポリマーを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

親水性ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ（ビニルアセテート - ビニルピロリドン）、ポリビニルアセテート、低粘度エチルセルロースまたはそれらの混合物を含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

a) 前記コアを覆って、ならびに前記第 1 および第 2 コーティングの下に配置された少なくとも 1 つのシーラント層；ならびに

b) 前記第 1 および第 2 コーティングを覆って配置された少なくとも 1 つの圧縮性コーティング

を更に含む、請求項 1 に記載の医薬組成物であって、前記シーラント層および前記圧縮性コーティングが、同一または異なってもよい親水性ポリマーを各々含む、医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

前記少なくとも 1 つのシーラント層および前記少なくとも 1 つの圧縮性コーティングが、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(ビニルアセテート-ビニルピロリドン)、ポリビニルアセテート、エチルセルロースまたはそれらの混合物を独立して含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記圧縮性コーティングが、約 2 重量% から約 10 重量% の前記制御放出粒子を含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記第 1 および第 2 コーティング中における前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、pH 感受性メタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー、シェラックおよびそれらの混合物から成る群から各々独立して選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 16】

前記第 1 および第 2 コーティング中における前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを各々含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記水不溶性ポリマーが、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ポリビニルアセテート、中性メタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマーおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 18】

前記水不溶性ポリマーがエチルセルロースを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記第 1 および第 2 コーティングの内の少なくとも 1 つが、可塑剤を更に含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記第 1 および第 2 コーティングが、可塑剤を各々更に含み、前記第 1 および第 2 コーティング中における前記可塑剤が、同一または異なってよい、請求項 19 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 21】

前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、トリアセチン、トリブチルシトレート、トリエチルシトレート、アセチルトリ-n-ブチルシトレート、ジエチルフタレート、ヒマシ油、ジブチルセバケート、モノアセチル化グリセリド、アセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリドおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記アルカリ剤が、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、酢酸ナトリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、リン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、複合メタケイ酸マグネシウムアルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、ケイ酸カルシウム、リン酸二水素一カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、酢酸カリウムおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 23】

前記アルカリ剤に対する前記プロトンポンプ阻害剤の比が、約 7 : 1 から約 1 : 3 の範囲に及ぶ、請求項 22 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 24】

前記コアが、前記アルカリ剤を含む緩衝剤層を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記第 2 コーティング中における前記腸溶性ポリマーに対する前記水不溶性ポリマーの比が、約 10 : 1 から約 1 : 4 の範囲に及ぶ、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記第 1 および第 2 コーティングの総合重量が、前記制御放出粒子の約 20 % から約 70 % の範囲に及ぶ、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記コアが、顆粒剤、顆粒化剤、薬物結晶、ペレット剤、小型錠剤、あるいは前記プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、多形体、エステルおよび/もしくは溶媒和物を含む薬物層がコーティングされた不活性ビーズを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 28】

前記不活性ビーズが、糖、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール - 微結晶性セルロース、ラクトース - 微結晶性セルロースまたは二酸化ケイ素を含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記薬物層が、ポリマー結合剤を更に含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

20

前記ポリマー結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、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、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、デンプン、多糖およびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記ポリマー結合剤に対する前記プロトンポンプ阻害剤の比が、約 85 : 15 から約 100 : 0 の範囲に及ぶ、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記薬物層が前記アルカリ剤を更に含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

30

37 の二段階溶出媒質 (700 mL の 0.1 N HCl を最初に 2 時間、その後 200 mL の pH 調整剤を添加することによって得られる pH 6.8 の 900 mL 緩衝液中において試験を行う) 中において米国薬局方装置 2 (50 rpm におけるパドル) を用いて溶出試験を行う場合、制御放出ビーズの前記第 1 集団が、以下のパターンに実質的に対応する薬物放出プロファイルを示す:

1 時間後、総プロトンポンプ阻害剤のせいぜい約 30 % が放出され;

4 時間後、総プロトンポンプ阻害剤の約 30 ~ 70 % が放出され; および

12 時間後、総プロトンポンプ阻害剤の約 60 % 以上が放出される、

請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

40

制御放出ビーズの前記第 1 集団が、約 1 時間から約 6 時間の遅れ時間を提供した後、約 2 時間から約 6 時間の期間にわたって前記プロトンポンプ阻害剤を放出する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

第 2 集団の制御放出粒子が、

a) プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、多形体、溶媒和物および/もしくはエステル、ならびにアルカリ性緩衝剤を含む第 2 コア; および

b) 前記コアを覆って配置された少なくとも 1 つの制御放出コーティングであって、前記少なくとも 1 つの制御放出コーティングが腸溶性ポリマーを含む、少なくとも 1 つの制御放出コーティング

50

を含む、制御放出粒子の第2集団を更に含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記プロトンポンプ阻害剤が、パントプラゾール、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パリプラゾール、レミノプラゾールおよび/またはそれらの医薬的に許容し得る塩、エステルもしくは溶媒和物から成る群から選択される、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記第2集団の前記制御放出粒子の前記腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、pH感受性メタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー、シェラックおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項35に記載の医薬組成物。

10

【請求項38】

前記第2集団の前記制御放出粒子が、前記腸溶コーティングの下にあるシーラント層および/または前記腸溶コーティングを覆って配置された圧縮性コーティングを更に含む、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記シーラント層および前記圧縮性コーティングが、親水性ポリマーを独立して含む、請求項38に記載の医薬組成物。

【請求項40】

20

前記第2集団の前記制御放出粒子が、可塑剤を更に含む、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項41】

前記制御放出コーティングの前記重量が、前記第2集団の前記制御放出粒子の約10%から約60%の範囲に及ぶ、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項42】

前記第2集団の前記制御放出粒子の前記コアが、
顆粒化剤、微粒剤、薬物結晶、ペレット剤、小型錠剤、あるいは前記プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、エステルおよび/もしくは溶媒和物を含む薬物層がコーティングされた不活性ビーズ、ならびに

30

アルカリ性緩衝剤

を含む、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記第2集団の前記制御放出粒子が、37のpH6.8の900mL緩衝液中においてUSP装置1(100rpmにおけるバスケット)または装置2(50rpmにおけるパドル)において溶出について試験した場合、約60分以内に前記プロトンポンプ阻害剤の少なくとも約75%を放出する、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項44】

患者への投与後、前記第2集団の前記制御放出粒子が、患者の腸管内に入る際に前記プロトンポンプ阻害剤の実質的に完全な放出を提供する、請求項35に記載の医薬組成物。

40

【請求項45】

制御放出粒子の前記第1および第2集団が、約1から約6時間の隔たりがある、前記プロトンポンプ阻害剤の血漿中濃度における2つのピークを提供する二相性パルス放出プロフィールを示す、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項46】

第2集団の制御放出粒子が、第1集団の制御放出粒子と比較して実質的に異なる速度で前記プロトンポンプ阻害剤を放出する、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項47】

制御放出粒子の前記第1集団が、約1から約6時間の遅れ時間を示した後、約2時間から約6時間の期間にわたってその中に含有される前記プロトンポンプ阻害剤を放出し；制

50

御放出粒子の前記第 2 集団が、腸管内に入る際に、または、37 の pH 6.8 の 900 mL 緩衝液中において USP 装置 1 (100 rpm におけるバスケット) もしくは装置 2 (50 rpm におけるパドル) において溶出について試験した場合、約 60 分以内に、その中に含有される前記プロトンポンプ阻害剤の実質的に完全な放出を提供する、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

制御放出粒子の前記第 1 集団に対する制御放出粒子の前記第 2 集団の比が、約 25 : 75 から約 75 : 25 の範囲に及ぶ、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

a) 請求項 1 に記載の医薬組成物；ならびに
b) 崩壊剤と組み合わせた糖および / または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤を含む医薬剤形。

10

【請求項 50】

a) 請求項 35 に記載の医薬組成物；ならびに
b) 崩壊剤と組み合わせた糖および / または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤を含む医薬剤形。

【請求項 51】

前記崩壊剤が、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項 49 または 50 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 52】

前記糖および / または糖アルコールが、スクラロース、ラクトース、スクロース、マルトース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトールおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項 49 または 50 に記載の医薬組成物。

【請求項 53】

前記糖および / または糖アルコールに対する前記崩壊剤の比が、約 10 : 90 から約 1 : 99 の範囲に及ぶ、請求項 49 または 50 に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記崩壊剤、ならびに前記糖アルコールおよび / または前記糖が、約 30 μ m 以下の平均粒径を有する微粒子の形態で各々存在する、請求項 49 または 50 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 55】

前記速崩壊型顆粒剤に対する前記粒子の比が、約 1 : 6 から約 1 : 1 の範囲に及ぶ、請求項 49 または 50 に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

前記剤形が口腔内崩壊錠である、請求項 49 または 50 に記載の医薬剤形。

【請求項 57】

前記口腔内崩壊錠が、口腔内の唾液または模擬唾液との接触後約 60 秒以内に実質的に崩壊する、請求項 56 に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 58】

前記口腔内崩壊錠が、< USP 701 > 崩壊試験によって試験した際に約 60 秒以内に実質的に崩壊する、請求項 56 に記載の口腔内崩壊錠。

40

【請求項 59】

前記口腔内崩壊錠が、< USP 701 > 崩壊試験によって試験した際に約 30 秒以内に実質的に崩壊する、請求項 56 に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 60】

前記口腔内崩壊錠が、約 1 % 未満の摩損度を有する、請求項 56 に記載の口腔内崩壊錠。

【請求項 61】

前記口腔内崩壊錠が、約 20 N から約 80 N の平均硬度値を有する、請求項 56 に記載

50

の口腔内崩壊錠。

【請求項 6 2】

a) 前記プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物および／もしくはエステル、ポリマー結合剤、ならびにアルカリ性緩衝剤を含むコアを調製すること；

b) 腸溶性ポリマーを含む第 1 コーティングを塗布すること；および

c) 水不溶性ポリマーと組み合わせた腸溶性ポリマーを含む第 2 コーティングを塗布すること

を含む、請求項 1 に記載の制御放出粒子の調製方法。

【請求項 6 3】

a) 前記プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、多形体、溶媒和物および／もしくはエステル、ポリマー結合剤、ならびにアルカリ性緩衝剤を含む第 2 コアを調製すること；および

b) 前記第 2 コアに腸溶性ポリマーコーティングを塗布すること

を更に含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記第 2 コーティングを塗布する前記工程 (c) が、前記第 1 コーティングを塗布する前記工程 (b) に先行する、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

a) 前記制御放出粒子と、崩壊剤と組み合わせた糖および／または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤とを混合し、それによって圧縮性混合物を形成すること；および

b) 前記圧縮性混合物を口腔内崩壊錠に圧縮すること

を含む、請求項 1 または 3 5 に記載の制御放出粒子を含む口腔内崩壊錠の調製方法。

【請求項 6 6】

a) 制御放出粒子の前記第 1 および第 2 集団と、崩壊剤と組み合わせた糖および／または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤とを混合し、それによって圧縮性混合物を形成すること；および

b) 前記圧縮性混合物を口腔内崩壊錠に圧縮すること

を含む、請求項 3 5 に記載の制御放出粒子を含む口腔内崩壊錠の調製方法。

【請求項 6 7】

請求項 1 または 3 5 に記載の制御放出粒子を含むカプセル剤の調製方法であって、前記制御放出粒子をカプセル剤に充填することを含む、方法。

【請求項 6 8】

制御放出粒子の前記第 1 および第 2 集団をカプセル剤に充填することを含む、請求項 3 5 に記載の制御放出粒子を含むカプセル剤の調製方法。

【請求項 6 9】

疾患または状態の治療方法であって、それを必要とする患者に、請求項 1 または 3 5 に記載の治療上有効量の組成物を投与することを含む方法。

【請求項 7 0】

疾患または状態の治療方法であって、それを必要とする患者に、請求項 5 6 に記載の治療上有効量の医薬剤形を投与することを含む方法。

【請求項 7 1】

疾患または状態の治療方法であって、それを必要とする患者に、請求項 6 7 に記載の治療上有効量の口腔内崩壊錠を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2009年2月23日に提出した米国仮出願第61/154,506号に対する優先権を主張するものであり、該仮出願は、全ての目的のために参照によりその全体

10

20

30

40

50

が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

プロトンポンプ阻害剤（PPI）は、非常に有効な胃液分泌阻害剤である。前記プロトンポンプ阻害剤は、抗コリン作用特性またはヒスタミンH₂受容体拮抗剤特性を示さない一群の酸不安定生理活性抗分泌性化合物である。PPIの例としては、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、バリプラゾール、レミノプラゾール（leminprazole）、テナトプラゾール、ネバプラゾールおよびイラプラゾールが挙げられる。近年のPPIによる世界的な臨床経験は、胃および十二指腸潰瘍、胃食道逆流性疾患（GERD）ならびに更にびらん性食道炎を含む酸逆流関連疾患の治療におけるそれらの有効性を確立した。更に、PPIは、忍容性が良好であり、報告される重篤な副作用（例えば、下痢、腹痛および悪心）は、ほとんどまれにしか出現しない。

10

【0003】

PPIの1日1回の経口投与のための延長放出剤形は、かかる剤形がまる1日の間胃食道症状を有効に制御しないにもかかわらず利用可能である。PPIの短い血漿内半減期のため、剤形からのPPIの単一「パルス」または放出（更に、延長放出）は、通常は24時間にわたる軽減を提供しない。現在利用可能なPPIの剤形のこの欠点は、PPIの血漿中濃度が治療域より下に低下する場合に胃食道症状を「急増」させる。急増は、夜に出現する傾向があり、その結果、夜間酸急増（NAB）（疾患を管理するためにPPIを服用しているGERD罹患患者の中の共通の症状）が生じる。実際、NABは、GERD患者の70%において出現する。NABは、夜における患者の仰臥位のため、酸（すなわち、酸逆流）に対する食道の長期暴露を引き起こす可能性があり、最終的にはびらん性食道炎につながる可能性があるため、特に厄介な症状である。食道の酸逆流は、NABを罹患しているそれらの患者の33%において認められている。従って、プロトンポンプが真夜中に活性になる際にプロトンポンプを阻害するのに十分な、適切なPPIの血漿中濃度を達成する製剤を提供することが望ましい。

20

【0004】

漸減するPPI血漿中濃度を増やすために二相性放出（bimodal release）（または第2「パルス」）を提供する剤形によれば、GERD罹患患者の症状がより良好に治療される。しかし、技術的課題は、PPIのためのかかる二相性放出剤形の開発を妨げる。例えば、PPIは、酸に感受性があり、約1.5～2.5時間後に出現する平均血漿中濃度で迅速に吸収され、約1.5±1時間の血漿内半減期を有する。従って、1日1回経口投与されたPPI製剤は、理想的には：胃酸による分解からPPIを保護し；同時に、GERD症状の短期軽減のための相対的に迅速なPPIの放出を提供し；時間にわたってPPIの治療レベルを提供するためのPPIの放出を十分に遅延させ；NABを予防するのに十分なPPIの第2「パルス」を提供する。これらの多数の技術的要件を両立させることは、困難である。

30

【0005】

更に、たとえPPIのための十分に有効な二相性放出1日1回剤形が存在するとしても、それはなお、嚥下困難または嚥下障害のために従来の剤形を摂取するのが困難である患者の必要性を満たさないかもしれない。例えば、多くの高齢患者は、嚥下困難の頻度がより高く、酸逆流関連障害をも罹患する。従って、より好都合な経口投与様式をもたらす延長放出PPI剤形は、従来の剤形を嚥下することができないかまたは嚥下することを好まないそれらの患者のための喜ばしい代替物である。

40

【0006】

口腔内崩壊錠（ODT）は、嚥下困難の患者のための好ましい代替物を提供するが、ODTは、延長放出剤形として製剤化することが困難である。ODTは、水を必要とすることなく口腔内の唾液との接触の際に迅速に崩壊する。更に、患者の服薬遵守を増強するために、ODTは、治療される状態のために適切な許容し得る薬物動態学的特性（例えば、

50

1 ~ 6 時間の隔たりがあるパルスの C_{max} を有する二相性放出プロファイル) をも提供すると共に、許容し得る官能特性：すなわち、より小さい粒径で達成されるなめらかな「口あたり」および許容し得る味覚性を示さなければならない。PPI のための許容し得る官能特性および制御放出特性を同時に達成することは、幾つかの理由のために挑戦的である。第 1 に、PPI が極めて酸に感受性があるので、PPI 製剤は、通常は強アルカリ剤によって安定し、従って、腸溶性ポリマーによるより厚いポリマーコーティングが、胃内における PPI の分解を防止するために通常は使用される。しかし、より厚いコーティングは、「砂のような」口あたりを生じさせる可能性がある相対的に大きい粒径を提供し、従って、官能特性に支障を来す。第 2 に、夜間の症状（例えば、NAB）の治療は、PPI の第 2 「パルス」の放出の前に延長された遅れ時間を必要とし、このことは、官能特性に再度支障を来す可能性があるより厚いおよび / または更なるコーティングを必要とする。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0007】

一実施形態において、本発明は、制御放出粒子の第 1 集団を含む医薬組成物であって、第 1 集団の制御放出粒子が、プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物および / もしくはエステル、ならびにアルカリ剤を含むコア；腸溶性ポリマーを含む、前記コアを覆って配置された第 1 コーティング、ならびに腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含む、コアを覆って配置された第 2 コーティングを含み、第 1 コーティングが、水不溶性ポリマーを実質的に含まない、医薬組成物に関する。

【0008】

別の一実施形態において、本発明は、本明細書に記載される制御放出粒子の第 1 集団を含み、かつ制御放出粒子の第 2 集団を更に含む医薬組成物であって、第 2 集団の制御放出粒子が、プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物および / もしくはエステルを含むコア；および腸溶性ポリマーを含む、前記コアを覆って配置された少なくとも 1 つの制御放出コーティングを含む、医薬組成物に関する。

【0009】

一実施形態において、本発明は、(i) 第 1 集団の制御放出粒子が、プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物および / もしくはエステルを含むコア；腸溶性ポリマーを含む、コアを覆って配置された第 1 コーティング；ならびに腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含む、コアを覆って配置された第 2 コーティングを含み、第 1 コーティングが、水不溶性ポリマーを実質的に含まない、制御放出粒子の第 1 集団；ならびに (ii) 崩壊剤と組み合わせた糖および / または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤 (rapidly dispersing granule) を含む医薬剤形に関する。

【0010】

別の一実施形態において、本発明は、(i) 本明細書に記載される通りの制御放出粒子の第 1 集団；(ii) プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物および / もしくはエステルを含むコアを含む制御放出粒子の第 2 集団；ならびに (iii) 崩壊剤と組み合わせた糖および / または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤を含む医薬剤形に関する。

【0011】

一実施形態において、本発明は、本明細書に記載される通りの制御放出粒子の第 1 集団の調製方法であって、前記プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、水和物、多形体、溶媒和物および / もしくはエステルを含むコアを調製すること；コアを覆って腸溶性ポリマーを含む遅延放出コーティングを配置すること；およびコアを覆って水不溶性ポリマーと組み合わせた腸溶性ポリマーを含む時限パルス放出コーティングを配置することを含む方法に関する。

【0012】

別の一実施形態において、本発明は、本明細書に記載される通りの制御放出粒子の第 1

集団と、崩壊剤と組み合わせた糖および／または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤とを混合し、それによって圧縮性混合物を形成すること；および圧縮性混合物を口腔内崩壊錠に圧縮することを含む、口腔内崩壊錠の調製方法に関する。

【0013】

その上別の一実施形態において、本発明は、(i)本明細書に記載される通りの制御放出粒子の第1集団と、本明細書に記載される通りの制御放出粒子の第2集団、ならびに崩壊剤と組み合わせた糖および／または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤とを混合し、それによって圧縮性混合物を形成すること；および(ii)圧縮性混合物を口腔内崩壊錠に圧縮することを含む、口腔内崩壊錠の調製方法に関する。

【図面の簡単な説明】

10

【0014】

【図1】図1Aは、不活性コア2と、プロトンポンプ阻害剤を含む薬物層4と、シーラント層6と、腸溶性ポリマー層8とを含む遅延放出ビーズ10の一実施形態の断面図を示す。図1Bは、不活性コア2と、プロトンポンプ阻害剤を含む薬物層4と、シーラント層6と、腸溶性ポリマーと組み合わせた水不溶性ポリマーを含む内側コーティング16と、腸溶性ポリマーを含む外側コーティング18とを含む制御放出ビーズ20の別の実施形態の断面図を示す。別の場合、図1Bにおいて、内側コーティング16は、腸溶性ポリマーを含んでよいが、外側コーティング層18は、腸溶性ポリマーと組み合わせた水不溶性ポリマーを含んでよい。

【図2】図2は、実施例1の時限パルス放出ビーズのインビトロでのパントブラゾール放出プロファイルを示す。

20

【図3】図3は、実施例2Aの制御放出ビーズのインビトロでのパントブラゾール放出プロファイルを示す。

【図4】図4は、実施例2Bの制御放出ビーズのインビトロでのパントブラゾール放出プロファイルを示す。

【図5】図5は、実施例3の制御放出ビーズのインビトロパントブラゾール放出プロファイルを示す。

【図6】図6は、実施例2および3の制御放出ビーズのインビトロでのパントブラゾール放出プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

30

【0015】

引用される全ての文献は、あたかも各個別の文献が参照により組み込まれることが具体的にかつ個別に示されるかのように同程度に全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いかなる文献の引用も、それが本発明に関する先行技術であるという承認として解釈されないものとする。

【0016】

本明細書において用いられる「薬物」、「活性」および「活性医薬成分」という用語は、医薬的に許容し得るおよび治療上有効な化合物、その医薬的に許容し得る塩、立体異性体、ならびに立体異性体、(水和物が含まれる)溶媒和物、多形体および／またはエステルの混合物を包含する。本発明の各種実施形態の記載における薬物(例えば、PPI)を参照する場合、参照は、その主薬、医薬的に許容し得る塩、立体異性体、ならびに立体異性体、(水和物が含まれる)溶媒和物、多形体および／またはエステルの混合物を包含する。

40

【0017】

「塩」という用語は、適切な無機または有機酸と薬物の「遊離塩基」形態との反応によって形成される生成物を指す。適切な酸としては、ヒトまたは動物用に承認された塩等の安定な塩を形成するために十分な酸性度を有するもの、例えば低い毒性を有する酸が挙げられる。ジサイクロミンの塩を形成するために使用され得る酸の非限定的な例としては、無機酸、例えば、HF、HCl、HBr、HI、H₂SO₄、H₃PO₄が挙げられ；有機酸の非限定的な例としては、有機硫酸、例えば、C₆₋₁₆アリールスルホン酸、C₆

50

~ 16 ヘテロアリーールスルホン酸または C₁ ~ 16 アルキルスルホン酸 - 例えば、フェニル、a - ナフチル、 - ナフチル、(S) - カンファー、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、s - ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチルおよびヘキシルスルホン酸が挙げられ；有機酸の非限定的な例としては、カルボン酸、例えば、C₁ ~ 16 アルキル、C₆ ~ 16 アリーールカルボン酸および C₄ ~ 16 ヘテロアリーールカルボン酸、例えば、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、グルタル酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、サリチル酸および 2 - フェノキシ安息香酸が挙げられ；有機酸の非限定的な例としては、アミノ酸、例えば、天然由来のアミノ酸、リシン、アルギニン、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシン、ロイシン等が挙げられる。他の適切な塩は、例えば、(全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる) S. M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1 - 19に見出され得る。ほとんどの実施形態において、「塩」は、特に哺乳動物細胞に対して、生物学的に適合性であるか、または医薬的に許容し得るか、または非毒性である塩を指す。本発明において有用な薬物の塩は、結晶質もしくは非晶質であってよい、または異なる結晶形の混合物ならびに / もしくは結晶形および非晶形の混合物であってよい。

10

20

30

40

50

【0018】

「口腔内崩壊錠」または「ODT」という用語は、咀嚼する必要性なしに投与後に患者の口腔内において迅速に崩壊する錠剤を指す。崩壊速度は、変化し得るが、投与直後に嚥下されることが意図される従来の固形剤形（例えば、錠剤またはカプセル剤）の崩壊速度よりも速いか、または本明細書に記載されるように試験される場合（例えば、USP < 701 > 試験法）に咀嚼型固形剤形の崩壊速度よりも速い。

【0019】

「約」という用語は、数量を指すために本明細書において用いられ、「厳密に」を包含する。例えば、「約 60 秒」は、60 秒を厳密に包含し、ならびに 60 秒の近くの値（例えば、50 秒、55 秒、59 秒、61 秒、65 秒、70 秒等）を包含する。

【0020】

「コア」という用語は、通常は、約 1000 μm から約 1500 μm、約 800 μm から約 1200 μm、約 100 μm から約 1000 μm、約 100 μm から約 800 μm、約 100 μm から約 600 μm、約 100 μm から約 500 μm、約 100 μm から約 1400 μm、約 200 μm から約 500 μm、約 200 μm から約 800 μm、約 300 μm から約 400 μm、約 300 μm から約 500 μm、約 300 μm から約 600 μm およびそれらの間の全ての部分範囲を含む約 100 μm から約 2 mm の範囲の大きさを有するビーズ、ペレット剤、微粒剤、顆粒化剤、小型錠剤、薬物結晶等を包含するが、これらに限定されるものではない。

【0021】

本明細書において用いられる場合、「制御放出」コーティングという用語は、相対的に速やかに薬物を放出する、かかるコーティングを欠く製剤（すなわち、「即時放出」組成物）と比較して、薬物の放出を遅延させ、放出を持続させ、放出を延長し、放出を防止する、かつ / または、それ以外の場合、放出を長期化するコーティングを包含する。「制御放出」という用語は、「持続放出」、「延長放出」、「遅延放出」および「時限パルス放出」を包含する。「遅れ時間」コーティングという用語は、遅れ時間コーティングが投与後の薬物の放出を遅延させる特定の型の「制御放出」コーティングを指す。「制御放出」という用語は、「調節放出」と交換可能に用いられる。「制御放出ビーズ」または「制御放出粒子」という用語は、本明細書に記載される通りの 1 つ以上の制御放出特性を示すビーズまたは粒子を広く指す。「制御放出ビーズ」または「制御放出粒子」という用語はまた、本明細書に記載される通りの 1 種以上の制御放出コーティングがコーティングされた薬物含有粒子をも指す。

【0022】

本明細書において用いられる「pHに感受性がある」という用語は、pH依存性溶解度を示すポリマーを指す。

【0023】

本明細書において用いられる「腸溶性ポリマー」という用語は、胃液に対して耐性があり（すなわち、胃内において見出される低pHレベルで相対的に不溶であり）、腸管内において見出されるより高いpHレベルで溶解する、pHに感受性があるポリマーを指す。

【0024】

「遅れ時間」という用語は、薬物の約10%未満、例えば、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満またはより実質的に約0%が粒子から放出される薬物含有粒子の投与直後の時間を指す。インビトロ溶出試験との関連において、遅れ時間は、薬物の約10%未満、例えば、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満またはより実質的に約0%が薬物含有粒子から放出される溶出条件への曝露の直後の時間を指す。

10

【0025】

本明細書において用いられる場合、「即時放出」(IR)という用語は、剤形の投与後約2時間以内または他の実施形態において約1時間以内における、薬物の約50%以上（とりわけ、口腔内崩壊錠中への組み込みのために味覚がマスクされる場合）、幾つかの実施形態において約75%超、他の実施形態において約90%超およびなお他の実施形態において約95%超の放出を指す。

20

【0026】

本明細書において用いられる場合、「即時放出コア」という用語は、任意のシーラント層が、即時放出コアを損耗および摩耗から保護するように機能するが、いかなる実質的な制御放出特性も提供しない、場合によってシーラント層を積層した薬物およびアルカリ剤を含む、本明細書において定義される通りのコアを指す。「即時放出コア」は、1種以上の賦形剤を有する薬物の薬物結晶（もしくは非晶粒子）アルカリ剤および顆粒剤もしくは顆粒化剤、薬物（および任意の結合剤）と任意の保護シーラントコーティングとアルカリ性緩衝剤層とを積層した不活性コア（例えば、糖球）、または薬物（および任意の結合剤）と任意の保護シーラントコーティングとを積層したアルカリ剤を含むことができる。即時放出コアは、本明細書に記載される通りの即時放出特性を有する。制御放出粒子（例えば、延長放出粒子；持続放出粒子；遅延放出粒子；時限パルス放出粒子等）は、1つ以上の制御放出コーティングを即時放出コアにコーティングすることによって調製され得る。

30

【0027】

本明細書において用いられる場合、「持続放出」(SR)という用語は、かなりの遅れ時間なしの薬物含有コア粒子からの薬物の徐放性を指す。「持続放出コーティング」または「SRコーティング」という用語は、持続放出特性を示すコーティングを指す。「持続放出(SR)ビーズ」または「持続放出粒子」という用語は、本明細書に記載される通りのSRコーティングがコーティングされた薬物含有コアを覆って配置された、本明細書に記載される通りのSRコーティングを含むビーズまたは粒子を広く指す。一実施形態において、持続放出コーティングは、水不溶性ポリマーおよび場合によって水溶性ポリマーを含む。SRコーティングは、可塑剤、またはそのコーティングの「持続放出」特性に干渉しない他の成分を場合によって含有することができる。

40

【0028】

本明細書において用いられる場合、「時限パルス放出」(TPR)という用語は、所定の遅れ時間後の薬物の調節放出の特性を指す。「時限パルス放出コーティング」または「TPRコーティング」という用語は、時限パルス放出特性を示すコーティングを指す。「遅れ時間コーティング」または「TPRコーティング」という用語は、本明細書において用いられる通りの水不溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーの組み合わせを含む制御放出コーティングを指す。TPRコーティング自体は、薬物の即時放出パルス、または所定の遅れ時間後の持続薬物放出プロファイルを提供する。「遅れ時間ビーズ」、「遅れ時間粒子

50

」、「TPRビーズ」または「TPR粒子」という用語は、薬物含有コアを覆って配置された、本明細書に記載される通りのTPRコーティングを含むビーズまたは粒子を広く指す。

【0029】

幾つかの実施形態において、粒子に、例えば少なくとも1種の水不溶性ポリマーと少なくとも1種の腸溶性ポリマーとの組み合わせ（例えば、エチルセルロースとヒプロメロースフタレートとの組み合わせ）をコーティングすることによって少なくとも約2から約10時間の遅れ時間が達成される。TPRコーティングは、可塑剤、またはそのコーティングの「時限パルス放出」特性に干渉しない他の成分を場合によって含有することができる。

10

【0030】

本明細書において用いられる場合、「遅延放出」(DR)という用語は、所定の遅れ時間後の薬物の即時放出の特性を指す。「遅延放出コーティング」または「DRコーティング」という用語は、遅延放出特性を示すコーティングを指す。「遅延放出粒子」という用語は、遅延放出特性を示す薬物含有粒子を指す。幾つかの実施形態において、粒子に腸溶性ポリマー（例えば、ヒプロメロースフタレート）をコーティングすることによって少なくとも約2から約10時間の遅れ時間が達成される。遅延放出コーティングは、可塑剤、またはそのコーティングの遅延放出特性に干渉しない他の成分を場合によって含有することができる。

20

【0031】

例えば基質を覆ったコーティングに対する「覆って配置された」という用語は、例えば基質に対するコーティングの相対的位置を指すが、コーティングが基質と直接接触することを必要とするものではない。例えば、基質を「覆って配置された」第1コーティングは、基質と直接接触することができるか、または1つ以上の介在材料もしくはコーティングが第1コーティングと基質との間に挿入され得る。換言すれば、例えば、薬物含有コアを覆って配置されたSRコーティングは、薬物含有コアを覆って直接沈積させたSRコーティングを指すことができるか、または薬物含有コア上に沈積させた保護シールコーティングの上に沈積させたSRコーティングを指すことができる。

【0032】

「シーラント層」という用語は、薬物含有コア粒子を覆って配置された保護膜を指す。

30

【0033】

「実質的に崩壊する」という用語は、少なくとも約50%の崩壊、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%または約100%の崩壊に達する崩壊のレベルを指す。「崩壊」という用語は、「崩壊」が、例えば錠剤を含む成分粒子の構造的凝集の解体または喪失を指すのに対して、「溶出」が、液体中における固体の可溶化(solubilization)（例えば、溶媒中または胃液中における薬物の可溶化）を指すという点で、「溶出」という用語から区別される。

【0034】

剤形中におけるIR粒子の味覚マスク層（存在する場合）に関して「味覚を実質的にマスクする」という用語は、患者の口腔内における薬物の放出または溶出を実質的に阻止し、それによって患者が薬物の味を感じることを阻止する味覚マスク層の特性を指す。薬物の味覚を「実質的にマスクする」味覚マスク層は、患者の口腔内において薬物の約10%未満を、他の実施形態において、薬物の約5%未満、約1%未満、約0.5%未満、約0.1%未満、約0.05%未満、約0.03%未満、約0.01%未満を通常は放出する。本発明の組成物の味覚マスク層の味覚マスク特性は、インビボで（例えば、本技術分野において公知の従来の官能試験法を用いて）またはインビトロで（例えば、本明細書に記載される通りの溶出試験を用いて）測定され得る。当業者は、薬物の味覚を「実質的にマスクする」味覚マスク層に関連する薬物放出の量が、本明細書において明示的に開示される範囲に限定されるものではなく、他の要素、例えば、薬物の知覚された苦味、および、例えば、組成物中における着香剤の存在に応じて変化し得ることを認識する。

40

50

【 0 0 3 5 】

「実質的に含まない」という用語は、示される成分が存在しないか、または微々たる量だけに存在することを意味する。一実施形態において、「実質的に含まない」は、約 10 % 未満を意味する。他の実施形態において、「実質的に含まない」は、約 5 % 未満、約 2 % 未満もしくは約 1 % 未満、または約 0 % を意味する。例えば、水不溶性ポリマーを実質的に含まないコーティングは、相当量のいかなる水不溶性ポリマーも含有しない。「水不溶性ポリマーを実質的に含まない」という用語は、ポリマーでない水溶性または水不溶性成分であるポリマーを除外しない。

【 0 0 3 6 】

「水不溶性ポリマー」という用語は、pH とは独立して、または幅広い pH 範囲（例えば、pH 1.0 から pH 14）にわたって、水性媒質中において不溶または非常にやや難溶であるポリマーを指す。水性媒質中において膨潤するが溶解しないポリマーは、本明細書で用いられる場合、「水不溶性」であり得る。

10

【 0 0 3 7 】

「水溶性ポリマー」という用語は、pH と独立して水性媒質中において可溶である（すなわち、著しい量が溶解する）ポリマーを指す。

【 0 0 3 8 】

「腸溶性ポリマー」という用語は、腸内条件下で可溶である（すなわち、著しい量が溶解する）、すなわち、ほぼ中性からアルカリ性の条件下の水性媒質中において可溶であり、酸性条件（すなわち、低 pH）の下で不溶であるポリマーを指す。

20

【 0 0 3 9 】

「非腸溶性ポリマー」という用語は、酸性条件下で可溶であり、中性およびアルカリ性条件下で不溶であるポリマーを指す。

【 0 0 4 0 】

「血漿中濃度対時間プロファイル」、「 C_{max} 」、「AUC」、「 T_{max} 」および「排出半減期」という用語は、FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations (2003 年 3 月発行) において定義されている通りの、それらの一般に容認された意味を有する。

30

【 0 0 4 1 】

特に明記しない限り、本明細書に記載される各種のコーティングまたは層の量（「コーティング重量」）は、コーティング前の粒子またはビーズの最初の重量と比較した、乾燥コーティングによって提供される粒子またはビーズの百分率での重量増加として表わされる。従って、10 % のコーティング重量は、粒子の重量を 10 % 増加させる乾燥コーティングを指す。

【 0 0 4 2 】

一実施形態において、本発明は、制御放出粒子の第 1 集団を含む医薬組成物であって、第 1 集団の制御放出粒子が、プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物および/もしくはエステル、ならびにアルカリ剤を含むコア；腸溶性ポリマーを含む、前記コアを覆って配置された第 1 コーティング；ならびに腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含む、コアを覆って配置された第 2 コーティングを含み、第 1 コーティングが、水不溶性ポリマーを実質的に含まない、医薬組成物に関する。

40

【 0 0 4 3 】

一実施形態において、薬物含有コアは、ビーズ、ペレット剤、顆粒化剤、微粒剤、薬物結晶、小型錠剤等の形態をとることができる。別の一実施形態において、コアは、薬物を含む層がコーティングされた不活性ビーズを含む。

【 0 0 4 4 】

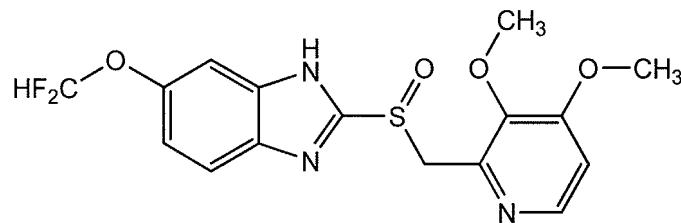
本発明のプロトンポンプ阻害剤 (PPI) は、胃壁細胞の水素/カリウムアデノシントリホスファターゼ酵素系を阻害することによって胃酸生成を減少させる薬物を包含する。

50

本発明の P P I は、 H_2 - ヒスタミン受容体拮抗剤または抗コリン作用薬を包含しない。本発明の組成物における使用のために適切な P P I の非限定的な一覧には、パントブラゾール、ラベプラゾール、パリブラゾール、レミノブラゾール、オメブラゾール、エソメブラゾール、ランソプラゾール、テナトブラゾール、ネパブラゾール、イラブラゾール (ilaprazole) 等、またはそれらの医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形体および/もしくはエステル、ならびにそれらの混合物が含まれる。一実施形態において、P P I は、パントブラゾールナトリウムまたはパントブラゾールナトリウムの水和物 (例えば、セスキ水和物) である。

【0045】

パントブラゾールは、市販品 (Protonix (登録商標)) 中における (ナトリウム塩としての) 活性成分である。パントブラゾールは、「PTP」と略記され得る。パントブラゾールは、経口投与後の約 90 分の平均 T_{max} で腸管に迅速に吸収される。それは、1.8 時間の短い半減期 ($t_{1/2}$) で速やかに排出される。 C_{max} および AUC は、10 mg から 80 mg の用量にわたって用量に比例する。パントブラゾールは、多回投与の際に蓄積しない。食物は、 C_{max} および AUC を改変することなく吸収を遅延させる。それは、他のあらゆる P P I と同様に、食事の 1 時間から 30 分前に服用される。パントブラゾールは、化学的には、 $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ の実験式および 383.37 の分子量を有する 5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - [(3,4 - ジメトキシピリジン - 2 - イル) メチルスルフィニル] - 3 H - ベンゾイミダゾールである。その化学構造は、以下で示される。パントブラゾールナトリウムセスキ水和物は、弱塩基性の白色からオフホワイトの結晶性粉末である。パントブラゾールナトリウムセスキ水和物は、水に溶けやすいが、pH 7.4 のリン酸緩衝液には極めて溶けにくい。



【0046】

本発明の医薬組成物の一実施形態において、第 1 コーティングは、コアを覆って配置され、第 2 コーティングは、第 1 コーティングを覆って配置される。別の一実施形態において、第 2 コーティングは、コアを覆って配置され、第 1 コーティングは、第 2 コーティングを覆って配置される。

【0047】

本発明の医薬組成物の一実施形態において、コアを覆って配置された少なくとも 1 つのシーラント層；例えば、シーラント層は、第 1 および第 2 コーティングの下にある。シーラント層は、親水性ポリマーを含む。シーラント層における使用のために適切なポリマーの非限定的な例としては、ヒドロキシプロピルセルロース (例えば、Klucel (登録商標) LF)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒプロメロース (例えば、Opadry (登録商標) Clear または Pharmacoat (商標) 603)、ビニルピロリドン - ビニルアセテートコポリマー (例えば、BASF からの Kollidon (登録商標) VA64) および低粘度エチルセルロース (例えば、場合によってヒドロキシプロピルセルロースと組み合わせた、10 cps 以下の粘度) が挙げられる。シーラント層は、制御放出粒子の重量の約 1% から約 10%、例えば、約 1%、約 2%、約 3%、約 4%、約 5%、約 7%、約 8%、約 9% または約 10% を、全ての範囲およびそれらの間の部分範囲を含めて構成することができる。

【0048】

ポリマーが水不溶性および親水性の両方であり得ることは、本技術分野において周知である。例えば、ある種のセルロース誘導体は、置換度、粘度、加工パラメーター等に応じ

てこれらのカテゴリーに該当し得る。示すように、エチルセルロースのある種のグレードは、水不溶性（例えば、約 90 ~ 110 cps の粘度）であると考えられるが、エチルセルロースの他のグレードは、水不溶性であるにもかかわらず親水性（例えば、低粘度または約 10 cps 以下の粘度）であると考えられる。

【0049】

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、第 1 および第 2 コーティングを覆って配置された圧縮性コーティングを更に含む。一実施形態において、圧縮性コーティングは、少なくとも 1 種の親水性ポリマーを含む。適切な親水性ポリマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ（ビニルアセテート - ビニルピロリドン）、ポリビニルアセテート、エチルセルロースおよびそれらの混合物が挙げられる。別の実施形態において、圧縮性コーティングは、ヒドロキシプロピルセルロースを含む。別の実施形態において、圧縮性コーティングは、水不溶性ポリマーおよび場合によって可塑剤（例えば、エチルセルロースおよび任意の可塑剤、例えばジエチルフタレート）を含む。なお別の実施形態において、圧縮性コーティングは、約 2 重量% から約 10 重量% の制御放出粒子を含む。

10

【0050】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、制御放出層の下にあるシーラント層と、制御放出層を覆って配置された圧縮性コーティングとを含む。別の実施形態において、シーラント層および圧縮性コーティングは、各々親水性ポリマーを含む。別の実施形態において、シーラント層および圧縮性コーティングは、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（ビニルアセテート - ビニルピロリドン）、ポリビニルアセテート、低粘度エチルセルロースおよびそれらの混合物から成る群から選択されるポリマーを各々独立して含む。

20

【0051】

幾つかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、コア、コアを覆って配置された第 1 コーティング（第 1 コーティングは腸溶性ポリマーを含む）；ならびに腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーの組み合わせを含むコアを覆って配置された第 2 コーティングを含む制御放出粒子を含む。一実施形態において、第 1 コーティングは、水不溶性ポリマーを実質的に含まない。

【0052】

適切な腸溶性ポリマーの非限定的な例としては、アニオンポリマーが挙げられる。腸溶性ポリマーの更なる非限定的な例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、pH 感受性メタアクリル酸 - メチルメタアクリレートコポリマー、シェラックおよびそれらの混合物が挙げられる。これらの腸溶性ポリマーは、乾燥粉末または水性分散液として使用され得る。使用され得る幾つかの商業的に入手可能な材料は、ロームファーマ（Roehm Pharma）によって製造されている商標 Eudragit（登録商標）（L100、S100、L30D、FS30D）の下で販売されているメタアクリル酸コポリマー、イースタンケミカル社（Eastman Chemical Co.）からの Cellacelate（登録商標）（セルロースアセテートフタレート）、FMC 社（FMC Corp.）からの Aquaterric（登録商標）（セルロースアセテートフタレート水性分散液）および信越化学工業株式会社（Shin-Etsu K.K.）からの Aqoat（登録商標）（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート水性分散液）である。

30

40

【0053】

水溶性ポリマーの例としては（限定されるものではないが）、メチルセルロース、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およびポリビニルピロリドンが挙げられる。

【0054】

一実施形態において、第 1 コーティングのコーティング重量は、制御放出粒子の総重量

50

の、約 10 % から約 55 %、約 10 % から約 50 %、約 10 % から約 45 %、約 10 % から約 40 % およびそれらの間の全ての部分範囲を含む、約 10 % から約 60 % の範囲に及ぶ。別の一実施形態において、第 2 コーティングのコーティング重量は、制御放出粒子の総重量の約 5 % から約 60 %、約 10 % から約 60 %、約 15 % から約 60 %、約 20 % から約 60 %、約 5 % から約 55 %、約 5 % から約 50 %、約 5 % から約 45 %、約 5 % から約 40 %、約 5 % から約 35 %、約 15 % から約 55 %、約 20 % から約 50 %、または約 25 % から約 45 %、または約 10 % から約 40 % の範囲に及ぶ。別の一実施形態において、組み合わせた第 1 および第 2 コーティングの重量は、制御放出粒子の総重量の約 20 重量 % から約 70 重量 % の範囲に及ぶ。一実施形態において、第 2 制御放出コーティングを第 1 制御放出コーティングを覆って配置し、次に前記第 1 制御放出コーティングを、コアを覆って配置する。本実施形態において、第 1 コーティングの重量は、第 2 コーティングを塗布する前では一重コーティング制御放出粒子の総重量の約 10 % から約 60 % の範囲に及び、一旦塗布すると、第 2 コーティングの重量は、二重コーティング制御放出粒子の総重量の約 5 % から約 60 %、または約 10 % から約 40 % の範囲に及ぶ。

10

20

30

40

50

【0055】

別の一実施形態において、第 1 制御放出コーティングを第 2 制御放出コーティングを覆って配置する。本実施形態において、第 2 コーティングは、第 1 コーティングを塗布する前では一重コーティング制御放出粒子の総重量の約 5 % から約 60 %、または約 15 % から約 60 % の範囲に及び、一旦塗布すると、第 1 コーティングは、二重コーティング制御放出粒子の総重量の約 10 % から約 40 % の範囲に及ぶ。

【0056】

一実施形態において、第 1 コーティングの腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含む。別の一実施形態において、第 2 コーティングの腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含む。別の一実施形態において、第 1 および第 2 コーティングは、両方とも同じ腸溶性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）を含む。

【0057】

水不溶性ポリマーの非限定的な例としては、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ポリビニルアセテート、中性メタアクリル酸 - メチルメタアクリレートコポリマーおよびそれらの混合物が挙げられる。一実施形態において、水不溶性ポリマーは、エチルセルロースである。別の一実施形態において、水不溶性ポリマーは、ウペローデ粘度計において 25 で測定される、80 / 20 のトルエン / アルコールにおける 5 % 溶液中において 10 c p s の平均粘度を有するエチルセルロースを含む。

【0058】

本発明のある種の実施形態において、第 2 制御放出コーティングは、腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含む。一実施形態において、第 2 コーティング中における腸溶性ポリマーに対する水不溶性ポリマーの重量比は、約 9 : 1 から約 1 : 3 および約 3 : 1 から約 1 : 1 の範囲、ならびにそれらの間の全ての部分範囲を含む、約 10 : 1 から約 1 : 4 の範囲に及ぶ。別の一実施形態において、組み合わせた第 2 コーティング中における腸溶性および水不溶性ポリマーは、約 10 % から約 60 %、約 10 % から約 40 % の範囲およびそれらの間の全ての部分範囲を含む、制御放出粒子の総重量の約 5 重量 % から約 60 重量 % を構成する。

【0059】

制御放出粒子の制御放出コーティングのいずれは、可塑剤を独立して更に含むことができる。例えば、第 1 制御放出コーティングもしくは第 2 制御放出コーティングまたは両方は、可塑剤を含むことができる。適切な可塑剤の非限定的な例としては、グリセロールおよびそのエステル（例えば、モノアセチル化グリセリド、アセチル化モノ - またはジグリセリド（例えば、Myvacet（登録商標）9 - 45））、グリセリルモノステアレート、グリセリルトリアセテート、グリセリルトリブチレート、フタレート（例えば、ジブ

チルフタレート、ジエチルフタレート、ジメチルフタレート、ジオクチルフタレート)、シトレート(例えば、アセチルクエン酸トリブチルエステル、アセチルクエン酸トリエチルエステル、トリブチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエチルシトレート)、グリセロールトリブチレート;セバケート(例えば、ジエチルセバケート、ジブチルセバケート)、アジベート、アゼラート、ベンゾエート、クロロブタノール、ポリエチレングリコール、植物油、フマレート、(例えば、ジエチルフマレート)、マレート、(例えば、ジエチルマレート)、オキサレート(例えば、ジエチルオキサレート)、サクシネート(例えば、ジブチルサクシネート)、ブチレート、セチルアルコールエステル、マロネート(例えば、ジエチルマロネート)、ヒマシ油およびそれらの混合物が挙げられる。本発明の実施形態において使用する場合、可塑剤は、制御放出コーティング中におけるポリマーの約3重量%から約30重量%を構成することができる。なお他の実施形態において、制御放出コーティング中におけるポリマーの重量と比較した可塑剤の量は、全ての範囲およびそれらの間の部分範囲を含めて、約3%、約5%、約7%、約10%、約12%、約15%、約17%、約20%、約22%、約25%、約27%および約30%である。当業者は、可塑剤の存在、または可塑剤の型および量が、コーティング系の1種以上のポリマーおよび性質(例えば、水性または溶媒系、溶液または分散液系、および全固形物)に基づいて選択され得ることを認識する。例えば、必要な可塑剤の量は、可塑剤と、水不溶性ポリマーの特性と、コーティングの究極の所望の特性とに依存する。

10

【0060】

本発明のほとんどの実施形態において、コアは、(プロトンポンプ阻害剤に加えて)アルカリ剤を含む。適切なアルカリ剤の非限定的な例としては、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、酢酸ナトリウム、ケイ酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、リン酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、複合メタケイ酸マグネシウムアルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム、ケイ酸カルシウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三カリウム、酢酸カリウムおよびそれらの混合物が挙げられる。一実施形態において、コア中におけるアルカリ剤に対するプロトンポンプ阻害剤の比は、約7:1から約1:3、約6:1から約1:2、約5:1から約1:1、および約4:1から約1:1の範囲に及ぶ。他の実施形態において、アルカリ性緩衝剤に対するプロトンポンプ阻害剤の比は、約5:1から約1:5、約4:1から約1:4、約3:1から約1:3、および約2:1から約1:2の範囲に、それらの間の全ての部分範囲を含んで及ぶ。

20

30

【0061】

アルカリ剤は、制御放出粒子中のいかなる位置に存在してもよい。例えば、アルカリ剤は、薬物と接触してよく、または別々に位置してよい。ある種の実施態様において、制御放出粒子のコアは、薬物層がコーティングされた不活性ビーズの形態をとることができ、アルカリ剤は、不活性ビーズ中に存在してよく、または、幾つかの実施形態において、不活性ビーズ自体がアルカリ剤であってよい。他の実施形態において、アルカリ剤は、プロトンポンプ阻害剤と接触してよい。例えば、不活性ビーズをコーティングする薬物層は、薬物およびアルカリ剤の両方、ならびに場合によって結合剤を含んでよい。別の実施形態において、アルカリ剤は、薬物層とは別のコーティング中に、例えば、薬物層の上または下にある別の層中に存在してよい。アルカリ剤は、塩基(例えば、アルカリ、アルカリ土類または他の金属水酸化物)または緩衝剤(例えば、弱塩基のアルカリもしくはアルカリ土類または他の金属塩)であってよい。幾つかの実施形態において、アルカリ剤は、薬物と接触しない。幾つかの実施形態において、アルカリ性緩衝剤層をシーラント層上に配置し、次に前記シーラント層を、プロトンポンプ阻害剤を含むコア上に配置する。

40

【0062】

本発明の一実施形態において、アルカリ剤としてのアルカリ性緩衝剤を含み、不活性ビ

50

ーズを覆って配置され、第1および第2コーティングの下にある緩衝剤層がコーティングされた不活性ビーズをコアは含む。アルカリ性緩衝剤層は、制御放出粒子の内側の薬物界面においてアルカリ性の微小環境を生じさせると考えられる。プロトンポンプ阻害剤は、この微小環境内において低溶解度を有するので、アルカリ性緩衝剤層は、胃腸管の酸性から中性のpH条件（それ以外の場合、薬物が迅速に溶解する条件）下において薬物の放出を有効に遅延させる。アルカリ性緩衝剤層を本発明の組成物中に組み込むことによって、1日1回または2回の投与方式に適切な薬物動態プロファイルを達成することが可能である。しかし、本発明の組成物は、この機序によって機能するものに限定されない。

【0063】

アルカリ剤が別の層中に存在する本発明の組成物の実施形態において、アルカリ剤含有層は、ポリマー結合剤を場合によって更に含む。ポリマー結合剤は、本明細書に開示されるもの、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、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、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、デンプン、多糖等のいずれかであってよい。

【0064】

制御放出粒子のコアは、（アルカリ剤に加えて）プロトンポンプ阻害剤を含む。幾つかの実施形態において、コアは、（例えば、医薬的に許容し得る賦形剤の存在下で顆粒化された薬物の粒子を含む）薬物顆粒剤または顆粒化剤、薬物結晶、あるいはプロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、エステルおよび/もしくは溶媒和物を含む薬物層がコーティングされた不活性ビーズの形態をとることができる。不活性ビーズの形態の場合、コアは、例えば、糖、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール - 微結晶性セルロース、ラクトース - 微結晶性セルロース、二酸化ケイ素等を含む。一実施形態において、コアは、約400μm以下の、または別の一実施形態において約350μm以下の平均粒径を有する。一実施形態において、薬物層は、本明細書に記載される通りのポリマー結合剤を含む。ポリマー結合剤に対するプロトンポンプ阻害剤の比は、約85：15から約100：0（結合剤なし）の範囲に及ぶことができる。ほとんどの実施形態において、薬物層はまた、本明細書に記載される通りのアルカリ剤をも含む。

【0065】

本発明の一実施形態において、制御放出粒子の第1集団は、37の二段階溶出媒質（700mLの0.1N HClを最初に2時間、その後200mLのpH調整剤を添加することによって得られるpH6.8の900mL緩衝液中において試験を行う）中において米国薬局方装置2（50rpmにおけるパドル）を用いて溶出試験を行う場合、以下のパターンに実質的に対応する薬物放出プロファイルを示す：

- 1時間後、プロトンポンプ阻害剤の総量のせいぜい約30%が放出され；
- 4時間後、プロトンポンプ阻害剤の総量の約30～70%が放出され；および
- 12時間後、プロトンポンプ阻害剤の総量の約60%以上が放出される。

【0066】

別の一実施形態において、制御放出粒子の第1集団は、約1時間から約6時間の遅れ時間を提供した後、約2時間から約6時間の期間にわたってプロトンポンプ阻害剤を放出する。別の一実施形態において、制御放出ビーズの第1集団は、約1時間から約4時間の遅れ時間を提供した後、約4時間から約8時間の期間にわたってプロトンポンプ阻害剤を放出する。

【0067】

制御放出粒子の薬物放出プロファイルは、二段階溶出媒質（37の700mLの0.1N HCl中において最初に2時間、その後200mLのpH調整剤の添加によって得られるpH6.8で溶出試験を行う）を用いてUSP装置1または2において溶出試験によって決定され得る。時間にわたる薬物放出は、各種の方法、例えば、溶出試験の間の選択された時点において取り出され、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に供した試料における（例えば、紫外線吸収によって測定される通りの）溶液中における薬物の定量を用いて決定され得る。pH6.8の溶出媒質において、パントプラゾールヒドロクロリ

ドは、あまり可溶でない塩基に対する遅い還元を受け、分析法は、力価の変化の定量および補正が可能である。

【 0 0 6 8 】

制御放出コーティングは、薬物界面における薬物溶出の制御に寄与し、故に制御放出粒子からの薬物放出に寄与する。達成可能な遅れ時間または持続放出時間は、制御放出コーティングの組成および厚さに依存する。薬物溶出に影響を及ぼし得る幾つかの因子としては、薬物の pK_a 、薬物の溶解度、薬物の排出半減期、アルカリ剤によって生じる微小アルカリ性 pH 環境の溶解度の減少（存在する場合）、および使用されるアルカリ剤（存在する場合）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 6 9 】

ある種の実施形態において、上記の医薬組成物は、制御放出粒子の第 2 集団を更に含む。この第 2 集団の粒子は、プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物および / もしくはエステルを含むコア；および腸溶性ポリマーを含む、コアを覆って配置された少なくとも 1 つの制御放出コーティングを含む。

【 0 0 7 0 】

制御放出粒子の第 2 集団は、制御放出粒子の第 1 集団のものと同様の特徴を有することができる。制御放出粒子の第 2 集団中におけるコアは、薬物顆粒剤または顆粒化剤、薬物結晶、小型錠剤、ペレット剤、あるいは前記プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、エステルおよび / もしくは溶媒和物を含む薬物層がコーティングされた不活性ビーズを含む。適切なプロトンポンプ阻害剤としては、制御放出粒子の第 1 集団について本明細書に記載されるものが挙げられる。適切な腸溶性ポリマーとしては、制御放出粒子の第 1 集団について本明細書に記載されるものが挙げられる。制御放出粒子の第 2 集団は、（例えば、制御放出コーティングの下にある）シーラント層および / または（例えば、制御放出コーティングを覆って配置された）圧縮性コーティングを更に含むことができる。存在する場合、シーラント層および / または圧縮性コーティングは、本明細書に記載される通りの親水性ポリマーを独立して含むことができる。一実施形態において、制御放出粒子の第 2 集団は、本明細書に記載される通りの可塑剤および / またはアルカリ剤を含む。

【 0 0 7 1 】

本発明の一実施形態において、制御放出粒子の第 2 集団の制御放出コーティングの重量は、コーティングされた制御放出粒子の総重量の、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 % または約 55 % を含む、約 10 % から約 60 % の範囲に、それら間の全ての値および範囲を含めて及ぶ。

【 0 0 7 2 】

一実施形態において、前記第 2 集団中における制御放出粒子は、37 の pH 6 . 8 の 900 mL 緩衝液中において USP 装置 1（100 rpm におけるバスケット）または装置 2（50 rpm におけるパドル）において溶出について試験した場合、約 60 分以内に前記プロトンポンプ阻害剤の少なくとも約 75 % を放出する。別の一実施形態において、第 2 集団中における制御放出粒子は、本明細書に記載されるように試験した場合、約 60 分以内にプロトンポンプ阻害剤の少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 % を放出するか、または実質的に完全な放出を提供する。

【 0 0 7 3 】

ほとんどの実施形態において、本発明の医薬組成物は、約 1 から約 6 時間の隔たりがある、プロトンポンプ阻害剤の血漿中濃度における 2 つのピークを提供する二相性パルス放出プロファイルを示す。別の一実施形態において、制御放出粒子の第 1 および第 2 集団は、実質的に異なる速度でプロトンポンプ阻害剤の放出を開始する（例えば、制御放出粒子の第 1 および第 2 集団の放出速度は、少なくとも約 10 %、または少なくとも約 20 %、または最少に約 30 %、または最少に約 40 %、または最少に約 50 %、または最少に約 60 %、または最少に約 70 %、または最少にその 80 %、その 90 % の放出、または最少に 100 % 異なる）。その上別の一実施形態において、制御放出粒子の第 1 集団は、約

1 から約 6 時間の遅れ時間を示した後、約 2 時間から約 6 時間、または約 4 時間から約 8 時間の期間にわたってその中に含有されるプロトンポンプ阻害剤を放出し；制御放出粒子の第 2 集団は、腸管内に入る際に、または本明細書に記載される溶出条件への曝露後に、その中に含有される前記プロトンポンプ阻害剤の実質的に完全な放出を提供する。一実施形態において、制御放出粒子の第 1 集団は、制御放出粒子の第 2 集団が薬物を放出した約 1 時間から約 6 時間後に薬物を放出する。別の一実施形態において、制御放出粒子の第 1 集団は、制御放出粒子の第 2 集団によって提供されるピークの約 1 時間から約 6 時間後に薬物の血漿中濃度におけるピークを提供する。別の一実施形態において、第 1 制御放出集団によって提供される血漿ピークの C_{max} は、第 2 制御放出集団によって提供される血漿ピークの C_{max} の約 1 時間から約 6 時間後に出現する。

10

【0074】

幾つかの実施形態において、制御放出粒子の第 1 集団に対する制御放出粒子の第 2 集団の比は、約 25 : 75、約 30 : 70、約 35 : 65、約 40 : 60、約 45 : 55、約 50 : 50、約 55 : 45、約 60 : 40、約 65 : 35、約 70 : 30、または約 75 : 25 を含む、約 25 : 75 から約 75 : 25 の範囲に、それらの間における全ての範囲および部分範囲を含めて及ぶ。

【0075】

(制御放出粒子の単一の集団、または制御放出粒子の第 1 集団および第 2 集団の組み合わせを含む) 本明細書に記載される医薬組成物は、速崩壊型顆粒剤 (rapidly disintegrating granule) が、崩壊剤と組み合わせた糖および/または糖アルコールを含む、速崩壊型顆粒剤を更に含むことができる。崩壊剤は、クロスビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから成る群から選択され得る。適切な糖および糖アルコールとしては、ラクトース、スクラロース、スクロース、マルトース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、グリコール、グリセロール、エリトリトール、アラビトール、リビトール、イソマルト、ラクチトールおよびマルチトールが挙げられる。速分散型微粒剤 (rapidly dispersing microgranule) 中における糖および/または糖アルコールに対する崩壊剤の比は、約 1 : 99 から約 100 : 90 の範囲に (約 1 : 99、約 2 : 98、約 3 : 97、約 4 : 96、約 5 : 95、約 6 : 94、約 7 : 93、約 8 : 92、約 9 : 91、または約 100 : 90 を含む、それらの間の全ての範囲を含めて) 及び、他の実施形態において、約 5 / 95 (重量による) である。幾つかの実施形態において、崩壊剤または糖および/もしくは糖アルコール、あるいは両方は、約 30 μm 以下の平均粒径を有する微粒子の形態で存在することができる。速崩壊型顆粒剤に対する薬物含有微粒子の比は、約 1 : 6、約 1 : 5、約 1 : 4、約 1 : 3、または約 1 : 2 を含む、約 1 : 6 から約 1 : 2 の範囲に、それらの間の全ての範囲を含めて及ぶことができる。

20

30

【0076】

本発明は、本明細書に記載される制御放出粒子を含む医薬組成物および剤形に関する。医薬剤形としては、口腔内崩壊錠 (ODT)、錠剤およびカプセル剤が挙げられる。医薬剤形が従来の速分散型錠剤である場合、従来の錠剤は、必要に応じて、任意の医薬的に許容し得る賦形剤、例えば、結合剤 (例えば、ポリマーファインダー (polymeric finder))、崩壊剤、充填剤、希釈剤、Ludipilus (登録商標) (ラクトース/ポリ (ビニルアセテート-ビニルピロリドン))、Prosolv (登録商標) (微結晶性セルロース/溶融二酸化ケイ素)、潤滑剤等と組み合わせた本発明の微粒子を含む。医薬剤形がカプセル剤である場合、カプセル剤に、本発明の制御放出粒子の少なくとも 1 つの集団が充填される。カプセル剤は、ゼラチンカプセル剤、多糖カプセル剤、HPMCP カプセル剤等であってよい。医薬剤形が、(例えば、本明細書に記載される通りの制御放出粒子の少なくとも 1 つの集団と、本明細書に記載される通りの速崩壊型顆粒剤とを含む) ODT の形態をとる場合、ODT は、口腔内の唾液または模擬唾液との接触後約 60 秒以内に実質的に崩壊する。別の一実施形態において、ODT は、口腔内の唾液また

40

50

は模擬唾液との接触後約30秒以内に実質的に崩壊する。崩壊は、例えばUSP<701>崩壊試験に従って試験され得る。ほとんどの実施態様において、ODTは、投与後にODTが患者の口腔内において実質的に崩壊して、砂のような口あたりまたは後味を有さない、なめらかで、嚥下が容易な懸濁液を形成する、治療上有効量のプロトンポンプ阻害剤を含む。ほとんどの実施形態において、ODTは、1日1回または2回の投与方式に適切なプロトンポンプ阻害剤の標的薬物動態プロファイル（すなわち、血漿中濃度対時間プロット）を提供する。

【0077】

本明細書に記載される医薬剤形の一実施形態において、剤形は、約1%未満の摩損度を有する錠剤を含む。別の一実施形態において、錠剤は、約20Nから約80Nの平均硬度値を有する。医薬剤形がODTである場合、錠剤は、圧縮性希釈剤、充填剤、着色剤および場合によって潤滑剤等、崩壊型錠剤製剤における使用に適切な医薬的に許容し得る賦形剤を含むこともできる。

【0078】

本発明は、本明細書に記載される通りの制御放出粒子の少なくとも1つの集団を含む医薬組成物の調製方法にも関する。一実施形態において、前記方法は、(a)プロトンポンプ阻害剤を含むコアを調製すること；(b)第1コーティングが腸溶性ポリマーを含む、第1コーティングを、コアを覆って塗布すること；および(c)第2コーティングが腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含む、第2コーティングを、コアを覆って塗布することを含む。一実施形態において、第1コーティングを塗布した後、第2コーティングを塗布する。別の一実施形態において、第2コーティングを第1コーティングの前に塗布する。コアを調製する工程は、本技術分野において公知の方法；例えば、不活性ビーズ（例えば、糖、微結晶性セルロース、マンニトール-微結晶性セルロース、二酸化ケイ素等）に、薬物および場合によってポリマー結合剤を含む溶液を（例えば、流動床またはバンコーティングによって）積層すること；適切な希釈剤（例えば、微結晶性セルロースおよび/またはラクトース、ならびに場合によってアルカリ剤）によって薬物を顆粒化すること；（例えば、適切な賦形剤および場合によってアルカリ剤と組み合わせた）薬物混合物を押出し、球状化すること；直径が約100μmから約10mm（例えば、約0.2~2mm）の小型錠剤に薬物（ならびに場合によって賦形剤およびアルカリ剤）を圧縮すること；または所望の粒径（例えば、100~400μmを含む約50~500μm）の薬物結晶を単に得ること、のいずれかによって達成され得る。コアが不活性ビーズの形態をとる場合、不活性ビーズに塗布される薬物積層溶液の溶液は、アルカリ剤を含むことができる。別の一実施形態において、コアを調製する工程は、アルカリ剤を含む別の層を塗布することを更に含む。代替の実施形態において、不活性ビーズ自体がアルカリ剤を含んでよい。

【0079】

本発明は、本明細書に記載される通りの延長放出粒子の少なくとも1つの集団を含む医薬剤形（例えば、錠剤、カプセル剤または口腔内崩壊錠）の調製方法にも関する。一実施形態において、前記方法は、制御放出粒子と、崩壊剤と組み合わせた糖および/または糖アルコールを含む速分散型顆粒剤とを混合することによって、圧縮性混合物を形成すること；および圧縮性混合物を口腔内崩壊錠に圧縮することを含む。別の一実施形態において、制御放出粒子を混合する工程は、制御放出粒子の第1および第2集団が異なる薬物放出プロファイルを示す、制御放出粒子の第1および第2集団と速分散型顆粒剤とを混合することを含む。別の一実施形態において、前記方法は、本明細書に記載される通りの制御放出粒子の多数の集団（例えば、2つ）をカプセル剤に充填することを含む。なお他の実施形態において、前記方法は、制御放出粒子の1つ以上の集団を、場合によって更なる医薬的に許容し得る賦形剤と組み合わせること、およびこの組み合わせを従来の錠剤に圧縮することを含む。

10

20

30

40

50

【0080】

本発明は、なお更に、本明細書に記載される医薬組成物または剤形の投与方法に関する。一実施形態において、前記方法は、プロトンポンプ阻害剤またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物および／もしくはエステル、ならびにアルカリ剤を含むコア；腸溶性ポリマーを含む、コアを覆って配置された第1コーティング；ならびに腸溶性ポリマーおよび水不溶性ポリマーを含む、コアを覆って配置された第2コーティングを含む制御放出粒子の第1集団を投与することを含む。別の一実施形態において、前記方法は、制御放出粒子の集団が、実質的に異なる薬物放出プロファイルを示し得る、カプセル剤中に制御放出粒子の多数の集団（例えば、2つ）を含む組成物を投与することを含む。

【0081】

別の一実施形態において、本発明は、本明細書に記載される組成物を含む医薬剤形を投与する方法に関する。一実施形態において、前記方法は、本明細書に記載される制御放出粒子の集団の内の1つ以上を含む医薬剤形（例えば、錠剤、口腔内崩壊錠またはカプセル剤）を投与することを含む。一実施形態において、前記方法は、実質的に異なる薬物放出プロファイルを示す制御放出粒子の2つの集団を含む口腔内崩壊錠を投与することを含む。

【0082】

以下の非限定的な実施例は、本発明の医薬組成物および剤形の各種実施形態を示す。かかる組成物および剤形は、適切に投与される場合、 C_{max} または C_{min} と関連する副作用の出現を最小限にすると共に、治療上有効な薬物血漿中濃度を提供する。

【実施例】

【0083】

実施例 1

1. A 20%の薬物負荷におけるパントブラゾールナトリウムIRビーズ

Klucel（登録商標）LF（120gのヒドロキシプロピルセルロース）を10分間以上一定の撹拌下で溶解するまで96%（2625g）のエタノールに徐々に添加した。次いで、パントブラゾールナトリウム（880g）を溶解するまでポリマー結合剤溶液に添加した。次いで、微粒化した酸化マグネシウム（293g）をKlucel（登録商標）/エタノール溶液中に均質に懸濁させた。7インチボトムスプレーWurster 8インチ高さカラム（200メッシュ生成物滞留スクリーンでカバーされた「B」ボトム空気分配板から15mmのパーティションカラムギャップ）を備えたGlatt GPCG 3（1.2mmポートノズル）に、2832gのCellets 200（グラット（Glatt）からの200～355μm微結晶性セルロース球体）を装入し、それを予備乾燥して含水率を1%に減少させ、それに、30～35の生成物温度を維持しながら、16～18g/分の初速度、80～125m³/時の入口空気量、1.8barの空気噴霧圧でパントブラゾール溶液（33%の固形分）をスプレーした。最終収率は約99%であり、実際の含有率は20.8%（理論：21.3重量%）であった。

【0084】

次いで、得られた薬物積層ビーズ（3.8kg）に、薬物積層のために使用されるものと同様の条件下でKlucel（登録商標）/エタノール溶液をスプレーすることによって、Klucel（登録商標）LFをコーティングした。次いで、コーティングしたビーズを同じGlattユニット中で30分間乾燥して、（水分を含む）残留溶媒を取り除いた。得られたパントブラゾールIRビーズを、35および80メッシュスクリーンを通して篩別し、過大な粒子および微粉を取り除いた。

【0085】

1. B パントブラゾールTPRビーズ（45/40/15におけるEC-10/HP-55/TEC）

エチルセルロース（EC-10、ダウケミカル（Dow Chemicals）からのEthocel Premium 10；210.8g）を、溶解するまで一定に撹拌しながらアセトンおよび水の90/10混合液に徐々に添加した。ヒプロメロースフタレート

10

20

30

40

50

(信越化学工業(日本)からのHP-55; 186 g)を、溶解するまでEC-10溶液に徐々に添加した後、トリエチルシトレート(TEC; 68.2 g)を、そのトリエチルシトレートが溶解するまで添加した。6インチボトムスプレーWurster 6インチインサート(200メッシュ生成物滞留スクリーンでカバーされた「B」ボトム空気分配板)を備えたGlatte GPCG3(1.2 mmポートノズル)に、上記の実施例1. Aからの1070 gのIRビーズを装入した。IRビーズに、30重量%のTPRコーティングレベルのために35~36の生成物温度、1.5 barの噴霧空気圧、70~110 m³/時の入口気流量、および9~12 g/分のスプレー速度でエチルセルロース/ヒプロメロースフタレートコーティング調合物(7.5%の固形分)をスプレーした。スプレーした後、コーティングされたビーズを、Glatteユニット中で30分間乾燥させ、(水分を含む)残留溶媒を取り除いた。得られたTPRビーズを篩別して、420 μm未満の直径を有する粒子を得た。

10

20

40

50

【0086】

1. C パントブラゾールTPRビーズ(60/25/15におけるEC-10/HP-55/TEC)

90/10のアセトン/水混合液中にEC-10を最初に溶解させた後、HP-55およびTECを溶解させることによって、TPRコーティング調合物を調製した。実施例1. AのIRビーズに、エチルセルロース/ヒプロメロースフタレートコーティング調合物(7.5%の固形分)を、上記の実施例1. Bに記載したようにGlatte 3中においてスプレーした。スプレーした後、コーティングされたビーズを、Glatteユニット中で30分間乾燥させ、(水分を含む)残留溶媒を取り除いた。得られたTPRビーズを篩別して、420 μm未満の直径を有する粒子を得た。

【0087】

図2は、30%の重量増加のために45/40/15(実施例1. B)対60/25/15(実施例1. C)の比でコーティングしたTPRビーズについての薬物放出プロファイルを示す。

【0088】

実施例2

2. A パントブラゾールCRビーズ(TPR(45/40/15のEC-10/HP-55/TEC)コーティング上のDRコーティング)

ヒプロメロースフタレート(HP-55、385.2 g)を、溶解するまで一定に撹拌しながらアセトンおよび水の70/30混合液に徐々に添加した後、トリエチルシトレート(TEC; 42.8 g)を、そのトリエチルシトレートが溶解するまで添加した。上記の実施例1. Bからの30%コーティング(1000 g)におけるTPRビーズは、30重量%のDRコーティングレベルのために35±1の生成物温度、1.5 barの噴霧空気圧、70~110 m³/時の入口気流量、および9~12 g/分のスプレー流速でヒプロメロースフタレート溶液(6%の固形分)がコーティングされた流動床(6インチWursterインサート(15 mmギャップ)を有するGlatte 3)であった。得られたCRビーズをGlatteユニット中で30分間乾燥させて、残留溶媒を取り除いた。約85重量%のコーティングされたビーズは、500 μm未満のサイズを有した。

【0089】

図3は、30%TPRコーティング(45/40/15のEC-10/HP-55/TEC)を覆って配置された15% w/wまたは30% w/wのDRコーティングにおける実施例2. AのCRビーズからの薬物放出プロファイルを示す。

【0090】

2. B パントブラゾールCRビーズ(TPR(60/25/15)コーティング上のDRコーティング)

30重量%の重量増加のために(6%の固形分で)HP-55/TEC 90/10を含むDR機能性ポリマー溶液をスプレーすることによって、30%コーティング(上記の実施例1. Cからの(60/25/15においてEC-10/HP-55/TECがコ

ーティングされた) 1000 g のTPRビーズ)においてTPRビーズを用いて、(実施例2 . Aの場合と)同様にCRビーズの別のバッチを調製した。分析的試験(すなわち、HPLCアッセイおよび薬物放出)のために15%コーティングにおいて試料を採取した。

【0091】

図4は、30%TPRコーティング(60/25/15のEC-10/HP-55/TEC)を覆って配置された15%w/w対30%w/wのDRコーティング(HP-55/TEC)における実施例2 . BのCRビーズからの薬物放出プロファイルを示す。30%コーティングにおける薬物放出は、15%コーティングの場合よりも有意に遅い。

【0092】

実施例3

3 . A パントプラゾールDRビーズ(90/10におけるHP-55/TEC)

ヒプロメロースフタレート(HP-55; 229.5 g)を、溶解するまで激しく攪拌しながらアセトンおよび水の70/30混合液に徐々に添加した。その溶液にTEC(25.5 g)を均質に溶解/分散するまで添加した。実施例1 . AからのIRビーズ(1000 g)は、50重量%のDR-コーティングレベルのために 35 ± 1 の生成物温度、1.5 barの噴霧空気圧、 $70 \sim 110 \text{ m}^3/\text{時}$ の入口空気量、および $9 \sim 12 \text{ g}/\text{分}$ の初期流速で6インチWursterインサートを備えたGlatt 3中においてヒプロメロースフタレートコーティング溶液(6%の固形分)がコーティングされた流動床であった。20%のコーティングにおいて採取した試料を分析的試験(すなわち、HPLCアッセイおよび薬物放出)にも供した。

【0093】

3 . B パントプラゾールCRビーズ(TPR-コーティング(DR-コーティング上)における60/25/15におけるEC-10/HP-55/TEC)

実施例1 . AからのIRビーズ(1000 g)に、20重量%のDR-コーティングレベルのためにGlatt 3中においてDRコーティング調合物(6%の固形分における90/10の比におけるヒプロメロースフタレート/トリエチルシトレート)をコーティングした。次いで、得られたDRビーズに、30%の重量増加のためにTPRコーティング(60/25/15におけるEC-10/HP-55/TEC)をコーティングした。試料を15%コーティングにおいて採取し、分析的試験(すなわち、HPLCアッセイおよび薬物放出)に供した。500 μm 未満の粒子を有する30%コーティングにおいて得られた制御放出ビーズを篩別によって回収した。

【0094】

図5は、内側および外側コーティング層の組み合わせた効果を示す、実施例3 . Bの15%および30%コーティングにおける実施例3 . BのCRビーズからの薬物放出プロファイルを示す。

【0095】

図6は、内側および外側コーティング層の組み合わせた効果を示す、以下の実施例のCRビーズからの薬物放出プロファイルを示す。

・実施例2 . AのCRビーズ(30%TPRコーティング(45/40/15におけるEC-10/HP-55/TEC)上における30%DR-コーティング(90/10におけるHP-55/TEC))

・実施例2 . BのCRビーズ(30%TPRコーティング(60/25/15におけるEC-10/HP-55/TEC)上における15%DR-コーティング(90/10におけるHP-55/TEC))(図3参照)

・実施例3 . BのCRビーズ(20%DRコーティング(90/10におけるHP-55/TEC)上における15%TPR-コーティング(60/25/15におけるEC-10/HP-55/TEC))(図4参照)。

【0096】

実施例4

10

20

30

40

50

4 . A C e l l e t s 1 0 0 上におけるパントブラゾール I R ビーズ (薬物負荷 : 2 0 重量 %)

予備乾燥した C e l l e t s 1 0 0 (グラットからの 1 0 0 ~ 2 0 0 μ m の微結晶性セルロース球体) に、 G l a t t 3 中において、 2 0 重量 % の薬物負荷のために実施例 1 . A に記載したようにパントブラゾール溶液 (2 5 % の固形分) をスプレーする。薬物積層ビーズに、上記の実施例 1 . A に記載されるように 7 % の重量増加のために 5 0 / 4 0 / 1 0 の比で E C - 1 0 / K l u c e l L F / T E C のアンダーコーティングをも設ける。得られたパントブラゾール I R ビーズを篩別して、過大な粒子および微粉を取り除く。

【 0 0 9 7 】

4 . B C R ビーズ (3 0 % T P R コーティング上における 3 0 % D R コーティング)

実施例 4 . A からの I R ビーズ (1 0 0 0 g) に、 3 0 % の重量増加のために上記の実施例 1 . B に記載したように G l a t t 3 中において機能性ポリマーコーティング調合物 (7 . 5 % の固形分における 9 5 / 5 のアセトン / 水中に溶解した T P R (7 0 / 2 0 / 1 0 における E C - 1 0 / H P - 5 5 / T E C)) をスプレーする。 3 0 % コーティングにおけるこれらの T P R ビーズ (1 0 0 0 g) に、実施例 2 に記載したように 3 0 重量 % の重量増加のために 6 % の固形分における 7 5 / 2 5 のアセトン / 水混合液中における機能性 D R ポリマー (9 0 / 1 0 における H P - 5 5 / T E C) 溶液を更にコーティングする。分析的試験 (すなわち、 H P L C アッセイおよび薬物放出) のために 2 0 % および 2 5 % w / w コーティングにおいて試料を採取する。 3 5 5 μ m 未満の粒径を有する C R ビーズを篩別によって回収する。

【 0 0 9 8 】

4 . C パントブラゾール C R ビーズ (3 0 % D R コーティング上における 3 0 % T P R コーティング)

実施例 4 . A からの I R ビーズ (1 0 0 0 g) に、 3 0 % の重量増加のために実施例 2 に記載したように流動床 (G l a t t 3) 中において、 6 % の固形分において 8 0 / 2 0 のアセトン / 水中に溶解した D R コーティング調合物 (9 0 / 1 0 における H P - 5 5 / T E C) をまずスプレーする。 3 0 % コーティングにおける D R ビーズに、上記の実施例 1 . B に記載したように 3 0 % の重量増加のために、 7 . 5 % の固形分において 9 5 / 5 のアセトン / 水混合液中に溶解した T P R コーティング溶液 (7 0 / 2 0 / 1 0 における E C - 1 0 / H P - 5 5 / T E C) を更にコーティングする。分析的試験 (すなわち、 H P L C アッセイおよび薬物放出) のために 2 0 % および 2 5 % w / w コーティングにおいて試料をも採取する。 3 5 5 μ m 未満の粒径を有する C R ビーズを篩別によって回収する。

【 0 0 9 9 】

4 . D パントブラゾール D R ビーズ (5 0 % w / w における H P - 5 5 / T E C コーティング)

実施例 4 . A からの I R ビーズ (1 0 0 0 g) に、 5 0 % の重量増加のために実施例 2 に記載したように流動床 (G l a t t 3) 中において、 6 % の固形分において 8 0 / 2 0 のアセトン / 水中に溶解した D R コーティング調合物 (9 0 / 1 0 における H P - 5 5 / T E C) をまずスプレーする。分析的試験 (すなわち、 H P L C アッセイおよび薬物放出) のために 3 0 % 、 4 0 % および 4 5 % w / w コーティングにおいて試料をも採取する。 3 5 5 μ m 未満の粒径を有する C R ビーズを篩別によって回収する。

【 0 1 0 0 】

4 . E 速分散型微粒剤

その内容が全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、 2 0 0 3 年 1 1 月 2 0 日に公開された米国特許出願公開第 U . S . 2 0 0 3 / 0 2 1 5 5 0 0 号に開示されている手法に従って、速分散型微粒剤を調製する。具体的には、約 2 0 μ m 以下の平均粒径を有する D - マンニトール (1 5 2 k g) (ロケット (R o q u e t t e) (フランス) からの P e a r l i t o l 2 5) を、高剪断造粒機 (ベクター (V e c t o r) からの G M X 6 0 0) 中において 8 k g の架橋ポビドン (I S P からの C r o s p o

10

20

30

40

50

vidone XL-10)と混合し、精製水(約32kg)によって顆粒化し、クアドロ(Quadro)からのComilを用いて湿式粉碎し、最後にトレイ乾燥して、約0.8%未満のLOD(乾燥減量)を有する微粒剤を得る。乾燥させた顆粒剤を篩別し、過大な材料を再度粉碎して、約175~300μmの範囲の平均粒径を有する速分散型微粒剤を生成する。

【0101】

4.F パントプラゾールCR ODT(40mg)

表1は、20mgのパントプラゾール塩基に各々相当する実施例4.DからのDRビーズと実施例4.Bまたは4.CからのCRビーズとを含む口腔内崩壊錠の組成の一覧を示す。医薬的に許容し得る成分(すなわち、ペパーミント香料(0.5重量%)、甘味剤(0.4%のスクラロース)、5.0%のCrospovidone)および微結晶性セルロース(10%のAvicel(登録商標)PH101)をV型混合機中において15分間混合して、均質に混合された賦形剤予備混合物を生成する。DRビーズおよびCRビーズ(各々20mgのパントプラゾールに相当する)、賦形剤予備混合物、ならびに速分散型微粒剤をV型混合機中において16分間混合する。HDPEボトル中における包装に適切な許容し得る打錠性を得るために最適化した打錠条件下における各圧縮の前にステアリン酸マグネシウムでパンチおよびダイを潤滑させるために外部潤滑Matsui Ex-Lubeシステムを備えた商業規模のHata打錠機を用いて、(40mgパントプラゾール塩基に相当する)パントプラゾールナトリウムを含むODTを圧縮する(仕上げ:16mm、円形、平坦面の半径の縁部;圧縮力:12~16kN;平均重量:1100mg;平均硬度:約20~80N;および摩損度:0.4~0.8%)。このように生成したパントプラゾールODT CR40mgは、口腔内で迅速に崩壊して、標的放出プロファイルを有し、コーティングされたパントプラゾールビーズを含み、砂のようでなく、嚥下が容易な懸濁液を生じる。

【0102】

表1: パントプラゾール ODT CR(40-mg)の組成

成分	ODT CR-A(実施例4.BのCRビーズ及び実施例4.DのDRビーズ)		ODT CR-B(実施例4.CのCRビーズ及び実施例4.DのDRビーズ)	
	% / ODT	mg / ODT	% / ODT	mg / ODT
パントプラゾール CRビーズ (20-mg PTPに相当)	13.91	153.0	17.0	204.0
パントプラゾール DRビーズ (20-mg PTPに相当)	13.64	150.0	16.7	200.0
速分散型顆粒剤	56.95	626.5	50.8	610.0
MCC-Avicel PH101	10.00	110.0	10.0	120.0
Crospovidone CL-M	5.00	55.0	5.0	60.0
ステアリン酸マグネシウム	0.50	5.5	0.5	6.0
合計	100.0	1100.0	100.0	1200.0

【0103】

実施例 5

5.A パントプラゾールIRビーズ(薬物負荷:30%w/w)

予備乾燥したCellets100(グラットからの100~200μmの微結晶性セルロース球体)に、上記の実施例1.Aに記載したようにパントプラゾール溶液(25%

の固形分)をスプレーする。薬物積層のために用いられるものと同様の加工条件下でその溶液をスプレーすることによって、EC-10/Klucel(登録商標)LF/TECを有するアンダーコーティングを薬物積層ビーズに設け、同じGlattユニット中において30分間乾燥させて、(水分を含む)残留溶媒を取り除く。得られたパントブラゾールIRビーズを、35および80メッシュスクリーンを通して篩別し、過大な粒子および微粉を取り除く。

【0104】

5. B パントブラゾールCRビーズ(30%TPRコーティング上における30%DRコーティング)

実施例5. AからのIRビーズ(1000g)に、上記の実施例4に記載したように30%の増加のために流動床コーター(Glatt3)中において7.5%の固形分において95/5のアセトン/水中に溶解したTPRコーティング調合物(65/25/10におけるEC-10/HP-55/TEC))をまずコーティングする。これらのTPRビーズ(1000g)に、実施例4に記載したように30%の重量増加のためにDR溶液(HP-55/TEC)を更にコーティングする。420μm未満の粒径を有するCRビーズを篩別によって回収する。

【0105】

5. C パントブラゾールDRビーズ(50%w/w)

上記の工程5. AからのIRビーズ(1000g)に、上記の実施例4に記載したように50重量%の増加のために、6%の固形分において80/20のアセトン/水混合液中に溶解したDRコーティング調合物(90/10におけるHP-55/TEC)を、GlattGPCG3中においてスプレーする。420μm未満の粒径を有するDRビーズを篩別によって回収する。

【0106】

5. D パントブラゾールODT CR(80mg)

医薬的に許容し得る成分(すなわち、0.5重量%のペパーミント香料、0.5重量%の甘味剤(スクラロース)、0.3重量%のFD&C Red等の着色剤)に、クロスポビドンおよび微結晶性セルロース(Ceolus KG1000)を予備混合して、均質な混合物を得る。適切な量の上記の実施例5. CからのDRビーズおよび上記の実施例5. BからのCRビーズ(各々40mgのパントブラゾール塩基に相当する)、予備混合物、ならびに速分散型微粒剤をV型混合機中において15分間混合して、均質に混合された圧縮混合物を得る。この圧縮混合物を、HDPEボトル、剥離紙基材を有するAcclar200プリスター、および/または「プッシュスルー」Acclarプリスターバック中における包装に適切な許容し得る打錠性を得るために最適化した打錠条件下で、外部潤滑システム(例えば、Hata打錠機-Matsui ExLubeシステム)を備えた商業規模の回転打錠機を用いて、(80mgのパントブラゾール塩基に相当する)パントブラゾールナトリウムを含むODTに圧縮する。例えば、(各々40mgのパントブラゾール塩基に相当する)DRおよびCRビーズとしてパントブラゾールナトリウムを含むODTを、以下の条件で圧縮する(仕上げ:16mm、円形、平坦面の半径の縁部;圧縮力:12~20kN;平均重量:1400mg;平均硬度:約20~80N;および摩損度:0.4~0.8%)。このように生成したパントブラゾールODT CR80mgは、口腔内で迅速に崩壊して、標的放出プロファイルを有し、コーティングされたパントブラゾールビーズを含み、砂のようでなく、嚥下が容易な懸濁液を生じる。

【0107】

本発明の特定の実施形態と共に本発明を記載したが、上記の記載、ならびに本明細書における実施例は、例示することを意図したものであって、本発明の範囲を限定するものではないことを理解しなければならない。本発明の範囲内におけるいかなる変更も、本発明が関係する当業者にとって明らかである。

【符号の説明】

【0108】

10

20

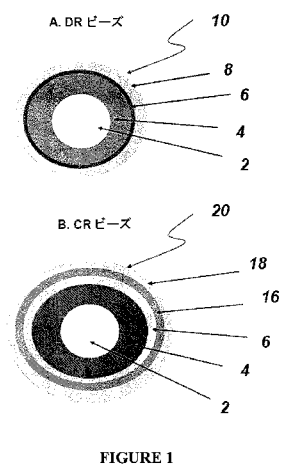
30

40

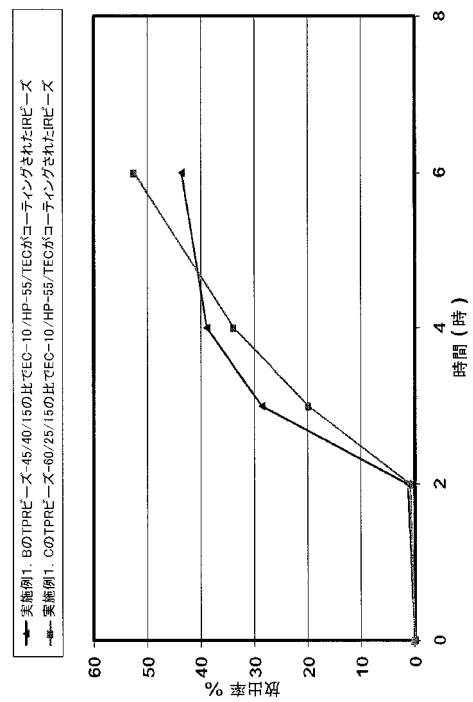
50

- 2 不活性コア
- 4 薬物層
- 6 シーラント層
- 8 腸溶性ポリマー層
- 10 遅延放出ビーズ
- 16 内側コーティング
- 18 外側コーティング
- 20 制御放出ビーズ

【 図 1 】



【 図 2 】



【図 3】

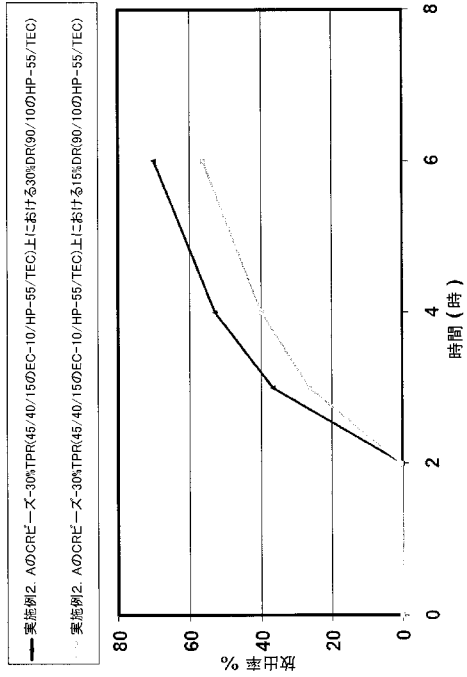


FIGURE 3

【図 4】

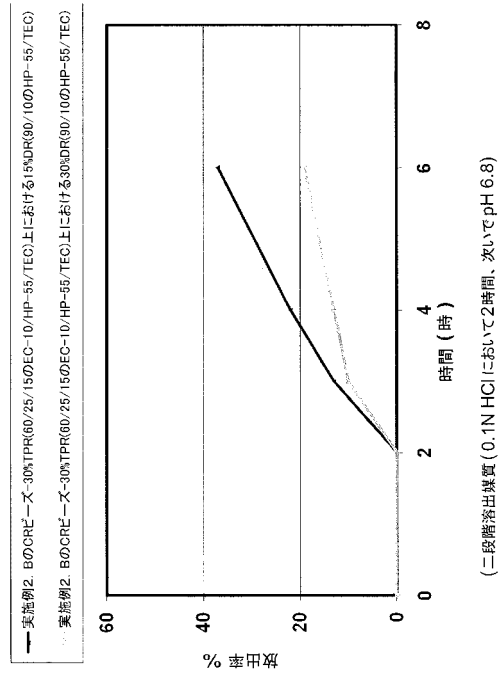
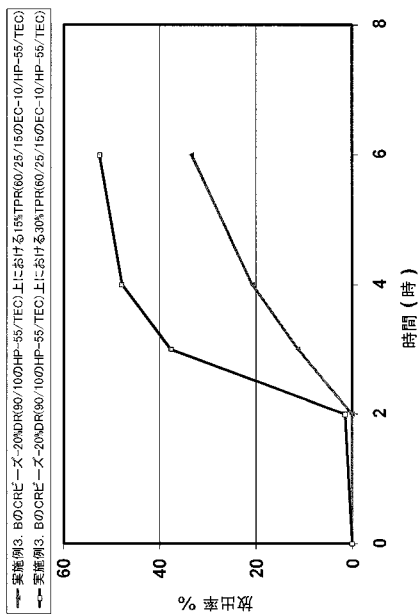


FIGURE 4

(二段階溶出爆発 (0.1N HCl) において2時間、次いでpH 6.8)

【図 5】



pH 1.2でUSP装置 2における溶出を2時間、その後pH 6.8で試験

FIGURE 5

【図 6】

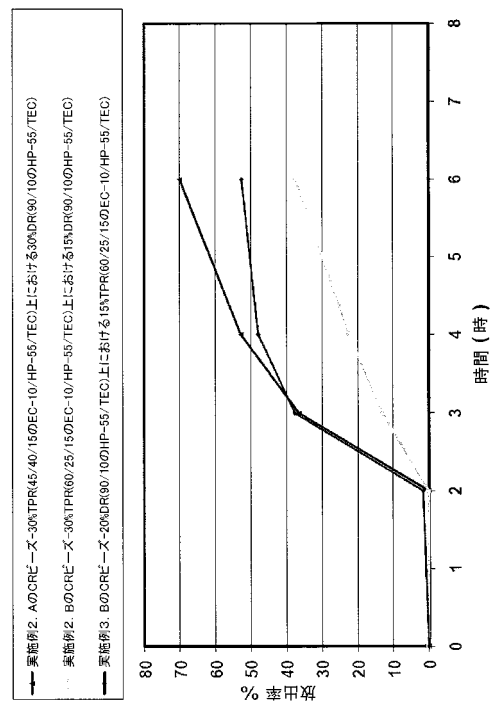


FIGURE 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/25067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/22, 9/52 (2010.01) USPC - 424/457, 468 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) USPC: 424/457, 468 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/400; 514/338; 546/273.7 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB) Google, Google Patent Search pharmaceutical, composition, drug, controlled-release, proton pump inhibitor, salt, hydrate, polymorph, ester, alkaline, coating, enteric, polymer, water-insoluble, hydrophobic, hydrophilic, pantoprazole, omeprazole, esomeprazole, etc.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2007/0190139 A1 (ZERBE et al.) 16 August 2007 (16.08.2007) abstract; para [0002]-[0003], [0005], [0010]-[0011], [0015], [0020], [0026]-[0029], [0033], [0035], [0052], [0054]-[0056], [0059]-[0062], [0065]-[0066], [0068], [0070], [0075]-[0079], [0080], [0082]-[0084], [0087], [0090], [0096]-[0099], [0107], [0110], [0114]-[0117]	1-56, 60-71 ----- 57-59
Y	US 2004/0166162 A1 (NIECESTRO et al.) 26 August 2004 (26.08.2004) para [0020], [0022], [0024], [0033], [0060], [0070]-[0071], [0076]	57-59
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 "I" 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 28 March 2010 (28.03.2010)		Date of mailing of the international search report 16 APR 2010
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. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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 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 1 1
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 9/30 (2006.01)	A 6 1 K 9/30	
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K 9/52	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	

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

(72)発明者 ヴェンカテッシュ , ゴービ
アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 3 7 7 , ヴァンダリア , ウォールドスミスウェイ 7 8 0
(72)発明者 ゴセリン , マイケル
アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 1 4 0 , ラブランド , パリッシュヒルコート 4 9 6
(72)発明者 ライ , ジン - ワーン
アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 0 6 6 , スプリングボロ , ハーバードライブ 1 4 9
(72)発明者 ファビアーニ , フラヴィオ
イタリア共和国 ミラノ ロンコブリアンティーノ イ - 2 0 0 5 0 , ヴィアサンフランチェスコ
アッシジ 5 0

F ターム (参考) 4C076 AA44 AA45 AA53 BB01 BB02 BB05 CC16 DD25Z DD26Z DD27Z
DD29Z DD30Z DD41Z DD46L DD47L DD68L EE01H EE01J EE06H EE06J
EE11H EE11J EE12H EE12J EE16H EE16J EE23L EE30A EE32H EE32J
EE33H EE33J EE38A EE48H EE48J EE53L EE57H EE57J FF01 FF05
FF06 FF21 FF22 FF24 FF31 GG16
4C084 AA17 MA35 MA37 MA41 MA52 NA12 ZA661 ZA681 ZC201
4C086 AA01 AA02 BC39 CB05 GA07 GA08 MA02 MA05 MA07 MA09
MA35 MA37 MA41 MA52 NA12 ZA66 ZA68 ZC20