

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5433236号  
(P5433236)

(45) 発行日 平成26年3月5日(2014.3.5)

(24) 登録日 平成25年12月13日(2013.12.13)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/16</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/12</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/38</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/32</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/34</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/34</b>

請求項の数 32 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-552611 (P2008-552611)  
 (86) (22) 出願日 平成19年1月29日(2007.1.29)  
 (65) 公表番号 特表2009-524697 (P2009-524697A)  
 (43) 公表日 平成21年7月2日(2009.7.2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/061217  
 (87) 国際公開番号 W02007/090082  
 (87) 国際公開日 平成19年8月9日(2007.8.9)  
 審査請求日 平成21年8月13日(2009.8.13)  
 (31) 優先権主張番号 60/762,750  
 (32) 優先日 平成18年1月27日(2006.1.27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 507362111  
 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  
 , パンダーリア, センター ドライブ 8  
 45  
 (74) 代理人 100079108  
 弁理士 稲葉 良幸  
 (74) 代理人 100109346  
 弁理士 大貫 敏史  
 (72) 発明者 ベンカテシュ, ゴピ, エム.  
 アメリカ合衆国、オハイオ州 45377  
 , パンダーリア, ワルドスミス ウェイ  
 780

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 弱塩基性選択性セロトニン5-HT3遮断剤および有機酸を含む薬物送達系

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

弱塩基性薬物の時限パルス放出型(TPR)ビーズの1つ以上の集団を含む多粒子医薬組成物であって、

前記弱塩基性薬物が、オンダンセトロンまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、

前記TPRビーズが、遅延時間コーティングでコーティングされた有機酸コア粒子を含み、

前記有機酸コア粒子が、少なくとも1つの薬学的に許容可能な有機酸としてのフマル酸および前記弱塩基性薬物を含み、

前記弱塩基性薬物が、前記有機酸上に配置され、

任意選択により水溶性ポリマーとの組み合わせで、不水溶性ポリマーを含む徐放性膜が、前記弱塩基性薬物と前記有機酸との間に配置され、当該組み合わせが20重量%以下の重量増加の、95:5~50:50の重量比の不水溶性ポリマーと水溶性ポリマーとの組み合わせであり、

前記不水溶性ポリマーが、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、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー、およびこれらの混合物からなる群から選択され、

前記水溶性ポリマーが、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物からなる群から選択され、

10

20

前記徐放性膜が、前記有機酸の放出を制御する、多粒子医薬組成物。

【請求項 2】

前記 T P R ビーズが、S R ビーズ上に配置された、腸溶性ポリマーとの組み合わせで不水溶性ポリマーを含む外側遅延時間コーティングを含み、

a) 前記外側遅延時間コーティングが、前記弱塩基性薬物の放出の開始前に 2 ~ 7 時間の遅延時間を提供し、

b) 前記 S R ビーズが、前記有機酸コア粒子上に配置された S R (バリア) コーティングを含み、前記 S R コーティングが、任意選択により水溶性ポア形成性ポリマーとの組み合わせで、不水溶性ポリマーを含み、当該組み合わせが 20 重量%以下の重量増加の、95 : 5 ~ 50 : 50 の重量比の不水溶性ポリマーと水溶性ポア形成性ポリマーとの組み合わせであり、

10

前記不水溶性ポリマーが、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、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸 - メチルメタクリレートコポリマー、およびこれらの混合物からなる群から選択され、

前記水溶性ポア形成性ポリマーが、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物からなる群から選択され、

c) 前記有機酸コア粒子が、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な有機酸を含む、請求項 1 に記載の多粒子医薬組成物。

20

【請求項 3】

口腔内崩壊錠 (O D T) の形態での請求項 1 に記載の多粒子医薬組成物。

【請求項 4】

前記 T P R ビーズが、前記有機酸コア粒子上に配置された、腸溶性ポリマーとの組み合わせで不水溶性ポリマーを含む外側遅延時間コーティングを含み、前記外側遅延時間コーティングが、前記弱塩基性薬物の放出の開始前に 2 ~ 7 時間の遅延時間を提供し、前記有機酸コア粒子が、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な有機酸を含む、請求項 1 に記載の多粒子医薬組成物。

【請求項 5】

I R ビーズ集団、第 1 の T P R ビーズ集団；または I R ビーズ集団、第 1 の T P R ビーズ集団、および第 2 の T P R ビーズ集団を含み、当該 I R ビーズが任意選択により保護シールコーティングが提供される有機酸コア粒子であり、

30

I R ビーズ集団と第 1 の T P R 集団と任意選択の第 2 の T P R ビーズ集団との重量比が 10 : 90 : 0 ~ 40 : 10 : 50 である、

請求項 1 に記載の多粒子医薬組成物。

【請求項 6】

弱塩基性薬物と有機酸との重量比が 5 : 1 ~ 1 : 10 である、請求項 1 に記載の多粒子医薬組成物。

【請求項 7】

前記有機酸が：

40

i) 有機酸結晶、

i i) 有機酸およびポリマーバインダーでコーティングされた不活性粒子、または

i i i) 有機酸、ポリマーバインダー、および希釈剤 / 充填剤を含むペレットまたは微小錠剤

の形態である、請求項 2 に記載の多粒子医薬組成物。

【請求項 8】

前記徐放性膜が、不水溶性ポリマーを単独であるいは不水溶性ポリマーを水溶性ポリマーとの組み合わせで 9 : 1 ~ 5 : 5 の重量比で含み、前記徐放性膜が、前記 S R ビーズの重量を基準にして 1 . 5 % ~ 20 重量%の重量増加で塗布される、請求項 2 に記載の多粒子医薬組成物。

50

## 【請求項 9】

前記徐放性膜に含まれる前記不水溶性ポリマーが、前記水溶性ポリマーとしてのPEG 400との組み合わせにおけるEC - 10であり、当該組み合わせが5重量%又は10重量%の75/25 EC - 10 / PEG 400である、請求項8に記載の多粒子医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記徐放性膜に含まれる前記水溶性ポリマーが、前記不水溶性ポリマーとしてのEC - 10との組み合わせにおけるPEG 400であり、当該組み合わせが5重量%又は10重量%の60/40 EC - 10 / PEG 400である、請求項8に記載の多粒子医薬組成物。

10

## 【請求項 11】

前記遅延時間コーティングが、TPRビーズの乾燥重量を基準にして10%～60重量%の重量増加で、不水溶性ポリマーを腸溶性ポリマーとの組み合わせで9:1～1:3の重量比でそれぞれ含む、請求項2に記載の多粒子医薬組成物。

## 【請求項 12】

前記腸溶性ポリマーが、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フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、ポリ酢酸ビニルフタレート、pH感受性メタクリル酸 - メチルメタクリレートコポリマー、セラック、これらの誘導体、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項11に記載の多粒子医薬組成物。

20

## 【請求項 13】

内側バリアコーティングおよび外側遅延時間コーティングの少なくとも1つが、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリ - エチル、クエン酸アセチルトリ - n - ブチル、ジエチルフタレート、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリドおよびジグリセリド、およびこれらの混合物からなる群から選択される可塑剤をさらに含む、請求項2に記載の多粒子医薬組成物。

## 【請求項 14】

組成物の経口投与後1時間以内に、前記IRビーズに含有される前記弱塩基性薬物の50%以上を放出する、任意選択により保護シールコーティングが提供される有機酸コア粒子であるIRビーズをさらに含む、請求項2に記載の多粒子医薬組成物。

30

## 【請求項 15】

不活性コア上に積層化された前記弱塩基性薬物およびポリマーバインダーを含むIRビーズをさらに含む、請求項2に記載の多粒子医薬組成物。

## 【請求項 16】

TPRビーズの1つ以上の集団を含み、  
各TPRビーズ集団が、前記SRビーズ上に配置された遅延時間コーティングを含み、  
前記遅延時間コーティングが、エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを9:1～1:3の重量比で5%～60%の重量増加で含み、  
TPRビーズの集団の各々が、組成物の経口投与の際に所定の遅延時間および異なる放出特性を示す、  
請求項2に記載の多粒子医薬組成物。

40

## 【請求項 17】

1つまたは2つのTPRビーズ集団を含み、  
TPRビーズ集団の各々が、塩酸オンダンセトロン二水和物でさらにコーティングされた徐放性膜コーティングフマル酸コアを含む有機酸コア粒子上に配置された外側TPRコーティングを含む、  
口腔内崩壊錠の形態の請求項1に記載の多粒子医薬組成物。

## 【請求項 18】

a) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な有機酸を含む有機酸含有粒子を調製する工程

50

、  
b) 前記有機酸含有粒子を、不水溶性ポリマーを単独で含むかあるいは95:5~50:50の重量比で不水溶性ポリマーを水溶性ポリマーまたは腸溶性ポリマーとの組み合わせで含む徐放性膜で、20%以下の重量増加でコーティングすることにより、徐放性膜コーティング有機酸含有粒子を調製する工程、

c) 前記弱塩基性薬物またはその薬学的に許容可能な塩およびポリマーバインダーを含む溶液をコーティングすることにより、および任意選択により水溶性ポリマーを含む保護シールコーティングを前記徐放性膜コーティング有機酸含有粒子に塗布することにより、有機酸コア粒子を調製する工程、

d) 不水溶性ポリマーを単独で含むかあるいは95:5~50:50の重量比で不水溶性ポリマーを水溶性ポリマーとの組み合わせで含むSR(バリア)コーティングを、SRビーズの総乾燥重量の1.5%~20%の重量増加で前記に有機酸コア粒子塗布することにより、SRビーズを調製する工程、

e) 9:1~1:3の重量比で不水溶性ポリマーを腸溶性ポリマーとの組み合わせで含む外側遅延時間コーティングを、TPRビーズの総乾燥重量の10%~60%の重量増加で前記SRビーズに塗布することにより、TPRビーズを調製する工程、および

f) 1つ以上のTPRビーズ集団を、1日1回の投与計画に対してこのような投薬を必要とする患者で好適な薬物動態学的プロファイルを提供するために十分な量でカプセルに充填する、または錠剤または口腔内崩壊錠に圧縮する工程を含む、請求項1に記載の多粒子医薬組成物の調製方法。

#### 【請求項19】

前記コーティング工程または塗布工程の各々が、薬学的に許容可能な溶剤系中の溶液または水性分散剤からコーティングするかまたは塗布する工程を含む、請求項18に記載の方法。

#### 【請求項20】

前記口腔内崩壊錠への圧縮工程が、外部潤滑システムを備える回転錠剤プレスで圧縮して、ダイおよびパンを圧縮前に潤滑する工程を含む、請求項19に記載の方法。

#### 【請求項21】

前記多粒子医薬組成物が治療上有効な量の1つ以上のTPRビーズ集団を含み、前記1つ以上のTPRビーズ集団の各々が異なる放出特性および所定の遅延時間を示す、請求項18に記載の方法。

#### 【請求項22】

前記薬学的に許容可能な有機酸が、2段階溶出媒体を用いる米国薬局方(USP)の溶出法(最初の2時間は0.1N HCl中、続いてpH6.8での緩衝剤中での試験)によって溶出試験したときに前記弱塩基性薬物の放出の完了まで前記組成物から枯渇しない、請求項1に記載の多粒子医薬組成物。

#### 【請求項23】

即時放出(IR)ビーズをさらに含む、請求項1に記載の多粒子医薬組成物。

#### 【請求項24】

前記組成物が、必要とする患者のための1日1回の投与計画に対して好適な薬物動態学的プロファイルを投与後24時間で示す、請求項1に記載の多粒子医薬組成物。

#### 【請求項25】

前記ODTが、口腔内で唾液と接触してから60秒以内に崩壊する、請求項3に記載の多粒子医薬組成物。

#### 【請求項26】

前記組成物が、味覚マスクされたIRビーズ集団をさらに含む、当該IRビーズが任意選択により保護シールコーティングが提供される有機酸コア粒子である、請求項17に記載の多粒子医薬組成物。

#### 【請求項27】

前記遅延時間コーティングがエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロ

10

20

30

40

50

ースフタレートを含むTPRビーズを含む、請求項2の多粒子医薬組成物。

【請求項28】

前記遅延時間コーティングが可塑剤をさらに含む、請求項27に記載の多粒子医薬組成物。

【請求項29】

前記ODTが易分散性微粒剤をさらに含み、前記易溶解性微粒剤が崩壊剤および糖アルコールまたは糖類またはこれらの組み合わせを含み、前記崩壊剤および糖アルコールまたは糖類の各々が30 μm以下の平均粒径を有する、請求項3に記載の多粒子医薬組成物。

【請求項30】

前記易分散性微粒剤が400 μm以下の平均粒径を有する、請求項29に記載の多粒子医薬組成物。

【請求項31】

i) 各々30 μm以下の平均粒径を有する糖アルコールまたは糖類またはこれらの組み合わせおよび崩壊剤を粒状化して易分散性微粒剤を形成する工程、

j) 前記1つ以上のTPRビーズ集団を前記易分散性微粒剤と混合する工程、および

k) 工程(j)の混合物を口腔内崩壊錠に圧縮する工程

をさらに含む、請求項20に記載の方法。

【請求項32】

1つ以上のTPRビーズ集団と易分散性微粒剤との重量比が1:6~1:2の範囲である、請求項31に記載の方法。

【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、内容が参照により本明細書において援用される2006年1月27日出願の米国仮特許出願60/762,750号明細書の利益を主張する。

【0002】

技術分野

本発明は、5~14の範囲内のpKaおよびpH6.8で200 μg/mL以下の溶解度および1つ以上の薬学的に許容可能な有機酸を有する弱塩基性窒素(N)含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤を含む、1つ以上の時限パルス型放出(timed, pulsatile-release)ビーズ集団を含む放出調節剤形(modified-release dosage forms)の開発に関する。剤形は、2段階溶出媒体を用いる米国薬局方(USP)の溶出法(dissolution methodology)(0.1N HCl中に最初の2時間、続いてpH6.8での緩衝剤中での試験)により溶出試験した場合に、所定の遅延(遅延時間)の後に活性成分および有機酸の両方の比較可能な放出プロファイルを示す。本発明の他の態様によれば、1日1回の投与計画に好適な目標PK(薬物動態学的、すなわち、血漿濃度-時間)プロファイルに対する経口薬物送達系が開示されている。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

多くの治療剤は、吸収部位でまたは吸収部位の近くで一定の速度で利用可能である場合に最も効果的である。このように利用可能な治療剤の吸収によって、一般に、最大の効力、および最低の毒性副作用をもたらす最大の効力および最低の毒性副作用をもたらす希望の血漿濃度が得られる。経口適用のための浸透圧デバイスなどの高性能の薬物送達系を開発するために、非常に多くの努力がなされてきた。しかしながら、薬物の一定の血液レベルの維持が望ましくない場合がある。例えば、心血管系疾病に対する時間治療の主な目的は、例えば早朝の時間といった最も必要とされる時間中にはより高い濃度で、および例えば深夜および睡眠時間の初期といった必要性が低いときにはより低い濃度で薬物を送達することである。適当に設計された薬物送達系に加えて、投与する時間も同様に重要である

10

20

30

40

50

。必要とされる独特の薬物動態学的プロファイルは、薬物動態学的パラメータ、溶解度、消化管に沿った吸収および排出半減期についての知識に基づくコンピュータシミュレーションおよびモデリング技術を用いて算出することが可能である。

#### 【0004】

経口投与された医薬剤形はヒト消化管を通過する一方で、薬物は剤形から放出されて消化（GI）管からの吸収が生じる部位またはその近辺で溶液形態で利用可能なければならない。薬物が溶液化して剤形から放出される速度が、薬物吸収の動態学に重要である。剤形、従って、活性成分は、通過中に、異なるpH、すなわち、約1.2（空腹時の胃のpHであるが、食品の摂取で1.2～4.0の間で変化し得る）～約7.4（胆汁pH：7.0～7.4および腸内pH：5～7）で変化するpHに曝される。さらに、消化管の個々の部分における剤形の通過時間は、そのサイズおよび支配的な局所的条件に応じて著しく異なり得る。薬物吸収に影響を与える他の要因には、pKa、溶解度、結晶エネルギー、および特定の表面積などの薬物物質自体の物理化学的特性が含まれる。重要な役割を果たす支配的な局所的条件には、管腔内容物の特性（pH、表面張力、体積、攪拌および緩衝剤能力）および食品の摂取後の変化が含まれる。結果として、しばしば一定の速度での薬物放出を達成することが困難である。

10

#### 【0005】

塩基性および酸性薬は、生理学的pH範囲内で2桁を超えて変化するpH依存性溶解度プロファイルを示す。扱いが最も困難である候補は、pH>6で特に不溶性であり、治療上有効であるために高投与量を必要とする弱塩基性の医薬活性剤（pharmaceutical actives）である。腸内領域に侵入すると、吸収速度が薬物放出速度より速くなければ、剤形から放出される薬物の一部が不適な（hostile）pH環境下で沈殿し得る。あるいは、薬物は、腸内の胆汁酸塩およびレシチンの存在により促進されて、過飽和溶液状態のまま残り得る。水性溶解度を優に一桁超で超える過飽和が従来技術において明らかとなっている。沈殿の場合には、より遅い相での吸収のための再溶解の証拠がある。

20

#### 【0006】

水溶性ポリマー（例えば、ポビドン）、不水溶性ポリマー（例えば、生理学的pHで不溶性であるエチルセルロース）、胃溶解性ポリマー（例えばEudragit EP0）または腸溶解性ポリマー（例えば胃耐性ヒプロメロースフタレート）ポリマーなどの合成ポリマーの好適な組み合わせを含む機能性高分子膜が、活性成分および一定の速度での薬物放出を達成するための1つ以上の溶解剤を含む錠剤またはペレットコアに塗布されてきたが、大した成果は上げられていない。実質的に一定の速度での薬物放出を提供するための、薬学的に許容可能な緩衝剤酸、緩衝剤酸塩、およびこれらの混合物を用いた酸性または塩基性pHで高い水溶性である活性成分の医薬組成物の開発が記載されてきた。バイオアベイラビリティを向上させ、対象間および対象内での変動を低減し、弱塩基性医薬活性成分における食品の影響を最小とするために、有機酸が用いられてきた。持続性放出（extended-release）プロファイルをもたらすための弱塩基性薬を含む多粒子剤形もこの文献に記載されている。これらの剤形は、典型的には、薬物を1つ以上の有機酸と一緒に粒状化または積層化させ、不水溶性および水溶性または腸溶性ポリマーの組み合わせでコーティングすることにより得られる。

30

40

#### 【0007】

これらの開示における薬物放出は程々に延長することが可能であるが、これらは2つの欠点（すなわち、1日1回の投与計画を達成するための適切な血漿プロファイルの維持ができないこと、および塩形態が部分的乃至完全にインサイチュ形成すること、ゆえに新たな化学体を作られること）を被る。コアを含有する有機酸を徐放性高分子膜でコーティングした場合であっても、該送達系では、継続的な溶解を行うための酸の放出および得られる活性成分の吸収を延長させることで、経口摂取後24時間の時点で適切な血漿レベルを得ることはできない。さらに、多くの弱塩基性薬が、特に薬物積層化のための一般的な溶剤中に溶解されているときあるいは粒状化中に、有機酸の存在下で塩を形成することが知られている。有機酸および薬物層が徐放性（SR）膜によって分離されている剤形におい

50

ても、薬物積層化製剤が有機酸を含有する。結果として、最終的な剤形中の活性成分は、部分的または完全に中和された塩の形態で存在する。これは、規制事項から許容可能な状況ではない。規制機関は、これらの活性成分を新たな薬物体として見なしてもよい。それ故、1日1回の投与計画に好適であるように、 $C_{max}$ および $C_{min}$ の目標血漿濃度を維持するように活性成分を放出するため、高投与量を必要とする約5～14の範囲内の $pK_a$ を有する弱塩基性薬および形態が変化しない有機酸を含む薬物送達系を開発する必要があるが未だ達成されていない。多大な研究の後、意外なことに、この未達成の必要性は、インビトロ溶出媒体への滴下の前または経口投与の前に、有機酸および弱塩基性活性剤が、処置中および/または保管中の剤形において相互に接触して塩を形成することを防止することにより達成することが可能であることが発見された。これは、溶解速度 - 制御SR膜を不活性コアの酸層と酸含有コアに塗布される薬物層との間に塗布して、これらの2つの成分を分離し、さらに、酸放出を薬物の放出と同期させるためにSRおよび/またはTPR（遅延時間コーティング）膜をIRビーズに塗布することにより、達成することが可能である。

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の概要

本発明は、約5～14の範囲内の $pK_a$ および $pH6.8$ で $200\mu g/mL$ 以下の溶解度を有する弱塩基性室素（N）含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤と、薬学的に許容可能な有機酸との接触による酸付加化合物の形成を防止する、パルス型送達系を作る医薬組成物および方法を提供する。さらに、本明細書に記載の剤形は、薬物が実質的に不溶性である不適な腸管環境への放出前に薬物を可溶化することにより、目標薬物放出プロファイルを提供し、これにより、1日1回の投与計画に好適であるよう投与後24時間の間、許容可能な血漿濃度をもたらす確度を高める。本発明は、米国仮特許出願第60/762,766号明細書に開示のとおり、溶液形態での活性成分を消化管全体に送達することにより、約5～14の範囲内の $pK_a$ （典型的には酸性 $pH$ で可溶であるが、中性およびアルカリ性 $pH$ では難溶性から実質的に不溶性）および約2時間以上の排出半減期を有する弱塩基性室素（N）含有治療剤の1日2回または1回の投与計画のための剤形を提供するために特に有用である。

20

30

【0009】

本発明の他の実施形態は、 $pH6.8$ で約 $200\mu g/mL$ 以下、特に約 $100\mu g/mL$ 以下の溶解度および少なくとも約100の $pH6.8$ での溶解度に対する至適最高投与量の比を有する弱塩基性室素（N）含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤を含む1つ以上のコーティングビーズ集団を含有する多粒子医薬組成物に関する。例えば、 $pH6.8$ で約 $0.05mg/mL$ の溶解度を有するZofran（登録商標）（IR錠剤）における活性成分であるオンダンセトロンについての投与計画は、典型的には8mgで1日2回または1日3回であり、最高投与量は、16mgまたは24mgであり、 $pH6.8$ での溶解度（ $mg/mL$ ）に対する至適最高投与量（ $mg$ ）の比は320である。本発明の一態様により調製された多粒子組成物は、SR（徐放性（型）またはバリア）膜でコーティングされ、その上に、約5～14の範囲内の $pK_a$ を有する弱塩基性治療剤が積層化され、さらに、有機酸および弱塩基性治療剤の両方が比較可能な薬物放出プロファイルを示すようにSR膜および/または遅延時間膜でコーティングされた有機酸含有コアを含む。

40

【0010】

本発明の一態様により調製された多粒子組成物は、米国薬局方装置1（バスケット、100rpm）または装置2（パドル、50rpm）および2段階溶出法（最初の2時間は700mLの0.1N HCl（塩酸）中で、その後は $pH$ 変性剤200mLを添加することにより得られる $pH6.8$ の900mL中での試験）を用いて溶出試験したときに、有機酸および弱塩基性室素（N）含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤と同様の複合放出プロファイルを示す1つ以上のコーティングビーズ（coated bead）集団を含む。本発

50

明の他の実施形態は、未溶解の活性剤がコーティングビーズ内部に残留することを回避するために、弱塩基性活性剤のものと比してもよりさらに遅い酸放出プロファイルを示す1つ以上のコーティングビーズ集団を含む多粒子医薬組成物に関する。

【0011】

本発明の一態様による多粒子医薬組成物は：

- a) 有機酸含有コア粒子（有機酸結晶、ペレット、ビーズ等）；
  - b) 不水溶性ポリマーまたは水溶性または腸溶性ポリマーとの組み合わせで不水溶性ポリマーを含む、酸含有コア粒子上のバリアまたは徐放性膜；
  - c) 即時放出（IR）ビーズを形成するために、バリアコーティング酸含有コア粒子に積層化され、任意選択により保護シールコーティングが提供される弱塩基性薬物；
  - d) SRビーズが提供される場合、SRビーズを形成するための不水溶性ポリマーまたは水溶性ポリマーとの組み合わせでの不水溶性ポリマーを含む、IRビーズ上のSRコーティング膜；および/または
  - e) TPRビーズが提供される場合、時限パルス型放出（TPR）ビーズを形成するための不水溶性と腸溶性ポリマーとの組み合わせを含む、SRコーティングビーズ上の遅延時間コーティング膜
- を含む、約5～14の範囲内のpKaを有する弱塩基性窒素（N）含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤のコーティングビーズ集団を含む。

【0012】

本発明の特定の態様による組成物は、典型的には、上述の2段階溶出法を用いて薬物および/または有機酸放出について試験したときに、少なくとも2時間の所定の遅延時間後に活性成分および有機酸の両方の所望のまたは目標放出プロファイルを示す。

【0013】

pH6.8で約200μg/mL以下の溶解度およびpH6.8で約100以上の溶解度に対する至適最高投与量の比を有する、塩酸オンダンセトロン二水和物などの弱塩基性窒素（N）含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤の医薬組成物は、本発明の特定の形態により、関連するビーズ集団を硬質ゼラチンカプセルに充填するか、慣用の錠剤またはODT（口腔内崩壊錠）形態に圧縮することにより調製してもよい。

【0014】

本発明の他の実施形態により調製されたODT形態での弱塩基性窒素（N）含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤の医薬組成物は、頬側口腔内で唾液と接触して約60秒以内に崩壊して、滑らかで嚥下が容易な懸濁液（ざらざらしたまたは粉っぽい後味の無い）を形成する。ODT形態での弱塩基性医薬活性剤の医薬組成物は、薬物含有コア（結晶、顆粒、ペレット、ビーズ等）を含む味覚マスクされたマイクロカプセル、SRコーティング酸含有コアを含むSRビーズおよび時限パルス型放出（TPR）ビーズ集団など、約400μm以下の平均粒径を有する1つ以上のコーティングビーズ集団を含んでいてもよい。味覚マスクは、任意の周知の従来技術の開示により達成されてもよい。ODTは、各々約30μm以下の平均粒径を有する崩壊剤（例えば、クロスポビドン、架橋ポリビニルピロリドン）および糖アルコール（例えば、マンニトール）、糖類（例えば、ラクトース）またはこれらの組み合わせ、および任意選択によりODT製剤において典型的に用いられる薬学的に許容可能な賦形剤、すなわち、香料、甘味料、着色剤、および別の崩壊剤を含む、約400μm以下、またはいくつかの実施形態においては約300μm以下の平均粒径を有する易分散性微粒剤（rapidly-dispersing microgranules）を含んでいてもよい。

【0015】

一実施形態によるODTは以下の特性を示す：

- 1) 口腔内で唾液と接触すると約60秒以内に崩壊して、味覚マスクされた粒子および/またはコーティングされた粒子（SRおよび/またはTPRビーズ）を含む滑らかで嚥下が容易な懸濁液を形成する；
- 2) 味覚マスクされた粒子は、存在する場合には、胃へ進入してから投与量の迅速かつ実質的に完全な放出を提供する（例えば、典型的には約60分間で約50%超）；



３）コーティング粒子（ＳＲおよび／またはＴＰＲビーズ）は、消化管での継続的な吸収のための活性成分の持続性放出を提供する。

【００１６】

一実施形態によるＯＤＴは、擬似的な唾液（ｐＨ約６．８）中で溶出試験したときには約３分間で１０％以下（ＯＤＴについて、頬側口腔内で予測される最長の典型的な残留時間）を放出する一方で、０．１Ｎ ＨＣｌ中で溶出試験したときには投与量の約５０％以上を約６０分間で放出することにより、効果的な味覚マスクを示す、味覚マスクされた微小粒子を含む。

【００１７】

ある種の実施形態によれば、滑らかな（ざらざらしていない）食感を達成するために、１つ以上の弱塩基性活性剤の易分散性微粒剤およびコーティングビーズ（味覚マスクされたＩＲ、ＳＲおよび／またはＴＰＲビーズ）は、約６：１～１：１、特に約４：１～２：１の重量比で存在してもよい。特定の他の実施形態によれば、１つ以上の弱塩基性活性剤のコーティングビーズ（味覚マスクされたＩＲビーズ、ＳＲビーズ、および／またはＴＰＲビーズ）は、易分散性微粒剤での圧縮中の膜破損を最小にするために、圧縮性コーティング（例えば、エチルセルロースの可塑化水性分散剤による流動床コーティング）でコーティングされてもよい。

【００１８】

本発明の他の実施形態による慣用の錠剤形態での弱塩基性医薬活性剤の医薬組成物は、ＩＲビーズ（結晶、顆粒、ペレット、ビーズ等）、およびＳＲコーティング酸含有コアを含むＳＲビーズおよび／またはＴＰＲビーズなどの１つ以上のビーズ集団を含んでいてもよい。慣用の錠剤形態での弱塩基性医薬活性剤の医薬組成物は、構成成分ビーズ（味覚マスクされた粒子、コーティングＳＲビーズおよび／またはコーティングＴＰＲビーズ）に、経口摂取後、約１０分間で崩壊する。慣用の錠剤は、圧縮性希釈剤、充填剤、着色剤、および任意選択により潤滑剤などの崩壊錠剤において典型的に用いられる薬学的に許容可能な賦形剤を含んでいてもよい。

【００１９】

一実施形態により調製された慣用の錠剤は以下の特性を示す：

- １）経口摂取して約１０分間でＩＲ粒子および／またはコーティング粒子（ＳＲおよび／またはＴＰＲビーズ）に崩壊する；
- ２）ＩＲ粒子は、存在する場合には、胃への進入から約６０分以内、特に約３０分以内に、投与量の迅速で実質的に完全な放出を提供する（例えば、約９５％超）；
- ３）ＳＲおよび／またはＴＰＲビーズは、消化（ＧＩ）管での継続的な吸収のために、活性成分の持続性放出を提供する。

【００２０】

本発明の他の実施形態は、約２時間以上の排出半減期を有する１つ以上の弱塩基性治療剤を含む１つ以上のコーティングビーズ集団を含む多粒子医薬組成物（ここで、活性成分は、ＳＲコーティング有機酸含有コアに積層化される）に関する。本発明の本態様により開発されたパルス型送達系は、ＩＲビーズ、ＳＲビーズ、および時限パルス型放出（ＴＰＲ）ビーズ集団を含んでいてもよい。ＳＲコーティング有機酸含有コアは、典型的には、有機酸（例えばフマル酸）を高分子バインダー溶液から不活性粒子（例えば、糖質球）上に積層化し、単独であるいは水溶性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン、ポビドンＫ－２５またはポリエチレングリコール、ＰＥＧ４００）または腸溶性ポリマー（例えば、ヒプロメロースフタレート、ＨＰＭＣＰまたはＨＰ－５５）との組み合わせで不水溶性ポリマー（例えば約１０ｃｐｓの粘度を有するエチルセルロース）でのコーティングにより調製される。ＳＲコーティング酸含有コアを含むＩＲビーズ集団は、高分子バインダー溶液からＳＲコーティング酸含有コア上に薬物積層化し、Opadry Clearの保護シールコーティングを付与することにより調製される。ＳＲおよびＴＰＲビーズ集団は、ＩＲビーズを不水溶性ポリマー（例えばエチルセルロース）単独であるいは水溶性ポリマー（例えば、ＰＶＰ Ｋ－２５またはＰＥＧ４００）と組み合わせでコーティングすることにより調

10

20

30

40

50

製される。本発明の一態様によれば、各SRまたはTPRビーズ集団は、薬物および酸の両方を、経口投与から所定の遅延時間（例えば、10時間以下の遅延時間）後の即時放出プロファイルまたは徐放性プロファイルと比較可能な速度で放出する。IRビーズは、剤形（カプセルまたは慣用の錠剤または口腔内崩壊錠）中に含まれる場合、不活性コア上に直接的に積層化され、かつ、総投与量の一部である、保護シールコーティングまたは味覚マスク膜でコーティングされた薬物を含んでいてもよく、経口投与での迅速な吸収（ボーラス投与量）を提供する。

#### 【0021】

本発明の特定の実施形態により開発される送達系が、患者に既述の1日1回の投与計画で経口投与して治療効力を与えるのに十分な量で1つ以上の弱塩基性活性医薬成分を含む、多粒子医薬組成物の製造方法も提供される。

10

#### 【0022】

特定の実施形態による多粒子医薬組成物を製造する方法は、フマル酸などの薬学的に許容可能な有機酸を糖質球およびセルロース球からなる群から選択される不活性粒子を高分子バインダー溶液から積層化することを含む。流動床またはパンコーティングを用いて、有機酸および高分子バインダー溶液を塗布してもよい。他の実施形態によれば、コア粒子は、所望の粒度分布を有する結晶、1つ以上の有機酸を含有する微粒剤、ペレット、またはビーズであってもよい。ある種の実施形態によれば、微粒剤、押出球形化ペレット、または圧縮微小錠剤は、1つ以上の有機酸、弾性特性を乾燥微粒剤に付与する高分子バインダー、親水性充填剤/希釈剤、ならびに任意選択により香料、甘味料、および/または崩壊剤を含む。これらの有機酸含有粒子は、単独であるいは水溶性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコール）または腸溶性ポリマー（例えば、ヒプロメロースフタレート（HPMCPまたはHP-55））との組み合わせで不水溶性ポリマー（例えば10cpsの平均粘度を有するエチルセルロース）を含むSR（徐放性）高分子膜でバリアコーティングされる。不水溶性および水溶性または腸溶性ポリマーは、特定の実施形態によれば、約95:5~約50:50、特に約90:10~60:40の重量比で存在してもよく、膜厚は、約3%~50%、特に約5重量%~30重量%で変化してもよい。

20

#### 【0023】

特定の実施形態によれば、1つ以上の弱塩基性薬物がSRコーティング酸含有粒子に高分子バインダー溶液から塗布され、親水性ポリマーでの保護シールコーティング（例えば、Pharmacoat（商標）603またはOpadry（登録商標）Clear）を薬物積層ビーズに塗布して、IRビーズを形成する。有機酸または薬物の添加量は、開発のために選択された弱塩基性活性剤の物理化学的特性及び薬理学的特性に依存し、薬物および有機酸は、有機酸結晶または有機酸含有コアが特定の実施形態により用いられるかどうかによって依存して、約5:1~1:10、または特に約3:1~1:3の重量比で存在してもよい。

30

#### 【0024】

本発明の特定の実施形態によれば、SRコーティング酸含有コアを含むIRビーズは、単独であるいは水溶性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコール）との組み合わせで不水溶性ポリマー（例えば10cpsの平均粘度を有するエチルセルロース）を含むSR高分子膜でバリアコーティングされる。不水溶性および水溶性ポリマーは、約95:5~約50:50、特に約90:10~60:40の重量比で存在し得、および膜厚さは、特定の実施形態により、約3%~50%、特に約5重量%~30重量%で変化してもよい。

40

#### 【0025】

本発明の他の実施形態によれば、薬物積層ビーズを含むSRビーズは、不水溶性ポリマー（例えば10cpsの平均粘度を有するエチルセルロース）と、腸溶性ポリマー（例えば、ヒプロメロースフタレート（HPMCPまたはHP-55））との組み合わせを含む遅延時間膜でコーティングされて、TPRビーズが形成される。特定の他の実施形態によれば、不水溶性および腸溶性ポリマーは、特定の実施形態により、約9:1~約1:4、

50

特に約 3 : 1 ~ 1 : 1 の重量比で存在してもよく、膜厚は、約 5 % ~ 60 %、特に約 15 重量 % ~ 50 重量 % で変化してもよい。

【 0026 】

水性または溶剤系組成物から塗布される機能性高分子系は、典型的には可塑剤を好適な濃度で含有する。最終的な剤形は、1日1回の投与計画に好適な目標血漿濃度を提供するために活性成分物質を単独でまたは2つ以上のコーティングビーズ集団との組み合わせで含有するコーティング球状ビーズ集団を含む、放出調節(MR)カプセル、標準的な(慣用の)錠剤または口腔内崩壊錠(ODT)であってもよい。例えば、約7時間の排出半減期を有する活性剤の1日1回の剤形は、即時放出を可能とするIRビーズ集団、遅延即時放出を可能とするより短い遅延時間(約3~4時間)を有する第2のTPRビーズ集団、および典型的には約8~12時間にわたる遅延徐放性プロファイルを可能とするより長い遅延時間(約7~8時間)を有する第3のTPRビーズ集団の混合物を含有し、24時間の時点で許容可能な血漿濃度を維持し、ゆえに安全性、治療効力、および患者コンプライアンスが高まる一方で、治療コストを削減し得る。あるいは、最終的な剤形は、IRビーズ集団および約7~8時間の遅延時間に続いて10~12時間にわたる徐放性プロファイルを有する第2のTPRビーズ集団を含んでいてもよい。達成可能な遅延時間は、バリアコーティングの組成および厚さ、ならびに遅延時間コーティングの組成および厚さに依存する。至適な1日1回の剤形の達成に影響し得る特定の要因としては、限定するものではないが、治療剤のpKa(およびpH6.0超でのその溶解度)、排出半減期、およびアスパラギン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸等からなる群から選択される有機酸の水溶液における溶解度増強剤(solubility enhancement)が含まれる。

【 0027 】

本発明のある種の実施形態によれば、約5~14の範囲内のpKaおよびpH6.8で200 µg/mL以下の溶解度を有する弱塩基性窒素(N)含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤を含む多粒子組成物を製造する方法も提供する。この方法は：

a) 1つ以上の薬学的に許容可能な有機酸のコア粒子(20~500 µm、特に100~300 µmの粒度分布を有する結晶、ビーズ、またはペレット)を調製する工程；

b) 約3%~50%の重量増加で酸の放出を行うようにするために、これらの酸含有コアを、不水溶性ポリマーあるいは水溶性または腸溶性ポリマーとの組み合わせでの不水溶性ポリマーでコーティングする工程；

c) 高分子バインダー溶液からの前記弱塩基性窒素(N)含有選択性セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤を積層化し、保護シールコーティングを薬物積層ビーズに塗布してIRビーズを形成する工程；

d) 不水溶性ポリマーまたは水溶性ポリマーとの組み合わせでの不水溶性ポリマーのバリア(徐放性)コーティングを、約3%~30%の重量増加で塗布してSRビーズを形成する工程；

e) 約10:1~1:4の重量比での不水溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとの組み合わせの遅延時間(時間遅延)コーティングを、コーティングされたビーズの約10重量%~60重量%の重量増加で塗布してTPRビーズを形成する工程；および

f) 薬学的に許容可能な賦形剤、1つ以上のビーズ集団と(例えば、IRビーズ、SRビーズ、および/またはTPRビーズの所望の比での組み合わせ)の混合後に、硬質ゼラチンカプセルに充填するあるいは慣用の錠剤/口腔内崩壊錠(ODT)に圧縮する工程を含んでいてもよい。

【 0028 】

1つ以上のビーズ集団(例えば、IRおよびTPRビーズ集団の組み合わせ)を含む組成物は、以下の特性を示してもよい：

a) 該組成物は、口腔内で唾液と接触すると崩壊して滑らかで嚥下が容易な懸濁液(ODT形態の場合)を形成し、あるいは経口摂取してから約10分間以内に崩壊する(慣用の錠剤またはカプセル形態の場合)；

b) 味覚マスクされている場合、I R ビーズは、胃への進入で投与量を即時に放出する(例えば、典型的には約 60 分間で約 50 % 超、特に約 75 % 超) ;

c) S R または T P R ビーズは、経口投与後、所定の遅延後(例えば最高で約 10 時間)に、有機酸の放出と同期して、約 4 ~ 20 時間の期間にわたって薬物を放出する ;

d) 組成物の複合薬物 - 放出プロファイルは、1 日 1 回の投与計画に好適であるために、目標インビトロ薬物放出 / インビボ血漿濃度プロファイルに類似している。

#### 【0029】

本発明のこれらのおよび他の実施形態、利点、および特徴は、以下のセクションに詳細な説明および実施例が提供されて明らかになる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

10

#### 【0030】

発明の詳細な説明

引用したすべての文献は、関連する部分において、参照により本明細書において援用され ; いずれかの文献の引用が、本発明に関してこれらが従来技術であることの承認したと解釈されるべきではない。

#### 【0031】

本明細書ならびにその特定の実施例において用いられるところ、「弱塩基性医薬活性剤」という用語は、塩基、薬学的に許容可能な塩、異形体、立体異性体、およびこれらの混合物を含む。下記のセクションにおいてより完全に定義されているこの用語は、約 5 ~ 14 の範囲内の  $pK_a$  および  $pH$  6 . 8 で  $200 \mu g / mL$  以下の溶解度および  $pH$  6 . 8 で約 100 以上の溶解度に対する至適最高投与量の比を有する窒素 (N) 含有選択性セロトニン 5 -  $HT_3$  遮断剤を指す。

20

#### 【0032】

本明細書において用いられる「即時放出」という用語は、約 50 % 以上の放出、(特に、口腔内崩壊錠剤形への組み込みのために味覚マスクされる場合には) 好ましくは約 75 % 超、より好ましくは約 90 % 超の放出を指し、ある種の実施形態によれば、剤形投与後、約 2 時間以内、特に約 1 時間以内での活性成分の約 95 % 超の放出を指す。この用語は、設計された遅延時間後の即時放出パルス (immediate release pulse) によって特徴付けられる、時限パルス型放出剤形からの活性成分の放出を指すことができる。「遅延時間」という用語は、約 10 % 未満の投与量 (薬物) が放出される時間、特に実質的にはまったく放出されない時間を指し、少なくとも約 2 ~ 10 時間の遅延時間が、典型的には、不水溶性および腸溶性ポリマーの組み合わせ (例えば、エチルセルロースおよびヒプロメロースフタレート) でコーティングすることにより達成される。

30

#### 【0033】

他に明記されていない限りにおいて、すべてのパーセントおよび比は、組成物の総計に基づく重量により計算されている。

#### 【0034】

水性または薬学的に許容可能な溶剤媒体 (solvent medium) が、薬物積層化のための有機酸含有コア粒子、すなわち、酸を不活性コア (例えば糖質球) に積層化することによる酸含有ビーズ、あるいは酸含有コアにまたは直接的に糖質球に薬物積層化することによる I R ビーズを、適切なポリマーバインダー溶液から流動床器具において調製するために用いてもよい。分散剤または溶剤系として入手可能である機能性ポリマーの水性分散剤を用いて、コーティング酸含有ビーズ、I R ビーズ、または S R ビーズ用の機能性ポリマーを溶解してもよい。

40

#### 【0035】

多くの活性医薬成分 (API) は、これらの活性剤が酸性  $pH$  で十分乃至適度に可溶性であるが、中性およびアルカリ性  $pH$  では不十分乃至実質的に不溶性であるという意味で、弱塩基性である。これらの  $pK_a$  値は、約 5 ~ 14 の範囲である。典型的な弱塩基性活性剤についての  $pH$  依存性溶解度データが図 1 に示されている。例えば、0 . 1 N HCl (塩酸) でのジピリダモールの溶解度は約  $1 mg / mL$  一方、 $pH$  6 . 8 では、溶解度

50

は僅かに  $30 \mu\text{g}/\text{mL}$  である。カルベジロールの溶解度は同様に pH 依存性であり変動するが、クエン酸、酢酸、および塩酸などの緩衝化剤と直ぐにインサイチュ塩形成を起こすため図 1 からは明らかではなく、従って、観察される溶解度はインサイチュで形成された塩の溶解度である。

#### 【0036】

表 1 は、有機酸緩衝剤における弱塩基性活性剤の溶解度の増強を列挙する。3つの異なるグループの認定が可能である。塩酸オンダンセトロンにより代表されるグループ A 活性剤は、微量のフマル酸を含む緩衝剤中の弱塩基性活性剤の溶解度の劇的な増加を示す。例えば、僅かに  $0.05 \text{ mg}/\text{mL}$  のフマル酸を含有する緩衝剤中の約  $26 \text{ mg}/\text{mL}$  のオンダンセトロンの溶解度は、緩衝剤中のフマル酸の濃度を  $5 \text{ mg}/\text{mL}$  以下まで増加しても変化しない。ジピリダモール、カルベジロールおよびラモトリジンにより代表されるグループ B では、弱塩基性薬物の溶解度は酸の濃度の増加に伴って増加する。クロナゼパムにより代表されるグループ C では、有機酸の影響は非常に限定的であり、すなわち、典型的には溶解度増加量は 3 倍未満となる。例えば、クロナゼパムの溶解度は、より高い濃度およびより低い濃度のフマル酸を含有する pH 2.3 および 6.8 の緩衝剤中で、それぞれ、約  $11.6$  および  $6.9 \mu\text{g}/\text{mL}$  である。

#### 【0037】

#### 【表 1】

表 1: 有機酸中の弱塩基性薬の溶解度

フマル酸の濃度 (mg/mL)	開始 pH	最終 pH	塩酸オンダンセトロン の溶解度 (mg/mL)	開始 pH	ジピリダモールの 溶解度 (mg/mL)
5	2.13	2.01	26.9	2.98	6.24
2.5	2.26	2.14	27.0	3.42	1.80
1	2.48	2.40	26.1	3.68	0.93
0.25	2.79	2.75	26.2	3.88	0.65
0.05	3.19	3.49	26.0	4.33	0.27
0.01	3.64	4.05	26.1	4.71	0.13
0.0025	4.15	4.33	26.1	6.28	0.006

酒石酸中のカルベジロールの 溶解度(mg/mL)		酒石酸中のラモトリジンの 溶解度(mg/mL)		フマル酸中のクロナゼパムの 溶解度(mg/mL)	
緩衝剤の pH	(mg/mL)	緩衝剤の pH	(mg/mL)	緩衝剤の pH	(mg/mL)
2.12	2.51	2.43	4.48	2.3	0.0116
2.28	1.36	3.33	1.77	2.8	0.0103
2.54	0.731	4.36	1.61	3.2	0.0096
2.94	0.508	4.97	0.488	3.7	0.0098
3.64	0.121	5.66	0.226	4.8	0.0095
5.46	0.105	5.85	0.197	5.5	0.0093
5.90	0.028	6.50	0.161	6.2	0.0072
				6.8	0.0069

#### 【0038】

本発明の特定の実施形態を添付の図 2 および 3 を参照してさらに詳細に記載する。図 2 において、SR コーティングコア 10 は、不活性粒子コア 16 にコーティングされたバイ

ンダー 14 中に薬学的に許容可能な有機酸の層を含む有機酸含有コアに塗布された S R コーティング 12 を含む。不活性粒子コア 16、有機酸 - コーティング層 14、および溶解速度制御 S R 層 12 が、S R コーティング有機酸含有コア 10 を構成する。図 3 において、代表的な T P R ビーズが図示されている。T P R ビーズ 20 は、一次 S R 層 24 に塗布された遅延時間コーティング 22、保護シールコーティング 26、および S R コーティング酸含有コア 10 に塗布された弱塩基性薬物層 28 を含む。弱塩基性薬物は、典型的には高分子バインダー溶液から塗布される。S R コーティングが薬物放出を持続させる一方で、遅延時間コーティングが遅延時間（約 10 % 未満、特に実質的にゼロの投与量の放出を示す時間）を提供する。それ故、I R ビーズ 24 上の外側 S R コーティングである遅延時間コーティング 22 および酸含有コア上の内側 S R コーティング 12 は、薬物および酸の両方の T P R ビーズからの放出特性と一緒に制御する。

10

#### 【0039】

本発明の特定の実施形態により開発された製剤の新規性 / 実用性は、約 5 ~ 14 の範囲内の p K a を有する弱塩基性窒素 (N) 含有選択性セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 遮断剤の例として塩酸オンダンセトロンを用いて開示される。塩酸オンダンセトロン二水和物は、化学的には (±) 1, 2, 3, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 3 - [ (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル ] - 4 H - カルバゾール - 4 - オン塩酸二水和物である。オンダンセトロンは、放射線療法および / または化学療法に関連する嘔気および嘔吐症状の予防、ならびに術後の嘔気および / または嘔吐症状の予防に適応される。Zofran (登録商標) 錠剤 (塩酸オンダンセトロン二水和物、4、8、および 24 m g 塩基性均等物) が市販されている。薬物は、化学療法では 1 日 2 回 8 m g 投与され、放射線療法では 1 日 3 回 8 m g 投与される。塩酸オンダンセトロンの 1 日 1 回投与が商業的に望ましく、投与計画を簡素化して患者コンプライアンスを高めるであろう。オンダンセトロンは、ラセミ体として存在し、- ヒドロキシル第二級アミンを含有し、7.4 の p K a を有する。塩酸オンダンセトロンは、p H 依存性の溶解度プロファイル (2 ~ 3 桁の溶解度の低下) を示すことが知られている。オンダンセトロンは、消化管から良好に吸収され、いくつかの初回通過の新陳代謝を受ける。排出半減期は、平均でおよそ 3.8 ± 1 時間である。薬物溶解は、溶解度の低下に起因する可能性のある消化管遠位部における吸収律速要因であるので、一実施形態による 1 日 1 回剤形は、少なくとも 2 つのビーズ集団 (一方は I R ビーズ集団であり、他方は S R コーティング有機酸コアを含む T P R ビーズ集団である) を含む。

20

30

#### 【0040】

本発明のある種の実施形態によれば、有機酸緩衝剤の溶解度増強特性が利用され、同時に、酸付加化合物のインサイチュ形成は、内側有機酸層と弱塩基性薬物層との間の S R コーティング膜が有ることにより防止される。このように塗布される S R コーティング膜は、T P R ビーズ中の可溶化性の酸の不足により薬物が剤形中に残留してしまわないことを確保するために、有機酸の放出を正確に制御する。一実施形態においては、本発明の剤形の活性成分コアは、有機酸でコーティングされた不活性粒子、S R コーティングでコーティングされた不活性粒子、薬物積層化された不活性粒子 (I R ビーズ)、さらにバリアまたは S R コーティングされた不活性粒子、および / または遅延時間コーティングされた不活性粒子を含んでいてもよい。コア中の有機酸の量および薬物添加量は、薬物、投与量、その p H 依存性溶解度、溶解度の増強、および排出半減期に依存する。当業者は、所望の Q D (1 日 1 回) 投与計画を達成するために、コアへのコーティングに対して適切な量の薬物 / 酸を選択することが可能である。一実施形態においては、不活性粒子は、糖質球、セルロース球、二酸化ケイ素球等であってもよい。あるいは、所望の粒度分布を有する有機酸結晶は、特にグループ C 薬についてのコアとして機能してもよく、この場合、これらの結晶は、ある種の実施形態によれば、薬物の放出と同期させて酸の枯渇前の薬物の完全な放出を確保する酸放出をプログラムするように膜コーティングされる。

40

#### 【0041】

本発明の一態様によれば、剤形のコアは、所望の平均粒径を有する有機酸 (例えば、フ

50

マル酸)結晶またはポリマーバインダー溶液から有機酸で積層化された糖質球などの不活性粒子を含んでいてもよい。有機酸結晶または酸含有コアは、単独であるいは水溶性または腸溶性ポリマーとの組み合わせで不水溶性ポリマーでコーティングされ、SR膜の組成および厚さは、酸放出がビーズからの薬物溶解/放出より遅いかあるいはこれと同期させることより、薬物放出の枯渇前に酸放出が完了しないことを確保するように至適化する。本発明のある種の態様において、酸含有コアは、有機酸、高分子バインダー、および任意選択により充填剤/希釈剤の回転粒状化(rotogranulation)、高せん断粒状化、および押出球形化または圧縮(直径約1~1.5mmの微小錠剤として)により調製してもよい。微粒剤またはペレットの形態であってもよい。

#### 【0042】

塩酸オンダンセトロン二水和物などの弱塩基性活性剤が高分子バインダー(例えば、ポビドン)溶液からSRコーティングフマル酸含有ビーズならびにPharmacoat603(ヒプロメロース29103cps)またはOpadry(登録商標)Clearなどの親水性ポリマーを含む保護シールコーティング上に積層化されて、IRビーズが形成される。一実施形態においては、薬物含有IRビーズを、不水溶性ポリマー(例えばエチルセルロース)単独または水溶性ポリマーとの組み合わせでの内側バリアコーティング膜と、腸溶性ポリマーとの組み合わせでの不水溶性ポリマーの遅延時間コーティング膜とで2回コーティングして、経口投与からおよそ1~10時間の遅延時間(遅延された開始で放出される)を有するTPRビーズを形成してもよい。不水溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーは、約9:1~約1:4の重量比で、好ましくは約3:1~1:1の重量比で存在してもよい。膜コーティングは、典型的には、約5%~約60%、好ましくは約10重量%~約50重量%のコーティングビーズを含む。さらなる他の実施形態によれば、IRビーズは、前述の量の不水溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとの組み合わせで単にコーティングしてもよい。

#### 【0043】

本発明による単位カプセルまたは慣用の錠剤剤形は、単独であるいはIRビーズとの組み合わせでTPRビーズを含んでいてもよい一方で、単位ODTは、単独であるいは味覚マスクされた即時放出(IR)ビーズとの組み合わせでTPRビーズを含んでいてもよい。味覚マスクを有さないIRビーズでは、膜は、経口投与からおよそ60分以内に、好ましくは30分以内に、消化管中での弱塩基性薬物の迅速な放出を提供する。味覚マスクされている場合、これらのビーズは、頬側口腔で味覚マスクを示し、消化管での弱塩基性薬物の放出を経口投与からおよそ2時間以内、好ましくは1時間以内に実質的に完了する。TPRビーズは、経口投与から約1~10時間の遅延時間の後に、弱塩基性薬物を最高でおよそ4~20時間以下の時間にわたって消化管内で放出する。

#### 【0044】

本発明の特定の態様によれば、医薬多粒子剤形は、少なくともIRビーズ集団、第1のTPRビーズ集団、およびSRビーズ集団または第2のTPRビーズ集団を含んでいてもよい。ある種の実施形態において、IRビーズ集団と第1のTPRビーズ集団とSRビーズまたは第2のTPRビーズ集団との比は、約10:90:0~約40:10:50で異なってもよい。

#### 【0045】

本発明は、十分に分離/離間した層に配置された活性成分薬剤および酸が、経口摂取後に、剤形が溶出媒体または体液と接触するまで、相互に接触して酸付加化合物を形成しないよう、SRコーティング有機酸含有コアを含む1つ以上の弱塩基性活性剤の1つ以上の時限パルス型放出ビーズ集団(すなわち、良好に時間制御された一連のパルス)を有する薬学的に優れた多粒子剤形を製造する方法も提供する。このように形成された剤形は、比較可能な活性成分薬剤および酸の複合放出プロファイルを示し、特に、酸の放出プロファイルは薬物の放出プロファイルより遅いので、可溶性有機酸の不足のために未溶解の薬物が剤形中に残留することはない。

#### 【0046】

本発明の一実施形態によれば、該方法は：

a. 有機酸含有コア粒子（例えば、所望の粒度分布を有する有機酸結晶または高分子バインダー溶液から有機酸で積層化された不活性粒子を含む粒子（例えば、糖質球、セルロース球、二酸化ケイ素球））を提供する工程；

b. 有機酸含有コア粒子を、単独であるいは水溶性ポリマー（例えば、ポビドンまたはPEG400）またはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（例えば、HP-55）などの腸溶性ポリマーと組み合わせでのEC-10（10cpsの平均粘度を有するエチルセルロース）などの不水溶性ポリマーからなるSRコーティング膜でコーティングする工程；

c. 塩酸オランダントロン二水和物などの弱塩基性薬物の層をSRコーティング有機酸含有コア粒子に塗布し、さらにPharmacoat 603またはOpadry（登録商標）Clearの保護シールコーティングを塗布して、IRビーズを形成する工程；

d. バリアコーティング膜を、不水溶性ポリマー（例えばエチルセルロース）の溶液単独であるいは水溶性ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール、PEG400）との組み合わせでIRビーズに塗布し、SRビーズを形成する工程；

e. 遅延時間コーティング膜を、不水溶性ポリマーの溶液で約10：1～1：4の比での腸溶性ポリマー（例えば、エチルセルロースおよびヒプロメロースフタレート）との組み合わせでSRビーズに塗布し、時限パルス型放出薬物粒子（TPR）ビーズを形成する工程

を含んでいてもよい。

【0047】

本発明の特定の実施形態によれば、該方法は、

i. 2005年8月26日出願の同時係属中の米国特許出願第11/213,266号明細書（2006年5月18日公開の米国特許出願公開第2006/0105038号明細書）における開示による不水溶性ポリマー（例えば100cpsの平均粘度を有するエチルセルロース）単独であるいは胃溶解性ポア形成剤（例えば炭酸カルシウム）との組み合わせでの溶剤コアセルベーション（solvent coacervation）により、あるいは2005年10月12日出願の同時係属中の米国特許出願第11/248,596号明細書（2006年4月13日公開の米国特許出願公開第2006/0078614号明細書）における開示による不水溶性ポリマー（例えば10cpsの平均粘度を有するエチルセルロース）単独であるいは胃溶解性ポリマー（例えば、Eudragit E100またはEP0）との組み合わせでの流動床コーティングまたは2005年10月21日出願の同時係属中の米国特許出願第11/256,653号明細書（2006年5月18日公開の米国特許出願公開第2006/0105039号明細書）における開示による胃溶解性ポア形成剤（例えば炭酸カルシウム）での流動床コーティングにより、IRビーズを味覚マスクする工程（この段落において記載の出願の内容は参照により本明細書に援用される）；

ii. マンニトールなどの糖アルコールまたはラクトースなどの糖類およびクロスボビドンの粉末混合物を、例えば、その内容が参照により本明細書に援用される2004年4月19日出願の同時係属中の米国特許出願第10/827,106号明細書（2005年10月20日公開の米国特許出願公開第2005/0232988号明細書）における開示を用いて粒状化し、易分散性微粒剤を形成する工程；

iii. 工程（e）の1つ以上のTPRビーズ集団を、単独で、あるいは工程（i）の味覚マスクされたIRビーズ、および/または所望の1日1回の血漿プロファイルを提供するための所望の比での工程（d）のSRビーズ、工程（ii）の易分散性微粒剤、ならびに他の薬学的に許容可能な賦形剤との組み合わせで、混合する工程；および

iv. 頬側口腔内で唾液と接触すると直ぐに崩壊して滑らかで嚥下が容易な懸濁液を形成し、かつ、不承諾を含む意に沿わない事柄の頻度が少ない1日1回の投与計画に好適な血漿プロファイルを示す、1つ以上の弱塩基性薬を必要な投与量含む口腔内崩壊錠に、工程（iii）の混合物を圧縮する工程

を含んでいてもよい。

【0048】



水性または薬学的に許容可能な溶剤媒体は、コーティング不活性粒子に基づくコア粒子の調製に用いることができる。水溶性有機酸または弱塩基性薬物を、不活性粒子またはSRコーティング酸含有コアに結合するのに用いられる不活性バインダーの種類は重要ではないが、通常は、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）またはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性またはアルコール可溶性バインダーを用いてもよい。バインダーは、不活性粒子に塗布可能である任意の濃度で用いてもよい。典型的には、バインダーは、約0.5～10重量%の濃度で用いられる。有機酸または弱塩基性薬物は、好ましくは、このコーティング製剤中に溶液形態で存在してもよい。薬物濃度は、用途に応じて異なってもよいが、典型的には、コーティング製剤の粘度に応じて約5～30重量%の濃度で用いられる。

10

#### 【0049】

他の実施形態によれば、有機酸含有コアは、回転粒状化により、あるいは粒状化に続いて押出球形化または微小錠剤への錠剤化により調製してもよい。有機酸、バインダー、および任意選択により他の薬学的に許容可能な賦形剤（例えば、希釈剤/充填剤）を高せん断造粒機（high shear granulator）またはGlatt GPCG造粒機などの流動床造粒機中に一緒に混合し、粒状化し、凝集物が形成してもよい。湿塊は、押し出されおよび球形化されて、球状粒子（ペレット）を形成してもよい。酸粒子、バインダーおよび任意選択により充填剤/希釈剤または薬物含有顆粒を含む混合物を微小錠剤（直径約1～1.5mm）に圧縮し、有機酸含有ペレットを形成することもできる。これらの実施形態において、酸含有量は、粒状化、押出、または圧縮されたコアの総重量を基準にして、95重量%もの多

20

#### 【0050】

酸含有コアおよびIRビーズのそれぞれの高分子コーティングは、有機酸と活性剤との相対的溶解度、活性成分の性質、バリアコーティングの組成、および必要な遅延時間に応じて約5～50重量%で変化する。一実施形態において、酸コアには、約5～20時間にわたる酸放出を持続させるために、エチルセルロース（EC-10）などの可塑化不水溶性ポリマーのバリアコーティングを約5～50重量%で提供してもよい。特定の他の実施形態において、酸コアには、可塑化エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）フタレート（HP-55）のバリアコーティングを約10～50重量%で提供してもよい一方で、IRビーズは、酸の放出と同期させた薬物放出を達成するために、エチルセルロース（EC-10）で5～20重量%でコーティングされる。さらに他の本発明の実施形態において、IRビーズにはいずれのバリアコーティングが提供されなくてもよく、約30～50重量%の重量増加による約45.5/40/14.5でのEC-10/HP-55/可塑剤の外側遅延時間コーディングにより、遅延時間後の薬物放出が制御される。膜層の組成およびポリマーのそれぞれの重量は、所望の薬物/酸放出プロファイルおよび評価可能な薬物放出の前の遅延時間を達成するために考慮される重要な要因である。

30

#### 【0051】

IRビーズ、バリア/SRコーティングビーズ、およびTPRビーズからの薬物/酸放出プロファイルは、以下の手法に従って決定してもよい：

40

#### 【0052】

味覚マスクされたまたは味覚マスクされていないIRビーズの溶出試験は、USP装置1（100rpmでのバスケット）または装置2（50rpmでのパドル）を用いて、0.1N HCl 900mL中で37℃で行う一方、SRおよびTPRビーズの溶出試験は、2段階溶出媒体（最初の2時間は0.1N HCl 700mL中37℃で、続いてpH変性剤200mLの添加により得られるpH=6.8での溶出試験）を用いてUSP装置で行う。時間に伴う薬物/酸放出は、選択された間隔で採ったサンプルでのHPLCにより決定される。

#### 【0053】

50

薬物放出の開始が、活性成分の排出半減期に応じて、経口投与後数時間で始まって、1日1回の投与計画に好適であるために適切な血漿濃度が提供されなければならない場合がある。本発明の特定の態様によれば、薬物放出は、経口投与後、最高で約8～10時間遅延し得る。

【0054】

経口投与の後数時間にわたる、即時放出パルスを伴うまたは即時放出パルスを伴わない単一の目標徐放性プロファイルが、本発明のある種の実施形態により提供される。

【0055】

水性または薬学的に許容可能な溶剤媒体を用いて、糖質球などの不活性コアまたはSRコーティング酸含有コア上への薬物の積層化による、有機酸含有コア粒子または薬物含有IRビーズを調製してもよい。水溶性有機酸を不活性粒子にあるいは弱塩基性薬物をSRコーティング酸コア上に結合するために用いられる不活性バインダーの種類は重要ではないが、通常、水溶性またはアルコールおよび/またはアセトン可溶性バインダーが用いられる。バインダーの代表例としては、限定するものではないが、水、アルコール、アセトン、またはこれらの混合物に溶解または分散されてもよい、ポリビニルピロリドン(PVP)、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、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、デキストランやコーンスターチなどの多糖類が含まれる。バインダーは、典型的には、約0.5～10重量%の濃度で用いられる。

【0056】

酸または医薬活性剤を積層化するために用いられる代表的な不活性粒子には、好適な粒度分布(例えば、カプセル製剤へ組み込むコーティングビーズの形成では20～25メッシュ糖質球、およびODT製剤へ組み込むコーティングビーズの形成では60～80メッシュ糖質球)を有する、糖質球、セルロース球、および二酸化ケイ素球が含まれる。

【0057】

医薬活性剤の溶解度を増強する代表的な薬学的に許容可能な有機酸には、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、シュウ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等が含まれる。有機酸と医薬活性剤との比は、約5:1～1:10で重量変化する。

【0058】

本発明において有用な不水溶性ポリマーの代表例には、エチルセルロース、ポリ酢酸ビニル(例えば、BASF製のKollicoat SR番号30D)、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、エチルアクリレートおよびメチルメタクリレートに基づく中性コポリマー、ならびにEudragit NE、RSおよびRS30D、RLまたはRL30D等などのアクリル酸およびメタクリル酸エステルと第4級アンモニウム基とのコポリマーが含まれる。本発明において有用な水溶性ポリマーの代表例には、ポリビニルピロリドン(PVP)、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)、ポリエチレングリコール等が含まれる。

【0059】

本発明において有用な腸溶性ポリマーの代表例には、セルロースのエステルおよびその誘導体(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スクシネート(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate))、ポリビニルアセテートフタレート、pH-感受性メタクリル酸-メタメタクリレートコポリマーおよびセラックが含まれる。これらのポリマーは、乾燥粉末または水性分散剤として用いてもよい。用いてもよいいくつかの市販の材料は、Rohm Pharmaにより製造されているEudragit(L100、S100、L30D)、Eastman Chemical Co.製のCellacefate(セルロースアセテートフタレート)、FMC Corp.製のAquatonic(セルロースアセテートフタレート水性分散剤)およびShin Etsu K.K.製のAquat(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート水性分散剤)の商品名で市販されているメタクリル酸コポリマーである。

## 【 0 0 6 0 】

膜の形成に用いられる腸溶性、不水溶性、および水溶性ポリマーは通常は可塑化されている。膜の可塑化に用いてもよい可塑剤の代表例には、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリ - n - ブチル、ジエチルフタレート、ヒマシ油、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド等またはこれらの混合物が含まれる。可塑剤は、用いるとき、ポリマーを基準にして約 3 ~ 30 重量%および典型的には約 10 ~ 25 重量%を含んでいてもよい。可塑剤の種類およびその含有量は、ポリマーまたはコーティング系の性質（例えば、水性または溶剤ベース、溶液または分散剤ベース、および総固形分）に依存する。

## 【 0 0 6 1 】

一般に、バリア膜コーティングを塗布する前に薬物積層粒子の表面を下塗りする（prime）ことが望ましく、あるいは薄いヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（例えば、Pharmacoat 603またはOpadry（登録商標）Clear）フィルムを塗布することによって異なる膜層を分離することが望ましい。HPMCが典型的に用いられるが、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）または低粘度エチルセルロースなどの他のプライマーを用いることもできる。

## 【 0 0 6 2 】

これらの時限制御パルス型放出系へ組み込むために好適な活性医薬成分は、約 5 ~ 14 の範囲内の  $pK_a$ 、 $pH$  6 . 8 で約 200  $\mu g / mL$  以下の溶解度、および少なくとも  $pH$  6 . 8 での約 100 の溶解度に対する至適最高投与量の比を示す、弱塩基性活性医薬成分、誘導體、またはそれらの塩を含む。薬物物質は、約 5 ~ 14 の範囲の  $pK_a$  を有する選択的セロトニン 5 -  $HT_3$  遮断剤の群から選択することができる。代表的な例は、ヒトにおける薬理学的活性が証明されているオンダンセトロンまたはその塩酸塩である。

## 【 0 0 6 3 】

医薬産業で通例用いられるコーティング技術のいずれかを用いて、膜コーティングをコアに塗布することができるが、流動床コーティングは特に有用である。本発明は、治療を必要とする患者において目標 PK プロファイルを提供するための経口投与のための 1 つ以上のビーズ集団を含む多数回投与形態、すなわち、回転錠剤プレスを用いることを含む、多粒子剤形の形態の製剤（硬質ゼラチンカプセル、慣用の錠剤、又は ODT（口腔内崩壊錠））を指向する。慣用の錠剤は、胃へ進入すると迅速に分散するが、ODT は、口腔内で唾液に接触すると迅速に崩壊して嚥下が容易であるコーティングビーズの滑らかな懸濁液を形成する。1 つ以上のコーティングビーズ集団が、適切な賦形剤と一緒に圧縮されて錠剤としてもよい（例えば、慣用の錠剤用のバインダー、希釈剤 / 充填剤、および崩壊剤、一方で、易分散性粒状化は ODT におけるバインダー - 希釈剤 / 充填剤の組み合わせを置き換え得る）。さらに、ODT への圧縮は、圧縮前にパンチおよびダイを潤滑する外部潤滑システムを備える錠剤プレスを用いて行ってもよい。

## 【 0 0 6 4 】

以下の非制限的な実施例は、各々が所定の遅延開始およびインビトロ薬物放出プロファイルの完全性を有する 1 つ以上のパルスを含むか、あるいは剤形を経口投与した際のインビボ血漿濃度プロファイルが患者コンプライアンスおよび生活の質を高めるために最大の治療効力を達成するための所望のプロファイルに似たものであることが確保されたカプセル剤、慣用の錠剤、または口腔内崩壊錠としての薬物送達剤形を例示している。このような剤形は、「適切な時点」であるいは医師に推奨されて投与されるとき、 $C_{max}$  または  $C_{min}$  に関連する副作用の発生を最小にする潜在的に有益なレベルで薬物血漿濃度の維持が可能となる。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 6 5 】

実施例 1 :

A . SR コーティングフマル酸結晶

40 ~ 80 メッシュフマル酸結晶 ( 3750 g ) を、9 インチボトムスプレー Wurster

10

20

30

40

50

インサート、10インチのカラム長、および16mmのチューブを備えた、流動床コーターであるGlatt GPCG 5に充填した。これらの酸結晶を、98/2 アセトン/水(6528.3g)中に溶解した250gのエチルセルロース(Ethocel Premium 10cps)および166.7gのポリエチレングリコール(PEG400)の60/40の比での溶液(6%固形分)で、10重量%以下の重量増加でコーティングした。処理条件は以下のとおりであった：微粒化空気圧(atomization air pressure)：2.0bar；ノズル径：1.00mm；15ゲージの100メッシュスクリーンを有する底配置板(bottom distribution plate)：B；スプレー/振盪間隔：30s/3s；形成物温度を35±1で維持し；吸気体積(inlet air volume)：155~175立方フィート/分(cfm)およびスプレー速度を約8から30g/分で増加。

10

#### 【0066】

フマル酸結晶も、異なる比のエチルセルロースおよびPEGを用いて上述のとおりコーティングした。より具体的には、各事例において、酸結晶を、75/25または67.5/32.5のいずれかの比でのEC-10(Ethocel Premium 10cps)/PEG400の溶液で、10重量%以下の重量増加でコーティングした。図4は、EC-10/PEGの異なる比でコーティングしたSRコーティングフマル酸結晶からのフマル酸放出プロファイルを示す。

#### 【0067】

B. SRコーティングフマル酸結晶を含む塩酸オndanセトロンIRビーズ

ポビドン(PVPK-29/32；23g)を、混合しながら、50/50 水/変性アルコール3C、190プルーフ(3699.4g)にゆっくり添加して溶解させた。塩酸オndanセトロン二水和物(197.2g)を、バインダー溶液にゆっくり添加して薬物を溶解させた。上記から得られたSRコーティングフマル酸結晶(3000g)を、Glatt GPCG 5中で、形成物温度を40±1でおよび吸気体積を180~195cfmで維持しつつ、スプレー速度を約8~15g/分に増加させて、薬物溶液(5%固形分)でコーティングした。薬物積層ビーズにOpadry Clearの保護シールコーティング(ヒプロメロース2910；3cps)(2%重量増加)を提供して、IRビーズを形成した。

20

#### 【0068】

C. SRコーティングフマル酸結晶を含む塩酸オndanセトロンTPRビーズ

上記の塩酸オndanセトロンIRビーズ(2800g)を、98/2 アセトン/水(6%固形分)中の45.5/40/14.5の比でのEC-10/HPMCP(HP-55)/TEC(トリエチルクエン酸)の溶液をスプレーすることにより、50%以下の重量増加でコーティングし、Glatt中で60において約10分間乾燥し、過剰な残存溶剤を揮発させた。乾燥したビーズを篩分けし、形成されたいずれの二倍体も廃棄する。

30

#### 【0069】

図5は、SRコーティングした酸結晶を含むTPRビーズからのフマル酸およびオndanセトロンの両方の放出プロファイルを示す。より具体的には、図5に示されるTPRビーズは、67.5/32.5の比でのEC-10/PEG400で10%でコーティングしたフマル酸結晶を含む、45.5/40/14.5の比でのEC-10/HP-55/TECで50重量%の重量増加でコーティングしたIRビーズ(90/10 オndanセトロン/PVPから積層化された6%薬物)を含む。薬物放出は酸放出より著しく速いが、フマル酸結晶上のバリアコーティング(SRコーティング)の厚さを小さくし、かつ、バリアコーティング(SRコーティング)をTPRコーティングの下に追加的に塗布して薬物放出を持続させることにより、オndanセトロンおよびフマル酸の両方についての放出プロファイルを同期させることができることは当業者に明らかである。

40

#### 【0070】

実施例2：

1日1回の血漿濃度プロファイルを達成するために必要なインビトロ放出プロファイルのタイプを査定するために、Bozigianらによる「Ondansetron Absorption in Adults: Effect of Dosage Form, Food, and Antacids」、Journal of Pharmaceutical Sciences Vo

50

I. (1994年)に報告されている塩酸オンダンセトロンについての薬物動態学的パラメータを用いてモデリング演習を行った。単一の8mg塩酸オンダンセトロンIR錠剤を絶食状態で投与された24人の健康な成人男性ボランティアにおいて達成された平均血漿濃度を用い、ソフトウェアプログラムWinNonlin(商標) Standard Version 2.1を用いて1-コンパートメント一次モデルと一次排除動態学を仮定する遅延時間とを適合させた。

以下のパラメータを得た：

【0071】

一次パラメータ： $F = 1.0$  (仮定)； $V_d = 238.26$ ； $K_a = 1.49$  / 時間 (hr)； $K_e = 0.19$  / hr (従って  $t_{1/2} = 3.65$  hr)； $T_{lag} = 0.41$  hr。二次パラメータ： $AUC = 0.17$  mg · hr / L； $Cl = 46.06$  L / hr； $T_{max} = 1.98$  hr； $C_m = 0.0248$  mg / L。これらのパラメータは、上記文献およびPDRにおいて報告された値ときわめてよく適合している。

10

【0072】

次いで、一次パラメータをわずかに改良された確立モデルを用いた他のソフトウェアStella Version 6.01に入力した。異なるインピット放出プロファイルが作られ、目標1日1回放出プロファイルから、所望のインピット放出(中程度、目標、および速い)プロファイルをデコンボリューションにより作った。これらのシミュレーションした血漿プロファイルが図6に示されている。

【0073】

実施例3：

20

A. フマル酸含有コア

ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel LF、23.9g)を激しく攪拌しながら4%固形分での変性SD 3C 190プルーフアルコールにゆっくり添加して溶解し、次いで、フマル酸(215.4g)をゆっくり添加して溶解した。9インチボトムスプレーWursterインサート、10インチ分離カラム、および16mmチューブを備えるGlatt GPCG 5に、3750gの25~30メッシュ糖質球を充填した。形成物温度を約33~34で、かつ、吸気速度を38%のフラップ開度で維持しながら、糖質球をフマル酸溶液で積層化した。酸コアをユニット内で10分乾燥して残存溶剤/水分を揮発させ、20~30メッシュスクリーンを通して篩分けした。

【0074】

30

B. SRコーティングフマル酸コア

上記からのフマル酸コア(3750g)を、98/2 アセトン/水中に溶解した、2つの比、すなわち、(B.1)60/40および(B.2)75/25でのEC-10およびPEG400の溶液(6%固形分)で10重量%の重量増加でコーティングして、SRおよびTPRビーズからの薬物放出に対するその効果を調べた。

【0075】

C. SRコーティング酸コアを含む塩酸オンダンセトロンIRビーズ

ポビドン(PVP K-29/32、19.5g)を混合しながら50/50 水/変性アルコール3C、190プルーフ(3699.4g)にゆっくり添加して溶解した。塩酸オンダンセトロン二水和物(175.2g)をバインダー溶液にゆっくり添加して薬物を溶解した。上記のB.1およびB.2から得たSRコーティング酸コア(3700g)をGlatt GPCG 5中に薬物溶液(5%固形分)でコーティングした。

40

【0076】

D. 塩酸オンダンセトロンSRビーズ

90/10 EC-10/TEC(トリエチルクエン酸)の溶液(7.5%固形分)をスプレーすることにより、上記の塩酸オンダンセトロンIRビーズ(3700g)を5および10重量%でバリアコーティング(SRコーティング)し、Glatt中で10分間乾燥して過剰な残存溶剤を揮発させた。乾燥したビーズを篩分けし、形成されている場合にはいずれの二倍体も廃棄する。

【0077】

50

#### E．塩酸オンダンセトロンTPRビーズ

実施例3Dの塩酸オンダンセトロンSRビーズ(3500g)を、45.5/40.0/14.5の比でのEC-10/HP-55/TEC(トリエチルクエン酸)の遅延時間コーティング膜で、約30%、40%、および50%の重量増加でさらにコーティングした。TPRビーズをGlatt中で同一の温度で乾燥して残存溶剤を揮発させ、篩分けした。

【0078】

図7は、60/40 EC-10/PEG400でコーティングしたフマル酸含有コアを含むTPRビーズ(バッチ番号1084-066)および75/25 EC-10/PEG400でコーティングしたフマル酸含有コアを含むTPRビーズ(バッチ番号1084-082)からの塩酸オンダンセトロンの薬物放出プロファイルを示す。

10

【0079】

図8は、SRビーズ(ロット番号1084-060-75/25 EC-10/PEG400で10%でコーティングしたフマル酸含有コア上に60/40 EC-10/PEG400で5および10重量%でコーティングしたIRビーズ)からのフマル酸およびオンダンセトロンについて達成された同期放出プロファイルを示す。

【0080】

実施例4:

#### A．フマル酸含有コア

アルコール単独の代わりに90/10 変性アルコール(SD3C、190プルーフ)/水を用いたことを除き、フマル酸含有コアを実施例3Aに記載の手法により調製した。

20

【0081】

#### B．SRコーティングフマル酸含有コア

上述のフマル酸コア(3750g)を、98/2 アセトン/水(6%固形分)中に溶解したEC-10および可塑剤としてのPEG400(B.1)(60/40の比で)またはTEC(B.2)(90/10の比で)のいずれかの溶液で、10%の重量増加でコーティングした。

【0082】

#### C．塩酸オンダンセトロンIRビーズ

上記B.1およびB.2の塩酸オンダンセトロンIRビーズを実施例3Cに開示のとおり調製した。薬物積層ビーズにPharmacoat 603(ヒプロメロース2910;3cps)での保護シールコーティングを2%の重量増加で提供した。

30

【0083】

#### D．塩酸オンダンセトロンSRビーズ

EC-10および可塑剤としてのPEG400(D.1)(60/40の比で)またはTEC(D.2)(90/10の比で)のいずれかを98/2 アセトン/水(7.5%固形分)中に溶解した溶液をスプレーすることにより、塩酸オンダンセトロンIRビーズ(1080g)を10%の重量増加でバリアコーティング(SRコーティング)し、Glatt中で同一の温度で10分間乾燥して過剰な残存溶剤を揮発させた。乾燥したビーズを篩分けし、形成されている場合にはいずれの二倍体も廃棄する。

【0084】

40

#### E．塩酸オンダンセトロンTPRビーズ

上記のD.1およびD.2の塩酸オンダンセトロンSRビーズを、90/10 アセトン/水(7.5%固形分)中に溶解したEC-10/HP-55/TECを、45.5/40/14.5(E.1-ロット番号1084-066)、50.5/35/14.5(E.2-ロット番号1117-025)、および60.5/25/14.5(E.3-ロット番号1117-044)の3つの比での遅延時間コーティング膜で50重量%以下の増加でさらにコーティングした。TPRビーズをGlatt中で乾燥して残存溶剤を揮発させ、18メッシュシブを通して篩分けした。図9は、3つの異なる比(E.1、E.2、およびE.3)でのEC-10/HP-55/TECでコーティングしたTPRビーズからの塩酸オンダンセトロンについての放出プロファイルを示す。より具体的には、図9は

50

、以下の製剤についての放出プロファイルを示す：

【 0 0 8 5 】

( 1 ) T P R ビーズロット番号 1 0 8 4 - 0 6 6

6 0 / 4 0 E C - 1 0 / P E G 4 0 0 で 1 0 % でコーティングされた I R ビーズに塗布された、4 5 . 5 / 4 0 / 1 4 . 5 の比での E C - 1 0 / H P - 5 5 / T E C の 5 0 重量 % のコーティングであり、I R ビーズ ( 9 0 / 1 0 オンダンセトロン / P V P から積層化された 5 % 薬物 ) は、6 0 / 4 0 E C - 1 0 / P E G 4 0 0 で 1 0 % でコーティングされたフマル酸コア ( 酸 / KluceI から糖質球に 4 % で積層化される ) を含む。

【 0 0 8 6 】

( 2 ) T P R ビーズロット番号 1 1 1 7 - 0 2 5

9 0 / 1 0 E C - 1 0 / T E C で 1 0 % でコーティングされた I R ビーズに塗布された、5 0 . 5 / 3 5 / 1 4 . 5 の比での E C - 1 0 / H P - 5 5 / T E C の 5 0 重量 % のコーティングであり、I R ビーズ ( 9 0 / 1 0 オンダンセトロン / KluceI LF から積層化された 6 % 薬物 ) は、9 0 / 1 0 E C - 1 0 / T E C で 1 0 % でコーティングされたフマル酸コア ( 酸 / P V P から糖質球に積層化される ) を含む。

【 0 0 8 7 】

( 3 ) T P R ビーズロット番号 1 1 1 7 - 0 4 4

9 0 / 1 0 E C - 1 0 / T E C で 1 0 % でコーティングされた I R ビーズに塗布された、6 0 . 5 / 2 5 / 1 4 . 5 の比での E C - 1 0 / H P - 5 5 / T E C の 5 0 重量 % のコーティングであり、I R ビーズ ( 9 0 / 1 0 オンダンセトロン / KluceI LF から積層化された 6 % 薬物 ) は、9 0 / 1 0 E C - 1 0 / T E C で 1 0 % でコーティングされたフマル酸コア ( 酸 / P V P から糖質球に積層化される ) を含む。

【 0 0 8 8 】

実施例 5：

A . フマル酸含有コア

酸含有コアにおけるフマル酸含有量を実施例 4 A における 6 % の代わりに 1 1 . 2 5 % としたことを除き、フマル酸含有コアを実施例 3 A に記載の手法により調製した。

【 0 0 8 9 】

実施例 5：

A . フマル酸含有コア

酸含有コアにおけるフマル酸含有量を実施例 3 A における 6 % の代わりに 1 1 . 2 5 % としたことを除き、フマル酸含有コアを実施例 3 A に記載の手法により調製した。

【 0 0 9 0 】

C . 塩酸オンダンセトロン I R ビーズ

上記の塩酸オンダンセトロン I R ビーズを実施例 3 C に開示のとおり調製した。

【 0 0 9 1 】

D . 塩酸オンダンセトロン S R ビーズ

9 5 / 5 アセトン / 水中に溶解させた 9 0 / 1 0 E C - 1 0 / T E C の溶液 ( 7 . 5 % 固形分 ) を 1 0 重量 % でスプレーすることにより、塩酸オンダンセトロン I R ビーズ ( 3 5 0 0 g ) をバリアコーティングし、Glatt 中で 1 0 分間乾燥して過剰な残存溶剤を揮発させた。乾燥したビーズを 1 8 メッシュシブを通して篩分けし、形成されている場合にはいずれの二倍体も廃棄する。

【 0 0 9 2 】

E . 塩酸オンダンセトロン T P R ビーズ

上記の塩酸オンダンセトロン S R ビーズ ( 2 6 0 0 g ) を、9 0 / 1 0 アセトン / 水 ( 7 . 5 % 固形分 ) 中に溶解させた 6 0 . 5 / 2 5 / 1 4 . 5 の比での E C - 1 0 / H P - 5 5 / T E C の遅延時間コーティング膜で 3 0 % 、 4 5 % 、および 5 0 % の重量増加でさらにコーティングした。コーティングビーズを同一のユニット内で 6 0 で 3 0 分間硬化させ、周囲温度に冷却した後、1 8 メッシュシブを通して篩分けした。

【 0 0 9 3 】

10

20

30

40

50

## F．塩酸オndanセトロンMRカプセル

塩酸オndanセトロンIRビーズ（PE364EA0001）およびTPRビーズ（30%の遅延時間コーティングを有するロット番号PE366EA0001、45%の遅延時間コーティングを有するロット番号PE367EA0001、および50%の遅延時間コーティングを有するロット番号PE368EA0001）を35%/65%の比で硬質ゼラチンカプセル中にカプセル化し、市販のZofran（登録商標）8mg（オndanセトロンとして）bid投与（1日2回）と比較されるヒトにおけるパイロットバイオアベラリティ研究のためのMR（放出調節）カプセル16mg（ロット番号PF380EA0001、ロット番号PF381EA0001、およびロット番号PF382EA0001）QD（1日1回投与）を形成した。図10は、IRおよびTPRビーズを含む3つのMRカプセルからの薬物放出プロファイルを示す。

10

【0094】

実施例6：

## A．フマル酸含有コア

実施例3に開示のとおり、60～80メッシュ糖質球（933.3g）をKlucel LF（26.7g）の溶液（4%固形分）からフマル酸（240g）で積層化し、20重量%の酸の充填が達成される。酸コアをユニット内で10分乾燥して残存溶剤/水分を揮発し、40～80メッシュスクリーンを通して篩分けする。

【0095】

## B．SRコーティングフマル酸コア

20

上記の酸コア（910g）を95/5 アセトン/水（7.5%固形分）中に溶解された90/10の比でのエチルセルロース（EC-10）441.5gおよびトリエチルクエン酸（TEC）49gの溶液で35%の重量増加でコーティングする。

【0096】

## C．塩酸オndanセトロンIRビーズ

11.13重量%の薬物充填量を有する塩酸オndanセトロン二水和物のIRビーズを実施例5Cに開示の手法に従って形成する。塩酸オndanセトロン二水和物（140.4g）およびKlucel LF（15.6g）溶液をSRコーティング酸含有コア（1080g）上に積層化し、Pharmacoat 603のシール-コーティングを2%の重量増加で塗布する。

【0097】

30

## D．塩酸オndanセトロンSRビーズ

90/10 EC-10/TECの溶液（7.5%固形分）をスプレーすることにより塩酸オndanセトロンIRビーズ1080gを5および10重量%でバリアコーティング（SRコーティング）し、Glatt中で同一の温度で10分間乾燥して、過剰な残存溶剤が揮発する。乾燥したビーズを篩分けし、形成されている場合にはいずれの二倍体も廃棄する。

【0098】

## E．塩酸オndanセトロンTPRビーズ

塩酸オndanセトロンSRビーズをEC-10/HP-55/TECの60.5/25/14.5の比での遅延時間コーティング膜で30%、35% および40%の重量増加でさらにコーティングする。TPRビーズをGlatt中で60 で30分間硬化して残存溶剤を揮発し、30メッシュシブを通して篩分けする。

40

【0099】

## F．即分散性微粒剤

マンニトールなどの糖アルコールおよびクロスボビドンなどの崩壊剤を含む即分散性微粒剤は、その内容が参照により本明細書に援用される2005年10月20日公開の同時係属中の米国特許出願公開第2005/0232988号明細書に開示されている手法に従って調製される。およそ20μm以下の平均粒径を有するD-マンニトール（152kg）（フランス（France）のRoquette製のPearlitol 25）を高せん断造粒機（Vector製のGMX 600）中で架橋ポビドン（ISP製のクロスボビドンXL-10）8kgと混合し、精製

50



水（およそ 32 kg）を用いて粒状化し、Quadro製のComilを用いて湿式磨砕（wet-mill）し、Glatt GPCG 200中で乾燥する。このように得られた即分散性微粒剤は、およそ 125 ~ 200  $\mu\text{m}$  の範囲内の平均粒径を有する。

#### 【0100】

G．塩酸オングンセトロン MRODT、12 mg：

即分散性微粒剤（2541.2 g）をツインシェルV - ブレンダー中でTPRビーズ（460.8 g）、SRビーズ（479.0 g）、IRビーズ（377.4 g）、ならびに香料、甘味料、および別の崩壊剤などの他の薬学的に許容可能な成分（142.0 g）と十分な時間混合し、圧縮のための均質に分布する混合物が得られる。およそ 400 mg の重さの錠剤を、外部潤滑システムを備える製造規模錠剤プレスを用いて、約 4 ~ 5 kP の平均硬度で圧縮する。このように形成された塩酸オングンセトロン二水和物 MRODT、12 mg は口腔内で迅速に崩壊して、1日1回の投与計画に好適な目標プロファイルを提供するコーティング塩酸オングンセトロンビーズを含む滑らかで嚥下が容易な懸濁液を形成することとなる。

10

#### 【0101】

実施例 7：

7日間の休薬期間が与えられた年齢が18 ~ 55歳の健常なボランティアである12人の白人男性を含む4 - アームクロスオーバーパイロットPOC（概念実証）研究を実施した。ボランティアの各々に、250 mLの鉱泉水、単一投与量の16 mg試験製剤（実施例4A（PF380EA0001）、B（PF381EA0001）、またはC（PF382EA0001）のいずれかで）を午前8時に投与するか、あるいは8 mg Zofran（登録商標）を2回投与した（すなわち、一晩の絶食（少なくとも12時間）後、一方は午前8時に、他方は午後4時30分に投与し、昼食は午前11時に提供した）。血液サンプルを、0（投与前）、20分、40分、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8.5時間（2回目の投与前）、9時間10分、9.5時間、10時間、10.5時間、11.5時間、12.5時間、14.5時間、17時間、20時間、22時間、24時間、および36時間で採取した。PK（薬物動態学的）パラメータが表2に示されている。表は、試験製剤A（PE280EA0001）、B（PE281EA0001）、およびC（PE282EA0001）の血漿プロファイルは徐放性製剤に特徴的なものであること、すなわち、Zofranのものより明確な半減期が著しく長いことを表す。試験製剤のAUCまたは $C_{\text{max}}$ は、Zofranのものから実質的に逸脱しない（すなわち、AUCはZofranの $\pm 25\%$ 以内であり、 $C_{\text{max}}$ はZofranのおよそ70%である）。Zofran 8 mg についての実際の $C_{\text{max}}$ は、予期された24 ng/mLに比して、30 ng/mLであった一方で、IR成分についての実際の $C_{\text{max}}$ は、基準化したとき、約24 ng/mLであった。Zofran 8 mg 1日2回（2回投与）のおよそ70%が24時間で吸収された。試験製剤A ~ Cは、投与後から約15 ~ 16時間でのクロスオーバー時点までに予期された傾向を示し、その後、式Cが、予期された挙動とは逆のより低い血漿濃度 - 時間プロファイルを継続して示した。

20

30

#### 【0102】

これらの実証から、弱塩基性薬用の溶解剤として有機酸を組み込むことはpH依存性溶解度プロファイルを示し（すなわち、胃腸液中での最大溶解度に比して、腸内pH 6.8で約2桁の溶解度の低下を示す）、活性医薬成分の塗布前の酸の機能性コーティングは、遅延時間、緩衝剤の枯渇前の望ましいが完全な薬物放出プロファイルに有意な影響を及ぼすことが明らかである。さらに、活性薬学的成分は、吸収のために消化管中に放出されるまで固体剤形中で形態を変えずに残留する。

40

#### 【0103】

【表 2】

表 2: 実施例 7 の PK パラメータ

製剤 A	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
平均	19.452	4.8055	358.71	424.21	11.677
SD	4.1207	4.2174	125.28	162.14	2.3797
中央	19.193	2.5	353.56	404.36	10.993
最低	11.475	1.5	160.09	200.93	7.9295
最高	25.327	12.5	583.2	747.75	15.53

10

製剤 B	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
平均	20.754	1.9583	341.61	445.28	15.338
SD	3.6564	0.8107	78.421	106.68	7.4115
中央	21.116	1.75	336.09	473.84	13.658
最低	12.699	1	226.66	236.61	5.745
最高	27.137	4	482.75	582.18	32.606

20

製剤 C	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
平均	19.73	2.9167	313.83	391.35	13.995
SD	5.3751	2.0207	71.218	92.355	4.9522
中央	20.062	2.5	315.51	388.6	13.255
最低	11.022	1	195.87	240.77	6.1444
最高	27.299	8.5	401.82	519.33	22.231

30

Zofran	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>	t <sub>1/2</sub>
平均	38.471Zofran	8.0833	460.81	487.17	7.10004
SD	9.5092	4.1661	124.18	144.94	2.4726
中央	35.655	9.75	460.52	475.48	6.945
最低	27.37	1	309.94	320.19	3.5092
最高	54.502	12.5	687.39	788.77	11.815

## 【図面の簡単な説明】

【 0 1 0 4 】

40

【図 1】( a ) 塩酸オンダンセトロン、( b ) カルベジロール、( c ) ジピリダモール、および ( d ) クロナゼパムについての pH - 溶解度プロファイルを示す。

【図 2】本発明の一態様による SR コーティング有機酸含有コアの断面を示す。

【図 3】本発明の特定の態様による SR コーティング有機酸含有コアを含む T P R ビーズの断面を示す。

【図 4】実施例 1 A の EC - 10 / PEG の異なる比でコーティングされた SR コーティング酸結晶からのフマル酸の放出を示す。

【図 5】実施例 1 C の T P R ビーズからの酸および塩酸オンダンセトロンの放出を示す。

【図 6】塩酸オンダンセトロン MR 製剤 1 日 1 回 ( q d ) および実際の 8 m g 塩酸オンダンセトロン I R 錠剤 1 日 3 回 ( t i d ) のシミュレート血漿濃度 - 時間プロファイルを示

50

す。

【図 7】実施例 3 の T P R ビーズからの塩酸オンダンセトロンの放出プロファイルを示す。

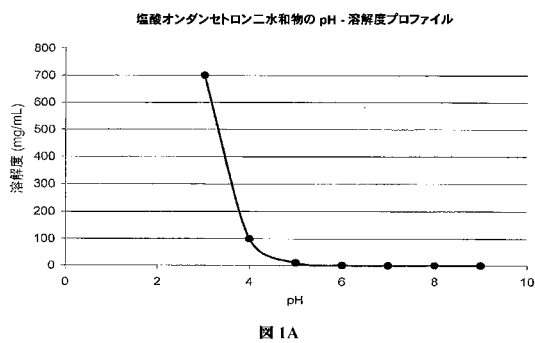
【図 8】6 0 / 4 0 E C - 1 0 / P E G 4 0 0 で 5 および 1 0 % でコーティングされた実施例 3 の S R ビーズ（ロット番号 1 0 8 4 - 0 6 0 ）からのフマル酸および塩酸オンダンセトロンの両方の放出プロファイルを示す。

【図 9】実施例 4 の T P R ビーズからの塩酸オンダンセトロンの放出プロファイルを示す。

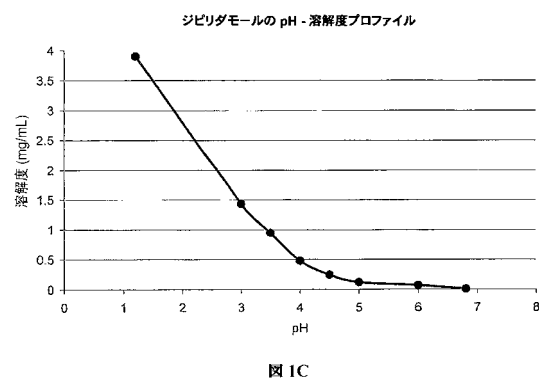
【図 1 0】I R および T P R ビーズを 3 5 / 6 5 の重量比で含む実施例 5 の M R カプセルからの塩酸オンダンセトロンの放出プロファイルを示す。

10

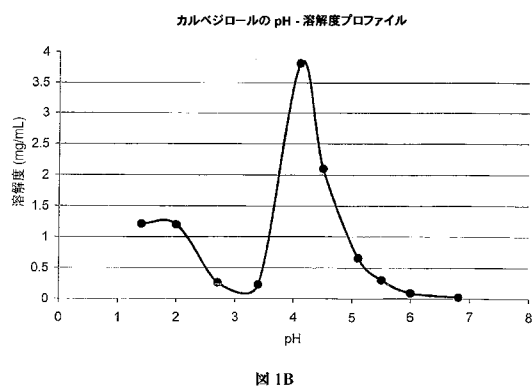
【図 1 A】



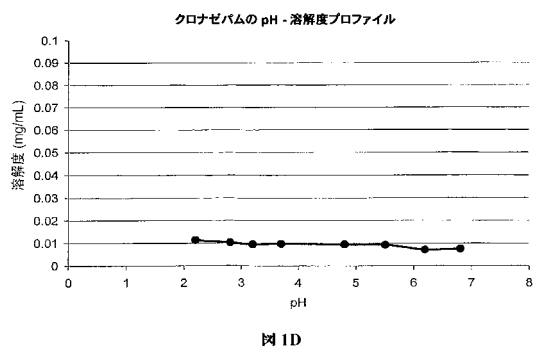
【図 1 C】



【図 1 B】



【図 1 D】



【図 2】

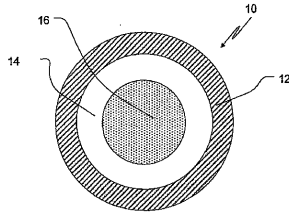


FIG. 2

【図 3】

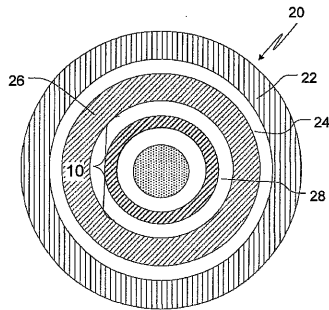


FIG. 3

【図 4】

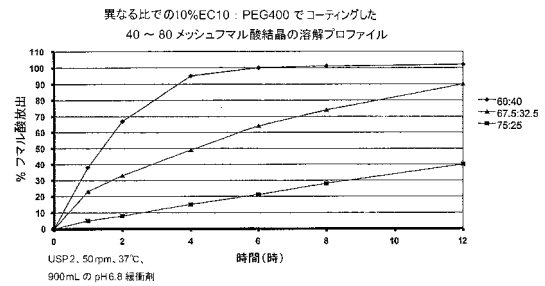


図 4

【図 5】

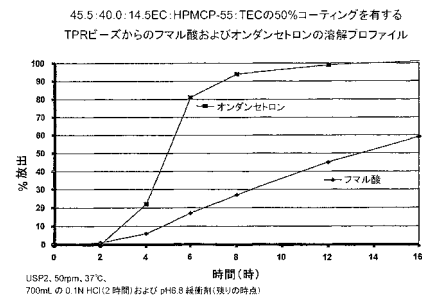


図 5

【図 6】

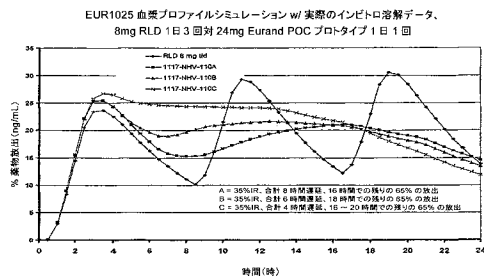


図 6

【図 8】

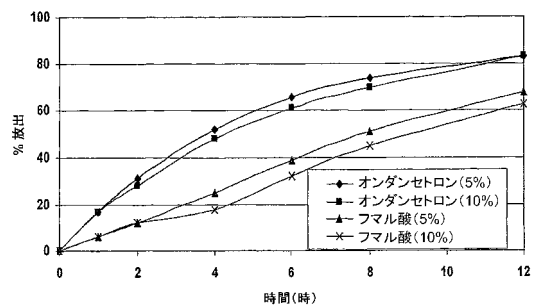


図 8

【図 7】

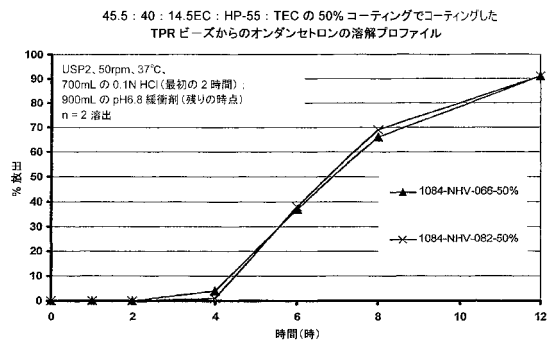


図 7

【図 9】

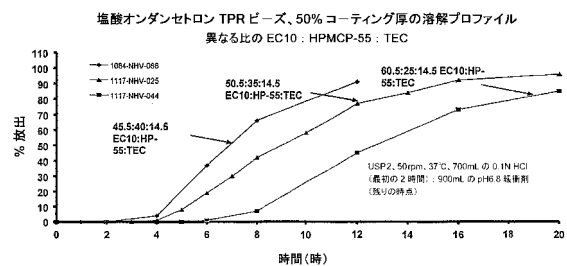


図 9

【図 10】

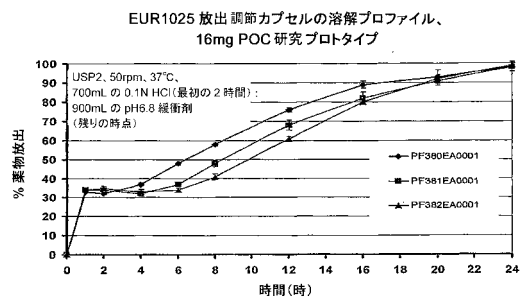


図 10

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 K 9/26	(2006.01)	A 6 1 K 9/26
A 6 1 K 47/46	(2006.01)	A 6 1 K 47/46
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26

(72)発明者 レイ, チン - ワン  
 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 ヴァヤス, ネハル, エイチ.  
 アメリカ合衆国, オハイオ州 4 5 3 7 7 , バンデーリア, アpartment エフ, サウス ブラ  
 ウン スクール ロード 1 0 8

審査官 荒巻 真介

(56)参考文献 特表平06-507903(JP, A)  
 特開平07-010745(JP, A)  
 特開平08-157392(JP, A)  
 特表2002-510318(JP, A)  
 特表2002-528485(JP, A)  
 特表2005-526031(JP, A)  
 国際公開第2005/046649(WO, A1)  
 米国特許出願公開第2005/0232988(US, A1)  
 医療薬日本医薬品集(2004年度版), 株式会社じほう, 2003年, p.534-536, 『オンダ  
 ンセトロン』の項(特に、第534頁右欄『組成』)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0  
 A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8  
 A 6 1 P 1 / 1 2  
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )  
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )