

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4649001号
(P4649001)

(45) 発行日 平成23年3月9日(2011.3.9)

(24) 登録日 平成22年12月17日(2010.12.17)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	9/32	(2006.01)	A 6 1 K	9/32
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00

請求項の数 15 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-500562
(86) (22) 出願日	平成10年5月18日(1998.5.18)
(65) 公表番号	特表2002-500665(P2002-500665A)
(43) 公表日	平成14年1月8日(2002.1.8)
(86) 国際出願番号	PCT/SE1998/000922
(87) 国際公開番号	W01998/053803
(87) 国際公開日	平成10年12月3日(1998.12.3)
審査請求日	平成17年5月18日(2005.5.18)
(31) 優先権主張番号	9702000-2
(32) 優先日	平成9年5月28日(1997.5.28)
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)

(73) 特許権者	391008951
	アストラゼネカ・アクチエボラーグ
	ASTRAZENECA AKTIEBO
	LAG
	スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ
	ーデルテイエ
(74) 代理人	100127926
	弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100140132
	弁理士 竹林 則幸
(72) 発明者	エーリクソン, マグヌス
	スウェーデン国 エス 4 3 1 8 3 メ
	ルンダール, アストラ・ヘッスレ・アクチ
	エボラーグ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オメプラゾール製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分としてオメプラゾール、オメプラゾールのアルカリ塩、オメプラゾールの(-) - エナンチオマーおよびオメプラゾールの(-) - エナンチオマーのアルカリ塩からなる群より選択される化合物を含有する腸溶コーティングが施された経口製剤であって、結合剤、充填剤および崩壊剤からなる群より選択される1種以上の製薬上許容しうる賦形剤と、該賦形剤と混合された活性成分からなるコア物質を含有し、コア物質はさらにアルカリ性反応化合物を含有してよく、そしてコア物質の上に分離層および腸溶コーティング層を有し、

系の光透過率が96%である温度として定めた曇り点が少なくとも45.6であり、2%水溶液中で7.2cps未満の粘度を有する低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)が結合剤および/または分離層の構成成分として使用され、その曇り点はHPMCをリン酸塩緩衝剤(0.235M)および模擬胃液(pH1.2)を4:5の割合で混合した溶液(pH6.75~6.85)に1.2%(w/w)の濃度で溶解して測定されるか、あるいは

結合剤および/または分離層の構成成分として使用される低粘度のHPMCが2%水溶液中で7.2cps未満の粘度を有し、系の光透過率が95%である温度として定めた曇り点が少なくとも44.5であり、その曇り点はHPMCをリン酸塩緩衝剤(0.235M)および模擬胃液(pH1.2)を4:5の割合で混合した溶液(pH6.75~6.85)に1%(w/w)の濃度で溶解して測定される

10

20

ものである上記製剤。

【請求項 2】

低粘度の H P M C が分離層の構成成分として使用される請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】

腸溶コーティング層がメタクリル酸コポリマーを含有する請求項 2 記載の製剤。

【請求項 4】

低粘度の H P M C が結合剤として使用される請求項 1 項記載の製剤。

【請求項 5】

活性成分がオメプラゾールである請求項 1 記載の製剤。

【請求項 6】

活性成分がオメプラゾールのマグネシウム塩である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 7】

活性成分がオメプラゾールの (-) - エナンチオマーのマグネシウム塩である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 8】

請求項 1 記載の腸溶コーティングが施された経口製剤の製造法であって、結合剤と活性物質を混合してコア物質とすること、コア物質の上に分離層をコーティング積層すること、その後腸溶コーティング層を施すことからなり、分離層が系の光透過率が 96 % である曇り点が少なくとも 45 . 6 であり、2 % 水溶液中で 7 . 2 c p s 未満の粘度を有する低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロース H P M C を含有し、その曇り点は H P M C をリン酸塩緩衝剤 (0 . 235 M) および模擬胃液 (p H 1 . 2) を 4 : 5 の割合で混合した溶液 (p H 6 . 75 ~ 6 . 85) に 1 . 2 % (w / w) の濃度で溶解して測定されるものである上記製造法。

【請求項 9】

アルカリ性反応化合物をさらに混合してコア物質とする請求項 8 記載の腸溶コーティングが施された経口製剤の製造法。

【請求項 10】

請求項 1 記載の腸溶コーティングが施された経口製剤の製造法であって、結合剤と活性物質を混合してコア物質とすること、コア物質の上に分離層をコーティング積層すること、その後腸溶コーティング層を施すことからなり、分離層が系の光透過率が 95 % である曇り点が少なくとも 44 . 5 であり、2 % 水溶液中で 7 . 2 c p s 未満の粘度を有する低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロース H P M C を含有し、その曇り点は H P M C をリン酸塩緩衝剤 (0 . 235 M) および模擬胃液 (p H 1 . 2) を 4 : 5 の割合で混合した溶液 (p H 6 . 75 ~ 6 . 85) に 1 % (w / w) の濃度で溶解して測定されるものである上記製造法。

【請求項 11】

アルカリ性反応化合物をさらに混合してコア物質とする請求項 10 記載の腸溶コーティングが施された経口製剤の製造法。

【請求項 12】

請求項 1 記載の腸溶コーティングが施された経口製剤の製造法であって、結合剤と活性物質を混合してコア物質とすること、コア物質の上に少なくとも 1 つの腸溶コーティング層を施すことからなり、結合剤が系の光透過率が 96 % である曇り点が少なくとも 45 . 6 であり、2 % 水溶液中で 7 . 2 c p s 未満の粘度を有する低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロース H P M C を含有し、その曇り点は H P M C をリン酸塩緩衝剤 (0 . 235 M) および模擬胃液 (p H 1 . 2) を 4 : 5 の割合で混合した溶液 (p H 6 . 75 ~ 6 . 85) に 1 . 2 % (w / w) の濃度で溶解して測定されるものである上記製造法。

【請求項 13】

アルカリ性反応化合物をさらに混合してコア物質とする請求項 12 記載の腸溶コーティングが施された経口製剤の製造法。

【請求項 14】

請求項 1 記載の腸溶コーティングが施された経口製剤の製造法であって、結合剤と活性物質を混合してコア物質とすること、コア物質の上に少なくとも 1 つの腸溶コーティング層を施すことからなり、結合剤が系の光透過率が 95 % である曇り点が少なくとも 44.5 であり、2 % 水溶液中で 7.2 cps 未満の粘度を有する低粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロース HPMC を含有し、その曇り点は HPMC をリン酸塩緩衝剤 (0.235 M) および模擬胃液 (pH 1.2) を 4 : 5 の割合で混合した溶液 (pH 6.75 ~ 6.85) に 1 % (w/w) の濃度で溶解して測定されるものである上記製造法。

【請求項 15】

アルカリ性反応化合物をさらに混合してコア物質とする請求項 14 記載の腸溶コーティングが施された経口製剤の製造法。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は酸に不安定な H^+ 、 K^+ -ATP アーゼ阻害剤オメプラゾールを含有する経口製剤に関する。本製剤は腸溶コーティング層のあるオメプラゾール単位からなる多投与単位形態である。さらに詳しくは、本単位はオメプラゾール、場合によりアルカリ性反応物質のコア物質を 1 種以上の製薬上許容しうる賦形剤、例えば結合剤、充填剤および / または崩壊剤と混合して含有する。さらに各単位は腸溶コーティング層をコア物質から隔てる分離層を含有する。分離層および / または任意の結合剤はある特性のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、場合により医薬品添加物からなる。さらに詳しくは、HPMC の特性は特定の曇り点を有することである。

さらに本発明はオメプラゾール製剤の製造におけるある特性の HPMC の使用、および医療におけるこのような製剤の使用に関する。

発明の背景

オメプラゾール、そのアルカリ塩、オメプラゾールの (-) - エナンチオマーおよびオメプラゾールの (-) エナンチオマーのアルカリ塩 (以下、これらの化合物はすべてオメプラゾールと呼ぶ) は胃酸が関連している疾患の治療において使用される。オメプラゾールおよびその製薬上許容しうる塩は EP 5129 に記載されており、またオメプラゾールの特定のアルカリ塩が幾つか EP 124 495 および WO 95 / 01977 に記載されている。オメプラゾールの単独エナンチオマーの特定の塩およびそれらの製造は WO 94 / 27988 に記載されている。オメプラゾールは一般に酸分泌経路の最終工程で胃酸の分泌を抑制することにより哺乳動物およびヒトの胃酸分泌を阻害するのに有用であることが知られている。従って、より一般的な意味で、それは哺乳動物およびヒトの胃酸が関連している疾患、例えば逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍および十二指腸の潰瘍の予防および治療のために使用することができる。さらにそれは例えば NSAID 療法中の患者、潰瘍性消化不良でない患者、胃 - 食道の逆流疾患の症状を伴う患者、およびガストリン産生腫瘍の患者において、胃酸の阻害効果が望ましい他の胃腸障害の治療のために使用することができる。それはまた集中治療中の患者や急性の上部胃腸出血を伴う患者において術前および術後に胃酸の吸引を予防し、ストレス性潰瘍を予防および治療するために使用することができる。さらにそれは乾せんの治療、ヘリコバクター菌感染症およびこれらが関与する疾患の治療、並びにヒトを含む哺乳動物の炎症性症状の治療または予防において有用である。

しかしながら、オメプラゾールは酸性および中性の媒質中で分解または変換しやすい。分解は酸性化合物が触媒し、アルカリ塩化合物との混合物中で安定化される。オメプラゾールの安定性はまた水分、熱、有機溶媒、幾分かは光により影響される。

オメプラゾールの安定性に関して、固体状の経口投与形態は酸性の胃液と接触しないように保護する必要がある、またオメプラゾールをそのままの状態 pH が中性付近であり、迅速な吸収が起こる胃腸管部分に運ぶ必要があることは明らかである。

オメプラゾールの薬用経口投与形態は酸性の胃液と接触しないように腸溶コーティングにより最も良く保護される。EP 247 983 において、このような腸溶コーティングが施されたオメプラゾール製剤が記載されている。本製剤はオメプラゾールをアルカリ塩と一緒に含有する、またはオメプラゾールのアルカリ塩を場合によりアルカリ性塩と一緒に含有する

10

20

30

40

50

コア単位の形態でオメブラゾールを含有し、そのコア単位は分離層および腸溶コーティング層が積層されている。WO 96/01623において、オメブラゾールの多単位錠剤化投与製剤が記載されている。

EP 247 983に記載の経口投与製剤およびWO 96 / 01623に記載の錠剤製剤は酸性の腸溶コーティング物質を酸感受性物質であるオメブラゾールから隔てる分離層を含有しているか含有することができる腸溶コーティング層のある製剤である。上記製剤において、低粘度のHPMCをコア物質中の結合剤として、またはコア物質を腸溶コーティング層から隔てる層として使用することができる。製剤で使用されるHPMC特性を含む全成分は厳しい基準、例えば薬局方モノグラフで定められた要求条件を満たさなければならない。

薬用投与形態からのオメブラゾールの放出速度は体循環へのオメブラゾールの全吸収度に影響を及ぼしうる（PilbrantおよびCederbergのScand. J. Gastroenterology, 20（補則108），第113～120頁（1985年））。そのため、製剤からのオメブラゾールの放出速度の限界は商品に関する市場の承認基準で定められている。

今般意外にも、オメブラゾールを含有するコアの製造において、結合剤としてまたは腸溶コーティング層のあるオメブラゾール製剤の分離層の原料として使用される、すべての薬局方要求条件を満たす低粘度のHPMCからなるバッチは、インピトロで模擬腸液（USP）中へのオメブラゾールの放出速度に影響を及ぼす能力が異なることを見出した。HPMCの放出速度に影響を及ぼす能力において重要なパラメーターの一つはその水溶性である。

HPMCの水溶性はポリマーの相分離による温度が増加するにつれて減少する。このことは温度が増加した時にポリマー溶液の曇りとして観察される。曇り点はこのポリマー相分離が起こる温度である。曇り点はポリマー溶液の光透過率を測定することにより決定される。ポリマーが溶解する特定の系、すなわち曇りのない透明なポリマー溶液の光透過率は100%の光透過率として定義される。本明細書において、曇り点は特定の系の光透過率がメトラー社製の計測器を使用して96%である温度として定義される。他の曇り点の系および計測器では、各計測器について別の光透過率が特定される。

新規製剤およびある特性のHPMCの使用により回避することができる一つの問題は廃棄する商品の量を減らせることである。経済的な観点から、HPMCの特性を規定してチェックし、製造した医薬品の廃棄量を低く維持することが有利である。

発明の概要

今般、特定の系の光透過率がメトラー社FP90/FP81C計測器により測定して96%である温度として定めた曇り点が45.6 以上である特性のHPMCが腸溶コーティング層のあるオメブラゾール製剤において望ましいことを見出した。また、他の計測器を使用して測定した場合、その曇り点は光透過率が分光光度計により測定して95%である温度として定めた44.5 以上として特定される。曇り点の測定に使用される二つの異なる装置については下記の実施例で、より詳しく説明する。曇り点の上限は重要ではないため、それを特定する必要はない。

HPMCは結合剤および/またはコア物質を腸溶コーティング層から隔てる分離層の構成成分として使用される。本発明で定義されるHPMC特性はオメブラゾールの放出速度に関する基準を満たすのに望ましく、オメブラゾールの経口投与に適している。

【図面の簡単な説明】

図1は、A型およびB型と名付けた低粘度のHPMCからなる2種のバッチに関する二つのグラフを示す。これらのグラフは下記の実施例1に記載の分離層の構成成分として使用される2種のHPMCバッチについての曇り点の測定結果を示す。A型HPMCを含有する分離層ではオメブラゾールの放出は医薬品として許容されないものであり、またB型HPMCでは経口製剤中のオメブラゾールの放出速度について検討するような問題は発生しなかった。

図2は、下記の実施例2に記載の図1と同じ実験の結果を示すが、曇り点の測定は別の装置で行ったものである。

図3は、下記の実施例3に記載の結合剤として使用される低粘度のHPMCからなる2種のバッチを用いたコア物質からのオメブラゾールの放出に関する二つのグラフを示す。棒は平均値の標準誤差である。オメブラゾールの放出後に302nmで分光光度定量を行った。グラ

10

20

30

40

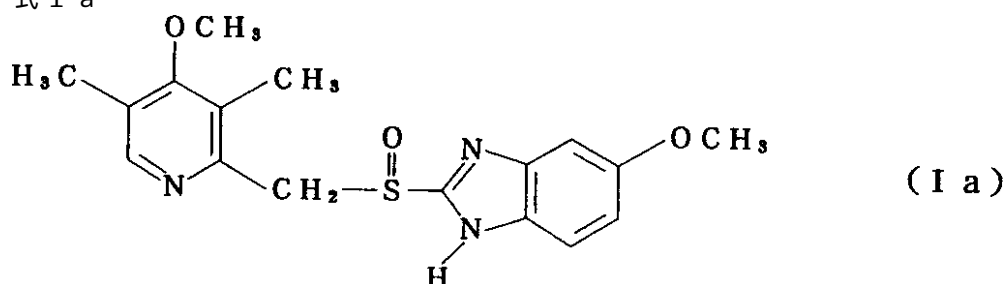
50

フからわかるように、オメブラゾールの放出は A 型 HPMC の結合剤を用いた方が B 型のものより遅れた。

発明の詳細

コア物質

式 I a



10

のオメブラゾールは好ましくは製薬上許容しうる塩、例えば Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ および K^+ 塩、より好ましくは Mg^{2+} 塩からなる群より選択されるアルカリ塩の形態で処方されて経口組成物とされる。オメブラゾールはまたオメブラゾールの (-) - エナンチオマーまたはオメブラゾールの (-) - エナンチオマーのアルカリ塩の形態で使うことができる。

個々に腸溶コーティング層のあるペレットのコア物質は EP 247 983 および WO 96 / 01623 (参照により本明細書に加入される) に記載のような様々な原理に従って構成および処方することができる。例えば、オメブラゾールを薬用成分と混合した 4 つ好ましい取扱適性および加工性、並びに最終混合物中のオメブラゾールの好適濃度を得る。充填剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、界面活性剤および他の製薬上許容しうる添加剤のような薬用成分を使用することができる。

20

好ましくは、場合によりアルカリ性化合物と混合した後、オメブラゾールを結合剤などの適当な構成成分と混合し処方してコア物質とする。このコア物質は種々の加工装置を使用して押出 / 球状化、ボーリングまたは圧縮により製造することができる。処方したコア物質は約 2 mm 未満の大きさである。製造したコア物質はさらに場合により活性物質を含有する追加成分の層を付与することができ、そして / またはさらに加工するために使用することができる。

別法として、活性物質の層がある不活性シード (活性物質は場合によりアルカリ性化合物と混合される) をさらに加工するためにコア物質として使用することができる。活性物質の層が施されるシードは種々の酸化物、セルロース、有機ポリマーおよび他の物質を単独でまたは混合物として含有する水不溶性シード、あるいは種々の無機塩、糖、ノンパレイユおよび他の物質を単独でまたは混合物として含有する水溶性シードであってよい。

30

例えば粒状化または噴霧コーティング / 積層装置によりシードに層を施す前に、オメブラゾールは結合剤、場合により追加成分と混合される。このような追加成分は結合剤、界面活性剤、充填剤、崩壊剤、アルカリ性添加剤または製薬上許容しうる成分 (単独または混合物) である。

結合剤は、例えば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、微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース、ポリビニルピロリドン、糖、スターチおよび凝集性を有する他の製薬上許容しうる物質である。結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースが使用される場合、それは好ましくは特定の系の光透過率がメトラー FP 90 / FP81C 装置により測定して 96 % である温度として定めた曇り点が 45.6 以上である特性の HPMC であり、または HPMC の特性は光透過率が分光光度計により測定して 95 % である温度として定めた曇り点が 44.5 以上を示すことである。適当な界面活性剤は例えばラウリル硫酸ナトリウムのような製薬上許容しうる非イオン性またはイオン性界面活性剤のグループの中にある。

40

活性物質はまた、アルカリ性の製薬上許容しうる物質と混合することができる。このような物質はリン酸、炭酸、クエン酸、または他の適当な弱酸の無機酸または有機酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム塩 ; 水酸化アルミニウム

50

／重炭酸ナトリウム共沈殿物；水酸化アルミニウム、カルシウムおよびマグネシウムのような制酸剤で通常使用される物質；酸化マグネシウムまたは複合物質、例えば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ または類似化合物；有機pH-緩衝物質、例えばトリヒドロキシメチルアミノメタン、塩基性アミノ酸およびそれらの塩または他の同様の製薬上許容しうるpH-緩衝物質の中から選択できるが、これらに限定されない。

別法として、上記のコア物質は噴霧乾燥または噴霧凝固法を使用して製造することができる。

分離層

オメガラゾールを含有するコア物質はEP 247 983に従って遊離カルボキシル基を含有する腸溶コーティングポリマーから隔てる必要がある。そうでなければコーティング工程中または保存中にオメガラゾールの分解／変色が起こりうる。

本発明において、分離層はある特性の低粘度HPMC、とりわけ好ましくは2%水溶液中で7.2cps未満の粘度を有するhを含有する。この特性のHPMCは好ましくはメトラー計測器により測定して少なくとも45.6の曇り点を有するべきである。曇り点の測定は実施例で詳しく説明したような他の計測器および系を使用して行うことができる。曇り点はリン酸水素二ナトリウム緩衝剤(0.235M)および模擬胃液(pH1.2)を4:5の割合で混合した溶液中で測定される。曇り点の測定に使用される混合溶液は6.75~6.85のpHを有する。混合溶液中のHPMCの濃度はメトラー計測器の場合1.2%(w/w)である。混合溶液の組成に関するさらに詳細な情報については、下記の実施例を参照されたい。

別法として、HPMCの特性は上記の方法と互いに関連のある方法、例えばNIR分光測光により測定される。

可塑剤、着色剤、顔料、充填剤、粘着防止剤および帯電防止剤のような添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層中に含ませることができる。

腸溶コーティング層

適当なコーティング技術を使用して1種以上の腸溶コーティング層が分離層で被覆されたコア物質の上に施される。腸溶コーティング層物質は水または適当な有機溶媒に分散させるか、または溶解することができる。腸溶コーティング層ポリマーとして1種以上の次の成分を単独でまたは組み合わせて使用することができる：例えばメタクリル酸コポリマー。セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、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、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、シェラックまたは他の適当な腸溶コーティング層ポリマーの溶液または分散液。環境上の理由から、水性コーティング工程が好ましい。このような水性コーティング工程では、メタクリル酸コポリマーが最も好ましい。

腸溶コーティング層は、腸溶コーティング層の柔軟性および硬度のような望ましい機械的性質を得るために製薬上許容しうる可塑剤を含有することができる。このような可塑剤は例えばトリアセチン、クエン酸エステル、フタル酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリソルベートまたは他の可塑剤であるが、これらに限定されない。可塑剤の量はそれぞれの腸溶コーティング層について選択した腸溶コーティング層ポリマー、選択した可塑剤および前記ポリマーの施用量について最適にされる。分散剤、着色剤、顔料、ポリマー、例えばポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート)、粘着防止剤および消泡剤のような添加剤もまた腸溶コーティング層中に含ませることができる。被膜の厚さを増加させるために、また酸性の胃液の酸感受性の活性物質への拡散を減少させるために他の化合物を加えることができる。

酸感受性の活性物質を保護するために、腸溶コーティング層は好ましくは少なくとも約10 μm の厚さである。施された腸溶コーティング層の最大厚さは通常、加工条件により制限されるだけである。

腸溶コーティング層で被覆されたペレットまたは単位はさらに1種以上のオーバーコート

10

20

30

40

50

ィング層で被覆することができる。オーバーコーティング層はコーティングパン、コーティンググラニューラーのような適当な装置で、また積層工程では水および/または有機溶媒を使用する流動床装置でコーティングまたは積層を行うことにより腸溶コーティング層のあるペレットに施すことができる。

最終投与形態

製造したペレットは硬質ゼラチンカプセルに充填することができ、または適当な錠剤賦形剤と一緒に圧縮して多単位錠剤とすることができる。最終投与形態には泡起性錠剤、さらにオメプラゾールと他の活性成分、例えば抗菌性物質、NSAID、運動促進剤 (motility agent) または制酸剤の組み合わせが含まれる。

実施例

実施例 1 および 2

分離層の構成成分として使用される 2 種の低粘度 HPMC の層があるオメプラゾールペレットの試験

EP 247983 に記載のようにして製造したオメプラゾールペレット (Lose^(R)) カプセルからのペレットに相当) をオメプラゾールの放出速度について試験した。

Losec^(R) カプセル製剤に関する市場の承認基準によれば、1 回の投与で少なくとも 75% のオメプラゾールが 30 分以内で緩衝液に放出されなければならない。

ペレットを予め 37 ° で 2 時間、模擬胃液 (USP: 酵素なし) に暴露した。その後、30 分時の緩衝液 (pH 6.8) 中の薬剤放出を液体クロマトグラフィーにより測定した。緩衝液 (pH 6.8) は 100.0 部の模擬胃液 (USP: 酵素なし) および 80.0 部の 0.235 M リン酸水素二ナトリウム溶液の混合物であり、その pH は 6.75 ~ 6.85 である。模擬胃液 (USP: 酵素なし) は 2.0 g の NaCl および 7.0 ml の濃 HCl を溶解し、水を加えて 1000 ml にすることにより調製した。0.235 M リン酸水素二ナトリウム溶液は 41.8 g の Na₂HPO₄ · 2H₂O を溶解し、水を加えて 1000 ml にすることにより製造した。

試験したオメプラゾールペレットの組成は下記の通りである。

I. 次の組成を有するコア物質を製造した。

コア物質

オメプラゾール	10.4 kg
マンニトール	74.3 kg
ヒドロキシプロピルセルロース	3.1 kg
微結晶性セルロース	2.1 kg
無水ラクトース	4.2 kg
リン酸水素二ナトリウム	0.41 kg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.26 kg
水	約 19 kg

II. 製造したコア物質に A 型または B 型の HPMC からなる分離層をコーティング積層した。次の組成を有する分離層を明記した量で施した。

分離層

上記からの未被覆ペレット	120 kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (6 cps)	4.8 kg
水	96 kg

III. 分離層を有する製造したコア物質にさらに次の組成の腸溶コーティングをコーティング積層した。

腸溶コーティング層

上記で製造したペレット	120 kg
メタクリル酸コポリマー	27.3 kg
ポリエチレングリコール	2.7 kg
水	150 kg

2 つの異なる特性の HPMC (6 cps)、すなわち A 型および B 型 HPMC の分離層を用いて製造したオメプラゾールペレットを上記のようにして試験した。ペレットを同じバッチのオメ

10

20

30

40

50

プラゾールから、同じ腸溶コーティング物質を用いて製造した。緩衝液中における30分以内のオメプラゾールの放出を測定した。

曇り点の測定は2つの異なる装置で行なった。実施例1ではメトラー社製の装置を使用し、実施例2では加熱コイルおよび攪拌機能を備えた分光光度計を使用した。実験条件および使用した装置を下記に示す。

HPMCを含有するペレット	曇り点 (°C)		腸溶コーティングを施したペレットからのオメプラゾールの放出 (%)
	実施例1 (n=2)	実施例2 (n=1)	
A 型	44.4	42.5	69 (60~84)
B 型	47.5	47.2	93 (93~94)

10

2つの異なる特性のHPMCの曇り点を測定した結果を図1および2に示す。上記の表からわかるように、A型HPMCではオメプラゾールの放出は医薬品として許容されないものであり、B型HPMCでは経口製剤中のオメプラゾールの放出速度について検討するような問題は発生しなかった。

異なるバッチのHPMCを用いた幾つかの実験の結果は曇り点の測定をメトラー社製計測器で行なった時、オメプラゾールの放出速度に関する調整条件を満たすには少なくとも45.6の曇り点を有するHPMCが望ましいことを示している。

20

メトラー計測器でのHPMCの曇り点測定は次のようにして行なった。HPMCの曇り点はリン酸塩緩衝剤(0.235M)および模擬胃液(pH1.2)を4:5の割合で混合した溶液中で測定した。混合溶液は6.75~6.85のpHであった。混合溶液中のHPMC(6cps)の濃度は1.2%(w/w)であった。曇り点測定の特徴として、この系を選択した計測器で使用することが肝要である。メトラー計測器は次の部材:メトラーFP90中央処理装置、FP81C測定装置およびME-18572沸点管からなる。35.0~55.0の温度範囲および1.0/分の加熱速度を使用した。その結果を図1に示す。

別法として、加熱コイルおよび攪拌機能を備えた分光光度計を曇り点の測定に使用した。緩衝液中のHPMCの濃度は1.0%(w/w)であった。本装置で相当する温度および透過率を測定した。分析するHPMCの特性に応じて関心のある温度間隔は変化する。殆どの試料において35~50の温度範囲が適切であった。透過率を読み取る前にそれぞれの新しい温度設定で5分の遅延時間を使用した。その結果を図2に示す。

30

実施例3

ペレットのコア物質の製造において結合剤として使用される種々の低粘度HPMCの試験I. 次の組成を有するコア物質を流動床で噴霧積層することにより製造した。オメプラゾールマグネシウム塩およびHPMCの水性懸濁液を糖球体上に噴霧した。2つのバッチのペレットをそれぞれA型およびB型のHPMCを使用して製造した。同じバッチのオメプラゾール-Mgを両方の実験に使用した。

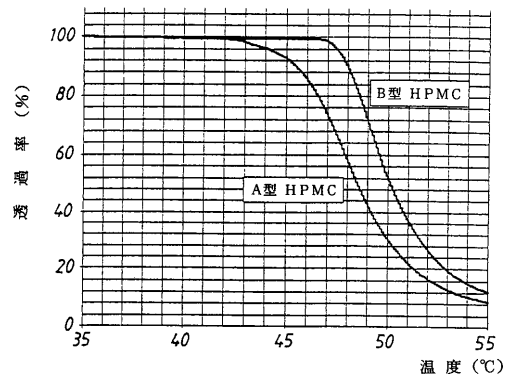
糖球体	200g
オメプラゾール-Mg	200g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース(6cps)	30g
水	920g

40

製造したペレットを実施例1と同一の組成を有する緩衝液(pH6.8)中のオメプラゾールの放出速度に関して37、パドル速度100rpmで試験した。オメプラゾールの放出後に分光光度定量(302nm)を行なった。その結果を図3に示す。グラフはA型HPMCについてのオメプラゾール放出がB型のものより遅れたことを示している。ペレットは分離層および腸溶コーティング層で被覆されていないので、それらを予め模擬胃液に暴露しなかった。

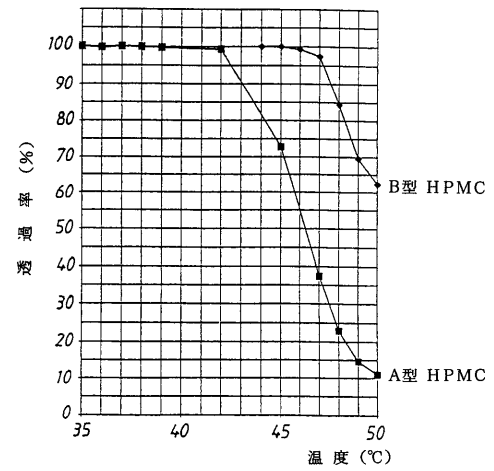
【図 1】

Fig. 1



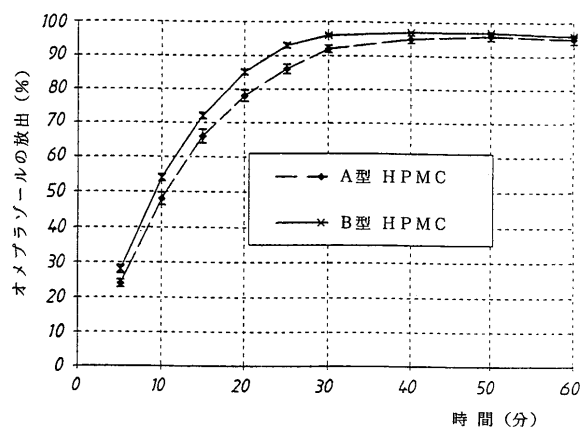
【図 2】

Fig. 2



【図 3】

Fig. 3



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 1/04 (2006.01) A 6 1 P 1/04

(72)発明者 ユーセフソン, ラーシュ
スウェーデン国 エス 4 3 1 8 3 メルンダール・アストラ・ヘッスレ・アクチエボラーク

審査官 原口 美和

(56)参考文献 特表平08-512316(JP,A)
特開平05-255088(JP,A)
特開平07-033659(JP,A)
特開昭62-258320(JP,A)
特表平09-502739(JP,A)
国際公開第96/024375(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/4439
A61K 9/28
A61K 47/38
A61K 47/02
A61P 1/00
A61P 1/04