

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5819329号
(P5819329)

(45) 発行日 平成27年11月24日 (2015.11.24)

(24) 登録日 平成27年10月9日 (2015.10.9)

(51) Int. Cl.	F I
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 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00

請求項の数 7 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2012-557214 (P2012-557214)	(73) 特許権者	512177263
(86) (22) 出願日	平成23年3月9日 (2011.3.9)		アルカーメス ファーマ アイルランド
(65) 公表番号	特表2013-522219 (P2013-522219A)		リミテッド
(43) 公表日	平成25年6月13日 (2013.6.13)		アイルランド国 ダブリン 4, パーリ
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/027736		ントン ロード 1, コノート ハウス
(87) 国際公開番号	W02011/112709	(74) 代理人	100080089
(87) 国際公開日	平成23年9月15日 (2011.9.15)		弁理士 牛木 護
審査請求日	平成26年3月6日 (2014.3.6)	(74) 代理人	100161665
(31) 優先権主張番号	61/366, 825		弁理士 高橋 知之
(32) 優先日	平成22年7月22日 (2010.7.22)	(72) 発明者	リヴァーセッジ, ゲアリー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 19
(31) 優先権主張番号	61/353, 950		380, ウェスト チェスター, コルウィ
(32) 優先日	平成22年6月11日 (2010.6.11)		ン テラス 258
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルコール耐性腸溶性医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 活性薬剤、
 (i i) 腸溶性コーティング剤、
 (i i i) アルコールの存在下で前記活性薬剤の放出を遅延するために、有機性セルロースアセートフタレートを含むアルコール保護剤を含み、該アルコール保護剤は前記腸溶性コーティング剤と同じ又は異なった成分であってもよく、前記アルコール保護剤は、アルコール保護剤を含まない場合の医薬組成物と比較して 10% から 500% までの重量増加による量であることを特徴とする、アルコール耐性腸溶性医薬組成物。

【請求項 2】

前記アルコール保護剤は、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、250%、300%、350%、400% 及び 450% からなるグループから選択される量の重量増加によることを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記活性薬剤は、デュロキセチン HCl、エソメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、メサラミン、ブデソニド、ラモトリジン、デクスランソプラゾール、パンクレアチン、パンクレリパーゼ、ジバルプロエクスナトリウム、オメプラゾール、ランソプラゾール、ジクロフェナクナトリウム、バルプロ酸、フェノフィブリン酸、ジダノシン、アスピリ

10

20

ン、ピサコジル、ナプロキセン、エリスロマイシン、アデノウイルスワクチン 4 型、カルシトニン、ダラプラディブ、メサラジン、アレンドロン酸、エプロチローム、NE - F (腎炎因子)、ガラティラメル、CH - 1504、ビスホスホネート (ゾレドロン酸) 化合物、メルカプタミン、ララゾチド、経口インスリン及びこれらの混合物又は組合せからなるグループから選択されることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記アルコール保護剤は、ヒプロメロースフタレート、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリ (共アクリル酸エチル - メタクリル酸) アニオンコポリマー、及びこれらの混合物からなるグループから選択される成分を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

崩壊剤、超崩壊剤、前記活性薬剤と前記アルコール保護剤との間に配置された障壁材、又は、これらの組合せをさらに含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

アルコール保護剤は、アルコール保護剤を含まない場合の医薬組成物と比較して 10 % から 500 % までの重量増加の量であり、同等量の投与薬剤と比較すると、両方が同一のアルコール環境に置かれるとき、薬剤が、20 % エタノール酸 (0.1N HCl) で 2 時間で活性薬剤の 50 % 未満を放出することを特徴とする、

(i) 活性薬剤、

20

(ii) 腸溶性コーティング剤、及び

(iii) 有機性セルロースアセテートフタレートのアルコール保護剤を含むアルコール耐性医薬組成物。

【請求項 7】

多粒子ビーズを含み、
各ビーズは、

(i) 活性薬剤、

(ii) 水性及び有機性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、有機性セルロースアセテートフタレート、及びポリ (共アクリル酸エチル - メタクリル酸) アニオンコポリマーからなる群から選択される腸溶性成分を含む腸溶性コーティング剤、並びに、

30

(iii) 有機性セルロースアセテートフタレートを含むアルコール保護剤、を含むことを特徴とする、アルコール耐性多粒子医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

薬剤に含まれる薬剤の全量又はかなりの部分の短期間での意図されない前記薬剤の速い放出は、「過量放出 (dose dumping)」と称される。過量放出は、特に活性薬剤が比較的に大量に存在するときの制御放出薬剤における安全性の問題及び/又は有効性の減少のために患者に重大なリスクをもたらす。これらの制御放出薬剤では、該薬剤から放出される薬剤の速度は、放出速度制御機構によって制御される。典型的な放出速度制御機構は、2 つ、3 つ例をあげると、膨潤可能なポリマー、ゲル・マトリックス及びポリマー・コーティングを含む。前記放出速度制御機構の障害 (compromise) 又は機能不全 (failure) は、過量放出の起こり得る原因である。食物とともに投与されるときの特定の制御放出製品についての過量放出の可能性が 20 年以上認識されている。非特許文献 1 を参照せよ。

40

【0002】

食物に加えて、アルコールの存在は、制御放出薬剤の放出速度制御機構を障害する場合がある。放出速度制御機構を供する特定の制御放出薬剤は、他の放出速度制御機構よりもアルコール存在下でより過量放出をしやすい。

50

【0003】

2005年に、米国食品医薬品局（FDA）は、薬剤の制御放出製剤でのエタノールの影響のために、市場から数個の薬剤の回収を命じたか、若しくは警告表示の変更を命じた。パラドン（登録商標）がアルコールとともに服用されるとき、その持続性放出製剤は障害され、過量放出を生じさせたことを薬動力学研究が示したため、例えば、FDAはパラドン（Palladone）（登録商標）（塩酸ヒドロモルホン）の持続性放出カプセルを市場から回収することをコネチカット州スタンフォードのパーデューファーマ（Purdue Pharma）に求めた（2005年7月13日のFDAの報道発表を参照せよ）。パラドン（登録商標）製剤の全リスク対利益プロファイルが、アルコールで誘導される過量放出の感受性のために好ましくないとFDAは結論した。FDAの決定は、240 mL（8オンス）の40%（標準強度80）アルコールとのパラドン（登録商標）の同時摂取が、水で服用されるときよりも約6倍高い平均最大ヒドロモルホン濃度を生じたことを明らかにした（ナルトレキソン・ブロックを利用している）健康な被験者での薬動力学研究に一部分基づく。さらに、この研究で、ある被験者は、前記薬剤が40%アルコールで摂取されたとき、水と比較して16倍の増加を経験した。また、この研究は、8オンスの4%アルコール（典型的な一人分のビールの3分の2に相当する）は、前記薬剤が水で摂取されたときよりも、ほとんど2倍の最大血漿ヒドロモルホン濃度を何人かの被験者で生じる得ることを示した。医療従事者のためのFDA警報（2005年7月）：（パラドン（登録商標）として市販された）塩酸ヒドロモルホンの持続性放出カプセル。http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/hydromorphoneHCP.pdf.

【0004】

in vivoでのアルコール過量放出耐性テストは、該テストがヒト被験者にもたらし得る潜在的な有害性のため、好ましいアプローチではない。FDAによると、好ましいアプローチは40%エタノールの存在下でのin vitro溶出試験である。2005年10月26日の薬学諮問委員会の会議で、CDER（薬剤評価研究センター）のOPS（薬学事務局）局員は、アルコール感受性の制御放出製剤では、高濃度エタノール（例えば、40%）が低濃度エタノール（例えば、20%又は4%）よりもより速い薬剤放出を誘発しやすいことを示すデータを発表した。これは、前記制御放出製剤の特性に依存する場合があるか、若しくは依存しない場合がある。（2005年10月26日の薬学諮問委員会の会議での発表を参照せよ。）したがって、物理薬剤学及び生物薬剤学のAAPSワークショップで2009年5月13日に後発医薬品事務局CDER/FDAの生物学的同等性審査第2部は、後発MR経口製剤のアルコールで誘発される過量放出についての溶出試験案を公表した。前記溶出研究案は、後発（テスト）品と、対応するリストに記載された参照薬剤との溶出性能を比較するために設計されている。溶出のための条件は、0.1N HCl媒体で以下のエタノール百分率：0.0%、5.0%、20%及び40%を提供するために添加された異なる量のエタノール（v/v）を有する前記媒体を含む。前述された溶出研究に類似するプロトコルが、本発明のアルコール耐性医薬組成物の構造安定性（robustness）を解明するために採用された。

【0005】

少なくとも1つの試みが、エタノールで誘導される過量放出に対して耐性の放出制御製剤を作製するために行われた。ニューヨーク州パターソンのペンウエスト・ファーマシューティカルズ社に譲渡された（本明細書に引用によって取り込まれた）米国公開特許公報第2007/0212414号は、薬剤で治療中のエタノールを消費しやすい患者に、エタノール耐性持続放出製剤の形態で前記薬剤の有効量を提供することによるエタノールの存在下で薬剤の過量放出を防止する方法をクレームする。前記薬剤及び持続放出送達システムは、少なくとも1つのヘテロ多糖ゴムと、少なくとも1つのホモ多糖ゴムと、少なくとも1つの薬学的希釈剤とを含む。このエタノール耐性持続放出製剤は、エタノールの存在下で持続放出の溶出プロファイルを本質的に保持するためにクレームされている。

【0006】

エタノールで誘導される過量放出に耐性であるコーティングされた腸溶性製剤処方に対する技術的な必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

Hendelles Lら、「1日1回投与テオフィリンの食品誘発過量放出」、Lancet. 22: 1471 (1984)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

10

本発明は、pH 5.5未満での分解又は溶解に耐性の腸溶性の層を有する活性薬剤を含む医薬組成物であって、アルコールの存在下で前記活性薬剤の実質的な放出を防止するのに十分な量のアルコール保護剤とを含むアルコール耐性医薬組成物に関する。

【0009】

もう1つの態様では、本発明は、アルコール環境に置かれたときに、同一のアルコール環境で前記アルコール保護剤のない同一の組成物から放出される活性薬剤の量よりも少ない量に、前記組成物からの前記活性薬剤の放出を防止するアルコール保護剤を有する組成物に関する。

【0010】

また、記載されたものは、疾患を治療するために適切な活性薬剤を含むアルコール耐性医薬組成物の有効量を、前記疾患を患っている患者に投与することによって前記活性薬剤で疾患を治療する方法である。

20

【0011】

さらなる態様では、本発明は、アルコール保護剤が、商業的に同等な製品と比較されたときに、40%エタノール酸(0.1N HCl)で2時間(USP I又はII)その後のリン酸緩衝液pH 6.8で4時間(USP I又はII)で類似のin vitro溶出プロファイルを有する、活性薬剤及びアルコール保護剤を有するアルコール耐性医薬組成物に関する。

【0012】

またさらなる態様では、本発明は、商業的に同等な製品と生物学的同等性のアルコール保護剤に関する。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】コーティングされていない商業的に入手可能なシンバルタ(登録商標)ビーズ(実施例1)の5%、20%及び40%エタノール酸での経時的(分)な薬剤、塩酸デュロキセチン(放出%)の平均放出量を示すプロット図。

【図2】(1)コーティングされていない商業的に入手可能なシンバルタ(登録商標)ビーズ(実施例1)、(2)水性CAPでコーティングされたシンバルタ(登録商標)ビーズ(ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMCバイオポリマーによるアクアコート(AQUACOT)(登録商標)-CPD)(実施例2C)、及び、(3)有機性CAP分散剤でコーティングされたシンバルタ(登録商標)ビーズ(実施例7)の40%エタノール酸での経時的(分)な薬剤、デュロキセチン(放出%)の平均放出量を示すプロット図。

40

【図3】水性アルギン酸ナトリウム及び有機性CAP分散剤でコーティングされたシンバルタ(登録商標)ビーズと、水性HPMC/ポリブラスドン(登録商標)XL及び有機性CAP分散剤でコーティングされたシンバルタ(登録商標)ビーズ(実施例10)との40%エタノール酸での経時的(分)な薬剤、デュロキセチン(放出%)の放出量を示すプロット図。

【図4】水性HPMC及び有機性CAP分散剤でコーティングされたシンバルタ(登録商標)ビーズ(実施例11)と、水性HPMC及び有機性CAP分散剤でコーティングされ

50

たシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 12）との 40%エタノール酸での経時的（分）な薬剤、デュロキセチン（放出%）の放出量を示すプロット図。

【図 5】以下のサンプル、（1）水性アルギン酸ナトリウム及び有機性 C A P 分散剤でコーティングされたシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 9）と、（2）水性 H P M C / ポリブラスドン（登録商標）X L 及び有機性 C A P 分散剤でコーティングされたシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 10）と、（3）水性 H P M C 及び有機性 C A P 分散剤でコーティングされたシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 11）との U S P I I I で 0.1 N H C l（2 時間）及びリン酸緩衝液（p H 6.8、4 時間）での経時的（分）な薬剤、デュロキセチン（放出%）の放出量を示すプロット図。

【図 6】（1）U S P I I I で 20%エタノール酸でのコーティングされていない商業的に入手可能なシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 1b）と、（2）U S P I I I で 20%エタノール酸での水性 H P M C 及び有機性 C A P 分散剤でコーティングされたシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 12）と、（3）U S P I I I で 40%エタノール酸での水性 H P M C 及び有機性 C A P 分散剤でコーティングされたシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 12）とのプロット図。

【図 7】以下のサンプル、（1）コーティングされていない商業的に入手可能なシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 1）、及び、（2）水性 H P M C 及び有機性 C A P 分散剤でコーティングされたシンバルタ（登録商標）ビーズ（実施例 12）の U S P I I I で 0.1 N H C l（2 時間）及びリン酸緩衝液（p H 6.8、4 時間）での経時的（分）な薬剤、デュロキセチン（放出%）の放出量を示すプロット図。

【図 8】実施例 12 で記載された薬剤の 0.1 N H C l / 40%エタノール酸（2 時間）その後のリン酸緩衝液（4 時間）でのデュロキセチンの放出%を示すプロット図。

【図 9】実施例 13 でより詳細に記載されたようなトリリピックス（登録商標）のエタノールリン酸（p H 3.5）2 時間その後のリン酸緩衝液（p H 6.8）でのフェノフィブラートの放出%を示すプロット図。

【図 10】実施例 13 でより詳細に記載されたような本発明の実施態様に従ってコーティングされたトリリピックス（登録商標）の薬剤のエタノールリン酸（p H 3.5）2 時間その後のリン酸緩衝液（p H 6.8）でのフェノフィブラートの放出%を示すプロット図。

【図 11】実施例 13 でより詳細に記載された薬剤の 0.1 N H C l / 40%エタノール酸（2 時間）その後のリン酸緩衝液（4 時間）でのネキシウム（登録商標）ビーズからのエソメプラゾールマグネシウムの放出%を示すプロット図。

【図 12】0.1 N H C l / 40%エタノール酸（2 時間）その後のリン酸緩衝液（4 時間）での 63%及び 77%の C A P でコーティングされたネキシウム（登録商標）ビーズからのエソメプラゾールマグネシウムの放出%を示すプロット図。

【図 13】0.1 N H C l その後のリン酸緩衝液（4 時間）でのネキシウム（登録商標）ビーズ及び C A P でコーティングされたネキシウム（登録商標）ビーズからのエソメプラゾールマグネシウムの放出%を示すプロット図。

【図 14】0.1 N H C l / 40%エタノール酸（2 時間）その後のリン酸緩衝液（4 時間）での 30%オイドラギット（登録商標）S でコーティングされたネキシウム（登録商標）からのエソメプラゾールマグネシウムの放出%を示すプロット図。

【発明を実施するための形態】

【0014】

発明の詳細な説明

F D A は、制御放出薬剤のために、アルコールで誘導される過量放出についての i n v i t r o テストはルーチンの特性化テストとして好ましい場合があることを示した。ヒドロモルホン、モルヒネのようなオピオイド類に関係するテストだけでなく、例えば、狭い治療指数の薬剤が、過量放出された場合に、高い C m a x 又は低い C m i n の恐ろしい結果となる薬剤か、過量放出された場合に、有害な毒物学的事象を生じるであろう薬剤かに限定されない特定の他の薬剤についても推奨されるであろう。F D A は、過量放出が i

10

20

30

40

50

n v i v o 研究を通じて起こらないとの単なる確認よりも、むしろ設計によってエタノール耐性とされた製剤を好む。(2005年10月26日の薬学諮問委員会の会議で発表されたようなアルコールで誘導される過量放出におけるFDAの見解の概要を参照せよ。)

【0015】

15分間毎にサンプリングしながら5%エタノールHCl(0.1N)、20%エタノールHCl(0.1N)及び40%エタノールHCl(0.1N)のようなさまざまな濃度のエタノールHCl(0.1N)で2時間、適切な場合、その後のpH6.8のリン酸緩衝液槽で4時間についての制御放出製剤のin-vitro溶出試験を実施することを前記FDAは提案した。浴槽の条件が製剤に基づいて適切に決定され、活性薬剤の60mgと同等重量を用いる米国薬局方の装置(USP) I (バスケット、40メッシュ)パドル速度75rpm(溶媒容量:900mL、37°C)か、活性薬剤の15mgと同等重量を用いるUSP III (40メッシュ)溶媒容量250mL、37°Cかを含む。(溶出試験、FDAの展望、AAPSワークショップ、物理薬剤学及び生物薬剤学、CDER/FDA、後発医薬品事務局、生物学的同等性審査第2部、2009年5月13日を参照せよ。)かかるテストは本発明の医薬品を研究するために用いられた。2009年のAAPSワークショップ以後、FDAはDR製品について多数の媒体での溶出プロファイルを要求しない。

【0016】

1つの態様では、本発明は、例えば、製剤が小腸部分のようにより中性のpHに達するときに、活性薬剤が溶出されるが、活性薬剤は吸収されない、又は、活性薬剤は酸の分解を受ける場合があるか、若しくは活性薬剤は胃に炎症を起こす場合があるために、胃で溶出されない活性薬剤に関する。典型的には、それらの活性薬剤は、腸溶性製剤(「EC」)又は遅延放出(「DR」)製剤と一般的に呼ばれる胃での溶出を防止する医薬品を必要とするであろう。それらの製剤と対照的なものは、「徐放性ER又はXR」、「制御放出CR」、「1日1回」、又は、「日に1度」の製品と呼ばれる他の製剤である。(例えば、コレグ(COREG)(登録商標)CR(1日1回のカルベジロールリン酸塩、グラクソ・スミスクライン)及びアデロール(ADDERALL)(登録商標)XR(アンフェタミン、デキストロアンフェタミン混合塩、シャイア(Shire)US社)を参照せよ。)。それらの非腸溶性製剤は、胃で活性薬剤の一部分を放出し、制御された態様で小腸で活性薬剤を放出するために特に設計される。製品が、本発明の目的のために「制御放出」、「持続放出」、「1日1回」又は「日に1度」と呼ばれるかにかかわらず、重要な決定因子は、医薬製剤が胃で活性薬剤の放出が可能か、不可能かである。1つの典型的な実施態様によると、本発明は、胃で顕著に溶出されるべきではない活性薬剤に関する。

【0017】

本明細書で用いられるところの「放出(dumping)」という用語は、活性剤の最悪の放出か、Cmax、Tmax及び/又はAUCパラメーターについてのFDA標準に応じた生物学的同等ではない放出かのいずれかを言い表す。米国食品医薬品局(FDA)は、「適切に設計された研究で類似の条件下で同一のモル投与量で投与されたとき、薬学的同等物又は薬学的代替物の活性薬剤又は活性部分が薬物作用の部位で利用可能となる割合及び程度で有意な違いがない」として生物学的同等を定義した(FDA、2003年)。言い換えれば、前記FDAは、テスト製剤ないし基準製剤の相対平均Cmax、AUC(0-t)及びAUC(0-∞)のそれぞれ又は全ての90%CI(信頼区間)が80.00%ないし125.00%以内である場合に、2つの製品を生物学的同等と考える。

【0018】

被験者を有害な状態に置くため、生物学的同等性の研究が完成され得ないとき、前記テスト製剤のin-vitro溶出試験参照製剤(例えば、商業的な同等の製品)と比較される。これは、前記テスト製剤(例えば、本発明のアルコール保護製剤)は前記参照製剤(例えば、商業的な同等の製品)と同等であるかどうかのFDAの許容可能な決定因子である。前記テスト及び参照製剤を比較するときに、溶出プロファイルは類似因子(f2)

を用いて比較されるべきである。前記類似因子は、2乗誤差の総和の対数逆数平方根変換であり、2つの曲線の間の溶出の百分率(%)における類似性の測定値である。前記f²が50以上であるとき、2つの溶出プロファイルは「類似」と考えられる。生物製剤分類システムに基づいた速放性固形経口製剤についてのin vivoでの生物学的利用能及び生物学的同等性研究の免除、米国保健社会福祉省、食品医薬品局(FDA)医薬品評価研究センター(CDER)、2000年8月を参照せよ。

【0019】

製剤が胃を通過する際に、製剤から活性薬剤の放出を防止するための多くの既知の製剤が存在する。例は、引用によって本明細書に取り込まれた、米国特許公報第7,011,847号、第6,159,501号、第5,273,760号と、米国出願公開公報第2008/0085304号、第2004/0170688号及び第2008/0226711号とで議論された製剤を含む。

【0020】

これらのシステムで用いられる材料は、例えば、脂肪酸、ワックス、シェラック及びプラスチックを含む。典型的には、かかるシステムを形成する前記材料は、水性及び溶剤性のシステムの2つのグループに分けられる。多くの腸溶性システムは、胃で見られる強い酸性pHで安定であるが、弱い酸性(相対的により塩基性)pHで急速に分解する表面を提示することによって働く。例えば、前記腸溶性システムは胃の酸性分泌物(約pH3)で溶出しないが、それらは、小腸で存在するより高いpH環境(pH5.5のように約5以上)で溶出するであろう。

【0021】

胃で活性薬剤の溶出を防止するいずれのシステムも、上記で例示されたものを含むがこれらに限定されず、本明細書で全体として「腸溶性システム」と呼ばれる。腸溶性システムの非限定的な例は、水性及び有機性のHPMC-AS: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-HF(日本の信越化学株式会社によって販売されたAQOAT)と、PVAP:ポリビニルアセテートフタレート(ペンシルバニア州ハーレーズビルのカラコン社によるシュアテリック(SURETERRIC)(登録商標))と、水性CAP:セルロースアセテートフタレート(ペンシルバニア州フィラデルフィアのFMCバイオポリマーによるAQUACOAT(登録商標)-CPD)と、有機性CAP:セルロースアセテートフタレート(イーストマンC-A-P、イーストマン社)と、商標オイドラギット(EUDRAGIT)(登録商標)グレードL、S及びFS(ドイツ、ダルムシュタット、エボニックデグサ(Evonik Degussa))のもと販売されたポリ(共アクリル酸エチル-メタクリル酸)アニオンコポリマーとを含む。

【0022】

前記腸溶性システムは、層又はコーティングとして製剤に適用されるか、若しくはマトリックスの形態である。前記腸溶性システムは、単一材料か、若しくは材料の組合せである。

【0023】

活性薬剤を胃での溶出から防止するためのコーティング又は層の形態の腸溶性システムを用いる典型的な商業的に入手可能な医薬品は、シンバルタ(CYMBALTA)(登録商標)(デュロキセチンHCl、米国リリー社)と、ネキシウム(NEXIUM)(登録商標)(エソメプラゾール、アストラゼネカ社)と、アシフェックス(ACIPHEX)(登録商標)(ラベプラゾールナトリウム、エーザイ社及びオルソ-マクニール-ヤンセンファーマシューティカルズ社)と、アサコール(ASACOL)(登録商標)HD(メサラミン、プロクター・アンド・ギャンブルファーマシューティカルズ社)と、リアルダ(LIALDA)(登録商標)(メサラミン、シャイアUS社)と、ペンタサ(PENTASA)(登録商標)(メサラミン、シャイアUS社)と、エンテコート(ENTECORT)(登録商標)EC(ブデソニドカプセル、アストラゼネカ社)と、ラミクタール(LAMICTAL)(登録商標)XR(ラモトリジン錠、グラクソ・スミスクライン)と、カピデックス(KAPIDEX)(登録商標)(デクスランソプラゾール、タケダファ

10

20

30

40

50

ーマシューティカルズノースアメリカ社)と、クレオン(Creon)(登録商標)(パンクレアチンカプセル、ソルベ社)と、ウルトラ-ゼ(ULTRASE)(登録商標)(パンクリパーゼカプセル、米国Axcanファーマ)と、プロトニックス(登録商標)(パントブラゾール、ファイザー社)と、デパコート(DEPAKOTE)(登録商標)(ジバルプロエクサナトリウム、アボットラボラトリーズ)と、プロロセック(PROLOSEC)(登録商標)(オメプラゾール、アストラゼネカ社)と、プレバシッド(PREVACID)(登録商標)(ランソプラゾール、ノバルティスコンシューマーヘルス社)と、アルソテック(ARTHOTEC)(登録商標)(ジクロフェナクナトリウム、ファイザー社)と、スタボゾール(STAVZOR)(登録商標)(バルプロ酸、ノベンセラピューティクス社)と、トリリピックス(TRILIPIX)(登録商標)(フェノフィブラート遅延放出カプセル、アボットラボラトリーズ)と、ビデックス(VIDEX)(登録商標)EC(ジダノシン、ブリストル-マイヤーズスクイブ)とを含む。

10

【0024】

活性薬剤を胃での溶出から防止するための腸溶性層を用いるか、若しくは用いる場合がある(市販の製品で利用可能か否かの)典型的な活性薬剤は、アスピリン、ピサコジル、ナプロキセン、エリスロマイシン、ラベプラゾールナトリウム、アデノウイルスワクチン4型、カルシトニン、ダラブラディブ、メサラジン、アレンドロン酸、エプロチローム、NE-F(腎炎因子)、ガラティラメル、CH-1504(チェルシーセラピューティクスインターナショナル社からの非代謝型抗葉酸)、オラゾール(ORAZOL)(登録商標)(ビスホスホネート(ゾレドロン酸)メリオンファーマシューティカルズ)、メルカプタミン、ララゾチド、及び、経口インスリンを含む。

20

【0025】

本発明は、現在商業化された腸溶性製剤に限定されず、エタノールで誘導される過量放出されやすい活性薬剤とともに用いられることが考えられる。

【0026】

本発明のアルコール耐性医薬組成物の典型的な実施態様は、製剤から活性薬剤のエタノールで誘導される過量放出を防止又は遅延するために「アルコール保護剤」を利用する。

【0027】

前記アルコール保護剤は、単一材料、例えばポリマー、又は、材料の組合せ、例えば賦形剤溶液でのポリマーの組合せの場合がある。代替的な実施態様では、前記アルコール保護剤は層又はコーティングに配置されるか、若しくは前記アルコール保護剤はマトリックスの形態である。適切なアルコール保護剤材料は、有機性セルロースアセテートフタレートと、アンモニウムメタクリル酸塩コポリマーと、メタクリル酸エステルコポリマーと、メタクリル酸コポリマーと、天然及び合成のデンプンと、ポリアルキレンオキシドと、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HMC)、メチルセルロース(HMC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)及びカルボキシメチルセルロース(CMC)のような修飾セルロースを含む天然及び合成のセルロースと、昆虫及び動物のワックスと、植物ワックスと、鉱物ワックスと、石油ワックスと、合成ワックスとのようなワックスとを含むがこれらに限定されない。

30

40

【0028】

典型的な実施態様では、前記アルコール保護剤は、米国テネシー州キングスポートのイーストマンケミカルカンパニーによって商標イーストマンC-A-P(登録商標)又はセラセフェートNFのもと販売された有機性セルロースアセテートフタレートである。

【0029】

前記アルコール保護剤は、特定のエタノール濃度でアルコール耐性を授けるために十分な量で製剤に存在する場合がある。本発明の1つの態様によると、前記アルコール保護剤は、重量増加による20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、150%、200%、250%、300%、350%、400%、450%及び500%の量

50

で商業的に同等の製剤に添加される。

【 0 0 3 0 】

本発明の医薬組成物は、前記製剤がアルコール環境に曝された後、アルコール環境又は非アルコール環境での製剤からの活性薬剤の放出百分率の関係に基づいたアルコール耐性である。他の典型的な実施態様では、本発明はエタノールで誘導される過量放出への耐性を提供し、前記活性薬剤の商業的に同等な製剤と生物学的同等であるアルコール耐性医薬組成物である。

【 0 0 3 1 】

以前に議論したように、エタノールで誘導される過量放出への耐性を定量するために、溶出試験が、5 %、20 %及び40 %エタノールHCl（上述のFDAガイドラインを参照せよ）で2時間実施された。出願人は、30 %及び35 %のエタノール濃度も加えた。

10

【 0 0 3 2 】

エタノールで誘導される過量放出への耐性を定量するためのもう1つの実験では、1つでは0.1N HCl（上述のように2時間）で、その後、（異なるサンプルを用いる）もう1つではpH 6.8のリン酸緩衝液（4時間）で、2つの別個の溶出試験が実施された。その後、溶出プロファイルそれぞれは解析された。

【 0 0 3 3 】

エタノールで誘導される過量放出への耐性を定量するためのさらにもう1つの実験計画では、同一のサンプルの連続的な溶出が実施された。この溶出試験は、エタノール酸（2時間）その後のリン酸緩衝液pH 6.8（4時間）の溶出を含んだ。連続的なエタノール酸及びリン酸緩衝液の液槽は、製剤の投与と同時にアルコールを飲んでいるヒトのin vivo条件を模倣することが意図されたものである。製剤は、アルコール性/酸性の胃を最初に通過（平均消化管滞在時間～2時間）し、その後、より中性pHである小腸を通過（平均消化管滞在時間～4時間）するであろう。エタノールは胃で急速に吸収されるので、下部消化管に存在するとは信じられていない。

20

【 0 0 3 4 】

溶出研究は、活性薬剤60mgの重量と同等物とともにUSP装置I（バスケット、メッシュ40）75rpm[溶媒容量：900mL、37°C]と、活性薬剤15mgの重量と同等物とともにUSP装置III（メッシュ40）[溶媒容量：250mL、37°C]とを用いて実施された。

30

【 0 0 3 5 】

アルコール環境に曝露されたとき、胃で毒性の分解物を形成することが知られた活性薬剤を含む製剤の腸溶性コーティングが機能しないことを望まないであろう。この運命に逢うかかる製品の1つは、リリー社によって販売されたシンバルタ（登録商標）（腸溶性コーティングされたデュロキセチンHCl）である。鉍酸条件下でのデュロキセチンの転移で報告（R J Boppら、206回 Natl. Am. Chem. M. Soc. 学会、1993年5月13日、要旨111）されたように、デュロキセチンHClは、1-（2-チエニル）カルビノール、ナフトール、及び、1-（2-チエニル）2-及び4-置換ナフトールを生ずるためにHCl水溶液で加溶媒分解及び転移を急速に起す。

【 0 0 3 6 】

40

毒作用を生じることが知られていない活性を含む腸溶性コーティングされた製剤を考慮すると、胃で溶出し、その上、過量放出するが、むしろ、過量放出の結果は前記活性の治療量以下の効果である。このかかる例の1つは、イリノイ州ノースシカゴのアボットラボラトリーズによって製造されるトリリピックス（Trilipix）（登録商標）（また、コリンフェノフィブラートと呼ばれたフェノフィブラート）である。フェノフィブラート速放性錠は、トリコール（Tricor）（登録商標）-145（フェノフィブラート）と比較して、顕著に、高い（1.4倍の）Cmax、短い（0.67倍の）Tmax、及び、食事時/絶食時の変動性を示す一連の研究をアボットは実施した。これらの位置特異的研究は、商業的に入手可能なフェノフィブラートと生物学的に同等な製剤を開発するために、フェノフィブラート（例えば、トリリピックス）を含む製剤の放出プロファイル

50

は、消化管でのフェノフィブラート（トリコール（登録商標） - 145）の遅い吸収特性と一致するために遅くする必要があるという結論に導いた。トリリピックス（登録商標）SBA研究K L F 178 P 03 03 KH 05 02（位置特異的研究）43頁を参照せよ。この点を考慮して、新医薬品承認審査概要によると、研究M05 - 758についての集団統計及び基線特性のトリリピックス（登録商標）の医学的評価表7.2.1. D. は、トリリピックス（登録商標）の標的患者集団では、飲酒者が52.3%、元飲酒者が7.2%、非飲酒者が40.5%であったと同定した。したがって、エタノールで誘導される過量放出の結果として胃で放出されるトリリピックス（登録商標）のフェノフィブラートは、活性成分の高いCmax及び短いTmaxを生じるであろう。

【0037】

1つの実施態様では、本発明は、製剤が40%エタノールに置かれるとき、測定可能な活性薬剤が全く放出されない程度に、製剤の活性薬剤のエタノールで誘導される過量放出を防止又は遅延する。したがって、1%、2%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、40%エタノールで製剤から放出されるとき、アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。追加的に、約1%、約2%、約5%、約8%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、35%エタノールで製剤から放出されるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。さらに追加的に、約1%、約2%、約5%、約8%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、20%エタノールで製剤から放出されるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。また、よりさらに約1%、約2%、約5%、約8%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、5%エタノールで製剤から放出されるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。

【0038】

もう1つの実施態様では、本発明は、放出された活性薬剤の量が、商業的に同等の製剤から放出された活性薬剤の量より少ない、活性薬剤のエタノールで誘導される過量放出を防止又は遅延する製剤に関する。「商業的に同等の製剤又は製品」によって、FDAによって使用を許諾されるが、本発明のアルコール保護特性を有しない活性薬剤の製剤を意味すると理解される。例えば、本実施態様によると、本発明は、活性薬剤の量がアルコール存在下で放出されるが、その量は商業的に同等な製剤によって放出される量より少ない製剤に関する。

【0039】

したがって、同一時間、同一濃度で商業的に同等な製剤によって放出された活性薬剤の

10

20

30

40

50

量と比較するときに、1%、2%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、40%エタノールで製剤から放出されるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。追加的に、同一時間、同一濃度で商業的に同等な製剤によって放出された活性薬剤の量と比較するときに、約1%、約2%、約5%、約8%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、35%エタノールで製剤から放出されるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。さらに追加的に、同一時間、同一濃度で商業的に同等な製剤によって放出された活性薬剤の量と比較するときに、約1%、約2%、約5%、約8%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、30%エタノールで製剤から放出されるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。またさらに、同一時間、同一濃度で商業的に同等な製剤によって放出された活性薬剤の量と比較するときに、約1%、約2%、約5%、約8%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、20%エタノールで製剤から放出されるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。また、よりさらに、同一時間、同一濃度で商業的に同等な製剤によって放出された活性薬剤の量と比較するときに、約1%、約2%、約5%、約8%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%又は約99%以下の活性薬剤が、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75又は2時間後、5%エタノールで製剤から放出されるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。

【0040】

もう1つの態様では、本発明は、製剤がエタノール酸に以前に曝露されておらず、リン酸緩衝液での溶出において同一製剤と比較するときに、アルコール環境で過量放出せず、その後に（胃の下流での消化管のpH変化を再現するために）リン酸緩衝液に置かれたとき、同一の放出プロファイルを実質的に有する製剤に関する。本発明のこの態様では、本発明の製剤は、アルコール環境への以前の曝露によって実質的に影響されないリン酸緩衝液で放出割合を有する。表2は、エタノール酸環境で安定であるように思われるが、その後、リン酸緩衝液でテストされたとき、それらの溶出速度の変化を示す、いくつかの商業的に入手可能な製剤（例えば、商業的に同等な製剤）を示す。

【0041】

【表 A】

薬剤製品	0.1N HCl及び40%での第1段階の媒体 (0-2)時間	リン酸緩衝液pHに0.1N HCl及び40%アルコールでの第2段階の媒体 (0-4)時間	コーティング (& 不活性成分)
アシフェックスDR錠 (ラベプラゾールナトリウム)	ピークは観察されなかった	薬剤は、0.1N HCl単独よりも40%アルコール処理後に10分間早く放出された	糖球、炭酸マグネシウム、スクロース、低置換度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、二酸化チタン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒプロメロース2910、タルク、メタクリル酸コポリマー、ポリエチレングリコール8000、クエン酸トリエチル、ポリソルベート80、及びコロイド状の二酸化ケイ素 ビーズ1:オイドラギット L30 D-55 又はオイドラギット L-100-55 ビーズ2:オイドラギット S100 及びオイドラギット L-100の調合
カピデックスDRカプセル (デクスランソプラゾール)	ピークは観察されなかった	薬剤放出速度の有意差	コロイド状の二酸化ケイ素、クロスボビドン、硬化ヒマシ油、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマー、微結晶セルロース、ボビドン(ポリビドン)K-30、水酸化ナトリウム、デンプン(トウモロコシ)、タルク、クエン酸トリエチル

10

【0042】

本発明のこの実施態様によると、本発明の製剤は、製剤がアルコールに以前に曝露されていないリン酸緩衝液での溶出において同一製剤と比較するとき、アルコール環境で過量放出せず、その後にリン酸緩衝液に置かれたとき、同一の *in vivo* の生物学的同等性の薬動学プロファイル、及び/又は、類似の *in vitro* の溶出プロファイルを実質的に示す。

【0043】

したがって、エタノール酸 (0.1N HCl中に40%エタノール) で2時間後に、測定可能な活性薬剤が全く放出されず、両者の製剤がその後にリン酸緩衝液 pH 6.8 (4時間) に置かれたとき、本発明のアルコール保護製剤によって放出された活性薬剤の量と、商業的に同等な製剤によって放出された量との違いが、1%、2%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%であるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。エタノール酸 (0.1N HCl中に35%エタノール) で2時間後に、測定可能な活性薬剤が全く放出されず、両者の製剤がその後にリン酸緩衝液 pH 6.8 (4時間) に置かれたとき、本発明のアルコール保護製剤によって放出された活性薬剤の量と、商業的に同等な製剤によって放出された量との違いが、1%、2%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%であるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。エタノール酸 (0.1N HCl中に30%エタノール) で2時間後に、測定可能な活性薬剤が全く放出されず、両者の製剤がその後にリン酸緩衝液 pH 6.8 (4時間) に置かれたとき、本発明のアルコール保護製剤によって放出された活性薬剤の量と、商業的に同等な製剤によって放出された量との違いが、1%、2%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%であるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。エタノール酸 (0.1N HCl中に20%エタノール) で2時間後に、測定可能な活性薬剤が全く放出されず、両者の製剤がその後にリン酸緩衝液 pH 6.8 (4時間) に置かれたとき、本発明のアルコール保護製剤によって放出された活性薬剤の量と、商業的に同等な製剤によって放出された量との違いが、1%、2%、5%、8%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%であるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。エタノール酸 (0.1N HCl中に5%エタノール) で2時間後に、測定可能な活性薬剤が全く放出されず、両者の製剤がその後にリン酸緩衝液 pH 6.8 (4時間) に置かれたとき、本発明のアルコール保護製剤によって放出された活性薬剤の量と、商業的に同等な製剤によって放出された量との違いが、1%、2%、5%、8%、10

20

30

40

50

%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%であるとき、前記アルコール保護剤は、エタノールで誘導される過量放出への耐性を授ける。

【0044】

製剤が多粒子であるアルコール耐性医薬組成物の1つの典型的な実施態様によると、前記アルコール保護剤は、前記製剤の製造期間に層又はコーティングとして適用される。アルコール保護剤とともに形成された前記コーティング又は層が、軽微又は微小の隙間、裂け目、割れ目又は穴を有する場合はあることは重要ではない。むしろ、重要な特徴は、前記コーティング又は層がエタノールで誘導される過量放出に耐性を有する製剤を授けるかどうかである。

10

【0045】

アルコール保護剤が層又はコーティングである実施態様では、活性薬剤が中心核、層の一部であるか、若しくはマトリックス内に分散されていると、前記アルコール保護剤は前記活性薬剤より外側にある。例えば、1つの実施態様では、アルコール保護剤はバルク形態で活性薬剤への直接的なコーティングとして適用される場合がある。例えば、典型的なバルク薬剤は10 µmよりも大きな粒子サイズを有する。これらのバルク薬剤粒子はアルコール保護剤で直接的にコーティングされる場合があり、その後、錠剤に圧縮され、錠剤が腸溶性コーティングを受ける。代替的には、アルコール保護コーティング薬剤粒子は、腸溶性材料から作製されるか、若しくはマトリックスが腸溶性コーティングでコーティングされたそのものであるマトリックス内に置かれる場合がある。さらなる実施態様では、前記アルコール保護剤を含む材料は、層又はコーティングではないが、製剤内の活性薬剤とともに同時混合されるか、混ぜられるか、混合されるか、若しくは調製される。

20

【0046】

いくつかの実施態様では、アルコール存在下で活性薬剤を過量放出から防止するための能力と、前記活性薬剤を胃の酸性環境での溶出から防止するための能力とは、賦形剤混合物の材料又はポリマーの組合せで具体化されるか、若しくは1つのポリマーシステムで具体化され、層、コーティングに配置されるか、若しくはマトリックスを形成される。これらの目的のために、アルコール保護剤に言及するとき、腸溶性の特性を有する場合があると考えられると理解される。同様に、腸溶性の材料に言及するとき、エタノールで誘導される過量放出を遅延させる場合があると考えられると理解される。

30

【0047】

製剤が多粒子ビーズである実施態様では、アルコール層を多粒子ビーズに適用するために、前記ビーズ(30 gないし50 g)は、流動床コーティング機(fluidised bed coater)(ミニ・ベクター、MFL 01)を用いてコーティングされる。

【0048】

本発明のアルコール耐性医薬組成物に含まれたアルコール保護剤(及び以下に議論された崩壊剤)の量は、重量増加の百分率によって決定される。例えば、製剤が多粒子ビーズである実施態様では、コーティングされるべきビーズは10 gの重量であり、アルコール保護剤の層はそこに10重量%でコーティングされ、その後、ビーズの全重量は11 gに増大するように、アルコール保護剤の層の十分な量が前記ビーズに噴霧される。数学的には、(1 gの添加されたアルコール保護剤/10 gの当初のビーズ重量) * 100% = 10%重量増加である。もう1つの例は、20%の増加重量でビーズに(以下により詳細に議論された)崩壊剤を添加することを所望する場合に、その後、前記ビーズに2 gの重量を添加するために、層又はコーティングの前記ビーズに十分な崩壊剤材料を噴霧するであろう。50%の重量増加で(現在、12 gの全重量を有する)このビーズにアルコール保護剤を添加したい場合に、前記ビーズの全重量を18 gにするために、アルコール保護剤材料の十分な量を噴霧するであろう((6 gのアルコール保護剤材料/12 gのビーズ) * 100%は50%の重量増加である)。

40

【0049】

50

前記アルコール保護剤材料は、20%から80%まで、30%から70%まで、40%から60%まで、又は、45%から55%までの範囲の重量増加の百分率を提供する量の製剤で存在する。代替的に、前記アルコール保護剤材料は、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%又は約80%の重量増加の百分率を提供する量の製剤で存在する。

【0050】

さらなる実施態様では、本発明は膨潤可能な材料及び/又は超崩壊剤からなる崩壊剤を含む。

【0051】

典型的な膨潤可能な材料は、寒天、アルギン酸、カルボマー、カラゲナン、セルロースアセテート、キトサン、グアーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースアセテートサクシネート、ヒプロメロースフタレート、メチルセルロース、プロキサマー、ポリカルボフィル、ポリエチレンオキシド、ポビドン、ヒアルロン酸ナトリウム、キサンタンガム、及び、ゼインを含むが、これらに限定されない。崩壊剤に存在する膨潤可能な材料は、約1%、約2%、約3%、約5%、約7%、約9%、約10%、約12%、約14%、約15%、約17%、約19%、約20%、約22%、約23%、約24%、約25%、約27%、約29%、約30%、約32%、約35%、約38%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約98%、約99%又は(前記崩壊剤が全て膨潤可能な材料であるときに)約100%の量である。

【0052】

典型的な超崩壊剤は、ポリプラスドン(登録商標)XL又はXL-10(1-エテニルピロリジン-2-オン、ISPファーマシューティカルズ、メリーランド州コロンビア)、アルギン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロース、キトサン、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ドキュセートナトリウム、グアーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、マグネシウムアルミニウムシリケート、メチルセルロース、微結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、ポビドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、及び、デンプンを含むが、これらに限定されない。崩壊剤に存在する超崩壊剤は、約1%、約2%、約3%、約5%、約7%、約9%、約10%、約12%、約14%、約15%、約17%、約19%、約20%、約22%、約23%、約24%、約25%、約27%、約29%、約30%、約32%、約35%、約38%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約98%、約99%又は(前記崩壊剤が全て超崩壊剤であるときに)約100%の量である。

【0053】

(超崩壊剤単独を含むか、超崩壊剤及び膨潤可能な材料の組合せを含むかにかかわらず)前記崩壊剤は、約20%から80%まで、約30%から70%まで、約40%から60%まで、又は、約45%から55%までの範囲の重量増加の百分率を提供する量で製剤に存在する。代替的に、前記崩壊剤は、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%又は80%の重量増加の百分率を提供する量で製剤に存在する。

【0054】

特定の状況下で、前記アルコール保護剤は前記活性薬剤と相互作用し、活性薬剤の溶出/放出をもたらす場合がある。したがって、さらにもう1つの実施態様では、アルコール耐性医薬組成物は、前記活性薬剤と前記アルコール保護剤との間に配置された障壁材を含む。

【0055】

実施例

以下の実施例は本発明を例示するために提供される。しかし、本発明はこれらの実施例

10

20

30

40

50

に記載された特定の条件又は詳細に限定されないと理解されるべきである。

【 0 0 5 6 】

表 1 は商業的に入手可能なシンバルタ（登録商標）デュロキセチン H C 1 速放性カプセルで行われた研究を一覧にする。

【 0 0 5 7 】

【表 1】

表1	ビーズのタイプ	コーティング	重量増加%	20%エタノール酸 (2時間)*での放出%	40%エタノール酸 (2時間)*での放出%	0. 1N HCl (2時間)*での放出%	リン酸緩衝液 (2時間)*での放出%
実施例 1a	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	なし	N/A	80(USP I)	>98(USP I)	測定可能な薬剤は無し	>99(USP I)
1b	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	なし	N/A	>99(USP III)	試験されていない	測定可能な薬剤は無し	>99(USP III)

10

【実施例 1】

【 0 0 5 8 】

(a 及び b)

商業的に入手可能なシンバルタ（登録商標）（デュロキセチン H C 1 ） 6 0 m g 、（「シンバルタ（登録商標）ビーズ」として本明細書で言及する）遅延放出カプセルは 2 0 % エタノール酸で 2 時間（ U S P I ）で 8 0 % の薬剤を放出し、実質的に前記薬剤の全てが 4 0 % エタノール酸で 2 時間（ U S P I ）で放出された。シンバルタ（登録商標）ビーズは、 U S P I I I を用いながら 2 0 % エタノール酸で 2 時間で実質的に前記薬剤全てを放出した。

20

【 0 0 5 9 】

さらなる溶出試験が、 0 . 1 N H C l （ 2 時間、 U S P I 及び U S P I I I ）その後のリン酸緩衝液（ p H 6 . 8 、 4 時間、 U S P I 及び U S P I I I ）で行われた。測定可能な薬剤は酸で全く放出されず、前記薬剤の全てはリン酸緩衝液で 4 時間後に実質的に放出された。

【 0 0 6 0 】

表 2 は実施例 2 - 5 で説明された結果を一覧にする。

【 0 0 6 1 】

【表 2】

表2	ビーズのタイプ	コーティング	目標とされた 重量増加%	20%エタノール酸 (2時間)*での放出%	40%エタノール酸 (2時間)*での放出%
実施例 2a	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	水性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-HF	15	60	>99
2b	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	ポリビニルアセテートフタレート	15	試験されていない	>90
2c	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	水性CAP	10 及び 50	試験されていない	>99 >99
実施例 3	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	有機性エチルアクリレート、 メチルメタクリレートポリマー 50:50の割合	40	<20	>99
実施例 4	デュロキセチン IRビーズ	有機性エチルアクリレート、 メチルメタクリレートポリマー 50:50の割合	30	>90	試験されていない
	デュロキセチン IRビーズ	有機性エチルアクリレート、 メチルメタクリレートポリマー 40:60の割合	30	>99	試験されていない
	デュロキセチン IRビーズ	有機性エチルアクリレート、 メチルメタクリレートポリマー 60:40の割合	30	>99	試験されていない
実施例 5	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	V-Caps(登録商標)を満たした 有機性エチルアクリレート、 メチルメタクリレートポリマー 50:50の割合	50	4	39

30

40

【実施例 2】

50

【 0 0 6 2 】

(a、b 及び c)

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート - H F (日本の信越化学株式会社によって販売された A Q O A T) と、ポリビニルアセートフタレート (ペンシルバニア州ハーレーズビルのカラコン社によるシュアテリック (登録商標))) と、水性セルロースアセートフタレート (ペンシルバニア州フィラデルフィアの F M C バイオポリマーによる A Q U A C O A T (登録商標) - C P D) とのような水性腸溶性分散剤でコーティングされたシンバルタ (登録商標) が、40 % エタノール酸で2時間で前記薬剤全てを実質的に放出した。

【実施例 3】

10

【 0 0 6 3 】

オイドラギット (登録商標) R S 及びオイドラギット (登録商標) L (5 0 : 5 0) (アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルポリマー、エポニックインダストリーズ、ドイツ・エッセン) (目標とされた40 % 重量増加) でコーティングされたシンバルタ (登録商標) ビーズは、20 % エタノール H C l で2時間 (U S P I) で薬剤の20 % 未滴を放出し、40 % エタノール H C l で2時間で前記薬剤の全てを実質的に放出した。

【 0 0 6 4 】

アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル混合物は、低剪断混合機で変性無水アルコールにオイドラギット (登録商標) R S ポリマーを溶解することによって調製された。オイドラギット (登録商標) L ポリマーが、溶解されるまで溶液に添加された。クエン酸トリエチル及びタルクは前記溶液に添加され、十分に分散するまで混合された。シンバルタ (登録商標) ビーズ上にコーティングされたアクリル酸エチル、メタクリル酸メチル混合物の最終的な組成物は表 3 に示される。

20

【 0 0 6 5 】

【表 3】

材料	組成(g)
オイドラギット(登録商標)RS PO	3.5
オイドラギット(登録商標)L 100 55	3.5
クエン酸トリエチル	1.4
タルク	3.5
変性無水アルコール、USP(SDA-3C)	83.2
精製水	4.9
全量	100.0

30

【実施例 4】

【 0 0 6 6 】

デュロキセチン速放性 (「 I R 」) ビーズは、流動床噴霧乾燥器 (グラット (G l a t t) 1 . 1) を用いて非ペリルシュガービーズ (n o n - p e r i l s u g a r b e a d s) (シュアスフィアーズ (登録商標) ノンパレイユスフェア 30 / 35、カラコン社) 上にデュロキセチン分散剤 (表 4) を適用することによって製造された。

【 0 0 6 7 】

40

【表 4】

材料	組成(g)
デュロキセチンHCl	7.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	5.0
精製水	88.0
全量	100.0

【 0 0 6 8 】

オイドラギット (登録商標) R S 及びオイドラギット (登録商標) L (アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルポリマー、エポニックインダストリーズ、ドイツ・エッセン) (5 0 : 5 0、40 : 60、および60 : 40) (30 % - 42 % の目標重量増加) でコー

50

ティングされたデュロキセチン I R ビーズは、20%エタノール H C l で2時間 (U S P I) で薬剤の全てを実質的に放出した。

【実施例 5】

【0069】

V - c a p s (登録商標) (サウスカロライナ州グリーンウッドのカプスゲル (登録商標) によるヒドロキシプロピルメチルセルロースツースピースカプセル) に充填されたオイドラギット (登録商標) R S 及びオイドラギット (登録商標) L (50 : 50) (アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルポリマー、エポニックインダストリーズ、ドイツ・エッセン) (目標とされた50%重量増加) でコーティングされたシンバルタ (登録商標) ビーズは、20%エタノール酸で2時間 (U S P I) で4%の薬剤を放出し、40%エタノール酸で2時間 (U S P I I I) で39%の薬剤を放出した。

【0070】

【表 5】

表5	ビーズのタイプ	コーティング	重量増加%	20%エタノール酸 (2時間)*での放出%	40%エタノール酸 (2時間)*での放出%	0.1N HCl (2時間)*での放出%	リン酸緩衝液 (4時間)*での放出%
実施例6	デュロキセチン IRビーズ	CAP(溶剤性)	50	25	試験されていない	1.5	60
実施例7	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	CAP(溶剤性)	42	35%エタノール酸で7	36及び31 (それぞれUSP I及びIII)	測定可能な薬剤は無し	65及び94 (それぞれUSP I及びIII)

【実施例 6】

【0071】

セルロースアセテートフタレート (C A P) 溶媒分散剤 (50%の目標とされた重量増加) でコーティングされたデュロキセチン I R ビーズは、20%エタノール H C l で2時間 (U S P I) で25%の薬剤を放出した。また、溶出は、0.1N H C l (2時間、U S P I)、その後のリン酸緩衝液 (p H 6.8、4時間、U S P I) で行われた。0.1N H C l で2時間で、1.5%の薬剤が放出された。リン酸緩衝液で4時間で、60%の薬剤が放出された。

【0072】

前記 C A P 溶媒分散剤は、イソプロピルアルコール及び水に C A P を溶解することによって調製された。クエン酸トリエチル及びタルクがその溶液に添加された。前記溶液は12 - 15 分間攪拌された。最終的な C A P 溶媒分散剤組成物は表 6 に示される。

【0073】

【表 6】

材料	組成(g)
セルロースアセテートフタレート (イーストマン(登録商標)CAP)	8.6
クエン酸トリエチル	1.7
タルク	1.7
精製水	2.0
アセトン	43.0
イソプロピルアルコール(IPA)	43.0
全量	100.0

【実施例 7】

【0074】

(実施例 6 で調製されたように) C A P 溶媒分散剤 (42%の重量増加) でコーティングされたシンバルタ (登録商標) ビーズは、35%エタノール H C l で2時間 (U S P I) で7%の薬剤を放出し、40%エタノール H C l で2時間 (U S P I) で36%の薬剤を放出した (U S P I I I 装置を利用するとき、31%の薬剤を放出する)。さらなる溶出試験が、0.1N H C l (2時間、U S P I) その後のリン酸緩衝液 (p H 6.8、4時間、U S P I) で行われた。酸で2時間で、測定可能な薬剤は全く放出さ

れなかった。リン酸緩衝液で4時間で、65%の薬剤が放出された。USP装置IIIを利用して、測定可能な薬剤は酸(0.1N HCl、2時間)で全く放出されず、74%の前記薬剤はリン酸緩衝液(pH6.8、4時間)で放出された。

【0075】

表7で表にされた実施例8-12は、膨潤可能な薬剤及び/又は超崩壊剤を含む崩壊剤を取り込んでいる本発明の実施態様の図解である。

【0076】

【表7】

表7	ビーズのタイプ	コーティング	重量増加%	40%エタノール酸 (2時間)*での放出%	0.1N HCl (2時間)*での放出%	リン酸緩衝液 (4時間)*での放出%
実施例8	デュロキセチン IRビーズ	水性HPMC及び CAP(溶剤性)	全量84% (それぞれ24及び60)	70 (USP I)	測定可能な薬剤は無し	91 (USP I)
実施例9	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	水性アルギン酸 ナトリウム及び CAP(溶剤性)	全量101% (それぞれ25及び75)	23及び17 (それぞれUSP I及びIII)	測定可能な薬剤は無し	65及び87 (それぞれUSP I及びIII)
実施例10	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	水性HPMC/ ポリブラスドン(登録 商標)XL及び CAP(溶剤性)	全量69% (それぞれ9及び60)	35及び30 (それぞれUSP I及びIII)	測定可能な薬剤は無し	61及び86 (それぞれUSP I及びIII)
実施例11	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	水性HPMC及び CAP(溶剤性)	全量63% (それぞれ20及び43)	36 (USP I)	測定可能な薬剤は無し	92 (USP III)
実施例12	シンバルタ(登録 商標)ビーズ	水性HPMC及び CAP(溶剤性)	全量95% (それぞれ20及び75)	15 (20%エタノール酸で2) USP III	測定可能な薬剤は無し	97 (USP III)

【実施例8】

【0077】

(実施例6で調製されたように)水性HPMC(24%の重量増加)及びCAP溶媒分散剤(60%の重量増加)(84%の全体重量増加)でコーティングされたデュロキセチンIRビーズは、40%エタノールHClで2時間(USP I)で70%の薬剤を放出した。

【0078】

さらなる溶出試験が、0.1N HCl(2時間、USP I)その後のリン酸緩衝液(pH6.8、4時間、USP I)で行われた。測定可能な薬剤は、HClの酸で2時間後に全く放出されなかった。リン酸緩衝液で4時間で、91%の薬剤が放出された。

【0079】

前記水性HPMCコーティングは、水にHPMC及びタルクを溶解し、全ての成分が溶解されるまで、15-30分間混合することによって調製された。生成した分散剤は、凝集体を除去するために15マイクロのフィルターを通じて濾過された。水性HPMC分散剤の最終的な組成物が表8に示される。

【0080】

【表8】

材料	組成(g)
HPMC (ファーマコート(登録商標)603)	5.0
タルク	7.0
精製水	88.0
全量	100.0

【実施例9】

【0081】

(実施例6で調製されたように)水性アルギン酸ナトリウム(25%の重量増加)及びCAP溶媒分散剤(75%の重量増加)(101%の全体重量増加)でコーティングされたシンバルタ(登録商標)ビーズは、40%エタノールHClで2時間(USP I)で23%の薬剤を放出した。同様の溶出はUSP装置IIIを利用して行われた。40%エタノールHClで2時間で、17%の薬剤が放出された。

【0082】

さらなる溶出試験が、0.1N HCl (2時間、USP I) 其後のリン酸緩衝液 (pH 6.8、4時間、USP I) で行われた。酸で2時間で、測定可能な薬剤は放出されなかった。リン酸緩衝液で4時間で、65%の薬剤が放出された。USP装置IIIを利用して、測定可能な薬剤は酸 (0.1N HCl、2時間) で放出されず、87%の前記薬剤はリン酸緩衝液 (pH 6.8、4時間) で放出された。

【0083】

水性アルギン酸ナトリウム分散剤を調製するために、クエン酸トリエチル及びタルクを含む第1溶液が水で調製された。別に、アルギン酸ナトリウムが高剪断ボルテックス混合機で混合された。その後、前記アルギン酸ナトリウムは、少なくとも30分間、一定の攪拌をしながらクエン酸トリエチル及びタルクの前記第1溶液に添加された。水性アルギン酸分散剤の最終的な組成物は表9に示される。

【0084】

【表9】

材料	組成(g)
アルギン酸ナトリウム	0.85
クエン酸トリエチル	0.1
タルク	0.45
精製水	98.6
全量	100.0

【実施例10】

【0085】

(実施例6で調製されたように) 水性HPMC/ポリブラスドン(登録商標)XL(9%の重量増加)及びCAP溶媒分散剤(60%の重量増加)(69%の全体重量増加)でコーティングされたシンバルタ(登録商標)ピーズは、40%エタノールHClで2時間(USP I)で35%の薬剤を放出した。類似の分散剤はUPS装置IIIを利用して行われた。40%エタノール酸で2時間で、30%の薬剤が放出された(USP III)。

【0086】

さらなる溶出試験が、0.1N HCl (2時間、USP I)、其後のリン酸緩衝液 (pH 6.8、4時間、USP I) で行われた。酸で測定可能な薬剤は放出されなかった。リン酸緩衝液で4時間で、61%の薬剤が放出された(USP I)。USP装置IIIを利用して、測定可能な薬剤は酸 (0.1N HCl、2時間) で放出されず、86%の前記薬剤はリン酸緩衝液 (pH 6.8、4時間) で放出された。

【0087】

水性HPMC/ポリブラスドン(登録商標)XL分散剤を調製するために、HPMCの第1溶液が水で調製された。別々に、クロスポビドン及びタルクが高剪断ボルテックス混合機で混合された。クロスポビドン及びタルクの分散剤は、少なくとも30分間、一定の攪拌をしながらHPMC溶液に添加された。HPMC/ポリブラスドン(登録商標)XLの分散剤の最終的な組成物は表10に示される。

【0088】

【表 10】

材料	組成(g)
HPMC (ファーマコート(登録商標)603)	5.0
タルク	2.5
クロスポビドン (ポリプラスドンXL)	0.5
精製水	92.0
全量	100.0

10

【実施例 11】

【0089】

(実施例 6 で調製されたように) 水性 HPMC (20% の重量増加) 及び CAP 溶媒分散剤 (43% の重量増加) (63% の全体重量増加) でコーティングされたシンバルタ (登録商標) ビーズは、40% エタノール HCl で 2 時間 (USP III) で 36% の薬剤を放出した。

【0090】

さらなる溶出試験が、0.1N HCl (2 時間、USP III) その後のリン酸緩衝液 (pH 6.8、4 時間、USP III) で行われた。酸で 2 時間で、測定可能な薬剤は全く放出されなかった。リン酸緩衝液で 4 時間で、92% の薬剤が放出された (USP III)。

20

【実施例 12】

【0091】

(実施例 6 で調製されたように) 水性 HPMC (20% の重量増加) 及び CAP 溶媒分散剤 (75% の重量増加) (95% の全体重量増加) でコーティングされたシンバルタ (登録商標) ビーズは、40% エタノール HCl で 2 時間 (USP III) で 15% の薬剤を放出し、20% エタノール HCl で 2 時間 (USP III) で 2% の薬剤を放出した。40% エタノール酸研究後のビーズは、55% の薬剤を放出したリン酸緩衝液 (pH 6.8、4 時間、USP III) での溶出について研究された。

30

【0092】

さらなる溶出試験が、0.1N HCl (2 時間、USP III) その後のリン酸緩衝液 (pH 6.8、4 時間、USP III) で行われた。酸で 2 時間で、測定可能な薬剤は放出されなかった。リン酸緩衝液で 4 時間で、97% の薬剤が放出された (USP III)。

【0093】

また、実施例 12 の溶出特性が僅かに異なる条件下で研究された。組成物は、0.1N HCl / 40% エタノール酸 (2 時間) その後のリン酸緩衝液 (4 時間) (USP III) に置かれた。その連続的な溶出試験の結果が図 8 に示される。

【実施例 13】

40

【0094】

トリリピックス (登録商標) の溶出特性 (経口投与用コリンフェノフィブラート遅延放出カプセル) が研究された。各遅延放出カプセルは、コリンフェノフィブラートからなる腸溶性コーティングミニ錠剤を含む。フェノフィブリン酸、コリンフェノフィブラートの活性代謝物は、アルカリ pH でフェノフィブラートよりもより高い水溶解度を有する。酸 (pH 3.5) での代表的な溶出 / 放出テストは薬剤の活性についてより情報価値があることを FDA 及びアボットは議論した。NDA 22-224、Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics、2.6 節、46-48 頁を参照せよ。したがって、商業的に入手可能なトリリピックス (登録商標) (遅延放出カプセル) は 20% エタノール酸 (pH 3.5) で 2 時間 (USP 装置 II) で約 8

50

%の薬剤を放出し、40%エタノール酸(pH 3.5)で2時間(USP装置II)で58%の薬剤よりも多くを放出した。図9を参照せよ。リン酸緩衝液(pH 6.8)でのその後の溶出は、100%の薬剤が6時間後に遅延放出製剤から放出されたことを示した。

【0095】

トリリビックス(登録商標)のミニ錠剤は、約30%の重量増加の量のセルロースアセテートフタレート(CAP)溶媒分散剤でコーティングされた。図10は、このコーティングされた製剤のためのフェノフィブラートの溶出及び放出を示す。測定可能な薬剤は、0%、20%及び40%のエタノール酸(pH 3.5)で2時間(USP装置II)で放出されなかった。リン酸緩衝液(pH 6.8)でのその後の溶出は、100%の薬剤が6時間後に遅延放出製剤から放出されたことを証明する。

10

【0096】

ネキシウム(登録商標)ピーズが、20%及び40%のエタノール酸で研究され(図11)、完全な過量放出が40%エタノール酸で観察された。ネキシウム(登録商標)ピーズが、実施例6で記載された類似のセルロースアセテートフタレート溶媒分散剤(63%の重量増加)でコーティングされた。この製剤は40%エタノールHClで20%の薬剤を放出し、80%の前記薬剤はリン酸緩衝液pH 6.8(図12)で放出された。また、ネキシウム(登録商標)ピーズが、77%の重量増加を得るためにセルロースアセテートフタレート溶媒分散剤でコーティングされ、40%エタノールHClで1.5%の薬剤を放出し、90%の薬剤がリン酸緩衝液pH 6.8で放出された(また図12を参照せよ)。ネキシウム(登録商標)ピーズ、及び、CAPでコーティングされたネキシウム(登録商標)ピーズ(77%の重量増加)は0.1N HClで測定可能な量を放出せず、90%の前記薬剤はリン酸緩衝液pH 6.8で放出された(図13)。CAPでコーティングされたネキシウム(登録商標)ピーズ(77%の重量増加)は30%エタノールHClで測定可能な量の薬剤を放出せず、90%の前記薬剤はリン酸緩衝液pH 6.8で放出された(図13)。

20

【0097】

オイドラギット(登録商標)S溶媒分散剤(30%の重量増加)でコーティングしたネキシウム(登録商標)ピーズは、40%エタノールHClで60%の薬剤を放出した(図14)。オイドラギット(登録商標)S分散剤を調製するために、表11で示された材料が低剪断混合機で混合された。混合物が溶解するまで、水及びIPAはゆっくりと添加された。クエン酸トリエチル及びタルクは添加され、12-15分間攪拌された。

30

【0098】

【表11】

材料	組成(g)
オイドラギット(登録商標)S	7.5
クエン酸トリエチル	0.8
タルク	3.7
精製水	3.0
アセトン	34.0

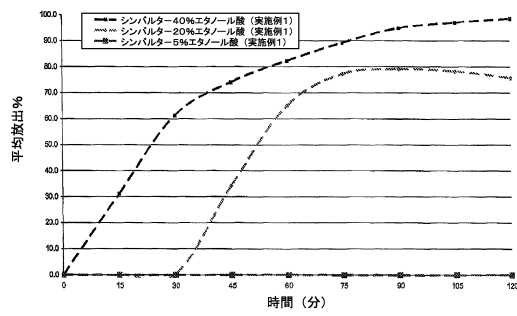
【0099】

前記ピーズは流動床被覆器を用いてコーティングされた。

40

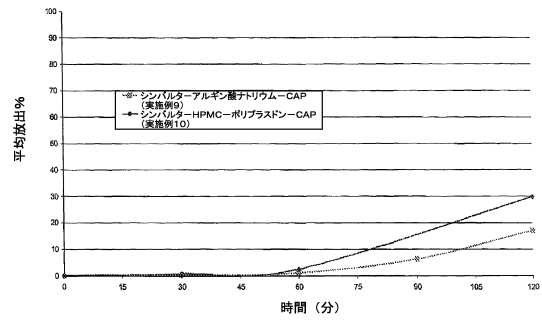
【図 1】

5%、20%、40%のエタノール酸でのシンバルタ (USP I)



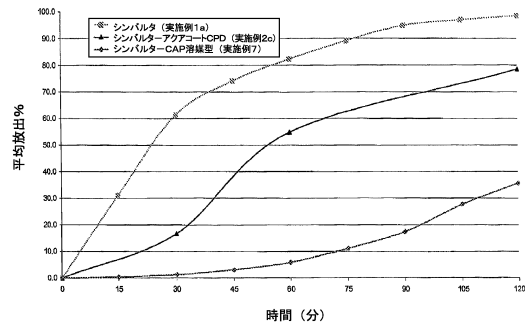
【図 3】

40%のエタノール酸でのコーティングされたシンバルタビーズ (USP I)



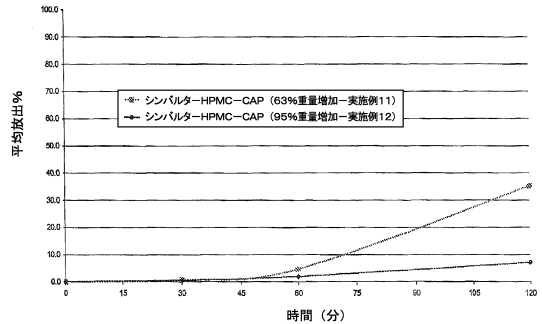
【図 2】

40%のエタノール酸でのシンバルタ及びコーティングされたシンバルタビーズ (USP I)



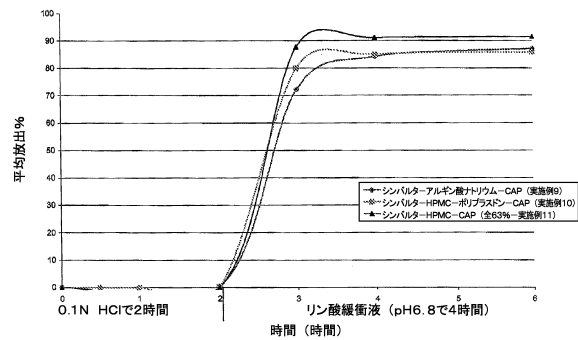
【図 4】

40%のエタノール酸でのコーティングされたシンバルタビーズ (USP I)



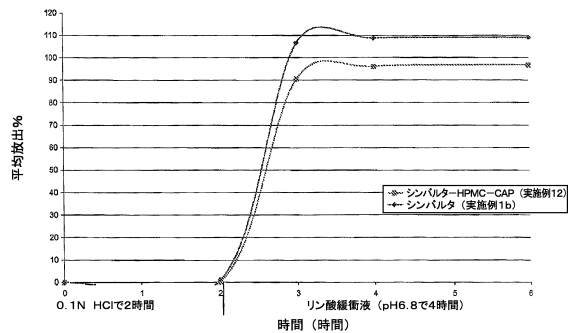
【図 5】

酸その後の緩衝液でのコーティングされたシンバルタビーズ (USP III)



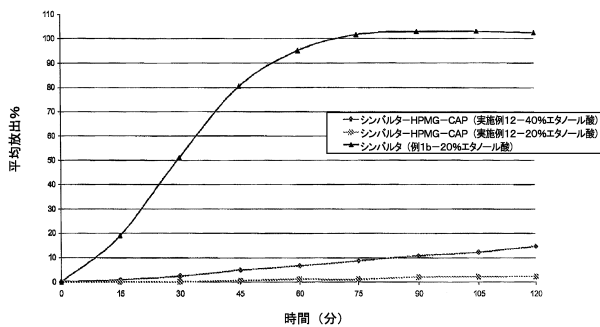
【図 7】

酸その後の緩衝液でのコーティングされたシンバルタビーズ (USP III)



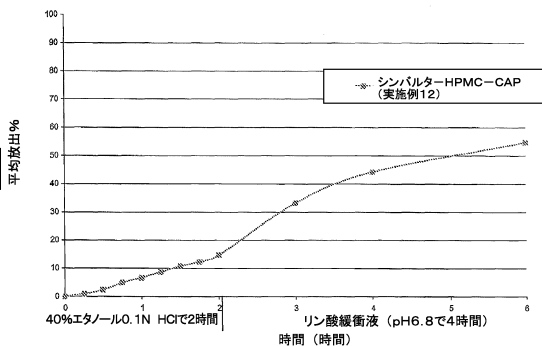
【図 6】

エタノール酸でのコーティングされたシンバルタビーズ (USP III)



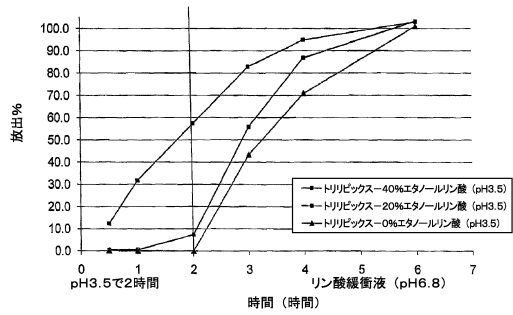
【図 8】

40%エタノール酸その後の緩衝液でのコーティングされたシンバルタビーズ (USP III)



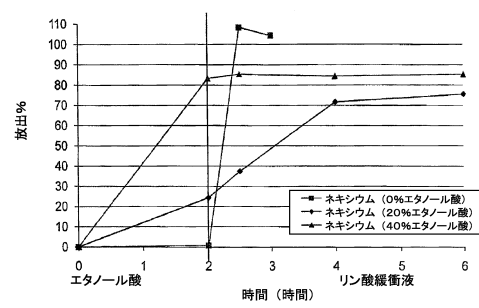
【図 9】

エタノールリン酸 (pH3.5) 後のリン酸緩衝液 (pH6.8) でのトリビックス



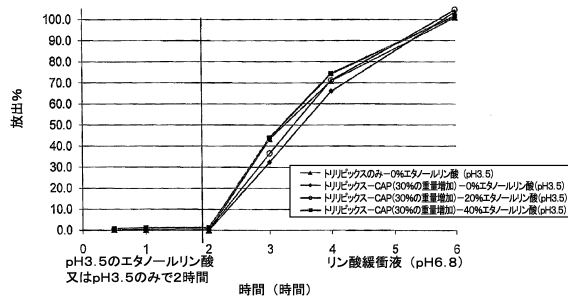
【図 11】

エタノール酸後のリン酸緩衝液でのネキシウム



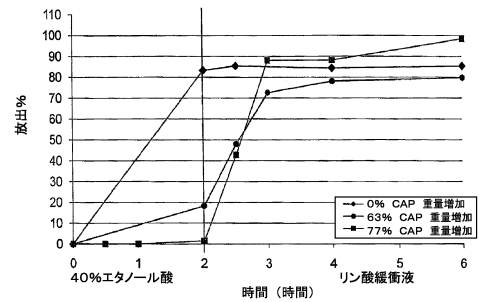
【図 10】

エタノールリン酸 (pH3.5) 後のリン酸緩衝液 (pH6.8) でのトリビックス、及び、CAPでコーティングされたトリビックス



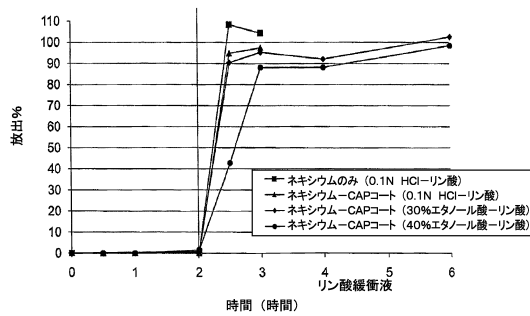
【図 12】

40%エタノール酸後のリン酸緩衝液でのCAPでコーティングされたネキシウム



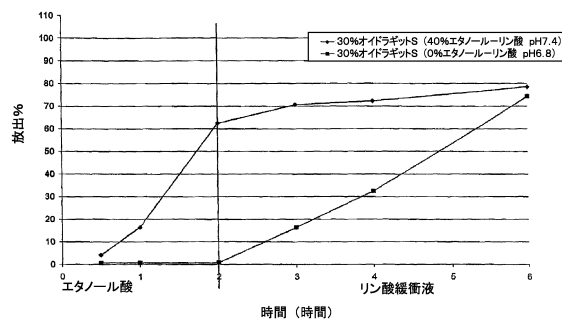
【図 13】

エタノール酸後のリン酸緩衝液でのCAPでオーバーコーティングされたネキシウム (77%重量増加)



【図 14】

エタノール酸後のリン酸緩衝液でのオイドラギットSでコーティングされたネキシウム



フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/322,567
(32)優先日 平成22年4月9日(2010.4.9)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/312,081
(32)優先日 平成22年3月9日(2010.3.9)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/324,656
(32)優先日 平成22年4月15日(2010.4.15)
(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 マンゼル, デーヴィッド
アイルランド国, ロングフォード カントリー, キーナフ, モスタウン コート, 2
(72)発明者 シャー, ハーディク
アイルランド国, ダブリン, ルーカン, エスカー パインズ 2 1
(72)発明者 ラディ, ステファン ビー.
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 1 9 4 7 3, シュペンクスヴィル, スタリオン レーン 2
2 6
(72)発明者 レキ, ガーヴィンダー, シン
アメリカ合衆国, ジョージア州 3 0 0 2 4, スワニー, リヴァービュー ラン レーン 1 4 9
2

審査官 加藤 文彦

- (56)参考文献 特表2009-538315(JP, A)
米国特許出願公開第2009/0155357(US, A1)
特表2009-523833(JP, A)
特表2012-520832(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 4 7 / 3 8
A 6 1 K 4 7 / 3 2
A 6 1 K 9 / 1 6
A 6 1 K 4 5 / 0 0
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)