

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6516720号
(P6516720)

(45) 発行日 令和1年5月22日 (2019.5.22)

(24) 登録日 平成31年4月26日 (2019.4.26)

(51) Int. Cl.

F I

| | | | | |
|----------------|---------------|------------------|----------------|---------------|
| A 6 1 K | 31/245 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/245 |
| A 6 1 K | 9/26 | (2006.01) | A 6 1 K | 9/26 |
| A 6 1 P | 11/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/14 |
| A 6 1 K | 47/04 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/04 |
| A 6 1 K | 47/38 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/38 |

請求項の数 22 (全 58 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2016-501151 (P2016-501151) |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年3月11日 (2014.3.11) |
| (65) 公表番号 | 特表2016-516698 (P2016-516698A) |
| (43) 公表日 | 平成28年6月9日 (2016.6.9) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2014/023106 |
| (87) 国際公開番号 | W02014/159340 |
| (87) 国際公開日 | 平成26年10月2日 (2014.10.2) |
| 審査請求日 | 平成29年3月6日 (2017.3.6) |
| (31) 優先権主張番号 | 61/780,689 |
| (32) 優先日 | 平成25年3月13日 (2013.3.13) |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) |
| (31) 優先権主張番号 | 61/872,019 |
| (32) 優先日 | 平成25年8月30日 (2013.8.30) |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) |

| | |
|-----------|---|
| (73) 特許権者 | 508276969 トリス・フアルマ・インコーポレーテッド アメリカ合衆国ニュージャージー州088 52モンマスジャンクション・スイートデ イ・ルート130 2033 |
| (74) 代理人 | 110000741 特許業務法人小田島特許事務所 |
| (72) 発明者 | ネルソン, アンドレア アメリカ合衆国ニュージャージー州088 17エディソン・ホライズンドライブ31 7 |
| (72) 発明者 | チエン, クイン・ゼン アメリカ合衆国ニュージャージー州085 02ベルミード・ハドナットレーン44 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾナテート改変放出性固体錠剤およびカプセル剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) マトリックス中のベンゾナテートであって、前記マトリックスは、(i) 少なくとも1つのシリカまたはケイ酸塩上に吸着されたベンゾナテートを含んでなるベンゾナテート吸着物質と (ii) 前記ベンゾナテートに改変放出プロファイルを付与するのに有効な量の、室温で固体であり且つ約4000 mPa・s ~ 約100,000 mPa・s の平均粘度を有する低粘度親水性ポリマーを含んでなる少なくとも1種の薬学的に許容可能な改変放出性のpH非依存性の親水性のマトリックス形成性物質とを含む、均一固体分散体である、ベンゾナテートと、(b) 前記マトリックス中のベンゾナテート(a)を覆う逆腸溶性コーティングとを含む、鎮咳性改変放出性固体経口組成物であって、インビトロ溶出試験で測定される場合に前記ベンゾナテートの約55%以下が1時間以内に前記組成物から放出され、かつ口腔内での前記組成物からのベンゾナテート放出は実質的にない、鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項2】

インビトロ溶出アッセイで測定される場合に前記ベンゾナテートの約25%以下が1時間以内に放出される、請求項1に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項3】

ベンゾナテートとシリカまたはケイ酸塩との重量比が、約5:1 ~ 約1:10、または約3:1 ~ 約1:1の範囲内にある、請求項1に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 4】

前記シリカが、非金属ベースのシリカである、請求項 1 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 5】

前記ベンゾナテートが、ケイ酸カルシウム上に吸着されている、請求項 1 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 6】

前記ベンゾナテート吸着物質が、約 60 % w / w のベンゾナテート、約 40 % w / w のケイ酸カルシウム、および二酸化ケイ素を含む、請求項 1 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

10

【請求項 7】

コーティング前の前記組成物の重量に基づき約 5 % w / w ~ 約 35 % w / w、または約 5 % w / w ~ 約 30 % w / w の、少なくとも 1 種の親水性ポリマーであるマトリックス形成性物質を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 8】

前記親水性ポリマーが、約 4000 mPa・s ~ 約 100,000 mPa・s の粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは前記ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有するポリマーのブレンドである、請求項 1 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

20

【請求項 9】

前記逆腸溶性コーティングが、(a) pH 依存性のメタクリル酸メチルとメタクリル酸ジエチルアミノエチルとのコポリマーまたは (b) メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとをベースとする pH 依存性のカチオン性コポリマーを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 10】

前記逆腸溶性コーティングが、メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとをベースとする pH 依存性のカチオン性コポリマーを含む、請求項 9 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 11】

前記逆腸溶性コーティングが、前記組成物に添加されて約 5 % ~ 約 40 % 重量または約 8 % ~ 約 20 % 重量を構成する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

30

【請求項 12】

圧縮錠剤である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 13】

前記錠剤が、増量剤、結合剤および滑沢剤のうちの 1 つ以上から選択される少なくとも 1 種の賦形剤をさらに含む、請求項 12 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 14】

前記増量剤が、微結晶性セルロースおよびラクトース水和物のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 13 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

40

【請求項 15】

前記結合剤が、ポビドンまたはコポビドンである、請求項 13 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 16】

前記滑沢剤が、二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムから選択される、請求項 13 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 17】

前記組成物が、少なくとも 1 種以上のさらなる薬学的活性成分をさらに含む、請求項 1

50

～ 16 のいずれか一項に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 種以上のさらなる活性成分が、解熱薬、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、去痰薬および鬱血除去薬から選択される、請求項 17 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 19】

前記少なくとも 1 種以上のさらなる活性成分が、独立して、即時放出形態であるか、改変放出形態であるか、またはその両方である、請求項 17 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 20】

前記去痰薬が、グアイフェネシンである、請求項 18 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 21】

前記 1 種以上のさらなる活性成分のうちの少なくとも 1 つが、前記マトリックス中にある、請求項 19 に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 22】

カプセルである請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ベンゾナテートは、即時放出性組成物の送達後約 6 ～ 8 時間続く治療効果を有する非麻薬性の経口咳止め薬、すなわち鎮咳薬である。その正式名称は、パラ - ブチルアミノ安息香酸 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 - ノナオキサオクタコサン - 28 - イルである。ベンゾナテートはオピオイドではないため、これは、一部の他の鎮咳剤（例えば、コデイン）のような潜在的乱用の傾向はない。例えば、米国特許第 8, 357, 398 号明細書を参照されたい。ベンゾナテートは、鎮咳薬としての投与について 1958 年に米国食品医薬品局（FDA）により承認されたものである。[www.medicinenet.com/Benzonatate/article.htm (2013 年 3 月 12 日にアクセス)]。

【0002】

ベンゾナテートは、他のエステル局所麻酔薬（例えば、プロカインおよびテトラカイン）と化学的に関連しているブチルアミンである。ベンゾナテートは、局所麻酔薬として作用することが報告されており、下気道および肺における伸張受容器の感受性を低下させ、それにより、深呼吸をした後に咳をする動因を低減する。例えば、米国特許第 4, 775, 694 号明細書を参照されたい。鎮咳薬として、ベンゾナテートは、種々の呼吸器状態（例えば、気管支炎、気腫、インフルエンザ、および肺炎）において咳をすることを低減することが報告されている。例えば、<http://www.medicallook.com/reviews/Benzonatate.html> (2013 年 3 月 12 日にアクセス) を参照されたい。

【0003】

米国特許第 8, 357, 398 号明細書、国際公開第 2012/054067 号パンフレット、米国特許出願公開第 2013/0096191 A1 号明細書、米国特許出願公開第 2011/0091509 号明細書（全て Howard et al.）は、鎮咳用途に有用であると述べられているベンゾナテートの経口投与形態について記載している。Howard et al. は、ベンゾナテートの窒息の危険および不快な味を低減するという記載されている目的のためにベンゾナテートをイオン交換樹脂に結合させることを記載している。

【0004】

米国特許第 6, 793, 934 号明細書（Burnside et al.）は、ベン

10

20

30

40

50

ゾナテートなどの液体薬物を粉末に変えるために、粒状メタケイ酸アルミン酸マグネシウムを単独でまたは第二リン酸カルシウムと一緒に使用することを記載している。‘934特許は、粒状メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと第二リン酸カルシウムとの組み合わせおよびステアリン酸マグネシウムとブレンドする前に、ベンゾナテートをエチルアルコールと混合してその粘度を低減することを記載している。エチルアルコールは、結果として生じる粉末の加工の間に除去される。

【0005】

米国特許第4,775,694号明細書(Press et al.)は、連続水相および不連続油相を含む水中油エマルジョンを特許請求している。ベンゾナテートのほとんど全てがエマルジョンの不連続油相中に存在する。

10

【0006】

米国特許出願公開第2008/0176955A1号明細書(Heck et al.)は、オピエートに特に敏感な個体(幼児および他の小児科特許を含む)に咳の緩和を提供するように設計された、ベンゾナテートとグアイフェネシンの組み合わせを含有する薬学的組成物について記載している。

【0007】

ベンゾナテートは、現在のところ、100mgおよび200mgのソフトゲルカプセルとして即時放出形態で市販されている。初期用量は、100mgゲルキャップ1つを経口により1日3回(8時間効果)である。投薬量は、必要に応じて最大1日600mgまで増加され得る。カプセル剤は、その有効性および潜在的毒性のため、よりゆっくりとした薬剤の放出を可能にするためにそのまま嚥下されなければならない。口腔粘膜中のベンゾナテート(局所麻酔薬)の過度の吸収は、口および喉の麻痺の急速な発現を結果としてもたらすであろう。極端な場合、口および咽頭が、肺誤嚥が起こり得るほど麻痺した状態になり得る。ベンゾナテートの過度の吸収は、ゲルキャップが口内で咀嚼されたまたは溶解することを可能にされた場合に起こり得る。これは、薬物の過剰投与に繋がり得る。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

当該技術分野において必要とされるものは、この薬物の口腔内放出と関連する望ましくない副作用を回避するベンゾナテート組成物である。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

改変放出性ベンゾナテート固体組成物が本明細書に記載される。1日に行われる投与の回数を低減することにより、本明細書における組成物は、追加の利益(利便性を含む)を患者に提供する。さらに、本明細書において提供される組成物は、口腔内放出を回避し、かつ1日に必要とされる投与の回数を低減するベンゾナテートの改変放出を提供するものであり、その結果、ベンゾナテートと関連する望ましくない潜在的に深刻な副作用を回避するものである。さらに、少なくとも従来の有効期間の貯蔵条件および貯蔵時間の継続期間にわたり安定なインピトロおよびインピボ放出速度を提供することも、本明細書において提供される組成物の目的である。

40

【0010】

一態様において、(a)マトリックス中のベンゾナテートであって、前記マトリックスは、(i)ベンゾナテート成分と(ii)ベンゾナテートに改変放出プロファイルを付与するのに有効な量の少なくとも1種の薬学的に許容可能な改変放出性のpH非依存性の親水性または疎水性のマトリックス形成性物質とを含む均一固体分散体である、ベンゾナテートと、(b)マトリックス中のベンゾナテート(a)を覆う逆腸溶性(reverse enteric)コーティングとを含む、改変放出性固体経口組成物であって、インピトロ溶出試験で測定される場合にベンゾナテートの約50%以下、好ましくは約40%未満、より好ましくは約25%未満は1時間以内に組成物から放出され、組成物からのベンゾナテート放出の約50%~約80%は約6時間以内にあり、かつ約80%以上は約12

50

時間の時点で組成物から放出されており、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナテート放出は実質的にない、改変放出性固体経口組成物が提供される。

【 0 0 1 1 】

別の態様において、マトリックス中にベンゾナテートを含んでなる鎮咳性改変放出性固体錠剤またはカプセル組成物であって、前記マトリックスは、(a) (i) ベンゾナテートと吸着剤とを含む吸着物質または (i i) ベンゾナテート - 弱酸性イオン交換樹脂複合体からなる群から選択されるベンゾナテート成分と (b) ベンゾナテートに改変放出プロファイルを付与するのに有効な量の少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な改変放出性の pH 非依存性の高溶解温度のマトリックス形成性の水不溶性の蠟または蠟質物質とを含む均一固体分散体であり、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に 1 時間以内の組成物からのベンゾナテートの放出は約 5 0 % 以下であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナテート放出は実質的にない、鎮咳性改変放出性固体錠剤またはカプセル組成物が提供される。1 つの実施形態において、ベンゾナテート吸着物質は、ベンゾナテートとシリカまたはケイ酸塩とを含む。ケイ酸塩の 1 つの好適な例は、ケイ酸カルシウムである。

10

【 0 0 1 2 】

さらなる態様において、マトリックス中にベンゾナテートを含んでなる鎮咳性改変放出性固体錠剤またはカプセル組成物であって、前記マトリックスは、(a) ベンゾナテートと非金属ベースのシリカとを含む吸着物質と (b) 約 5 % w / w ~ 約 3 0 % w / w のベヘン酸グリセリルとを含む均一固体分散体であり、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に 1 時間以内の組成物からのベンゾナテートの放出は約 2 5 % 以下であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナテート放出は実質的にない、鎮咳性改変放出性固体錠剤またはカプセル組成物が記載される。

20

【 0 0 1 3 】

なおさらなる態様において、ベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質と、ベンゾナテートに改変放出プロファイルを付与するのに有効な量の少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な改変放出性の pH 非依存性の高溶解温度のマトリックス形成性の水不溶性の蠟または蠟質物質とを含む均一分散体を含む鎮咳性改変放出性固体錠剤であって、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に 1 時間以内のベンゾナテートの放出は約 2 5 % 以下であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナテート放出は実質的にない、鎮咳性改変放出性固体錠剤が記載される。

30

【 0 0 1 4 】

別の態様において、コアと前記コアを覆う逆腸溶性コーティングとを含む鎮咳性改変放出性固体経口錠剤が記載される。コアは、マトリックス中にベンゾナテートを含んでなり、マトリックスは、(a) ベンゾナテートとシリカとを含む吸着物質であって、吸着物質中のベンゾナテートの重量百分率は、吸着物質の重量に基づき約 5 0 重量 % のベンゾナテート ~ 約 7 5 重量 % のベンゾナテートである、吸着物質と、(b) コアの重量に基づき約 4 重量 % ~ 約 2 0 重量 % の親水性または親水性のマトリックス形成性材料とを含む均一固体分散体であり、ベンゾナテート吸着物質とポリマーとの比は、約 8 : 1 ~ 約 1 : 1、または例えば約 6 : 1 ~ 約 2 : 1 の間の比である。錠剤は、5 重量 % ~ 約 2 0 重量 % の逆腸溶性コーティングをさらに含み、コーティング重量百分率は、あらゆる任意選択のシールコートの前被覆錠剤総量に基づくものであり、口腔または食道内での錠剤からのベンゾナテート放出は実質的になく、かつインビトロ溶出アッセイで測定される場合に 1 時間以内のベンゾナテートの放出は約 2 5 % 以下である。

40

【 0 0 1 5 】

なおさらなる態様において、マトリックス中にベンゾナテートを含んでなる 1 2 時間鎮咳性改変放出性固体錠剤またはカプセル組成物であって、前記マトリックスは、(a) ベンゾナテート - 弱酸性イオン交換樹脂複合体と (b) ベンゾナテートに 1 2 時間改変放出プロファイルを付与するのに有効な量の少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な改変放出性の pH 非依存性の高溶解温度のマトリックス形成性の水不溶性の蠟または蠟質物質とを含む

50

む均一固体分散体であり、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に1時間以内のベンゾナテートの放出は約25%以下であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナレート放出は実質的にない、12時間鎮咳性改変放出性固体錠剤またはカプセル組成物が記載される。

【0016】

なおさらなる態様において、ベンゾナレートを含む12時間鎮咳性改変放出性固体組成物が提供される。この固体組成物は、前記固体組成物の1日経口投与（成人における300mgのベンゾナレートに相当する単回用量/2x/日、すなわち1日600mg）後に、ベンゾナレートの幾何平均最大血漿濃度が、約110～約170ng・時間/mLの曲線下面積（AUC）inf、約15～約25ng/mLのCmaxおよび約12～20時間のTmaxを有する、ベンゾナレートについての薬物動態プロファイルを提供する。別の実施形態において、この組成物は、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に1時間以内のベンゾナレートの放出は約25%以下であり、6時間以内の放出は約80%以下であり、かつ12時間の時点での放出は約80%以上であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナレート放出は実質的にない、インビトロ放出を提供する。

10

【0017】

なおさらなる態様において、ベンゾナレートを含む12時間鎮咳性改変放出性固体錠剤またはカプセル剤が提供される。この錠剤または粉末は、前記固体組成物の1日経口投与（成人における300mgのベンゾナレートに相当する単回用量、2x/日（合計600mg/日）後に、ベンゾナレートの幾何平均最大血漿濃度が、約121～約245ng・時間/mLの曲線下面積（AUC）inf、約28～約34ng/mLのCmaxおよび約8～16時間のTmaxを有する、ベンゾナレートについての薬物動態プロファイルを提供する。

20

【0018】

本発明のさらに他の利点および態様は、以下の本発明の詳細な説明から容易に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1A】市販の対照薬物（Tessalon（登録商標）Perles（2x100mg 8時間毎）；Pfizer Inc）と比較した場合のベンゾナレート長期放出性錠剤（150mg、2x投与、12時間毎）について、平均血漿ベンゾナレート濃度・時間プロファイルを比較したバイオ研究（biostudy）の結果を示すグラフである。被験体数は14であった。試験薬物は0時間および12時間の時点で投与され、対照薬物は0時間、8時間および16時間の時点で投与された。

30

【図1B】市販の対照薬物（Tessalon（登録商標）Perles（2x100mg 8時間毎）；Pfizer Inc）と比較した場合のベンゾナレート長期放出性錠剤（150mg、2x投与、12時間毎）について、平均血漿ベンゾナレート濃度・時間プロファイルを比較したバイオ研究の結果を示すグラフである。被験体数は14であった。試験薬物は0時間および12時間の時点で投与され、対照薬物は0時間、12時間および16時間の時点で投与された。

40

【発明を実施するための形態】

【0020】

鎮咳性改変放出性固体組成物であって、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に1時間以内にベンゾナレートの約55%以下、約50%以下、約40%以下、約30%以下、もしくは約25%以下が組成物から放出されることまたは組成物中のベンゾナレートの25%未満が放出されることにより特徴付けられる均一固体分散体であるマトリックス中にベンゾナレート成分を含んでなる、鎮咳性改変放出性固体組成物が提供される。1つの実施形態において、マトリックスは、ベンゾナレート成分と改変放出性の親水性ポリマーまたは疎水性蠟もしくは蠟質物質との混合および/または圧縮により形成される。ベンゾナレート成分は、固体のベンゾナレート吸着物質またはベンゾナレート・イオン交換樹脂

50

であり得る。組成物は、逆腸溶性コーティングを有し得る。本明細書において提供される
改変放出性ベンゾナレート固体組成物は、口腔内でのベンゾナレートの放出と関連する望
ましくない副作用を回避するように、ならびに安定したインピトロおよび/またはインビ
ボ放出プロファイルを提供するように設計されている。

【 0 0 2 1 】

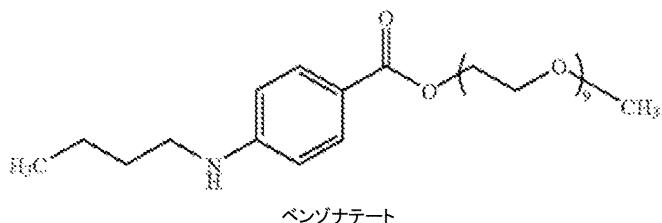
本明細書において提供される固体組成物は、錠剤、カプセル中の粉末、またはカプセル中に装填されるミニ錠剤であり得る。

【 0 0 2 2 】

本明細書で定義される場合、「安定した」インビトロおよび／またはインビボ放出プロファイルとは、本明細書に記載される改変放出性ベンゾナレート固体組成物のインビトロ溶解プロファイルおよび／またはインビボ薬物動態プロファイルが、周囲条件下における少なくとも約6ヶ月、約12ヶ月、約18ヶ月、約24ヶ月までの期間にわたる組成物の貯蔵後に、組成物の調製のほぼ直後に評価された時と比べて同じかまたはほぼ同じであることを意味する。インビトロ溶出放出プロファイルは、適切なアッセイ（例えば、当業者に知られているものまたは本明細書に記載されているもの）を用いて評価され得る。組成物のインビボ薬物動態プロファイルは、当該技術分野において知られているパラメータ（例えば、曲線下面積（AUC）、C_{max}、およびT_{max}を含む）を用いて評価され得る。「ほぼ同じ」とは、貯蔵された組成物の選択されたプロファイルと貯蔵前の組成物のプロファイルとの間における、約5%未満、約3%未満、または約1%未満の相違をいう。

【 0 0 2 3 】

【化 1】



化学名 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - 4 - ブチルアミノベンゾエートを有する化合物が、一般にベンゾナレートとして知られている。ベンゾナレートは、室温において淡黄色油性液体であり、これは、水溶性および感湿性であるが安定である。薬剤グレードのベンゾナレートは、例えば B A S F S E から市販されている。

【 0 0 2 4 】

即時放出性ベンゾナテート組成物は、典型的に、約 6 ～ 8 時間の効果を提供する（例えば、T e s s a l o n（登録商標））。したがって、本明細書に記載されるような改変放出性ベンゾナテートは、投与後少なくとも約 10 時間～少なくとも約 12 時間および最高約 24 時間までにわたり治療的に有効なベンゾナテート血漿レベルを有することにより特徴付けられる。

【 0 0 2 5 】

本明細書に記載される組成物は、口腔または食道内でのベンゾナテートの放出と関連する望ましくない副作用を回避するのに役立つものであり、副作用としては、口腔粘膜の一時的な潜在的に生命に関わる局所知覚麻痺、窒息、または深刻な過敏反応が挙げられ、口腔咽頭知覚麻痺は、不適切な投与によって急速に発現し得る。本明細書で使用される場合、口腔内での「ベンゾナテートの放出は実質的にない」という語句は、いかなる量のベンゾナレートおよび/またはこれらの副作用を引き起こすいかなる量のベンゾナレートも口腔内では放出されないことを意味する。本明細書で使用される場合、用語「口腔」とは、

口、すなわち、唇、頬、および舌により境界が定められた領域をいう。

【0026】

ベンゾナテートを含む改変放出性固体組成物が提供される。1つの実施形態において、組成物は、成人におけるベンゾナテートの1日経口投与(300mgに相当する単回用量、2x/日)後に、ベンゾナテートの幾何平均最大血漿濃度が約110~約170ng・時間/mLの曲線下面積(AUC)_{inf}、約15~約25ng/mLのC_{max}および約12~20時間のT_{max}を有する、ベンゾナテートについての薬物動態プロファイル

を有する、12時間錠剤またはカプセル剤を提供する。別の実施形態において、この組成物は、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に1時間以内のベンゾナテートの放出が約25%以下であり、6時間以内の放出が約80%以下であり、かつ12時間の時点での放出が約80%以上であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナテート放出が実質的にない、インビトロ放出を提供する。

10

【0027】

1つの実施形態において、鎮咳性改変放出性固体経口錠剤またはカプセル組成物は、マトリックス中にベンゾナテートを含有してなる。マトリックスは、(i)乾燥した非付着性のさらさらした圧縮可能なベンゾナテート吸着物質粉末または(ii)ベンゾナテート-弱酸性カチオン交換樹脂複合体からなる群から選択されるベンゾナテート成分と(b)ベンゾナテートに改変放出プロファイルを付与するのに有効な量の少なくとも1種の薬学的に許容可能な改変放出性のpH非依存性のマトリックス形成性の親水性ポリマーまたは疎水性の高溶融温度のマトリックス形成性の水不溶性の蠟もしくは蠟質物質とを含む、1時間以内にベンゾナテートの約55%以下、約40%以下、約30%以下、もしくは約25%以下が組成物から放出されることまたは組成物中のベンゾナテートの25%未満が放出されることにより特徴付けられる、均一固体分散体である。この放出速度は、インビトロ溶出アッセイ(例えば、本明細書に記載されるもの)で測定され得る。1つの実施形態において、吸着物質は、ベンゾナテートと、非金属ベースのシリカまたはケイ酸塩である少なくとも1種の吸着剤とを含む。

20

【0028】

別の実施形態において、ベンゾナテートを含む12時間ベンゾナテート改変放出性固体錠剤またはカプセル剤であって、ベンゾナテートが、成人における300mgのベンゾナテートの1日用量(2x投与/日、600mgのベンゾナテートに相当する1日総量)に相当する用量において、図1Aまたは図1Bの薬物動態プロファイルを有する、12時間ベンゾナテート改変放出性固体錠剤またはカプセル剤が提供される。別の実施形態において、12時間ベンゾナテート改変放出性固体錠剤またはカプセル剤は、成人における300mgのベンゾナテートに相当する用量での前記固体錠剤の単回経口投与後に約121~約245ng・時間/mLの曲線下面積(AUC)_{inf}、約28~約34ng/mLのC_{max}および約8~16時間のT_{max}を有する幾何平均最大血漿濃度を有するベンゾナテートを提供することにより特徴付けられる。1つの例において、錠剤またはカプセル剤は、約150ng・時間/mLの曲線下面積(AUC)_{inf}、約30ng/mLのC_{max}および約12時間のT_{max}を有する幾何平均最大血漿濃度により特徴付けられる薬物動態プロファイルを有するベンゾナテートを提供する。

30

40

【0029】

本明細書で使用される場合、「pH非依存性の高溶融温度のマトリックス形成性の水不溶性の蠟または蠟質物質」には、室温で固体である疎水性の蠟または蠟様物質が含まれる。約30~約50の範囲内の融点を有する蠟が利用され得るが、より低い融点を有する蠟または蠟様物質については、ブレンディングまたは他の加工は、加工の間に生じる熱に対抗するために低温で行われる必要があり得る。特に望ましいのは、約50~約80

の範囲内の融点を有する蠟および蠟様物質である。好適なpH非依存性の高溶融温度のマトリックス形成性の水不溶性の蠟または蠟質物質の例としては、例えば、ステアリルアルコール、アセチルアルコール、パルミトステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル;ならびにカルナウバ蠟、蜜蠟、カンデリラ蠟、微結晶蠟、オゾケライト蠟、パ

50

ラフィン蠟、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、パルミチン酸セチル、カプリン酸セチル、パルミチン酸ステアリル、ステアリン酸ステアリル、それらの誘導体および混合物のうちの1つ以上から選択される蠟が挙げられる。一実施形態において、ベヘン酸グリセリルが使用される。ベヘン酸グリセリルは、Compritol（登録商標）888 ATO（Gattefosse, France）という商品名で入手可能であり、およそ70の融点および2のHLB値を有する。別の実施形態において、パルミトステアリン酸グリセリルまたはベヘン酸グリセリルが使用される。Precirol（登録商標）ATO 5（Gattefosse, France）という商品名のパルミトステアリン酸グリセリルは、およそ56の融点および2のHLB値を有する蠟型脂質賦形剤である。さらに別の実施形態において、約48～約56、または約52の範囲内の融点を有するセトステアリルアルコールが使用される。さらなる例において、約45～約52の範囲内の融点を有するアセチルアルコールが、単独で、または1種以上の蠟もしくは蠟質物質と組み合わせて使用され得、好適には、薬剤グレードの蠟または蠟質物質が、組成物中に使用される。

10

【0030】

本明細書に記載される場合、本明細書に記載される12時間放出プロファイルを有するベンゾナテートを提供するのに有効な少なくとも1種のpH非依存性の高溶解温度のマトリックス形成性の水不溶性の蠟または蠟質物質の量は、一般的に、組成物全体の重量に基づき約4%w/w～60%w/w、約4%w/w～約20%w/w、または約4%w/w～約10%w/wの少なくとも1種の蠟の量である。代替的に、有効量は、ベンゾナテート吸着物質と少なくとも1種の蠟との比に基づき決定され得、その比は、約5:1～約2:1、または約4:1～約3:1の範囲内にある。さらに別の代替法において、マトリックス形成性蠟の有効量は、ベンゾナテート-イオン交換樹脂複合体とマトリックス形成性蠟との比に基づき決定され得、その比は、約5:1～約2:1、または約3:1の範囲内にある。これらのベンゾナテート改変放出性成分は、本明細書においてより詳細に記載される。

20

【0031】

本明細書で使用される場合、「pH非依存性の低粘度のマトリックス形成性の改変放出性の親水性ポリマー」には、室温で固体であり、圧縮されてマトリックスにされた時に、そのように形成されたマトリックス内の薬物に改変放出特性を与える親水性ポリマーが含まれる。好適なポリマーとしては、天然ガム（例えば、アラビアガムトラガカントガム、ローカストビーンガム、グアーガム、カラヤガム、変性セルロース（メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース（HMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロースまたはHPMC）を含む）、寒天、ペクチン、カラギーナン、アルギネート、カルボキシポリメチレン、ゼラチン、カゼイン、および変性デンプン誘導体、またはそれらの組み合わせが挙げられ得る。様々な食品グレードおよび薬剤グレードの親水性ポリマーが市販されている。例えば、METHOCEL（商標）K型食品グレードHPMC（例えば、K100M、K15M、F4M、K4M、K100LV、K3、E15LV、E5およびE3を含む）。例示だけの目的のために述べると、これらは、約4000mPa-s（K4M）、約15,000mPa-s（K15M）、または約100,000mPa-sの平均粘度を有し得る。あるヒドロキシプロピルセルロース[LXF, Ashland Chemical]は、95,000の分子量および75～150mPa-sの粘度により特徴付けられる。別の例示的なHPCは、300～600mPa-sの粘度および約80kDaの分子量により特徴付けられる。親水性ポリマーの組み合わせ（同じクラス内のものであるが、異なる粘度または分子量を有する2種以上の親水性ポリマー（例えば、2種のHPMC）または異なるクラスの2種以上の親水性ポリマー（例えば、HPCおよびHPMC）の組み合わせを含む）が利用され得る。

30

40

【0032】

本明細書に記載される場合、本明細書に記載される少なくとも1種のpH非依存性のマ

50

トリックス形成性の改変放出性の親水性ポリマーの量は、一般的に、組成物全体の重量に基づき約4%w/w～60%w/w、約4%w/w～約20%w/w、または約4%w/w～約10%w/wの少なくとも1種のポリマーの総量である。代替的に、有効量は、ベンゾナレート吸着物質と少なくとも1種のマトリックス形成性親水性ポリマーとの比に基づき決定され得、その比は、約8:1～約1:1、または約7:1～約5:1、または約6:1の範囲内にある。さらに別の代替法において、マトリックス形成性蠟の有効量は、ベンゾナレート-イオン交換樹脂複合体とマトリックス形成性蠟との比に基づき決定され得、その比は、約5:1～約2:1、または約3:1の範囲内にある。これらのベンゾナレート改変放出性成分は、本明細書においてより詳細に記載される。

【0033】

10

なおさらなる実施形態において、ベンゾナレート組成物は、少なくとも1種の改変放出性の疎水性の蠟または蠟様物質と少なくとも1種の親水性の改変放出性の親水性ポリマーとの組み合わせを含有し得る。そのような実施形態において、疎水性の蠟または蠟様物質と長期放出性のマトリックス形成性の親水性ポリマーとの合わせた総量は、組成物全体の重量に基づき約4%w/w～60%w/w、約4%w/w～約20%w/w、または約4%w/w～約10%w/wの少なくとも1種の蠟の量である。代替的に、有効量は、ベンゾナレート吸着物質と少なくとも疎水性または親水性のマトリックス形成性ポリマーとの比に基づき決定され得、その比は、約8:1～約1:1、または約4:1～約3:1の範囲内にある。

【0034】

20

「含む(comprise)」、「含む(comprises)」および「含む(comprising)」という語は、排他的にではなく包含的に解釈されるべきである。「からなる(consist)」、「からなる(consisting)」という語およびその変形は、包含的にではなく排他的に解釈されるべきである。

【0035】

本明細書で与えられる数値に関して本明細書で使用される場合、用語「約」は、10%ほどの変動を示し得る。

【0036】

ベンゾナレート吸着物質

マトリックス中にベンゾナレート吸着物質を含んでなる固体分散体を含有する改変放出性ベンゾナレート組成物が提供される。有利には、油性液体ベンゾナートを本明細書に記載されるような吸着性材料に吸着させることにより、ベンゾナレートは粉末組成物になり、これにより、液体ベンゾナレートの口内放出と関連する口腔咽頭副作用と関連する危険が低減される。

30

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「吸着剤」とは、液体ベンゾナートを結合させて、乾燥した非付着性のさらさらした圧縮可能な粉末にすることが可能な物質またはキャリアをいう。粉末は、それが、錠剤を作製するプロセスにおいて結果として生じる錠剤重量が均一になるような加工性を満たすならば、さらさらである。さらに、粉末は、結果として生じる錠剤が、USP試験法を用いて<1%の脆砕性を維持し得る硬度を有するならば、圧縮可能と見なされる。

40

【0038】

ベンゾナレートのための好適な吸着剤は、ベンゾナレートに対して比較的高い吸着性(adsorbency)(負荷)能力を有するものであり、ケイ酸カルシウム(例えば、ZeoPharm(登録商標)600として入手可能)、シリカ(沈降アモルファスシリカ(RxCipient GL100として入手可能)を含む)、および二酸化ケイ素(ZeoFree Plus 5193(登録商標)600として入手可能)から選択され得る。より少ない量が利用され得るが、これらの吸着剤は、約55%ものベンゾナレート、または約60%、約65%w/w、もしくは約70%w/wまでものベンゾナレートを吸着することが可能である。他の吸着剤は、例えば、リン酸三カルシウム(「Tri-t

50

a b」またはリン酸三カルシウムDCとして入手可能)およびベントナイト(Bentonite Albagel Premium NFとして入手可能)の中から選択され得る。これらの吸着剤は、一般的に、約30%w/w~約40%w/wの範囲内の最大負荷能力を有している。しかしながら、リン酸三カルシウムが利用可能であるまたはより小さな粒径に粉碎される場合に、その吸着性(負荷)能力は、約20%w/w~約25%w/wの比較的低い能力から約35%w/w~約40%w/wの中間の負荷能力に上昇することが観察された。したがって、低いまたはさらには中間の負荷能力を有する吸着剤をより小さな粒径に粉碎することは、ベンゾナテートに対する吸着性を高めることになると考えられる。

【0039】

例えば、吸着性材料は、約1 μ m~約500 μ mの平均粒径を有する。しかしながら、この範囲の最下限において、粒子はより大きな滑沢剤特性を示し得、この範囲の最上限において、より大きな粒子はより低い表面積、したがってより低い負荷能力を実際のところは有し得る。したがって、粒子は、より典型的には、約5 μ m~約200 μ m、または約10 μ m~約50 μ mであり得る平均粒径から選択される。しかしながら、約325ミクロンまでまたは約420ミクロンまでの範囲内の粒子が使用され得る。

【0040】

式Ca₂SiO₄により特徴付けられるケイ酸カルシウムは、その比較的高い負荷能力および加工におけるその使用容易性のため、本明細書に記載される組成物に特によく適している。シリカおよび二酸化ケイ素の両方は、滑沢剤と同様の流動性を有する傾向があり、これは、錠剤への圧縮の際には不利益であり得、ケイ酸カルシウムの特徴ではない特性である。しかしながら、これらの成分のうちの1つ以上がブレンドされ得、そのブレンドが吸着性材料として使用され得る。1つの実施形態において、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムまたは別のアルカリ土類が、単独で、または本明細書に記載される吸着剤のうちの別のものと組み合わせて使用され得る。別の実施形態において、メタケイ酸アルミン酸塩は、本明細書において提供される組成物から排除される。

【0041】

他の吸着剤の例としては、例えば、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムおよび第二リン酸カルシウムが挙げられる。さらに他の吸着剤としては、例えば、微結晶性セルロース、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、ベントナイト、粘土、セルロース、二酸化ケイ素、コロイド二酸化ケイ素、沈降アモルファスシリカ、カオリン、ポリエチレングリコール、タルク、三ケイ酸マグネシウム、リン酸一または二カルシウム、リン酸三カルシウム、コポリドン、モンモリロナイト、サポナイト、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、Gelucire 44/14、Gelucire 50/13、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、シクロデキストリン、ゼラチン、珪藻岩(キースラガー)、アルギネート、金属酸化物が挙げられる。

【0042】

一般的に、ベンゾナテートは、本明細書に記載される1種以上の吸着性材料と混合(造粒)されてベンゾナテート吸着物質を形成する。混合について、ベンゾナテートと吸着剤との比は、一般的に、約5:1~約1:10、または約4:1~約1:1、または約3:1~約2:1、または約2:1~約1:1の比である。ベンゾナテート吸着物質は、改変放出性のマトリックス形成性の疎水性もしくは親水性の物質を用いたマトリックスの形成とは別個に調製され得るか、または吸着物質は、ほぼ同時に形成され得る。例えば、液体ベンゾナテートは、水および吸着物質材料と混合され得る。代替的に、ベンゾナテートおよび吸着性材料は、マトリックス形成性成分のうちの少なくとも1つと一緒に混合され得る。蠟の場合、成分は、ベンゾナテート吸着物質マトリックスを形成するのに十分な時間にわたり溶融される。溶融温度は、一般的に、約50~約80、または約55~約75の範囲内にあるが、蠟または蠟質物質の溶融温度を考慮して、より低いこともより高いこともあり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

マトリックス中の吸着物質の製造およびさらには分布を容易にするために、ベンゾナテート吸着物質粉末顆粒は、典型的に、約 2 0 0 0 μ m 未満の顆粒を通過させる約 1 0 メッシュの篩、または約 7 1 0 μ m 未満の顆粒を通過させる約 2 5 メッシュの篩、約 5 9 0 μ m 未満の平均寸法を有する顆粒を通過させる約 3 0 メッシュの篩、または約 4 2 0 μ m 未満の平均寸法を有する顆粒もしくは粒子を通過させる約 4 0 メッシュの篩に通される。

【 0 0 4 4 】

ベンゾナテート吸着物質がマトリックスと別個に形成される場合、ベンゾナテート吸着物質は、あらゆる錠剤化賦形剤または他の成分（例えば、ベンゾナテートの他に薬学的有効成分）を添加する前にマトリックス形成性物質と混合され得る。代替的に、ベンゾナテート吸着物質およびマトリックス形成性物質と 1 種以上の賦形剤および/またはさらなる薬学的活性成分とはほぼ同時に組み合わせられ、そのような場合は、マトリックスが、賦形剤および任意選択のさらなる薬学的活性成分をさらに含む。さらに他の製造技術は、本明細書において提供される情報を考慮して当業者により設計され得る。

【 0 0 4 5 】

加工を容易にするために、ベンゾナテート吸着物質 - マトリックス顆粒は、約 2 0 0 0 μ m 未満の顆粒もしくは粒子を通過させる約 1 0 メッシュの篩、約 7 1 0 μ m 未満の顆粒もしくは粒子を通過させる約 2 5 メッシュの篩、約 5 9 0 μ m 未満の平均寸法を有する顆粒もしくは粒子を通過させる約 3 0 メッシュの篩、または約 4 2 0 μ m の顆粒もしくは粒子を通過させる約 4 0 メッシュの篩に通され得る。

【 0 0 4 6 】

一実施形態において、ベンゾナテート吸着物質は、約 1 0 % w / w ~ 約 8 0 % w / w のベンゾナテート、約 2 0 % w / w ~ 約 7 0 % w / w、約 5 0 % w / w ~ 約 7 0 % w / w、約 5 0 %、または約 2 5 % ~ 約 3 0 % w / w のベンゾナテート吸着物質（例えば、ケイ酸カルシウム）を含む。1 つの例において、ベンゾナテート吸着物質を含むマトリックスは、ベヘン酸グリセリルを含み、ベンゾナテート吸着物質と疎水性蠟もしくは蠟質物質、疎水性ポリマーまたはそれらの組み合わせとの比は、約 6 : 1 ~ 約 2 : 1 または約 5 : 1 ~ 約 4 : 1 である。疎水性蠟がベヘン酸グリセリルである場合は、ベンゾナテート吸着物質とベヘン酸グリセリルとの比は、組成物中の重量に基づき約 6 : 1 ~ 約 2 : 1、約 5 : 1 ~ 約 4 : 1、または約 3 . 7 : 1 ~ 約 3 . 4 : 1 である。別の例において、ベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質を含むマトリックスは、セチルアルコールとステアリルアルコールとの組み合わせを含む。セチルアルコールとステアリルアルコールとの比は、約 2 : 1 ~ 約 1 : 2、または約 1 . 5 : 1 ~ 約 1 : 1 であり得る。ベンゾナテートのみに基づいて評価される場合、ベンゾナテートと、セチルアルコールおよびステアリルアルコールを合わせた重量との重量比は、約 5 : 1 ~ 約 3 : 1 である。一実施形態において、マトリックスは、約 3 0 % w / w のベンゾナテートと、約 3 . 5 ~ 約 3 . 7 5 % のセチルアルコールと、約 4 . 2 5 % ~ 約 4 . 6 % のステアリルアルコールとを含む。別の実施形態において、ベンゾナテート - ケイ酸塩吸着物質を含むマトリックスは、1 - ヘキサデカノールまたはパルミチルアルコールとしても知られる式 $\text{C H}_3(\text{C H}_2)_{15}\text{O H}$ を有する脂肪族アルコールであるセチルアルコールを含む。薬剤グレードのセチルアルコールは、例えば L o b a C h e m i e または S i g m a A l d r i c h から購入され得る。さらに別の実施形態において、組成物は、親水性ポリマーを含み、ベンゾナテート吸着物質と H P M C、H P C またはそれらのブレンドとの比は、約 2 重量部のベンゾナテート吸着物質対約 0 . 5 ~ 約 1 重量部の親水性ポリマー、または約 0 . 7 ~ 約 0 . 7 5 重量部の H P M C（または H P C またはそれらのブレンド）である。なおさらなる実施形態において、ベンゾナテート吸着物質を含む組成物は、親水性ポリマー H P M C（または H P C またはそれらのブレンド）を含み、ベンゾナテート吸着物質と H P M C（または H P C またはそれらのブレンド）との比は、約 1 重量部のベンゾナテート吸着物質対約 0 . 5 ~ 約 1 重量部の H P M C（または H P C またはそれらのブレンド）、または約 0 . 7 ~ 約 0 . 7 5 重量部の H P M C（または H P C またはそれらのブレンド）である。さらに別の実施形態におい

10

20

30

40

50

て、組成物は、疎水性蠟 / 蠟様物質と親水性ポリマーとのブレンドを含む。

【 0 0 4 7 】

本明細書に記載される場合、組成物は、圧縮錠剤またはカプセル組成物である。そのような組成物は、1 種以上の本明細書に記載されるような賦形剤を含有し得る。さらに、組成物は、ベンゾナテートの他に 1 種以上の薬学的活性成分をさらに含み得る。そのような成分は、本明細書の他の所でより詳細に記載される。

【 0 0 4 8 】

一実施形態において、本明細書において規定されるベンゾナレート錠剤または粉末組成物は、次のような薬物動態プロファイルを有することによって特徴付けられる：24 時間の期間中に 12 時間間隔で（2 回）投与される約 300 mg のベンゾナテートの単回用量（総 1 日用量 約 600 mg のベンゾナレート）に相当する用量に基づき、約 30 ng / mL ~ 約 35 ng / mL、または約 33 ~ 33 ng / mL の C_{max} （算術平均）；約 28 ng / mL ~ 約 32 ng / mL、または約 30 ng / mL の C_{max} （幾何平均）；約 180 ~ 約 185 ng - 時間 / mL、または約 182 ng - 時間 / mL の AUC_{inf} （算術平均）；約 145 ng - 時間 / mL ~ 約 155 ng - 時間 / mL、または約 150 ng - 時間 / mL の AUC_{inf} （幾何平均）；および約 10 ~ 約 15 時間、または約 12 時間の T_{max} 。

【 0 0 4 9 】

別の実施形態において、本明細書において規定されるベンゾナレート錠剤または粉末組成物は、次のようなインビトロプロファイルを有することによって特徴付けられる：0 . 5 時間の時点での % 放出が、約 15 ~ 約 17 % 放出、または約 16 % 放出であり、1 時間の時点でのパーセント放出が、約 25 ~ 約 28 % 放出、または約 27 % 放出であり、2 時間の時点でのパーセント放出が、約 42 ~ 約 46 % 放出、または約 44 % 放出であり、3 時間の時点でのパーセント放出が、約 56 ~ 約 65 % 放出、または約 61 % 放出であり、4 時間の時点でのパーセント放出が、約 75 ~ 約 87 % 放出、または約 82 % 放出であり、6 時間の時点でのパーセント放出が、約 92 ~ 約 99 %、または約 97 % であり、8 時間の時点でのパーセントベンゾナレート放出が、約 97 ~ 約 99 %、または約 99 % であり、かつ 12 時間の時点でのベンゾナレート放出が、約 98 ~ 約 100 % 放出、または約 100 % 放出である。

【 0 0 5 0 】

さらに別の実施形態において、ベンゾナレートを含む 12 時間鎮咳性改変放出性固体組成物は、成人における 300 mg のベンゾナレートに相当する単回用量の 1 日経口投与（2 x / 日）（600 mg / 日に相当する総量）後に、ベンゾナレートの幾何平均最大血漿濃度が、約 110 ~ 約 170 ng - 時間 / mL の曲線下面積（ AUC ） $_{inf}$ 、約 15 ~ 約 25 ng / mL の C_{max} および約 12 ~ 20 時間の T_{max} を有する、ベンゾナレートについての薬物動態プロファイルを提供する。別の実施形態において、改変放出性ベンゾナレート組成物は、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に 1 時間以内のベンゾナレートの放出が約 50 % 以下であり、6 時間以内の放出が約 50 % ~ 約 80 % 以下であり、かつ 12 時間の時点での放出が約 80 % 以上であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナレート放出が実質的にない、インビトロ放出を提供する。別の例において、本明細書に記載されるベンゾナレート組成物は、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に 1 時間以内のベンゾナレートの放出が約 40 % 以下であり、6 時間以内の放出が約 50 % ~ 約 70 % 以下であり、かつ 12 時間の時点での放出が約 85 % 以上であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナレート放出が実質的にない、インビトロ放出を提供する。なおさらなる実施形態において、ベンゾナレート組成物は、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に 1 時間以内のベンゾナレートの放出が約 25 % 以下であり、6 時間以内の放出が約 80 % 以下であり、かつ 12 時間の時点での放出が約 85 % 以上であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナレート放出が実質的にない、インビトロ放出を提供する。なおさらなる実施形態において、この組成物は、インビトロ溶出アッセイで測定される場合に約 1 時間以内のベンゾナレートの放出が約 15 % ~ 20 % 以

10

20

30

40

50

下であり、6時間以内の放出が約45～80%以下であり、かつ放出が約85%～約99%以上であり、かつ口腔または食道内での組成物からのベンゾナレート放出が実質的にない、インビトロ放出を提供する。

【0051】

一実施形態において、このインビトロ溶出プロファイルは、ベンゾナレート吸着物質を含む逆腸溶性被覆錠剤のものである。これは、装置(II)パドル 約50rpmを用い、37℃の温度にて、約500mLの0.1N HClの溶出媒体中で約1時間、次いでこれをリン酸塩緩衝液で約6.8のpHに調整し、評価され得る。

【0052】

ベンゾナレート - 弱酸性カチオン交換樹脂複合体

10

本明細書に記載される吸着性材料よりも低いベンゾナレート負荷能力を余儀なくされるが、本明細書に記載される組成物は、ベンゾナレートに12時間改変放出プロファイルを付与するのに有効な量の1種以上の薬学的に許容可能な改変放出性のpH非依存性の高融融温度の水不溶性の蠟または蠟質物質を含むマトリックス中にベンゾナレート - 弱酸性イオン交換樹脂を含んでなる12時間鎮咳性改変放出性固体錠剤またはカプセル剤を包含する。

【0053】

本明細書に記載される組成物における使用に好適なイオン交換樹脂は、水不溶性であり、イオンであるかまたは適切なpH条件下においてイオン化されることが可能である官能基を含有する好ましくは薬理的に不活性な有機および/または無機マトリックスを含む。有機マトリックスは、合成であってもよいし(例えば、アクリル酸、メタクリル酸、スルホン化スチレン、スルホン化ジビニルベンゼンのポリマーまたはコポリマー)、部分的に合成であってもよい(例えば、変性セルロースおよびデキストラン)。無機マトリックスは、好ましくは、イオン基の添加により改変されたシリカゲルを含む。共有結合されるイオン基は、強酸性(例えば、スルホン酸、リン酸)、弱酸性(例えば、カルボン酸)、強塩基性(例えば、第一級アミン)、弱塩基性(例えば、第四級アンモニウム)であるか、または酸性基と塩基性基との組み合わせであり得る。典型的には、イオン交換粒子の寸法は、約1ミクロン～約900ミクロンであり、別の実施形態においては、約5ミクロン～750ミクロンであり、さらに別の実施形態においては、液体剤形については粒径は約40ミクロン～約250ミクロンの範囲内にあるが、固体剤形(例えば、錠剤およびカプセル剤)については約1,000ミクロンまでの粒子が使用され得る。約25ミクロン～約400ミクロンの範囲の寸法を有する樹脂が、一般的に購入される。しかしながら、他の寸法が選択されてもよいし、より大きな寸法の粒子が、より小さな粒径をもたらすように粉碎されてもよい。

20

30

【0054】

カチオン性交換樹脂は、強度、すなわち、カチオンを交換するそれらの能力が様々である。弱酸性イオン交換樹脂が、ベンゾナレート - イオン交換樹脂複合体を調製するのによく適している。酸解離定数pKa(酸性度定数または酸イオン化定数としても知られる)は、溶液中の酸の強度の定量的尺度である。pKaの値が大きくなるほど、解離の程度は小さくなる。強酸(例えばSO₃H)のpKaはおよそ0である。弱酸(例えばCOOH)は、約4～約7の範囲内のpKaを有する。Amberlite(登録商標)IRP64は、4より大きいpKa値を有していると考えられ、(カルボン酸(COOH)基のH原子を交換する)弱酸性樹脂である。Amberlite(登録商標)IRP64(100～400メッシュ(35ミクロン～150ミクロンに相当、ASTM規格寸法)の範囲の粒径を有するメタクリル酸とジビニルベンゼンとのコポリマーのポリアクリレックス(polyacrillex)樹脂、Rohm and Haas、能力 約10meq/g乾燥重量)。別の弱カチオン性交換樹脂(例えば、4%の架橋メタクリレートを含む弱酸性(カリウムイオン)カチオン交換樹脂(100～500メッシュ、約150ミクロン～約27ミクロンに相当、ASTM規格)であるAmberlite(登録商標)IRP88[Rohm and Haas、メタクリル酸とジビニルベンゼンとの架橋コポリマー

40

50

）］が選択され得る。規則的に造形された粒子または不規則に造形された粒子のいずれかが、本明細書に記載されるカチオン交換樹脂として使用され得る。規則的に造形された粒子は、球形、楕円形、円柱形などの幾何学的形状とほぼ一致する粒子である。不規則に造形された粒子は、いずれも、規則的に造形されているとは見なされない粒子（例えば、不定形状を有する粒子および表面の溝または歪みにより増大した表面積を有する粒子）である。

【 0 0 5 5 】

ベンゾナテートは、本明細書に記載される方法および他の薬物をイオン交換樹脂に負荷または複合体化するための当該技術分野で知られている方法を用いて弱カチオン交換樹脂に複合体化され得る。例えば、参照により本明細書に援用される米国特許第 8 , 0 6 2 , 6 6 7 号明細書および米国特許第 8 , 3 3 7 , 8 9 0 号明細書を参照されたい。簡潔に述べると、反応および造粒を容易にするために、ベンゾナテートが、イオン交換樹脂と組み合わせられる前に水と混合され得るか、またはイオン交換樹脂が、別個にもしくはベンゾナテートと組み合わせられるのと同時に水と混合され得る。ベンゾナテートと弱カチオン交換樹脂とは、ベンゾナテート - 弱酸性カチオン交換樹脂複合体を形成させるために十分な時間にわたり混合される。典型的に、ベンゾナテート - 弱酸性カチオン交換樹脂複合体は、約 1 0 % 未満、約 5 % 未満、または約 3 % 未満の含水量まで乾燥される。乾燥された複合体は、複合体粒径が約 4 2 0 ミクロン未満となるように、約 4 0 メッシュ以下の寸法の篩に通され得る。好適には、ベンゾナテート - 弱酸性カチオン交換樹脂複合体は、次いで、ほぼ均一な固体分散体を調製するのに十分な時間にわたり、マトリックス形成性の蠟または蠟質物質と混合される。ベンゾナテートの他に、混合段階で含まれる、したがって、形成されるマトリックス中に含まれる、1 種以上の賦形剤または薬学的有効成分が、任意選択で存在し得る。マトリックス形成工程および最終経口投薬単位の調製は、ベンゾナテート吸着物質について記載したのと同じ条件を用いて行われ得る。

【 0 0 5 6 】

別の実施形態において、本明細書において規定されるベンゾナテート錠剤または粉末組成物は、次のようなインビトロプロファイルを有することにより特徴付けられる：0 . 5 時間の時点での % 放出が、約 1 5 ~ 約 1 7 % 放出、または約 1 6 % 放出であり、1 時間の時点でのパーセント放出が、約 2 5 ~ 約 2 8 % 放出、または約 2 7 % 放出であり、2 時間の時点でのパーセント放出が、約 4 2 ~ 約 4 6 % 放出、または約 4 4 % 放出であり、3 時間の時点でのパーセント放出が、約 5 6 ~ 約 6 5 % 放出、または約 6 1 % 放出であり、4 時間の時点でのパーセント放出が、約 7 5 ~ 約 8 7 % 放出、または約 8 2 % 放出であり、6 時間の時点でのパーセント放出が、約 9 2 ~ 約 9 9 %、または約 9 7 % であり、8 時間の時点でのパーセントベンゾナテート放出が、約 9 7 ~ 約 9 9 %、または約 9 9 % であり、かつ 1 2 時間の時点でのベンゾナテート放出が、約 9 8 ~ 約 1 0 0 % 放出、または約 1 0 0 % 放出である。一実施形態において、このインビトロ溶出プロファイルは、本明細書において規定されるマトリックス中のベンゾナテート - カチオン交換樹脂複合体である。

【 0 0 5 7 】

完成組成物投薬形態

本明細書に記載されるベンゾナテート組成物は、被覆され得るもしくは任意選択で被覆され得る圧縮錠剤、またはカプセル組成物であり得る。圧縮錠剤は、カプセル殻中に装填されるミニ錠剤であってもよいし、患者への直接投与のための寸法のものであるように設計されてもよい。好適には、本明細書に記載される固体組成物は、単一の均一固体分散体として調製され、全体ごと嚥下される。

【 0 0 5 8 】

ベンゾナテートが単一の有効成分である場合の本明細書に記載される組成物に加えて、ベンゾナテート組成物は、1 種以上の薬学的活性成分をさらに含み得る。これらのさらなる活性薬物の各々は、独立して、即時放出形態であるか、改変放出形態であるか、またはその両方であり得る。

【 0 0 5 9 】

本明細書において先に記載したように、改変放出性ベンゾナテートは、即時放出性ベンゾナテートのプロファイルを上回る期間にわたり治療的に有効なベンゾナテート血漿レベルを提供する（即時放出は、約 6 ～ 8 時間にわたりベンゾナテートを提供する）。したがって、改変放出性組成物は、最高約 24 時間までの少なくとも約 10 時間～約 12 時間にわたり有効量のベンゾナテートを提供する。ベンゾナテートと組み合わせられ得る他の薬学的活性薬物と関連して本明細書で使用される場合、用語「改変放出性」とは、少なくとも約 8 時間、および好ましくは約 24 時間までの期間にわたり活性成分（ベンゾナテート以外）のうちの少なくとも 1 つのものの有効量を提供する組成物をいう。24 時間放出製品については、一態様において、投与から約 12 時間の時点で活性成分の 50 % 未満が放出される。別の態様において、投与から約 12 時間の時点で活性成分の 60 % 未満が放出される。さらに別の態様において、約 12 時間の時点で活性成分の 70 % 未満が放出される。さらに他の実施形態において、約 12 時間の時点で活性成分の約 80 % 以上未満が放出される。用語「改変放出性」は、例えば、長期放出性処方物、持続放出性処方物、または遅延放出性処方物である組成物を包含し得る。放出プロファイルは、当業者に知られているインピトロ溶出アッセイ [例えば、USP バスケット法もしくはパドル法、またはチャネルフロー法] を用いて評価され得る。放出プロファイルは、（例えば、バイオアベイラビリティ測定のために）インピボで評価され得るものであり、血漿濃度を用いて最大濃度（ C_{max} ）および曲線下面積（AUC）が評価される。そのようなアッセイは、当業者にはよく知られている。

【0060】

「即時放出性」とは、治療活性薬剤を含有する処方物が、その特定の治療活性薬剤の即時放出性について、USP XXII, 1990（米国薬局方）に規定されている崩壊および/または溶出要件を満たすことを意味する。一般的に、用語「即時放出」は、薬学的処方物からの有効薬学的成分の放出速度が、制御放出性マトリックスまたは他のそのような手段により遅延されず、薬学的処方物の成分が、摂取時に体組織への前記有効薬学的成分の最大曝露が最低期間で起こるように設計されている場合の、薬学的処方物からの有効成分の放出である。ベンゾナテート以外の薬物についての一実施形態において、即時放出性は、患者への投与後約 1 時間未満で薬物の少なくとも約 85 % が放出されること、および患者への投与後約 2 時間で即時放出性薬物の約 90 % が放出されることをもたらす。例えば、薬物は、約 10 分～約 45 分、または約 30 分で放出され得る。別の例において、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、またはそれ以上が、患者への投与後約 2 時間以内に放出され得る。

【0061】

任意選択で、ベンゾナテート組成物は、「即時放出性ベンゾナテート成分」を含有し得る。一実施形態において、本明細書において提供されるベンゾナテート組成物は、改変放出性ベンゾナテート成分に加えて即時放出性ベンゾナテート成分を含有する。一実施形態において、即時放出性ベンゾナテートは、ベンゾナテートを口腔または食道内では放出しないが、胃および腸内で即時に放出する、ベンゾナテート吸着物質またはベンゾナテート-イオン交換樹脂複合体である。そのような即時放出性のベンゾナテート吸着物質またはベンゾナテート-イオン交換樹脂複合体は、親水性または疎水性マトリックス形成性材料がなく、かつさらに、いかなる改変放出性コーティング層もおよび/またはいかなる逆腸溶性コーティング層もないものであり得る。好適には、そのような組成物は、約 5 : 1～約 2 : 5 の改変放出性ベンゾナテート成分対即時放出性ベンゾナテート成分を含有する。別の実施形態において、ベンゾナテート組成物は、即時放出形態の異なる薬学的活性成分を含有し得る。

【0062】

本明細書において提供されるベンゾナテート組成物中に即時放出性成分を組み合わせるために、即時放出性成分は、二層錠剤において別個の層として適用され得るであろう（例えば、ベンゾナテート吸着物質-マトリックスを含む均一分散体がコアを形成し、最上層が即時放出性である）。代替的に、ベンゾナテート吸着物質-マトリックス顆粒は、即時

放出性成分と混合され、カプセル中に充填される。この即時放出を達成するさらに他の方法は、本明細書において提供される手引きを与えられた当業者には明らかであろう。任意選択で、1種以上のさらなる有効成分がマトリックス中に混合され、ベンゾナレート成分およびマトリックス形成性蠟を用いて形成される均一分散体の一部を構成する。代替的に、1種以上のさらなる有効成分は、既に形成されたベンゾナレート吸着物質 - マトリックスまたはベンゾナレート - イオン交換樹脂複合体 - マトリックスとブレンドされ、錠剤に成形される。これらのさらなる活性成分を錠剤またはカプセル剤中に組み合わせるさらに他の方法は、当業者により選択され得る。

【0063】

ベンゾナレートとの組み合わせのための薬学的活性薬物の特に好適なクラスとしては、
 解熱薬、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、去痰薬および鬱血除去薬が挙げられる。好適な解熱鎮
 痛薬の例としては、例えば、サリチル酸ナトリウムおよびサリチル酸、非ステロイド性抗
 炎症薬 (NSAID) (イブプロフェン、ナプロキセン、アスピリン、サリチル酸マグネ
 シウム、ジクロフェナク、エトドラック、インドメタシン、ナブメトン、スリンダク、ト
 ルメチン、ケトプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フェニルブタゾン、ピロ
 キシカム、メロキシカム、セレコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシ
 ブ、およびそれらの塩を含む) が挙げられる。オピオイド鎮痛薬の例は、アルフェンタニ
 ル、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルフィン、ベジトラ
 ミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、
 デスモルフィン (desmorphine)、デキストロモラミド、デキソジン (dex
 o z i n e)、ジアムプロミド、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサド
 ール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェニルブチレート (di
 o x a p h e n y l b u t y r a t e)、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、
 エチルメチルチアンブテン、エチルモルフィン、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン
 、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、
 レパロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペ
 リジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、硫酸モルヒネ、
 ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノル
 メタドネル (normethadone)、ナロルフィン、ノルモルフィン、ノルピパ
 ノン、アヘン、オキシコドン、オクスミモルホン (oxmymorphone)、パパベ
 レタム、ペントゾシン、フェナドキソン、フェンモルファン (phenmorphane)
 、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメ
 ドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、スフェンタニル、トラマドール
 、チリン (tiline)、それらの塩、上述のものの任意のものの混合物、混合 μ アゴ
 ニスト/アンタゴニスト、 μ アンタゴニスト組み合わせなどの薬物である。好適な抗ヒス
 タミン薬の例としては、鎮静型および非鎮静型の両方の抗ヒスタミン薬、例えば、フェキ
 ソフェナジン HCl - または d l - クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジフェンヒドラミ
 ン、ロラタジン、デスロラタジン、メクリジン、フェニラミン、セチリジン、およびプロ
 メタジンが挙げられる。鎮咳去痰薬の例としては、例えば、グアイフェネシン、ジヒドロ
 コデインリン酸塩、コデインリン酸塩、塩酸ノスカピン、塩酸フェニルプロパノールアミ
 ン、グアヤコールスルホン酸カリウム、クロペラスチンフェンジソ酸塩、臭化水素酸デキ
 ストロメトルファンおよび塩酸クロペラスチンなどが挙げられる。気管支拡張薬の例とし
 ては、例えば、d l - 塩酸メチルエフェドリンおよび d l - メチルエフェドリンサッカリ
 ン塩が挙げられる。鬱血除去薬の例としては、例えば、塩酸プソイドエフェドリン、フェ
 ニレフリン二酒石酸塩、および硫酸プソイドエフェドリンが挙げられる。

【0064】

1つの好適な組み合わせは、グアイフェネシンを含む。

【0065】

本明細書に記載される改変放出性ベンゾナレート組成物は、1種以上の増量剤、結合剤
 、および滑沢剤から選択される1種以上の賦形剤を含有し得る。例えば、増量剤は、微結

10

20

30

40

50

晶性セルロースおよびラクトース水和物から選択される。別の実施形態において、結合剤は、コポリドンである。さらに別の実施形態において、滑沢剤は、二酸化シリコンおよびステアリン酸マグネシウムから選択される。

【0066】

典型的に、本明細書において提供されるベンゾナレート組成物は、総錠剤重量または総カプセル剤重量の約10%w/w～約50%w/w、約20%w/w～約40%w/w、または約30%w/wの範囲内の充填剤または充填剤混合物を含有し得る。好適な充填剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、マルトース、フルクトース、スクロース、キシリトール、マルチトール、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、グアーガム、キサンタンガム(xanthan gum)、トラガカントガム、アルファ化デンプン(pre-gelatinized starch)、圧縮糖(compressible sugar)、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、デキストレーツ、マルトデキストリンが挙げられ得る。一実施形態において、ベンゾナレート錠剤は、ブレンド微結晶性セルロースラクトース水和物を含有する。

10

【0067】

本明細書において提供される組成物のための結合剤は、不在(すなわち、0%)であるか、または任意選択で、総錠剤重量の約1%w/w～約15%w/wの量で存在し得る。好適な結合剤の例としては、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、デンプン、アラビアガム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムが挙げられる。

20

【0068】

所望の視覚的の魅力またはトレードドレスを提供するために、任意選択で、錠剤に着色料が付与され得る。そのような着色料は、(あらゆる非機能性コーティングを除く)錠剤の総重量に基づき約0.001%w/w～約1%w/w、または約0.01%w/w～約0.08%w/wまたは約0.05%w/wの範囲内で添加され得る。そのような着色料は、様々な商業的供給源(例えば、Colorcon、Novelon、およびSpectraを含む)から入手可能である。

【0069】

本明細書において提供されるベンゾナレート組成物の製造を容易にするために、滑沢剤および流動促進剤などの賦形剤が利用され得る。滑沢剤は、錠剤の総重量の約0.1%w/w～約5%w/w、約0.2%w/w～約4.5%w/w、または約1.5%w/w～約3%w/wの量で利用され得る。滑沢剤の例としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム(magnesium stearate)、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、三ケイ酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、およびそれらのブレンドが挙げられ得る。好適な流動促進剤の例としては、例えば、二酸化ケイ素および第三リン酸カルシウムが挙げられる。一実施形態において、流動促進剤は、約0.001%w/w～約0.1%w/wまたは約0.05%w/wの量で使用される二酸化ケイ素である。

30

【0070】

任意選択で、他の賦形剤が、従来の薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤および十分に確立された技術から選択され得る。これらに限定されるものではないが、特定の薬学的組成物を調製するために、そのような従来のキャリアまたは賦形剤には、希釈剤、結合剤および接着剤(すなわち、セルロース誘導体およびアクリル誘導体)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウム、または植物油、ポリエチレングリコール、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、モノステアリン酸ポリオキシエチレン)、増粘剤、可溶化剤、湿潤剤、崩壊剤、着色料、矯味矯臭剤、安定剤、甘味料、および種々雑多の材料(例えば、緩衝剤および吸着剤)が含まれる。安定剤としては、当業者に容易に明らかになるであろう数ある成分の中でも特に、保存剤および酸化防止剤が挙げられ得る。

40

【0071】

50

本明細書に記載される固体ベンゾナレート組成物は、そのコア中に以下の成分の組み合わせのうちの1つを含有し得る。*を伴って記載される成分は、任意選択の賦形剤である。*成分は任意選択である。以下の表に値を示す。

【 0 0 7 2 】

【表 1】

| 成分 | 広い範囲 w/w | より狭い範囲 w/w | |
|--|--|---|----|
| 吸着物質中のケイ酸塩に対するベンゾナレートの範囲 | 総吸着物質重量に基づき 50 ～ 70 wt% のベンゾナレート | 総吸着物質重量に基づき 55 ～ 65% wt% のベンゾナレート | 10 |
| ベンゾナレート吸着物質 | 20 ～ 40 wt% (任意選択の反腸溶性コーティングの前の錠剤全体中の吸着物質の総重量に基づく) | 25 ～ 35% (任意選択の反腸溶性コーティングの前の錠剤全体中の吸着物質の総重量に基づく) | 20 |
| 改変放出性マトリックス形成性物質: (a)疎水性蠟/蠟質物質、(b)親水性ポリマー、または組み合わせ | 5 ～ 40 % (任意選択の反腸溶性コーティングの前の錠剤中の総重量に基づく) | 5 ～ 20 % | |
| *充填剤/増量剤 | 10 % ～ 50% | 15% ～ 40% | |
| 微結晶性セルロース | 5 ～ 20% (12% ～ 16%) | | 30 |
| ラクトース一水和物 | 5 ～ 35% | | |
| *結合剤 | 1% ～ 15% | 3 % ～ 10% | |
| *滑沢剤 | 0.1% ～ 2 % | 0.6% ～ 1% | |
| 二酸化ケイ素 | 0.5% ～ 2 % | 0.7% ～ 1.5% | |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.1% ～ 1 % | 0.3% ～ 0.8 % | 40 |
| *着色料 | 0.01% ～ 0.5% | 0.02% ～ 0.08% | |

【 0 0 7 3 】

別の例示的な例において、本明細書において提供されるベンゾナレート組成物は、以下の成分を有する。

【 0 0 7 4 】

【表 2】

| 成分 | 広い範囲 w/w | より狭い範囲 |
|--|--------------|---------------|
| B. 改変放出性蠟または親水性ポリマ ーを含むマトリックス中のベンゾナテ ート-弱酸性イオン交換樹脂複合体 | 25% ~ 100% | 30% ~ 60% |
| C. 被覆されたベンゾナテート-イオン交 換樹脂複合体-(任意選択の)マトリ ックス(マトリックスを覆う溶媒ベース のエチルセルロースコーティング) | 25% ~ 1020% | 30% ~ 60% |
| *充填材/増量剤 | 10% ~ 50% | 15% ~ 40% |
| 微結晶性セルロース | 5% ~ 15% | |
| ラクトース一水和物 | 5% ~ 35% | |
| *結合剤 | 1% ~ 15% | 3% ~ 10% |
| *滑沢剤 | 0.1% ~ 2% | 0.6% ~ 1% |
| 二酸化ケイ素 | 0.5% ~ 1.6% | 0.7% ~ 1% |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.1% ~ 1% | 0.3% ~ 0.8% |
| *着色料 | 0.01% ~ 0.5% | 0.02% ~ 0.08% |

【0075】

一実施形態において、錠剤は、約5キロボンド(kp)~約25kp、約8~約20kp、または10~約16kpの硬度を有する。1キロボンドは、1キログラムの力(kgf)である。ニュートン(N)は、力のSI単位であり、錠剤硬度試験のためのSI規格である。1キロボンド(kp)は、9.80665ニュートン(N)に相当する。最も近い5に丸めてニュートンで示すならば、錠剤は、約45N~約245N、約75N~約200N、または約95N~約160Nの硬度を有する。任意選択で、硬度は、用量に比例し得、より低い用量はより低い硬度レベルを有する。例えば、20mg錠剤は、約10~約12kp(約98N~約118N)の範囲内の硬度を有し得、30mg錠剤は、約12~約14kp(約118N~約137N)の範囲内の硬度を有し得、そして40mg錠剤は、約14kp~約16kp(約137N~約156N)の範囲内の硬度を有し得る。一実施形態において、硬度は、圧縮後、本明細書において規定されるあらゆる着色用または他の非機能性の錠剤コーティングの適用の前に測定される。一実施形態において、錠剤は、USP破砕性要件を満たす。一実施形態において、完全な錠剤および錠剤の部分の両方の破砕性が、約1未満である。例えば、USP35, General Information/(1216) Tablet Friability, p. 867-868, US Pharmacopiea (Dec. 1, 2012)を参照されたい。

【 0 0 7 6 】

機能性コーティング（例えば、逆腸溶性コーティング）が、本明細書に記載される錠剤に適用され得る。錠剤は、カプセル中に単独で装填されてもよいし、カプセル殻中に装填されるミニ錠剤として製造されてもよい。代替的には、カプセル殻が逆腸溶性コーティングを備えているカプセル中に、粉末が装填され得る。胃の酸性 pH における溶解を回避するように設計されている腸溶性コーティングとは対照的に、逆腸溶性コーティングは、低酸性環境（例えば、約 pH 4 未満、または約 pH 3.5 未満、または約 pH 3 未満）の存在下において可溶化または膨潤するように設計されている。逆腸溶性コーティングは、pH 依存性であり、約 pH 4 を超える、または約 pH 4.5 を超える pH において可溶化または膨潤しないように設計されている。1つの好適な逆腸溶性ポリマーは、アクリレートポリマーまたはコポリマーである。特に好適な逆腸溶性コートには、水性分散液として適用され得るポリマーが含まれる。1つの好適な水性分散液は、メタクリル酸メチルとメタクリル酸ジエチルアミノエチルとのコポリマーに基づくものである。そのような逆腸溶性コートの一例は、K o l l i c o a t（登録商標）S m a r t s e a l 3 0 Dであり、これは、およそ 30% の固形分を有する水性ポリマー分散液である。これは、およそ 0.6% のマクロゴールセトステアリルエーテルおよび 0.8% のラウリル硫酸ナトリウムで安定化されたメタクリル酸メチルとメタクリル酸ジエチルアミノエチルとのコポリマーを含有する。さらに他の逆腸溶性ポリマーとしては、例えば、E u d r a g i t（登録商標）E 1 0 0（E v o n i k）、E u d r a g i t（登録商標）E P O（E v o n i k）、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ヒドロキシエチル、およびメタクリル酸メチルとメタクリル酸 2 - ヒドロキシエチルと 4 - ビニルピリジンとをベースとするランダムターポリマーが挙げられる。E U D R A G I T（登録商標）E P O は、ポリ（メタクリル酸ブチル - コ - メタクリル酸（2 - ジメチルアミノエチル） - コ - メタクリル酸メチル）1 : 2 : 1（C A S 番号：2 4 9 3 8 - 1 6 - 7）、すなわち、メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとをベースとするカチオン性コポリマーである。市販の E u d r a g i t（登録商標）E P O R e a d y M i x は、塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸およびタルクからなる。しかしながら、他の処方物においては、他の界面活性剤（他のアニオン界面活性剤を含む）が、ラウリル硫酸ナトリウムの代わりに用いられ得る。アニオン界面活性剤であるラウリル硫酸ナトリウム以外の好適な界面活性剤の例は、当業者に知られている。同様に、ステアリン酸以外の滑沢剤およびタルク以外の流動促進剤が、当該技術分野において知られており、選択され得る。さらに他の逆腸溶性ポリマーが、例えば米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 6 2 8 4 4 号明細書（2 0 0 6）；米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 3 6 1 1 4 号明細書、米国特許第 7, 2 9 4, 3 4 7 号明細書（これらの文献の開示内容は参照により本明細書に援用される）に記載されており、それらに記載されるように作製され得る。これらのコーティングの存在する場合の重量百分率は、付加重量として、完成錠剤またはカプセル剤に付加される約 5% ~ 約 60%、または約 5% ~ 約 20%、または約 8 ~ 約 12% 重量の量で与えられる。

【 0 0 7 7 】

本明細書で使用される場合、「非機能性コーティング」とは、検出可能な改変放出機能には何ら寄与しないコーティングをいう。非機能性コーティングはポリマーであり得、貯蔵の間の錠剤の完全性を維持するための防湿層として、または着色用コーティング層の適用を容易にするために役立ち得る。追加的にまたは代替的に、非機能性コーティングは、着色用コーティング層を提供し得る、または錠剤の「平滑性」もしくは食感を改善し得る。一実施形態において、非機能性コーティングは、錠剤の硬度を高め得る。これらの非機能性コーティングの存在する場合の重量百分率は、付加重量として、完成錠剤に付加される約 1% ~ 約 20%、または約 2% ~ 約 10%、または約 3% ~ 約 5% 重量の量で与えられる。

【 0 0 7 8 】

一実施形態において、本明細書において提供される 12 時間ベンゾナテート組成物は、

30分以内に約20%以下が放出され、約1時間以内に約25%以下が放出され、3時間以内に約45%以下が放出され、6時間以内に約70%以下が放出され、かつ12時間以内に約95%以下が放出されるインビトロ溶出を有することにより特徴付けられる。別の実施形態においては、約30分以内に約15%が放出され、1時間以内に約20%が放出され、約3時間以内に約41%が放出され、約6時間以内に約64%が放出され、かつ約12時間以内に約90%が放出される。異なる時間におけるパーセント放出は、以下の溶出パラメータ、すなわち、装置(II)パドル、50rpm、媒体:0.05Mリン酸ナトリウム、pH6.8(900mL)、温度37、または別の好適なアッセイを用いて評価され得る。例えば、実施例5を参照されたい。

【0079】

10

別の実施形態において、ベンゾナレート改変放出性粉末は、圧縮されて錠剤にされるのではなく、ソフトまたはハードシェルカプセル中に装填され得る。好適なソフトシェルカプセルとしては、一緒になるように合わされた(閉鎖された)場合に典型的に約10~約88mmの範囲である標準的なツーピース型ゼラチンカプセルが挙げられる。ハードシェルカプセルは、同じ寸法範囲内にあり得る。カプセル剤は不使用の増大した危険性を有し得るが、そのようなカプセル剤は、即時放出形態のものであるか、または改変形態であるが蠟質マトリックスの固体分散体中にないものである、さらなる薬学的有効成分の組み合わせを容易にする。当業者に知られていることを考慮すると、当業者は、本明細書において提供される手引きを与えられれば、これらのカプセル剤を容易に調製し得る。

【0080】

20

被覆ベンゾナレート錠剤

任意選択で、本明細書に記載されるベンゾナレート錠剤またはカプセル剤は、口腔内のいかなる有害な量のベンゾナレートの放出も回避しかつ本明細書に記載されるインビトロ溶出パドル試験を用いて測定される場合にUSP規格のインビトロ溶出媒体中で45分でベンゾナレートの約35%未満が放出されかつ約1時間以内にベンゾナレートの約60%未満が放出されることにより特徴付けられる12時間放出プロファイルを提供するのに十分な量の非水性の溶媒ベースのエチルセルロースのpH非依存性の水不溶性の透水性のバリアコーティングで被覆された、ベンゾナレート-弱カチオン交換樹脂複合体を含む。

【0081】

ベンゾナレート-弱カチオン交換樹脂複合体は、上に記載したように調製される。任意選択で、複合体化後に、結果として生じる複合体の全部または一部が、溶媒ベースのエチルセルロースコーティングでの被覆の前に、膨潤を低減するのに好適な含浸剤と共に造粒され得る。この含浸(溶媒和)剤は、例えば米国特許第4,221,778号明細書および公開された米国特許出願公開第US2003/009971A1号明細書(これらの文献の開示内容は参照により本明細書に援用される)に記載されている材料により例示される親水性(水溶性)薬剤である。好適な含浸剤の具体例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン(例えば、KOLLIDON(商標)K30)マンニトール、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、およびソルビトールが挙げられる。典型的に、そのような含浸剤は、ベンゾナレート-弱カチオン交換樹脂に対して約5wt%~約30wt%の含浸剤の重量比で使用される。任意選択で、結果として生じる顆粒は、約420ミクロン以下の粒子を提供するために40メッシュ篩に通される。次いで、これらの顆粒は、溶媒ベースのエチルセルロースコーティングで被覆される。一実施形態において、約5%w/w~約20%w/wの好適な可塑剤が、エチルセルロースコーティングに添加される。

【0082】

一実施形態において、非水性の溶媒ベースのエチルセルロース[例えば、DowによりETHOCEL(商標)製品の系列として市販されているもの]が使用される。Dowのウェブサイトには、これらの製品のうちの3つ、すなわち、Std 7(粘度6~8mPa-s(CP)); Std 10(9~11mPa-s(CP)); Std 20(18~2

30

40

50

2 mPa・s)、各々、48.0～49.5%のエトキシル含量を有する)が、錠剤被覆に有用なものとして記載されている。さらに、水溶性活性物質(water-soluble active)および/または水溶性賦形剤(例えば、METHOCEL(商標)セルロースエーテルおよび/またはCARBOWAX(商標)ポリエチレングリコール)と組み合わせたこれらのポリマーのうちの1つを任意選択で組み合わせることが、さらに記載されている。任意選択で、そのようなコーティングは、本明細書において規定される好ましい放出プロファイル特性を達成するために、例えば、柔軟性を改善するのに十分な量の可塑剤の添加によりおよび/または所望の放出速度を達成するのに十分な温度までの硬化により、改変され得る。

【0083】

本明細書に記載されるコーティングは、ポリマー製造業者により記載される技術および/または当業者に知られている技術を用いて適用され得る。好適な方法および装置は、特許文献および非特許文献に記載されており、例えば流動床プロセッサー中で噴霧することを含む。コーティング溶液は、Wurster法を用いて流動床プロセッサー(例えば、VECTOR(商標)FLM-1流動床プロセッサー)中で噴霧される。被覆された複合体は、次いで乾燥され得る。乾燥され、任意選択で硬化された、被覆されたベンゾナレート-弱酸性カチオン交換樹脂複合体-任意選択のマトリックスは、粒径が確実に望ましい範囲内にある(例えば、標準的な40メッシュ篩を通過することが可能である)ようにするために好適な篩に通され得る。一実施形態において、乾燥され、任意選択で硬化された、被覆されたイオン交換樹脂複合体マトリックス顆粒は、約100ミクロン～約450ミクロン、または約150～約300ミクロンの範囲内の平均粒径を有している。

【0084】

このエチルセルロースで被覆されたベンゾナレート-イオン交換樹脂複合体は、本明細書に記載されるように、圧縮されて錠剤にされてもよいし、カプセル中に充填されてもよい。任意選択で、これらの組成物は、上に記載した賦形剤および方法を用いて調製され得る。

【0085】

咳および感冒症状を処置する方法

一態様において、本明細書に記載される組成物は、本明細書に記載されるベンゾナレート改変放出性固体経口錠剤またはカプセル組成物の単回経口用量の投与後少なくとも約12時間にわたり、咳を抑制するのに有用である。組成物は、咳症状を有する患者に利便性を提供する。なぜなら、現在のところ利用可能な即時放出性組成物は、8時間製品であるからである。さらに、組成物は錠剤または粉末形態の改変放出性ベンゾナレートを提供するため、これらの組成物は、ベンゾナレートのソフトゲル形態と関連する偶発的な咀嚼または破碎の結果としてもたらされる主要な口腔咽頭知覚麻痺副作用の危険を低減する。

【0086】

一実施形態において、患者は、本明細書において提供される固体経口組成物中に約100～約200mgのベンゾナレートを含む単回12時間用量を受ける。本明細書に記載される12時間鎮咳性改変放出性固体経口錠剤またはカプセル組成物は、任意選択で逆腸溶性コートを有する、マトリックス中のベンゾナレートを提供する。マトリックスは、改変放出性マトリックスを形成する親水性ポリマーまたは疎水性蠟もしくは蠟様物質を用いて形成されるマトリックス中にベンゾナレート成分を含んでなる均一固体分散体である。一実施形態において、ベンゾナレート成分は、ベンゾナレートと1種以上の吸着剤(例えば、非金属ベースのシリカまたはケイ酸塩)を含む吸着物質である。別の実施形態において、ベンゾナレート成分は、ベンゾナレート-弱酸性イオン交換樹脂複合体である。マトリックス形成性ポリマーは、ベンゾナレートに12時間改変放出プロファイルを付与するのに有効な量の少なくとも1種の薬学的に許容可能な改変放出性のpH非依存性の高溶融温度のマトリックス形成性の水不溶性の蠟または蠟質物質であり得る。追加的に、または代替的に、マトリックス形成性ポリマーは、本明細書において先に規定したpH非依存性の親水性ポリマーである。好適には、口腔または食道内での組成物からのベンゾナテ

10

20

30

40

50

ート放出は実質的になく、かつベンゾナテートの約 55% 以下、約 45% 以下、約 30% 以下、または約 25% 以下、または約 20% 以下が投与後 1 時間以内に放出される。好適には、この放出プロファイルは、ベンゾナテートのほとんどが口腔または食道の外で放出されることをもたらし、放出は、胃の中で開始する。

【0087】

以下の実施例は、本発明の組成物をより具体的に説明するために提供されるものであり、限定するように意図されるものではない。これらは単に説明を目的とするものであるにすぎず、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなしに変更および変形がなされ得ることが認識される。

【実施例】

【0088】

以下の実施例において使用される場合、用語「粒子内 (intragranular)」とは、ベンゾナレートおよび吸着物質および/または蠟および/または親水性ポリマーを用いて調製される顆粒をいう。「粒子外 (extragranular)」とは、外部から顆粒に添加される賦形剤をいう。

【0089】

実施例 1 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の改変放出性薬剤としてベヘン酸グリセリルを用いたベンゾナレート ER 錠剤 150 mg

【0090】

【表 3】

| 成分 | % w/w | 量/錠剤 (mg) |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| 粒子内 | | |
| ベンゾナレート | 23.1 | 150.0 |
| ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 ATO) | 6.2 | 40.0 |
| ケイ酸カルシウム (Zeopharm 600) | 11.1 | 72.0 |
| 粒子外 | | |
| ラクトース一水和物 (Flowlac 100) | 8.9 | 58.0 |
| リン酸三カルシウム (Tri-tab) | 33.8 | 220.0 |
| コポリドン (Kollidon VA64) | 3.1 | 20.0 |
| ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 ATO) | 13.1 | 85.0 |
| 二酸化ケイ素 (Syloid) | 0.8 | 5.0 |
| 合計 | 100.0 | 650.0 |

バッチサイズ: 約 60 錠

【0091】

ベンゾナレート - ベヘン酸グリセリル - ケイ酸カルシウム吸着物質ブレンド (粒子内) を調製するために、ベヘン酸グリセリル (6.2% w/w) を 75 で溶解させ、それにベンゾナレート (23.1% w/w) をゆっくりと組み入れた。上記の溶解ベンゾナレート - ベヘン酸グリセリルを 5 分間混合した後に、それに 11.1% w/w のケイ酸カルシウムを添加し、室温で均一に混合した。この混合物を、710 ミクロン (#25 メッシュ) 篩に通した。この結果として生じた粒子内ベンゾナレート - ベヘン酸グリセロール吸着物質ブレンドを、次のように調製した粒子外粉末ブレンドと組み合わせた。

【0092】

粒子外粉末ブレンドを調製するために、ラクトース一水和物 (8.9% w/w)、リン

酸三カルシウム（３３．８％ｗ／ｗ）、コポリドン（３．１％ｗ／ｗ）、ベヘン酸グリセリル（１３．１％ｗ／ｗ）を６００ミクロン（＃３０メッシュ）篩に通し、ベンゾナレート・ケイ酸カルシウム吸着物質・ベヘン酸グリセリルブレンドと１０分間混合して、最終ブレンドを形成した。二酸化ケイ素を６００ミクロン（＃３０メッシュ）篩に通し、そのブレンドと２分間混合した。ベンゾナレート・ケイ酸カルシウム吸着物質・ベヘン酸グリセロール・マトリックスを含む最終ブレンドを、成形用具：０．２９００×０．６３２０インチのカプセル形状のものを用いて回転式プレスで圧縮した（硬度：５ｋＰ）。

【００９３】

実施例２　－　吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の改変放出剤としてベヘン酸グリセリルを用いた代替ベンゾナレートＥＲ錠剤１５０ｍｇ

10

A．ケイ酸カルシウムによるベンゾナレート吸着（「ベンゾナレート・ケイ酸カルシウム吸着物質」）

【００９４】

【表４】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|--|-------|--------|
| ベンゾナレート | 60.0 | 240.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm [®] 600) | 40.0 | 160.0 |
| 合計 | 100.0 | 400.00 |

20

【００９５】

上記の表中の成分および量を用いて、ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した（インペラー：２５０ｒｐｍおよびチョッパー：３２００ｒｐｍ）。ゆっくりとした速度（インペラー：２５０ｒｐｍおよびチョッパー：３２００ｒｐｍ）において、この混合物に、およそ７ｇ／分の速度で液体ベンゾナレートを添加した。結果として生じた形成されたベンゾナレート・ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を４２５ミクロン篩に通した。

30

【００９６】

吸着物質中のベンゾナレートの量は、好適なアッセイを用いて測定され得る。本明細書に記載される計算のために使用されるアッセイは、４０で維持された C_{18} カラムと３１０nmに設定されたUV検出器とを備えたHPLC系に１５μLの試料を注入することによって得られる対照標準に対するクロマトグラフィーピーク面積の比較を含む。下記の表に示される勾配プログラムを２mL／分の流量で実施したが、移動相は、移動相A（６５％の０．０１５M　O－リン酸：３５％のアセトニトリル　v／v）および移動相B（３０％の０．０１５M　O－リン酸：７０％のアセトニトリル　v／v）からなった。

【００９７】

【表 5】

| 時間, 分 | 移動相 A, % | 移動相 B, % |
|----------|----------|----------|
| 0 | 100 | 0 |
| 8 | 100 | 0 |
| 20 | 35 | 65 |
| 21 | 100 | 0 |
| 30 | 100 | 0 |

10

【 0 0 9 8 】

B . 工程 2 : 錠剤調製 :

【 0 0 9 9 】

【表 6】

20

| | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) |
|------------|--|--------------|--------------|
| 粒子内 | | | |
| 1 | ベンゾナテート-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.88%) – 工程 A から | 37.9 | 246.4 |
| 2 | ラクトース一水和物, NF (Flow Lac 100) | 24.9 | 162.1 |
| 3 | 微結晶性セルロース (Ceolus 711) | 12.3 | 80.0 |
| 4 | コポリドン (Kollidon VA 64) | 10.8 | 70.0 |
| 粒子外 | | | |
| 5 | ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 ATO) | 13.1 | 85.0 |
| 6 | 二酸化ケイ素 (Syloid 244) | 1.0 | 6.5 |
| 合計 | | 100.0 | 650.0 |

30

バッチサイズ: 120 錠

【 0 1 0 0 】

40

この実施例のパート A からのベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質、ラクトース一水和物、微結晶性セルロースおよびコポリドンを、600 ミクロン (# 30 メッシュ) 篩に通し、10 分間混合した。このブレンドを、以下のパラメータを用いてローラー圧縮機に通した: ロール速度: 1 r p m、スクリー速度: 8 r p m、ロール圧力: 1800 p s i。この圧縮シートを 850 ミクロン (# 20 メッシュ) 篩に通した。この顆粒を、上記のパラメータを用いて再度、ローラー圧縮機に通した。この圧縮シートを、850 ミクロン篩で篩にかけた。

【 0 1 0 1 】

ベヘン酸グリセリルを 850 ミクロン篩に通し、上で調製された顆粒と 10 分間混合して、ベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質 - ベヘン酸グリセリルマトリックスを含

50

む最終ブレンドを形成した。次いで、二酸化ケイ素を600ミクロン篩に通し、上記のブレンドと2分間混合した。このブレンドを、成形用具：0.2900インチ×0.6320インチ（「K 60」およびプレーン）を用いて圧縮した；硬度：8 K p。

【0102】

この圧縮錠剤のインピトロ溶出を、以下のアッセイパラメータを用いて評価した。溶出パラメータ：装置（II）パドル、50 rpm、0.05 Mリン酸ナトリウム、pH 6.8（900 mL）、温度37℃。

【0103】

【表7】

| 時間 | 30 分 | 1 時間 | 3 時間 | 6 時間 | 12 時間 |
|-----|------|------|------|------|-------|
| %放出 | 16 | 20 | 41 | 64 | 91 |

10

【0104】

実施例3 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の改変放出性薬剤としてセチルアルコールとステアリルアルコールとの組み合わせを用いたベンゾナテートER錠剤150 mg

【0105】

【表8】

| 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) |
|-------------------------------|--------------|--------------|
| 粒子内 | | |
| ベンゾナテート | 30.0 | 150.0 |
| セチルアルコール (Alfol 16 NF) | 3.6 | 18.0 |
| ステアリルアルコール (Alfol 18 NF) | 4.4 | 22.0 |
| 粒子外 | | |
| ケイ酸カルシウム (Zeopharm 600) | 14.0 | 70.0 |
| 微結晶性セルロース PH 102 (Avicel 102) | 5.0 | 25.0 |
| ラクトース一水和物 NF (Flowlac 100) | 41.4 | 207.0 |
| 二酸化ケイ素 (Syloid) | 1.0 | 5.0 |
| ステアリン酸マグネシウム (Hyqual) | 0.6 | 3.0 |
| 合計 | 100.0 | 500.0 |

20

30

【0106】

セチルアルコール（3.6% w/w）およびステアリルアルコール（4.4% w/w）を50℃で溶融させ、その溶融蠟質混合物にベンゾナテート（30.0% w/w）をゆっくりと組み入れた。ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、およびラクトース一水和物を、その溶融混合物と共に造粒した。結果として生じた吸着物質-マトリックスを710ミクロン篩に通した。この工程後に、二酸化ケイ素を600ミクロン篩に通し、上記の吸着物質-マトリックスブレンドとピーカー中で2分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを600ミクロン篩に通し、吸着物質-マトリックス-二酸化ケイ素ブレンドと2分間混合した。次いで、この最終ブレンドを、成形用具：0.2730×0.5950インチのカプセル形状のものを用いて回転式プレスで圧縮した（硬度：5 k p）。

40

【0107】

実施例4 - 吸着剤としてAmberlite IRP64樹脂を用いかつマトリックス中の改変放出性薬剤としてベヘン酸グリセリルを用いたベンゾナテートER錠剤150 mg（直接打錠法）

50

A．ベンゾナテート - イオン交換樹脂複合体（ベンゾナテート樹脂）

【 0 1 0 8 】

【表 9】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|------------------|------|-------|
| 純水 | 40.0 | 266.7 |
| ベンゾナテート | 30.0 | 200 |
| Amberlite™ IRP64 | 30.0 | 200 |

10

【 0 1 0 9 】

ベンゾナテートと水とを混合して、液体ベンゾナテートを溶解させた。結果として生じた溶液を、Key High（商標）剪断造粒機中で連続的に混合しながらAmberlite（商標）IRP64樹脂上に噴霧して、均一塊を形成した（インペラー速度：250rpm；チョッパー速度：3200rpm；噴霧速度：30g/分）。形成されたベンゾナテート - イオン交換樹脂複合体顆粒を、オープン中で40℃にて一晩乾燥させた。ベンゾナテート - イオン交換樹脂複合体顆粒を、最後に425ミクロン篩に通した。

【 0 1 1 0 】

B．ベンゾナテート - イオン交換樹脂およびベヘン酸グリセリルを用いたベンゾナテートER錠剤150mgの処方

20

【 0 1 1 1 】

【表 1 0】

| 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) |
|-------------------------------|-------|-----------|
| パート A からのベンゾナテート-イオン交換樹脂複合体 | 33.5 | 301.8 |
| ラクトース一水和物 (Flowlac 100) | 30.1 | 271.2 |
| 微結晶性セルロース 102 (Avicel PH 102) | 11.4 | 103.0 |
| ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 ATO) | 13.9 | 125.0 |
| コポリドン (Kollidon VA64) | 10.0 | 90.0 |
| 二酸化ケイ素 (Syloid) | 1.0 | 9.0 |
| 合計 | 100.0 | 900.0 |

30

バッチサイズ: 60 錠

【 0 1 1 2 】

パートAからのベンゾナテート - イオン交換樹脂複合体、ラクトース一水和物、微結晶性セルロース、ベヘン酸グリセリルおよびコポリドンを、710ミクロン篩に通し、10分間混合した。二酸化ケイ素を600ミクロン篩に通し、上記のブレンドとさらに2分間混合して、ベンゾナテート - イオン交換樹脂複合体 - マトリックスを得た。この最終ブレンドを、0.3310×0.7210インチのカプレット成形用具を用いて回転式錠剤プレスで圧縮した（硬度：6～7kP）。

40

【 0 1 1 3 】

実施例 5 - 吸着剤としてケイ酸アルミン酸マグネシウムを用いかつマトリックス中の改変放出性薬剤としてベヘン酸グリセリルを用いたベンゾナテートER錠剤150mg（直接打錠法）

A．ベンゾナテート - ケイ酸アルミン酸マグネシウム吸着物質

【 0 1 1 4 】

50

【表 1 1】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|--------------------------------------|-------|-------|
| 純水 | 40.0 | 160.0 |
| ベンゾナテート | 30.0 | 240.0 |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (Neusilin® UFL2) | 30.0 | 160.0 |
| 合計 | 100.0 | 460.0 |

10

【0 1 1 5】

液体ベンゾナテートと純水とを混合して、ベンゾナテートを溶解させた。このベンゾナテート溶液を、Key High (商標) 剪断造粒機中で実施例 4 においてと同じインペラー速度およびチョッパー速度を用いて連続的に混合しながらメタケイ酸アルミン酸マグネシウム上に噴霧して、均一塊を形成した。ベンゾナテートケイ酸塩吸着物質顆粒を、流動床装置中で 1 ~ 3 % の間の含水量まで乾燥させた。この吸着物質顆粒を 4 2 5 ミクロン篩に通した。残留した吸着物質顆粒を、メッシュ篩 0 0 3 3 (8 4 0 ミクロン) および 0 0 2 0 (5 1 0 ミクロン) を用いた Fitz Mill 3 2 0 0 r p m ナイフに通した。この吸着物質顆粒を、最後に再度、4 2 5 ミクロン篩に通した。

【0 1 1 6】

20

B . ベンゾナテートケイ酸アルミン酸マグネシウム吸着物質およびベヘン酸グリセリルを用いたベンゾナテート E R 錠剤 1 5 0 m g

【0 1 1 7】

【表 1 2】

| 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) |
|--------------------------------------|-------|-----------|
| パート A のベンゾナテートケイ酸 アルミン酸マグネシウム吸着物質 | 28.7 | 244.3 |
| ラクトース一水和物 (Supertab 11SD) | 32.8 | 278.7 |
| 微結晶性セルロース 102 (Avicel PH 102) | 12.1 | 103.0 |
| ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 ATO) | 14.7 | 125.0 |
| コポビドン (Kollidon VA64) | 10.6 | 90.0 |
| 二酸化ケイ素 (Syloid) | 1.1 | 9.0 |
| 合計 | 100.0 | 850.0 |

30

バッチサイズ: 60 錠

40

【0 1 1 8】

まず、二酸化ケイ素を除く成分の全てを 7 1 0 ミクロン篩に通し、1 0 分間混合した。二酸化ケイ素を 6 0 0 ミクロン篩に通し、上記のブレンドとさらに 2 分間混合した。最終ベンゾナテート - ケイ酸アルミン酸マグネシウム吸着物質 - マトリックスを、0 . 3 6 0 0 × 0 . 7 4 8 0 インチの楕円形成形用具を用いて回転式錠剤プレスで圧縮した (硬度 : 6 ~ 7 k P) 。

【0 1 1 9】

この錠剤のインビトロ溶出を、以下の溶解パラメータを用いて評価した : 装置 (I I) パドル、5 0 r p m、媒体 : 0 . 0 5 M リン酸ナトリウム、p H 6 . 8 (9 0 0 m L)、温度 3 7 。

50

【 0 1 2 0 】

【表 1 3】

| 時間 (hrs) | 30 分 | 1 | 3 | 6 | 12 |
|----------|------|----|----|----|----|
| %放出 | 16 | 23 | 41 | 63 | 91 |

【 0 1 2 1 】

実施例 6 - 非水性エチルセルロースバリアコーティングで被覆されたベンゾナテート
- 弱酸性カチオン交換樹脂複合体を用いたベンゾナテート E R 錠剤 1 5 0 m g

10

A . ベンゾナテートの複合体化 (ベンゾナテート樹脂)

【 0 1 2 2 】

【表 1 4】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|-----------------|------|-------|
| 純水 | 40.0 | 266.7 |
| ベンゾナテート | 30.0 | 200 |
| Amberlite IRP64 | 30.0 | 200 |

20

【 0 1 2 3 】

純水を計量し、それにベンゾナテートを混合した。この溶液を、Key High 剪断造粒機 (インペラー速度 2 5 0 r p m、チョッパー速度 3 2 0 0 r p m、噴霧速度 3 0 g / 分) 中で連続的に混合しながら Amberlite IRP64 弱酸性カチオン交換樹脂上に噴霧して、均一塊を形成した。形成された顆粒を、オープン中で 4 0 にて一晩乾燥させた。最後にこの顆粒を 4 2 5 ミクロン篩に通した。

【 0 1 2 4 】

B . ベンゾナテート - 弱酸性カチオン性交換樹脂複合体の造粒 (ベンゾナテート - イオン交換樹脂複合体 - マトリックス)

30

【 0 1 2 5 】

【表 1 5】

| 成分 | % w/w | 量 (g) |
|-------------------------|-------|-------|
| ヒプロメロース (Methocel E5) | 1.7 | 12.5 |
| エタノール 190 プルーフ | 31.7 | 237.5 |
| パート A のベンゾナテート-カチオン交換樹脂 | 66.7 | 500 |
| 合計 | 100.0 | 750.0 |

40

【 0 1 2 6 】

ヒプロメロースをエタノールにゆっくりと添加し、完全に溶解されるまで混合して、「ヒプロメロース溶液」を得た。工程 (A) 1 で調製されたベンゾナテート - カチオン交換樹脂複合体を、Key High 剪断造粒機 (インペラー 2 5 0 r p m、チョッパー 3 2 0 0 r p m) 中でゆっくりとした速度で混合した。上で調製されたヒプロメロース溶液を、ベンゾナテート樹脂上にゆっくりとした速度で噴霧した (インペラー 2 5 0 r p m、チョッパー 3 2 0 0 r p m)。造粒されたベンゾナテート - カチオン交換樹脂複合体 - マトリックスを 5 0 0 ミクロン篩に通した。含水量が 9 . 4 9 % でしかなかったため、乾燥は

50

必要とされなかった。

【 0 1 2 7 】

C . ベンゾナテート - イオン交換樹脂複合体 - マトリックスへのエチルセルロースの 2 0 % レベルでの被覆 (ベンゾナテート M E 2 0 樹脂)

【 0 1 2 8 】

【 表 1 6 】

| コーティング溶液成分 | %w/v | 量 (g) |
|-------------------------------|-------|--------|
| トリアセチン | 1.0 | 11.0 |
| エタノール 190 プルーフ | 89.0 | 979.0 |
| エチルセルロース (Ethocel 10 Premium) | 10.0 | 110.0 |
| 合計 | 100.0 | 1100.0 |

10

Ethocel 20%被覆:

| 成分 | 量 (g) |
|----------------------------------|-------|
| パート B のベンゾナテート-イオン交換樹脂複合体-マトリックス | 450 |
| コーティング溶液 | 818 |

20

【 0 1 2 9 】

コーティング溶液を調製するために、トリアセチンをエタノールに溶解させた。エチルセルロースをゆっくりと添加し、それが完全に溶解されるまで混合した。調製されたコーティング溶液を、パート B に従って調製されたベンゾナテート - カチオン交換樹脂複合体 - マトリックス上に、2 0 % の固形分がそのベンゾナテート - カチオン交換樹脂複合体 - マトリックス上に負荷されるように、流動床装置中で噴霧した。被覆されたベンゾナテート - カチオン交換樹脂複合体 - マトリックスの温度は、流動床装置中、およそ 3 5 で維持された。

30

【 0 1 3 0 】

D . ベンゾナテート E R 錠剤 1 5 0 m g の形成

【 0 1 3 1 】

【表 17】

| 成分 | % w/w | 量/錠剤 (mg) |
|--|-------|--------------|
| パート C の被覆されたベンゾナテート-カチオン交換樹脂複合体-マトリックス | 27.0 | 243.4 |
| パート A のベンゾナテート-カチオン交換樹脂複合体 | 11.2 | 100.6 |
| ラクトース一水和物 (Supertab® 11SD) | 27.6 | 248.5 |
| 微結晶性セルロース 102 (Avicel® 102) | 31.1 | 280.0 |
| ポビドン K90F (Kollidon 90) | 1.7 | 15.0 |
| 二酸化ケイ素 (Syloid®) | 0.6 | 5.0 |
| ステアリン酸マグネシウム (Hyqual®) | 0.8 | 7.5 |
| 合計 | 100.0 | 900.0 |

バッチサイズ: 100 錠

【0132】

パート C の被覆されたベンゾナテート - カチオン交換樹脂複合体 - マトリックス、パート A のベンゾナテート - カチオン交換樹脂複合体、ラクトース一水和物、微結晶性セルロースおよびポリビニルピロリドン K 9 0 F を、7 1 0 ミクロン篩に通し、1 0 分間混合した。二酸化ケイ素を 6 0 0 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 2 分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを 6 0 0 ミクロン篩に通し、上記のブレンドとさらに 2 分間混合した。この最終ブレンドを、0 . 3 3 1 0 × 0 . 7 2 1 0 インチのカプレット成形用具を用いて回転式錠剤プレスで圧縮した（硬度：8 ~ 1 0 k P）。

【0133】

錠剤のインビトロ溶出プロファイルを、以下の溶出パラメータ、すなわち、装置（I I）、パドル、5 0 r p m を用い、3 7 ° の温度にて、0 . 0 5 M リン酸ナトリウムの溶出媒体、p H 6 . 8（9 0 0 m L）中で評価した。

【0134】

【表 18】

| 時間 (hrs) | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 12 |
|----------|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| %放出 | 47 | 56 | 67 | 73 | 76 | 78 | 78 | 74 |

【0135】

比較の目的のために、インビトロ溶出を、U S P 媒体である水 9 0 0 m L 装置 I I、パドル、5 0 r p m でも評価した。

【0136】

【表 19】

| 分 | 10 | 20 | 30 | 45 |
|-----|----|----|----|----|
| %放出 | 23 | 29 | 31 | 34 |

【0137】

実施例 7 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の改変放出性薬

10

20

30

40

50

剤としてベヘン酸グリセリルを用いかつ逆腸溶性コーティングを用いたベンゾナレート E R 錠剤 150 mg

工程 1：ケイ酸カルシウムによるベンゾナレート吸着（「ベンゾナレート - ケイ酸カルシウム吸着物質」）

【0138】

【表 20】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量 (g) |
|----|-----------------------------|-------|--------|
| 1 | ベンゾナレート | 60.0 | 300.0 |
| 2 | ケイ酸カルシウム (ZeoPharm® 600) | 40.0 | 200.0 |
| | 合計 | 100.0 | 400.00 |

10

【0139】

上記の表に示された量を用いて、ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した（インペラー：250 rpm およびチョッパー：3200 rpm）。ゆっくりとした速度（インペラー：250 rpm およびチョッパー 3200 rpm）において、それに、およそ 7 g / 分の速度でベンゾナレートを添加した。形成された顆粒を 425 ミクロン篩に通した。

20

【0140】

工程 2：処方方法：

以下の表は、1500 錠のバッチサイズ用の成分を示している。

【0141】

【表 21】

| | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量 (g) |
|-----|--|-------|--------------|---------|
| 粒子内 | | | | |
| 1 | ベンゾナレート-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.66%) - 工程 1 から | 29.1 | 247.3 | 370.92 |
| 2 | ラクトース一水和物, NF (Flow Lac 100) | 29.1 | 247.7 | 371.58 |
| 3 | 微結晶性セルロース (Ceolus 711) | 16.7 | 142.0 | 213.00 |
| 4 | コポリドン (Kollidon VA 64) | 10.0 | 85.0 | 127.50 |
| 粒子外 | | | | |
| 5 | ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 ATO) | 13.1 | 111.0 | 166.50 |
| 6 | 二酸化ケイ素 (Syloid 244) | 1.0 | 8.5 | 12.75 |
| 7 | ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 8.5 | 12.75 |
| | 合計 | 100.0 | 850.0 | 1275.00 |

30

40

【0142】

上記の表に示された量を用いて、工程 1 で調製されたベンゾナレート - ケイ酸カルシウム吸着物質、ラクトース一水和物、微結晶性セルロース、およびコポリドンを、600 ミクロン篩に通し、10 分間混合した。結果として生じたブレンドを、以下のパラメータを用いてローラー圧縮機に通した：ロール速度：1 rpm；スクリュウ速度：8 ~ 12 rpm、ロール圧力：1800 psi。この圧縮シートを 850 ミクロン篩に通した。

【0143】

別個のプロセスにおいて、ベヘン酸グリセリルを 600 ミクロン篩に通し、上で調製された顆粒と 10 分間混合した。二酸化ケイ素を 600 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 2 分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを 600 ミクロン篩に通し、上記のブレン

50

ドと2分間混合した。このブレンドを、成形用具：0.3600インチ×0.7480インチ（楕円形成形用具、プレーン）を用いて圧縮した；硬度：4～5 K p。

【0144】

工程3：Kollicoat（登録商標）Smartseal 30Dでの被覆

【0145】

【表22】

| 認識 番号 | 成分 | %w/w | 量 (g) |
|----------|--|-------|--------|
| 1 | Kollicoat® Smartseal 30D* 水性ポリマー分散液 | 33.3 | 166.65 |
| 2 | クエン酸トリブチル (TBC) | 1.5 | 7.50 |
| 3 | ブチル化ヒドロキシトルエン | 0.1 | 0.50 |
| 4 | タルク | 8.0 | 40.00 |
| 5 | 純水 | 57.1 | 285.35 |
| | 合計 | 100.0 | 500.00 |

10

【0146】

*Kollicoat（登録商標）Smartseal 30Dは、およそ30%の固
形分を有する水性ポリマー分散液である。これは、およそ0.6%のマクロゴールセトス
テアリルエーテルおよび0.8%のラウリル硫酸ナトリウムで安定化されたメタクリル酸
メチルとメタクリル酸ジエチルアミノエチルとのコポリマーを含有する。

20

【0147】

上記の表に示された量を用いて、次のようにコーティングを調製して、19.6%の総
固形分および10%の総ポリマー含量を有するコーティングを得た。最終製品は、およそ
約50%w/wポリマーのポリマー総量を乾燥フィルム上に含有するコーティング層を含有する。

【0148】

コーティングを調製するために、ブチル化ヒドロキシトルエンを、20分間にわたりア
ローミキサー（arrow mixer）を用いてクエン酸トリブチルに溶解させて、可
塑剤懸濁液を形成した。別個に、高剪断ミキサーを10分間にわたり3200rpmで用
いて、タルクを水中で均質化した。均質化タルクおよび可塑剤懸濁液を、アローミキサー
で静かに攪拌しながらKollicoat分散液にゆっくりと注入した。このコーティン
グ懸濁液を2時間混合した後、コーティング懸濁液を180ミクロン篩に通し、磁気攪拌
機を用いて連続的に攪拌した。以下のパラメータに従って流動床装置中でこのコーティン
グ懸濁液で錠剤を噴霧被覆し、5%および10%の総ポリマー重量増加の時点でサンプリ
ングした。

30

プロセスパラメータ：

入口温度：48 ～ 55

40

排出温度：38 ～ 40

風量：69 cfm

噴霧速度：1～2 g / 分

被覆された錠剤を、熱風炉中で2時間にわたり50 で硬化させた。

【0149】

結果として生じた被覆錠剤のインビトロ溶出プロファイルを、以下の溶出パラメータ、
すなわち、装置（II）パドル、50rpmを用い、37 の温度にて、500mLの0
.1N HCl（1時間）+6.8のpHとする400mLのリン酸塩緩衝液の溶出媒体
中で評価した。以下に示される放出百分率は、4つの溶出テキストの平均値である。

【0150】

50

【表 2 3】

| 時間 | %放出 |
|--------|-----|
| 0.5 時間 | 16 |
| 1 時間 | 27 |
| 2 時間 | 44 |
| 3 時間 | 61 |
| 4 時間 | 83 |
| 6 時間 | 97 |
| 8 時間 | 99 |
| 12 時間 | 100 |

10

【 0 1 5 1】

実施例 8 - 健康な成人被験体において絶食条件下でベンゾナレート E R 錠剤の相対的
バイオアベイラビリティを等用量の対照製品 (T e s s a l o n (登録商標)) と比較する
非盲検無作為 2 期間交差 1 日パイロット研究

20

ベンゾナレートの薬物動態は十分に特徴付けられていない。薬物は、即時放出性処方物の投与後 15 ~ 20 分以内に作用し始め、効果は 3 ~ 8 時間続く。この研究は、健康な成人被験体において 1 日 3 回 (t . i . d .) 投与される 2 個の T e s s a l o n (登録商標) 100 mg 真珠型カプセル剤と比較した、1 日 2 回 (b . i . d .) 投与される実施例 7 に記載されるように調製された 2 個のベンゾナレート 150 mg 長期放出性錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するものである。薬物動態結果を、以下の表に示し、図 1 A および 1 B に図示する。

【 0 1 5 2】

30

処置：

処置 A：試験ベンゾナレート E R 錠剤を、実施例 7 に記載されるように調製した。300 mg 用量の試験製品 (錠剤 2 個) を、絶食条件下において、0 時間および 12 時間の時点にて、2 つの等しい用量 (各 300 mg) で、240 mL の飲料水と共に投与した。

【 0 1 5 3】

処置 B：200 mg 用量の対照製品 (真珠型カプセル剤 2 個) を、絶食条件下において、0 時間、8 時間および 16 時間の時点にて、3 つの等しい用量 (各 200 mg) で投与した。

【 0 1 5 4】

用量：試験製品：2 × 150 mg b . i . d . (合計 600 mg 用量)。対照製品：2 × 100 mg t . i . d . (合計 600 mg 用量)。

40

薬物投与：試験製品：2 個の 150 mg 錠剤を 240 mL (± 約 5 mL) の飲料水と共に 0 時間および 12 時間の時点で投与。

【 0 1 5 5】

対照製品：2 個の 100 mg 真珠型カプセル剤を 240 mL (± 約 5 mL) の飲料水と共に 0 時間、8 時間および 16 時間の時点で投与。

【 0 1 5 6】

各群 14 名の被験体がいた。

【 0 1 5 7】

P K 分析を、P K データセットにおける被験体からの利用可能なデータに対して行った

50

。実際の投与後試料採取時間が、PK分析において存在した。SAS（登録商標）におけるノンコンパートメントアプローチを用いて、ベンゾナテートについて、以下のPKパラメータが評価される：AUCinf：時間ゼロから無限時間までの検体濃度対時間曲線の下面積。Cmax：サンプリング期間中の最大実測検体濃度。Tmax：サンプリング期間中の最大実測検体濃度の時間。

【0158】

分散分析（ANOVA）が、ログ変換されたAUCinfおよびCmaxならびに変換されていないTmaxパラメータに対して行われる。同じ統計モデルを用いて、最小二乗平均、処置間の最小二乗平均の差およびこれらの差の対応する標準誤差が、ログ変換されたAUCinfおよびCmaxパラメータについて評価される。これらの統計値に基づき、各処置についての幾何平均の比および対応する90%信頼区間およびパワー（power）が算出される。これらの統計値は、試験処方物の性能を対照製品と比べて評価するために使用される。

10

【0159】

有効であると確認されているLC/MS/MS分析法によって、血漿からベンゾナテート濃度を測定した。ノンコンパートメントアプローチを用いて以下の薬物動態パラメータを評価した：AUCinf、Cmax、およびTmax。統計分析：ANOVA（PROC GLM）が、ログ変換されたAUCinfおよびCmaxならびに変換されていないTmaxに対して行われる。ログ変換されたデータに基づき、各処置についての幾何平均の比および対応する90%信頼区間が、AUCt、AUCinfおよびCmaxについて算出される。これらの統計値は、試験処方物の性能を対照製品と比べて評価するために使用される。

20

【0160】

【表24】

血漿ベンゾナテートレベルに基づく研究結果の要約

| 生データに基づく | | | | | | | | |
|----------------------|----|----|--------------|------------|-----|--------|----------------|------------|
| パラメータ | 処置 | 数 | 算術平均 (CV%) | 幾何平均 | 対比 | 比 (%) | 90%信頼区間 | 被験体間 CV(%) |
| Cmax (ng/mL) | A | 14 | 32.543 (43) | 30.115 | A対B | 57.71 | 47.43 ~ 70.21 | 30 |
| | B | 14 | 60.243 (54) | 52.188 | | | | |
| AUCinf (ng・時間/mL) | A | 11 | 183.051 (62) | 150.268 | A対B | 109.49 | 90.64 ~ 132.25 | 20 |
| | B | 12 | 160.425 (50) | 137.244 | | | | |
| | | 数 | 中央値 | 範囲 | | | | |
| Tmax (時間) | A | 14 | 12.00 | 1.00~16.00 | | | | |
| | B | 14 | 9.00 | 0.50~17.00 | | | | |

30

40

【0161】

実施例9 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつ逆腸溶性コーティング（メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとをベースとするカチオン性コポリマー）を用いたベンゾナテートER錠剤150mg

1. ベンゾナテート-ケイ酸カルシウム吸着物質の調製

【0162】

【表 2 5】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|--------------------------------------|-------|--------|
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm [®] 600) | 40.0 | 200.0 |
| ベンゾナテート | 60.0 | 300.0 |
| 合計 | 100.0 | 400.00 |

【 0 1 6 3 】

上記の表中の量を用いて、ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した（インペラー：250rpm；チョッパー：3200rpm）。ゆっくりとした速度（インペラー：250rpm；チョッパー：3200rpm）において、それに、およそ7g/分の速度でベンゾナテートを添加した。形成されたベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を425ミクロン篩に通した。先の実施例に記載したアッセイを用いることにより、ベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質の総重量に基づき60.66wt%のベンゾナテートが示された。

10

【 0 1 6 4 】

2. ベンゾナテートER錠剤の調製

【 0 1 6 5 】

【表 2 6】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|-----|---|-------|--------------|--------------|
| 粒子内 | | | | |
| 1 | パート 1 のベンゾナテート-ケイ 酸カルシウム吸着物質 (アッ セイ 60.66%) | 27.5 | 247.7 | 99.08 |
| 2 | ラクトース一水和物, NF (Flow Lac 100) | 15.3 | 138.0 | 55.20 |
| 3 | 微結晶性セルロース (Ceolus 711) | 16.4 | 148.0 | 59.20 |
| 4 | ベヘン酸グリセリル (Compritol 888 ATO) | 6.0 | 54.0 | 21.60 |
| 粒子外 | | | | |
| 5 | ケイ酸カルシウム (ZeoPharm™ 600) | 6.8 | 60.8 | 24.32 |
| 6 | 微結晶性セルロース (Ceolus™ 711) | 8.9 | 80.0 | 32.00 |
| 7 | ラクトース一水和物, NF (Flow Lac™ 100) | 6.4 | 57.5 | 23.00 |
| 8 | コポリドン (Kollidon™ VA 64) | 10.0 | 90.0 | 36.00 |
| 9 | コロイド二酸化ケイ素 (Aerosil™ 200) | 1.1 | 9.5 | 3.80 |
| 10 | ステアリン酸マグネシウム (Hyqual Veg. Source) | 1.6 | 14.5 | 5.80 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 360.00 |

バッチサイズ: 400 錠

【 0 1 6 6 】

品目 1、2、3 および 4 を、10 分間にわたり、KG5 [Key International] 高剪断造粒機中で混合した (インペラー: 250 rpm; チョッパー: 3200 rpm)。ジャケット付熱 (jacketed heat) を作動させ、温度が 80 に達するまでこのブレンドを混合した。ブレンドを、80 で 10 分間さらに混合した。ブレンドをステンレス鋼トレー中に広げ、2 時間冷却した後、ブレンドを 710 ミクロン篩に通した。

【 0 1 6 7 】

品目 5、6、7 および 8 を別個に 710 ミクロン篩に通し、キューブブレンダー中で上記の (品目 1、2、3 および 4 の) ブレンドと 10 分間混合した。品目 10 を 600 ミクロン篩に通し、そのうちの 50% と上記のブレンドとを 3 分間混合した。このブレンドを、TFミニ [Vector Corporation] ローター圧縮機 (ロール速度 1 rpm; 圧力: 600 psi; スクリュー速度 12 rpm) に通した。このリボンを、Fitz Mill (Fitz 速度: 1200 rpm; ナイフ: フォワード; 篩 1650 ミクロン (0065 篩) (The Fitzpatrick Company)) に通して粉碎した。品目 9 を 600 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 5 分間混合した。品目 10 の残りの 50% を上記のブレンドに添加し、3 分間混合した。このブレンドを、成形用具

： 0.3310 インチ × 0.7210 インチ（プレーン）を用いて圧縮した；硬度：10 ~ 12 Kp。

【0168】

3. 「Eudragit（登録商標）EPO Ready Mix」（逆腸溶性コート）での被覆

【0169】

【表27】

| 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|--------------------------|-------|--------------|
| Eudragit® EPO Ready Mix* | 15.0 | 45.00 |
| 純水 | 85.0 | 255.00 |
| 合計 | 100.0 | 300.00 |

10

【0170】

EUDRAGIT（登録商標）EPOは、メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとをベースとするカチオン性コポリマーである。Eudragit（登録商標）EPO Ready Mixは、塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸およびタルクからなる。高剪断ミキサーを30分間にわたり2300rpmで用いて、この混合逆腸溶性コーティングミックスを、総固形分が15%となるように、純水と混合した。

20

【0171】

この懸濁液を500ミクロン篩に通し、磁気攪拌機を用いて連続的に攪拌した。調製された錠剤を、以下のパラメータを用いて被覆し、10%の固形分レベルでサンプリングした。この被覆錠剤を、平鍋で40℃にて30分間乾燥させた。

【0172】

プロセスパラメータは、入口温度：35℃；排出温度：28 ~ 30℃；風量：65cfm；噴霧速度：1.5g/分であった。

30

【0173】

4. 「Opadry（登録商標）YS-1-19025-A」（シールコート）での被覆

【0174】

【表28】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|----|--------------------------|-------|--------------|
| 1 | Opadry® YS-1-19025-A クリア | 7.5 | 22.50 |
| 2 | 純水 | 92.5 | 277.50 |
| | 合計 | 100.0 | 300.00 |

40

【0175】

クリアシールコートOpadry（登録商標）YS-1-19025-A溶液を、品目1を品目2に添加することにより調製し（総固形分7.5%w/v）、アローミキサーを用いて60分間混合した。逆腸溶性被覆錠剤に対して以下のパラメータを用いて被覆を行い、3%の固形分レベルでサンプリングした。プロセスパラメータは、入口温度：60 ~ 65℃；排出温度：38 ~ 48℃；風量：63cfm；噴霧速度：1.5g/分であった。

【0176】

50

実施例 10 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の長期放出性薬剤としてヒプロメロースを用いたベンゾナレート E R 錠剤 150 mg

2663 ~ 4970 mPa・S の粘度、19 ~ 24 % のメトキシ、7 ~ 12 % のヒドロキシプロピル、置換 2208、および 0.12 ~ 0.15 g/cm³ の嵩密度、および最大 5 % の含水量を有するヒプロメロース（ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは HPMC と呼ばれる）を用いてこの処方物を調製した。

【0177】

1. ケイ酸カルシウムを伴うベンゾナレート（BEN - ケイ酸カルシウム吸着物質）

【0178】

【表 29】

10

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|---|-------|-------|
| ベンゾナレート | 61.5 | 320.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm [®] 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | 100.0 | 520.0 |

【0179】

上記の表に示された量を用いて、ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した（インペラー：250 rpm およびチョッパー：3200 rpm）。ゆっくりとした速度（インペラー：250 rpm およびチョッパー：3200 rpm）において、それに、およそ 7 g/分の速度でベンゾナレートを添加した。形成されたベンゾナレート - ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を 425 ミクロン篩に通した。本明細書に記載されるアッセイを用いて、ベンゾナレートの量を、吸着物質の総重量に基づき 60.66 wt % のベンゾナレートであると決定した。

20

【0180】

2. ベンゾナレート E R 錠剤

【0181】

【表 30】

30

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|----|---|-------|--------------|--------------|
| 1 | パート 1 の BEN-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.66%) | 29.5 | 247.7 | 37.16 |
| 2 | ヒプロメロース K4M (Methocel [®] K4M) | 32.1 | 270.0 | 40.50 |
| 3 | 微結晶性セルロース (Ceolus [®] 711) | 16.2 | 135.8 | 20.37 |
| 4 | ラクトース一水和物, NF (Flow Lac [®] 100) | 8.8 | 74.0 | 11.10 |
| 5 | コボビドン (Kollidon [®] VA 64) | 10.7 | 90.0 | 13.50 |
| 6 | コロイド二酸化ケイ素 (Aerosil [®] 200) | 1.1 | 9.0 | 1.35 |
| 7 | ステアリン酸マグネシウム (Hyqual [®]) | 1.6 | 13.5 | 2.03 |
| 合計 | | 100.0 | 840.0 | 126.00 |

40

バッチサイズ: 150 錠

【0182】

直前の表からの品目 1、2、3、4 および 5 を 710 ミクロンに通し、キューブブレンダー中で 10 分間混合した。品目 7 を 600 ミクロン篩に通し、そのうちの 50 % と上記のブレンド（品目 1、2、3、4、5）とを 2 分間混合した。品目 1 ~ 5 と品目 7 の 50 % とを含む結果として生じたブレンドを、TFC ミニローラー圧縮機に通した（ロール速度 1 rpm；圧力：1200 psi；スクリュース速度 12 rpm；Vector Cor

50

poration)。このリボンを710ミクロン篩に通した。品目6を600ミクロン篩に通し、上記のブレンドと2分間混合した。品目7の残りの50%を上記のブレンドに添加し、2分間混合した。この最終ブレンドを、成形用具：0.3310インチ×0.7210インチ（プレーン）を用いて圧縮した；硬度：5 K p。

【0183】

3．インビトロ溶出（500 mLの0.1 N HCl（1時間）+ 400 mLのリン酸塩緩衝液）：

逆腸溶性コーティングまたは任意選択のシールコートで被覆する前の錠剤コアの溶出パターンを評価するために、パート2に従って調製された錠剤のインビトロ溶出プロファイルを、以下の溶出パラメータ、すなわち、装置（II）パドル、50 rpmを用い、37の温度にて、500 mLの0.1 NのHCl（1時間）+ 6.8のpHとする400 mLのリン酸塩緩衝液の溶出媒体中で評価した。以下に示される放出百分率は、4つの溶出容器の平均値である。

【0184】

【表31】

| 時間 (h) | 0.5 | 1 | 3 | 6 | 12 |
|--------|-----|---|----|----|----|
| %放出 | 6 | 9 | 12 | 14 | 22 |

【0185】

この錠剤コアは、逆腸溶性コーティングおよび任意選択のシールコートで被覆され得る。

【0186】

実施例11 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の長期放出性薬剤としてヒプロメロースのブレンドを用いたベンゾナテートER錠剤150 mg

（1）2663～4970 mPa・Sの粘度、19～24%のメトキシ、7～12%のヒドロキシプロピル、置換2208、および0.12～0.15 g/cm³の嵩密度および最大5%の含水量を有するヒプロメロースと（2）80～120 mPa・Sの粘度、19～24%のメトキシ、7～12%のヒドロキシプロピル、置換2208、および最大5%の含水量を有するヒプロメロースとの、2つのヒプロメロースのブレンドを用いてこの処方物を調製した。

【0187】

1．ケイ酸カルシウムによるベンゾナテート吸着（BEN - ケイ酸カルシウム吸着物質）

【0188】

【表32】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|-----------------------------|-------|-------|
| ベンゾナテート | 61.5 | 320.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm® 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | 100.0 | 520.0 |

【0189】

直前の表中の成分を用いて、ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した（インペラー：250 rpmおよびチョッパー：3200 rpm）。ゆっくりとした速度（インペラー：250 rpmおよびチョッパー：3200 rpm）において、それに、およそ7 g/分の速度でベンゾナテートを添加した。形成されたベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を425ミクロン篩に通した。本明細書に記載されるアッセイを用いて、ベンゾナテートの量を、吸着物質の総重量に基づき60.66 wt %

のベンゾナレートであると決定した。

【 0 1 9 0 】

2 . ベンゾナレート E R 錠剤

【 0 1 9 1 】

【表 3 3】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|------------|--------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| 粒子内 | | | | |
| 1 | パート1の BEN-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.66%) | 27.5 | 247.7 | 37.16 |
| 2 | ヒプロメロース K100LV (Methocel® K100LV) | 8.0 | 72.0 | 10.80 |
| 3 | ヒプロメロース K4M (Methocel® K4M) | 12.0 | 108.0 | 16.20 |
| 4 | ケイ酸カルシウム (Zeopharm® 600) | 7.0 | 63.0 | 9.45 |
| 5 | 微結晶性セルロース (Ceolus® 711) | 18.5 | 166.3 | 24.95 |
| 6 | ラクトース一水和物, NF (Flow Lac® 100) | 15.0 | 135.0 | 20.25 |
| 7 | コポビドン (Kollidon® VA 64) | 10.0 | 90.0 | 13.50 |
| 8 | ステアリン酸マグネシウム (Hyqual®) | 0.5 | 4.5 | 0.68 |
| 粒子外 | | | | |
| 9 | コロイド二酸化ケイ素 (Aerosil® 200) | 1.0 | 9.0 | 1.35 |
| 10 | ステアリン酸マグネシウム (Hyqual®) | 0.5 | 4.5 | 0.68 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 135.00 |

バッチサイズ: 150 錠

【 0 1 9 2 】

直前の表からの成分を用いて、品目 1、2、3、4、5、6 および 7 を 8 5 0 ミクロン篩に通し、キューブブレンダー中で 1 0 分間混合した。品目 8 を 6 0 0 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 2 分間混合した。このブレンドをローラー圧縮機に通した（ロール速度 1 r p m ; 圧力: 1 6 0 0 p s i ; スクリュー速度 1 2 r p m ）。このリボンを F i t z ミル（ナイフフォワード、速度: 1 1 0 0 r p m 、篩 0 0 6 5 ; F i t z p a t r i c k C o m p a n y ）に通した。品目 9 を 6 0 0 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 3 分間混合した。品目 1 0 （ 6 0 0 ミクロン篩）を上記のブレンドに添加し、2 分間混合した。このブレンドを、成形用具: 0 . 3 3 1 0 インチ x 0 . 7 2 1 0 インチ（プレーン）を用いて圧縮した; 硬度: 6 K p 。

【 0 1 9 3 】

3 . インビトロ溶出（ 5 0 0 m L の 0 . 1 N H C l （ 1 時間 ） + 4 0 0 m L のリン酸塩緩衝液 ）:

逆腸溶性コーティングまたは任意選択のシールコートで被覆する前の錠剤コアの溶出パターンを評価するために、パート 2 に従って調製された錠剤のインビトロ溶出プロファイルを、以下の溶出パラメータ、すなわち、装置（ I I ）パドル、5 0 r p m を用い、3 7 の温度にて、5 0 0 m L の 0 . 1 N H C l （ 1 時間 ） + 6 . 8 の p H とする 4 0 0 m L のリン酸塩緩衝液の溶出媒体中で評価した。以下に示される放出百分率は、4 つの溶出容器の平均値である。

【 0 1 9 4 】

【表 3 4】

| 時間 (h) | 0.5 | 1 | 3 | 6 | 12 |
|--------|-----|---|----|----|----|
| %放出 | 5 | 8 | 10 | 14 | 83 |

10

20

30

40

50

【 0 1 9 5 】

この錠剤コアは、逆腸溶性コーティングおよび任意選択のシールコートで被覆され得る。

【 0 1 9 6 】

実施例 1 2 - ベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質を含みかつ制御放出性 (C R) ヒプロメロース K 1 0 0 L V を用いたベンゾナテート E R 1 5 0 錠剤

8 0 ~ 1 2 0 m P a - S の粘度、1 0 . 0 ~ 2 4 . 0 のメトキシ%、7 . 0 ~ 1 2 . 0 のヒドロキシプロピル%、(置換型 2 2 0 8、最大 5 % の水分量、および 0 . 2 3 ~ 0 . 3 5 g / c m ³ の高密度を有するヒプロメロースを用いてこの処方物を調製した。先の実施例に記載されたとおりに処方物を調製した。

10

【 0 1 9 7 】

1 . ケイ酸カルシウムによるベンゾナテート吸着 (B E N - ケイ酸カルシウム吸着物質)

【 0 1 9 8 】

【表 3 5 】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|-----------------------------|-------|-------|
| ベンゾナテート | 61.5 | 320.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm® 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | 100.0 | 520.0 |

20

【 0 1 9 9 】

直前の表中の成分を用いて、ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した (インペラー : 2 5 0 r p m およびチョッパー : 3 2 0 0 r p m) 。ゆっくりとした速度 (インペラー : 2 5 0 r p m およびチョッパー : 3 2 0 0 r p m) において、それに、およそ 7 g / 分の速度でベンゾナテートを添加した。形成されたベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を 4 2 5 ミクロン篩に通した。アッセイにより、吸着物質の総重量に基づき 6 0 . 6 6 w t % の量のベンゾナテートが示された。

【 0 2 0 0 】

30

2 . ベンゾナテート E R 錠剤

【 0 2 0 1 】

【表 3 6 】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|----|---|-------|--------------|--------------|
| 1 | パート 1 の BEN-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.66%) | 27.5 | 247.7 | 24.77 |
| 2 | ヒプロメロース CR K100LV (Methocel® K100LV) | 10.0 | 90.0 | 9.00 |
| 3 | 微結晶性セルロース (Ceolus® 711) | 15.0 | 135.0 | 13.50 |
| 4 | 無水ラクトース (Supertab® 22AN) | 37.5 | 337.3 | 33.73 |
| 5 | コポリドン (Kollidon® VA 64) | 8.0 | 72.0 | 7.20 |
| 6 | コロイド二酸化ケイ素 (Aerosil® 200) | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 7 | ステアリン酸マグネシウム (Hyqual®) | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 90.00 |

40

バッチサイズ: 100 錠

【 0 2 0 2 】

50

直前の表中の成分を用いて、品目 1、2、3、4 および 5 を 710 ミクロン篩に通し、ポリ袋中で 10 分間混合した。品目 6 を 600 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 2 分間混合した。(600 ミクロン篩に通された後の) 品目 7 を上記のブレンドに添加し、2 分間混合した。この最終ブレンドを、成形用具：0.3310 インチ×0.7210 インチ(プレーン)を用いて圧縮した。

【0203】

3. インビトロ溶出(0.1N HCl)：

錠剤コアの溶出パターンを評価するために、錠剤のインビトロ溶出プロファイルを、0.1N HCl 中で行い、以下の溶出パラメータ、すなわち、装置(II)パドル、50 rpmを用いて、0.5 時間、1 時間および 2 時間の時点で評価した。以下に示される放出百分率は、4 つの溶出容器の平均値である。

【0204】

【表 37】

| 時間 | 0.5 | 1 | 3 |
|-----|-----|----|-----|
| %放出 | 14 | 22 | 101 |

【0205】

この錠剤コアは、逆腸溶性コーティングおよび任意選択のシールコートで被覆され得る。

【0206】

実施例 13 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の長期放出性薬剤としてヒドロキシプロピルセルロースを用いたベンゾナテート ER 錠剤 150 mg

この実施例は、95,000 の分子量、75~150 mPa・S の粘度、5% の最大含水量、水中 5~7.5 の pH、モル置換度 3.4~4.4、0.2 の最大灰分、および粒径(最低 85% が 600 ミクロン篩を通り、最低 99% が 20 メッシュを通る)により特徴付けられる、例示的なヒドロキシプロピルセルロース [LXF, Ashland Chemical] を使用する。

【0207】

実施例 13A：処方物 A

1. ケイ酸カルシウムによるベンゾナテート吸着(BEN-ケイ酸カルシウム吸着物質)

【0208】

【表 38】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量 (g) |
|----|-----------------------------|-------|-------|
| 1 | ベンゾナテート | 61.5 | 320.0 |
| 2 | ケイ酸カルシウム (ZeoPharm® 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | | 100.0 | 520.0 |

【0209】

直前の表中の成分を用いて、ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した(インペラー：250 rpm およびチョッパー：3200 rpm)。ゆっくりとした速度(インペラー：250 rpm およびチョッパー：3200 rpm)において、それに、およそ 7 g/分の速度でベンゾナテートを添加した。形成されたベンゾナテート-ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を 425 ミクロン篩に通し、先の実施例に記載されたとおりにアッセイした。

【0210】

2. ベンゾナテート ER 錠剤

【0211】

【表 3 9】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|----|--|-------|--------------|--------------|
| 1 | パート 1 の BEN-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.66%) | 27.5 | 247.7 | 24.77 |
| 2 | ヒドロキシプロピルセルロース LXF (Klucel® LXF) | 20.0 | 180.0 | 18.00 |
| 3 | 微結晶性セルロース (Ceolus® 711) | 10.0 | 90.0 | 9.00 |
| 4 | 無水ラクトース (Supertab® 22AN) | 32.5 | 292.3 | 29.23 |
| 5 | コポリドン (Kollidon® VA 64) | 8.0 | 72.0 | 7.20 |
| 6 | 200 m ² /g の比表面積を有する Aerosil® 200 アモルファス無水コロイド二酸化ケイ素 [Evonik] | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 7 | ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 90.00 |

バッチサイズ: 100 錠

【 0 2 1 2 】

上記の表中の成分および量を用いて、品目 1、2、3、4 および 5 を 7 1 0 ミクロン篩に通し、ポリ袋中で 1 0 分間混合した。品目 6 を 6 0 0 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 2 分間混合した。品目 7 (6 0 0 ミクロン篩) を上記のブレンドに添加し、2 分間混合した。このブレンドを、成形用具: 0 . 3 3 1 0 インチ × 0 . 7 2 1 0 インチ (プレーン) を用いて圧縮した (硬度: 1 1 K p) 。

【 0 2 1 3 】

3 . インビトロ溶出 (0 . 1 N H C l)

錠剤コアの溶出パターンを評価するために、錠剤のインビトロ溶出プロファイルを、0 . 1 N H C l 中で行い、以下の溶出パラメータ、すなわち、装置 (I I) パドル、5 0 r p m を用いて、示される時点において評価した。以下に示される放出百分率は、4 つの溶出容器の平均値である。

【 0 2 1 4 】

【表 4 0】

| 時間 (h) | 0.5 | 1 | 3 | 6 |
|--------|-----|----|----|----|
| %放出 | 9 | 14 | 51 | 96 |

【 0 2 1 5 】

この錠剤コアは、逆腸溶性コーティングおよび任意選択のシールコートで被覆され得る。

【 0 2 1 6 】

実施例 1 3 B : 処方物 B

1 . ケイ酸カルシウムによるベンゾナテート吸着 (B E N - ケイ酸カルシウム吸着物質)

【 0 2 1 7 】

【表 4 1】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|-----------------------------|-------|-------|
| ベンゾナテート | 61.5 | 320.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm® 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | 100.0 | 520.0 |

【 0 2 1 8 】

直前の表中の成分を用いて、ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した（インペラー：250rpmおよびチョッパー：3200rpm）。ゆっくりとした速度（インペラー：250rpmおよびチョッパー：3200rpm）において、それに、およそ7g/分の速度でベンゾナテートを添加した。形成されたベンゾナテート-ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を425ミクロン篩に通した。

【 0 2 1 9 】

2. ベンゾナテートER錠剤

【 0 2 2 0 】

【表42】

10

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|-----|--|-------|--------------|--------------|
| 粒子内 | | | | |
| 1 | 実施例13Bのパート1に従うBEN-ケイ酸カルシウム吸着物質（アッセイ60.66%） | 27.5 | 247.7 | 24.77 |
| 2 | ヒドロキシプロピルセルロース LXF (Klucel® LXF) | 20.0 | 180.0 | 18.00 |
| 3 | 微結晶性セルロース (Ceolus® 711) | 10.0 | 90.0 | 9.00 |
| 4 | 無水ラクトース (Supertab® 22AN) | 32.5 | 292.3 | 29.23 |
| 5 | コポリドン (Kollidon® VA 64) | 8.0 | 72.0 | 7.20 |
| 6 | ステアリン酸マグネシウム | 0.5 | 4.5 | 0.45 |
| 粒子外 | | | | |
| 7 | Aerosil® 200 | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 8 | ステアリン酸マグネシウム | 0.5 | 4.5 | 0.45 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 90.00 |

20

バッチサイズ: 100錠

【 0 2 2 1 】

30

直前の表中の成分を用いて、品目1、2、3、4および5を710ミクロン篩に通し、ポリ袋中で10分間混合した。2. 品目6を600ミクロン篩に通し、上記のブレンドと2分間混合した。全ブレンドを、マイクロローラー圧縮機（ロール速度：1rpm、スクリュウ速度：12rpm、圧力：1600psi）を用いてローラー圧縮した。この圧縮シートを、Fitzミル（篩：0065、速度：1100rpm、ナイフフォワード）に通して粉砕した。このブレンドを、マイクロローラー圧縮機（ロール速度：1rpm、スクリュウ速度：12rpm、圧力：1600psi）を用いて再度、ローラー圧縮した。この圧縮シートを、Fitzミル（篩：0065、速度：1100rpm、ナイフフォワード）に通して粉砕した。品目7（600ミクロン篩）を上記のブレンドに添加し、2分間混合した。このブレンドを、成形用具：0.3310インチ×0.7210インチ（プレーン）を用いて圧縮した（硬度：11Kp）。

40

【 0 2 2 2 】

逆腸溶性コートまたはシールコートで被覆する前の錠剤コア、すなわち、実施例13Bのパート2に記載されたとおりに調製された錠剤のインビトロ溶出を、以下の媒体：（500mLの0.1N HCl（1時間）+400mLのリン酸塩緩衝液）、装置-2、50rpmを用いたアッセイにおいて評価した。

【 0 2 2 3 】

【表 4 3】

| 時間 (h) | 1 | 3 | 6 | 12 |
|--------|----|----|----|----|
| %放出 | 16 | 24 | 43 | 76 |

【0 2 2 4】

3 . E u d r a g i t (登 録 商 標) E P O R e a d y M i x (逆 腸 溶 性 コ ー ト) で の 被 覆

【0 2 2 5】

【表 4 4】

10

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|----|---------------------------|-------|--------------|
| 1 | Eudragit ® EPO Ready Mix* | 15.0 | 45.00 |
| 2 | 純水 | 85.0 | 255.00 |
| 合計 | | 100.0 | 300.00 |

総固形分 = 15%

【0 2 2 6】

20

高剪断ミキサーを30分間にわたり2300rpmで用いて、逆腸溶性コーティング（表中の品目1）を水に混合した。結果として生じた懸濁液を、500ミクロン篩に通し、磁気攪拌機を用いて連続的に攪拌した。実施例13Bのパート2に記載されたとおりに調製された錠剤を、以下のプロセスパラメータを用いて、（あらゆるシールコートの前）の錠剤の重量に基づき）10wt%の逆腸溶性コーティングレベルに達するように被覆した。プロセスパラメータ：入口温度：35、排出温度：28～30、風量：65cfm、噴霧速度：1.5g/分。この被覆錠剤を、平鍋で40にて30分間乾燥させた。

【0 2 2 7】

この逆腸溶性被覆錠剤のインビトロ溶出を、以下の媒体：（500mLの0.1N HCl（1時間）+400mLのリン酸塩緩衝液）、装置-2、50rpmを用いたアッセイにおいて評価した。

30

【0 2 2 8】

【表 4 5】

| 時間 (h) | 1 | 3 | 6 | 12 |
|--------|----|----|----|----|
| %放出 | 15 | 23 | 54 | 84 |

【0 2 2 9】

4 . O p a d r y (登 録 商 標) Y S - 1 - 1 9 0 2 5 - A (シ ー ル コ ー ト) で の 被 覆

【0 2 3 0】

40

【表 4 6】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|----|-------------------------|-------|--------------|
| 1 | Opadry YS-1-19025-A クリア | 7.5 | 22.50 |
| 2 | 純水 | 92.5 | 277.50 |
| 合計 | | 100.0 | 300.00 |

総固形分 = 7.5%

50

【 0 2 3 1 】

透明シールコート溶液を、品目 1 (O p a d r y (登録商標) Y S - 1 - 1 9 0 2 5 - A) を品目 2 (水) に添加し、アローミキサーを用いて 6 0 分間混合することにより調製した。このシールコート溶液を、実施例 1 3 B のパート 3 に記載されたとおりに調製された逆腸溶性被覆錠剤に、以下のパラメータを用いて、(被覆錠剤の総重量に基づき) 3 % w t のシールコートレベルに達するように適用した。プロセスパラメータ：入口温度：6 0 ~ 6 5 、排出温度：3 8 ~ 4 8 、風量：6 3 c f m、噴霧速度：1 . 5 g / 分。

【 0 2 3 2 】

この逆腸溶性被覆錠剤のインピトロ溶出を、以下の媒体：(5 0 0 m L の 0 . 1 N H C l (1 時間) + 4 0 0 m L のリン酸塩緩衝液)、装置 - 2、5 0 r p m を用いたアッセイにおいて評価した。

【 0 2 3 3 】

【表 4 7 】

| 時間 (h) | 1 | 3 | 6 | 12 |
|--------|----|----|----|----|
| %放出 | 16 | 24 | 48 | 90 |

【 0 2 3 4 】

実施例 1 4 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の長期放出性薬剤としてベヘン酸グリセリル - 親水性ポリマーの組み合わせを用いたベンゾナテート E R 錠剤 1 5 0 m g

1 . ケイ酸カルシウムとのベンゾナテート複合体化 (B E N - ケイ酸カルシウム吸着物質)

【 0 2 3 5 】

【表 4 8 】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|--------------------------|-------|-------|
| ベンゾナテート | 61.5 | 320.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm® 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | 100.0 | 520.0 |

【 0 2 3 6 】

ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した (インペラー：2 5 0 r p m およびチョッパー：3 2 0 0 r p m)。ゆっくりとした速度 (インペラー：2 5 0 r p m およびチョッパー：3 2 0 0 r p m) において、それに、およそ 7 g / 分の速度でベンゾナテートを添加した。形成されたベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を 4 2 5 ミクロン篩に通し、ベンゾナテート含有量について、上に記載されたとおりにアッセイした。

【 0 2 3 7 】

2 . ベンゾナテート E R 錠剤

【 0 2 3 8 】

【表 4 9】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|------------|-------------------------------------|-------|--------------|--------------|
| 粒子内 | | | | |
| 1 | パート1のBEN-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.66%) | 27.5 | 247.7 | 99.08 |
| 2 | ラクトース一水和物, NF (Flow Lac® 100) | 13.3 | 119.8 | 47.92 |
| 3 | 微結晶性セルロース (Ceolus® 711) | 15.0 | 135.0 | 54.00 |
| 4 | ベヘン酸グリセリル (Compritol® 888 ATO) | 10.0 | 90.0 | 36.00 |
| 粒子外 | | | | |
| 5 | ヒプロメロース E5 LV® | 5.0 | 45.0 | 18.00 |
| 6 | ケイ酸カルシウム (ZeoPharm® 600) | 5.6 | 50.0 | 20.00 |
| 7 | 微結晶性セルロース (Ceolus® 711) | 7.2 | 65.0 | 26.00 |
| 8 | ラクトース一水和物, NF (Flow Lac® 100) | 5.6 | 50.0 | 20.00 |
| 9 | コポビドン (Kollidon® VA 64) | 8.3 | 75.0 | 30.00 |
| 10 | コロイド二酸化ケイ素 (Aerosil® 200) | 1.0 | 9.0 | 3.60 |
| 11 | ステアリン酸マグネシウム (Hyqual®) | 1.5 | 13.5 | 5.40 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 360.00 |

バッチサイズ: 100 錠

【 0 2 3 9 】

上記の表中の成分および量を用いて、品目 1、2、3 および 4 を、高剪断造粒機中で 10 分間混合した (インペラー: 250 rpm、チョッパー: 3200 rpm)。ジャケット付熱 (jacketed heat) を作動させ、温度が 80 に達するまでこのブレンドを混合させた。ブレンドを、80 で 10 分間混合した。ブレンドをステンレス鋼トレイ中に広げ、2 時間冷却した。ブレンドを 710 ミクロン篩に通した。品目 5、6、7、8 を 710 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 10 分間混合した。品目 9 を 600 ミクロン篩に通し、上記のブレンドと 5 分間混合した。品目 10 を 600 ミクロン篩に通し、そのうちの 50% と上記のブレンドとを 3 分間混合した。このブレンドをローラー圧縮機 (ロール速度 1 rpm; 圧力: 500 psi; スクリュー速度 12 rpm) に通した。このリボンを、Fitz Mill (速度: 2300 rpm、ナイフフォワード、0050 篩) に通して粉碎した。品目 10 の残りの 50% を上記のブレンドに添加し、3 分間混合した。このブレンドを、成形用具: 0.3600 インチ x 0.7480 インチ (プレーン) を用いて圧縮した; 硬度: 7 Kp。

【 0 2 4 0 】

3. Euragit (登録商標) EPO Ready Mix (逆腸溶性コート) での被覆

【 0 2 4 1 】

【表 5 0】

| 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|--------------------------|-------|--------------|
| Eudragit® EPO Ready Mix* | 15.0 | 45.00 |
| 純水 | 85.0 | 255.00 |
| 合計 | 100.0 | 300.00 |

*EUDRAGIT EPO Ready Mix® は、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ブチルおよびメタクリル酸メチルをベースとするカチオン性コポリマーである。Eudragit EPO ready Mix は、塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸およびタルクからなる。

総固形分 = 15%

【 0 2 4 2 】

高剪断ミキサーを30分間にわたり2300rpmで用いて、上記の表に示された逆腸溶性コーティングを水に混合した。この懸濁液を、500ミクロン篩に通し、磁気攪拌機を用いて連続的に攪拌した。調製された錠剤を、以下のプロセスパラメータを用いて被覆し、10%の固形分レベルでサンプリングした。プロセスパラメータは次のとおりであった：入口温度：35、排出温度：28～30、風量：65cfm、噴霧速度：1.5g/分。この被覆錠剤を、平鍋で40にて30分間乾燥させた。

【0243】

4. Opadry (登録商標) YS-1-19025-A シールコートでの被覆

【0244】

【表51】

10

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|----|---|-------|--------------|
| 1 | Opadry® YS-1-19025-A クリアシールコート (ヒプロメロース) | 7.5 | 22.50 |
| 2 | 純水 | 92.5 | 277.50 |
| 合計 | | 100.0 | 300.00 |

総固形分 = 7.5%

20

【0245】

Opadry YS-1-19025-A クリア溶液を、品目1を品目2に添加することにより調製し、アローミキサーを用いて60分間混合した。被覆を以下のパラメータを用いて逆腸溶性被覆錠剤に対して行い、3%の固形分レベルでサンプリングした。

【0246】

プロセスパラメータは次のとおりであった：入口温度：60～65、排出温度：38～48、風量：63cfm、噴霧速度：1.5g/分。

【0247】

5. インビトロ溶出 (500mLの0.1N HCl (1時間) + 400mLのリン酸塩緩衝液) :

30

インビトロ溶出を、実施例7に記載されたアッセイパラメータに従ってアッセイした。

【0248】

【表52】

| 時間 (h) | 0.5 | 1 | 3 | 6 | 12 |
|--------|-----|----|----|----|----|
| %放出 | 11 | 20 | 46 | 89 | 99 |

【0249】

実施例15 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の長期放出性薬剤としてヒプロメロースとヒドロキシプロピルセルロースとの組み合わせを用いたベンゾナレートER錠剤150mg

40

この実施例は、ベンゾナレート-ケイ酸カルシウム吸着物質をヒプロメロースとヒドロキシプロピルセルロース (HPC) との組み合わせとブレンドすることを例示するものである。例示されるHPCは、300～600mPa・Sの粘度、80kDaの分子量、最低約99.9% (U.S. 60メッシュ)、最低90% (U.S. 80メッシュ)、および80% (100メッシュ) の平均粒径により特徴付けられる。ヒプロメロースは、2663～4970mPa・Sの粘度を有し、先の実施例において詳細に記載されたものである。

【0250】

50

1．ケイ酸カルシウムによるベンゾナレート吸着（BEN - ケイ酸カルシウム吸着物質）

【0251】

【表53】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|---|-------|-------|
| ベンゾナレート | 61.5 | 320.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm [®] 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | 100.0 | 520.0 |

10

【0252】

ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合した（インペラー：250rpmおよびチョッパー：3200rpm）。ゆっくりとした速度（インペラー：250rpmおよびチョッパー：3200rpm）において、それに、およそ7g/分の速度でベンゾナレートを添加した。形成された顆粒を425ミクロン篩に通した。

【0253】

2．ベンゾナレートER錠剤

【0254】

【表54】

20

| 認識番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|------|--|-------|-----------|-----------|
| 1 | パート1からのBEN-ケイ酸カルシウム吸着物質（アッセイ60.66%） | 27.5 | 247.7 | 24.77 |
| 2 | HPMC K4M (Methocel [®] K4M) | 5.0 | 45.0 | 4.50 |
| 3 | ヒドロキシプロピルセルロース (HPC EXF [®]) | 5.0 | 45.0 | 4.50 |
| 4 | 微結晶性セルロース (Ceolus [®] 711) | 12.0 | 108.0 | 10.80 |
| 5 | 無水ラクトース (Supertab [®] 22AN) | 40.5 | 364.3 | 36.43 |
| 6 | コポリドン (Kollidon [®] VA 64) | 8.0 | 72.0 | 7.20 |
| 7 | コロイド二酸化ケイ素 (Aerosil [®] 200) | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 8 | ステアリン酸マグネシウム (Hyqual [®]) | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 90.00 |

30

バッチサイズ: 100 錠

【0255】

直前の第1項で調製された吸着物質を用いた錠剤を調製するために、品目1、2、3、4、5および6を500ミクロン篩に通し、ポリ袋中で10分間にわたり手で混合する。品目7を500ミクロン篩に通し、上記のブレンドと2分間混合する。品目8を600ミクロンに通し、上記のブレンドと2分間混合する。このブレンドを、成形用具：0.3310インチ×0.7210インチ（プレーン）を用いて圧縮する；硬度：11Kp。

40

【0256】

結果として生じた錠剤は、その後、逆腸溶性コートおよび任意選択のシールコートで被覆され得る。

【0257】

実施例17 - ベンゾナレートのための吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の長期放出性薬剤としてヒドロキシプロピルセルロースを用いたベンゾナレート/クロルフェニラミンER錠剤150mg/4mg

1．ケイ酸カルシウムによるベンゾナレート吸着（BEN - ケイ酸カルシウム吸着物質）

50

【 0 2 5 8 】

【表 5 5】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|--------------------------------------|-------|-------|
| ベンゾナテート | 61.5 | 320.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm [®] 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | 100.0 | 520.0 |

【 0 2 5 9 】

10

ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合する（インペラー：250rpmおよびチョッパー：3200rpm）。ゆっくりとした速度（インペラー：250rpmおよびチョッパー：3200rpm）において、それに、およそ7g/分の速度でベンゾナテートを添加する。このベンゾナテート-ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を425ミクロン篩に通す。

【 0 2 6 0 】

2. ベンゾナテート/クロルフェニラミンER錠剤

【 0 2 6 1 】

【表 5 6】

20

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|----|--|-------|--------------|--------------|
| 1 | パート1に従うBEN-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.66%) | 27.5 | 247.7 | 24.77 |
| 2 | マレイン酸クロルフェニラミン | 0.45 | 4.00 | 0.40 |
| 3 | ヒドロキシプロピルセルロース LXF (Klucel [®] LXF) | 20.0 | 180.0 | 18.00 |
| 4 | 微結晶性セルロース (Ceolus [®] 711) | 10.0 | 90.0 | 9.00 |
| 5 | 無水ラクトース (Supertab [®] 22AN) | 32.5 | 292.3 | 29.23 |
| 6 | コポビドン (Kollidon [®] VA 64) | 8.0 | 72.0 | 7.20 |
| 7 | Aerosil [®] 200 | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 8 | ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 90.00 |

30

バッチサイズ: 100 錠

【 0 2 6 2 】

品目1、2、3、4、5および6を710ミクロン篩に通し、ポリ袋中で10分間混合する。品目7を600ミクロン篩に通し、次いで上記のブレンドに添加し、これを2分間混合する。品目8（600ミクロン篩）を上記のブレンドに添加し、2分間混合する。このブレンドを、成形用具：0.3310インチ×0.7210インチ（プレーン）を用いて圧縮する（硬度：11Kp）。

40

【 0 2 6 3 】

3. Eudragit（登録商標）EPO Ready Mix（逆腸溶性コート）での被覆

【 0 2 6 4 】

【表 5 7】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|----|--------------------------|-------|--------------|
| 1 | Eudragit® EPO Ready Mix* | 15.0 | 45.00 |
| 2 | 純水 | 85.0 | 255.00 |
| 合計 | | 100.0 | 300.00 |

コーティング溶液中の総固形分 = 15%

【 0 2 6 5 】

10

高剪断ミキサーを30分間にわたり2300rpmで用いて、逆腸溶性コーティングミックス（品目1）を水（品目2）に混合する。この懸濁液を500ミクロン篩に通し、磁気攪拌機を用いて連続的に攪拌する。調製されたパート2の錠剤を、以下のプロセスパラメータを用いて被覆し、（あらゆるシールコートの前）逆腸溶性被覆錠剤の重量に基づき10wt%の逆腸溶性コーティングとなるように被覆する。プロセスパラメータ：入口温度：35、排出温度：28～30、風量：65cfm、噴霧速度：1.5g/分。この逆腸溶性被覆錠剤を、平鍋で40にて30分間乾燥させる。

【 0 2 6 6 】

4. Opadry（登録商標）YS-1-19025-A（シールコート）での被覆

【 0 2 6 7 】

20

【表 5 8】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|----|-----------------------------|-------|--------------|
| 1 | Opadry® YS-1-19025-A クリア | 7.5 | 22.50 |
| 2 | 純水 | 92.5 | 277.50 |
| 合計 | | 100.0 | 300.00 |

懸濁液中の総固形分 = 7.5%

30

【 0 2 6 8 】

シールコートの透明溶液を、Opadry（登録商標）YS-1-19025-A（品目1）を水（品目2）と組み合わせ、アローミキサーを用いて60分間混合することにより調製する。この溶液を、以下のパラメータを用いて逆腸溶性被覆錠剤に適用し、錠剤の総重量に対して3%w/wのシールコートの時点でサンプリングする。プロセスパラメータ：入口温度：60～65、排出温度：38～48、風量：63cfm、噴霧速度：1.5g/分。

【 0 2 6 9 】

実施例18 - ベンゾナテートのための吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いかつマトリックス中の長期放出性薬剤としてヒドロキシプロピルセルロースを用いた、IRクロルフェニラミン成分を含む、ベンゾナレート/クロルフェニラミンER錠剤150mg/4mg

40

1. ケイ酸カルシウムによるベンゾナレート吸着（BEN-ケイ酸カルシウム吸着物質）

【 0 2 7 0 】

【表 5 9】

| 成分 | %w/w | 量 (g) |
|--------------------------|-------|-------|
| ベンゾナテート | 61.5 | 320.0 |
| ケイ酸カルシウム (ZeoPharm® 600) | 38.5 | 200.0 |
| 合計 | 100.0 | 520.0 |

【 0 2 7 1 】

ケイ酸カルシウムを、高剪断造粒機中でゆっくりとした速度で混合する（インペラー：250rpmおよびチョッパー：3200rpm）。ゆっくりとした速度（インペラー：250rpmおよびチョッパー：3200rpm）において、それに、およそ7g/分の速度でベンゾナテートを添加する。形成されたベンゾナテート - ケイ酸カルシウム吸着物質顆粒を425ミクロン篩に通した。

10

【 0 2 7 2 】

2. クロルフェニラミン I R 層ブレンド

【 0 2 7 3 】

【表 6 0】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|----|---------------------------|-------|-----------|-----------|
| 1 | マレイン酸クロルフェニラミン | 1.00 | 2.00 | 0.90 |
| 2 | 微結晶性セルロース (Ceolus® 711) | 10.0 | 20.0 | 9.00 |
| 3 | 無水ラクトース (Supertab® 22AN) | 87.0 | 174.0 | 78.30 |
| 4 | コロイド二酸化ケイ素 (Aerosil® 200) | 1.0 | 2.0 | 0.90 |
| 5 | ステアリン酸マグネシウム (Hyqual®) | 1.0 | 2.0 | 0.90 |
| 合計 | | 100.0 | 200.0 | 90.00 |

20

【 0 2 7 4 】

品目 1、2 および 3 を 710 ミクロン篩に通し、ポリ袋中で 10 分間混合する。品目 4 を 600 ミクロン篩に通し、上記のブレンドに添加し、2 分間混合する。品目 5（600 ミクロン篩）を上記のブレンドに添加し、2 分間混合する。

30

【 0 2 7 5 】

3. ベンゾナテート / クロルフェニラミン E R 層ブレンド

【 0 2 7 6 】

【表 6 1】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/錠剤 (mg) | 量/ロット (g) |
|----|----------------------------------|-------|--------------|--------------|
| 1 | BEN-ケイ酸カルシウム吸着物質 (アッセイ 60.66%) | 27.5 | 247.7 | 24.77 |
| 2 | マレイン酸クロルフェニラミン | 0.22 | 2.00 | 0.20 |
| 3 | ヒドロキシプロピルセルロース LXF (Klucel® LXF) | 20.0 | 180.0 | 18.00 |
| 4 | 微結晶性セルロース (Ceolus® 711) | 10.0 | 90.0 | 9.00 |
| 5 | 無水ラクトース (Supertab®22AN) | 32.5 | 292.3 | 29.23 |
| 6 | コポリドン (Kollidon® VA 64) | 8.0 | 72.0 | 7.20 |
| 7 | Aerosil® 200 | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 8 | ステアリン酸マグネシウム | 1.0 | 9.0 | 0.90 |
| 合計 | | 100.0 | 900.0 | 90.00 |

バッチサイズ: 100 錠

【 0 2 7 7 】

品目 1、2、3、4、5 および 6 を 7 1 0 ミクロン篩に通し、ポリ袋中で 1 0 分間混合する。品目 7 を 6 0 0 ミクロン篩に通し、上記のブレンドに添加し、2 分間混合する。品目 8 (6 0 0 ミクロン篩) を上記のブレンドに添加し、2 分間混合する。

【 0 2 7 8 】

4 . ベンゾナレート / クロルフェニラミン 2 層錠剤の圧縮

2 つのブレンドを、好適な二重層錠剤プレスを用いて 2 層錠剤として仕様どおりに圧縮する。先に持続放出性層を圧縮する。成形用具 : 0 . 3 3 1 0 インチ x 0 . 7 2 1 0 インチ (プレーン) 硬度 : 1 1 K p 。持続放出性層 : 9 0 0 m g 。即時放出性層 : 2 0 0 m g 。

【 0 2 7 9 】

5 . E u d r a g i t (登録商標) E P O R e a d y M i x (逆腸溶性コート) での被覆

【 0 2 8 0 】

【表 6 2】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|----|--------------------------|-------|--------------|
| 1 | Eudragit® EPO Ready Mix* | 15.0 | 45.00 |
| 2 | 純水 | 85.0 | 255.00 |
| 合計 | | 100.0 | 300.00 |

総固形分 = 15%

【 0 2 8 1 】

高剪断ミキサーを 3 0 分間にわたり 2 3 0 0 r p m で用いて、品目 1 を水に混合する。この懸濁液を 5 0 0 ミクロン篩に通し、磁気攪拌機を用いて連続的に攪拌する。以下のプロセスパラメータを用いて、(あらゆるシールコーティングの前の) 被覆錠剤の重量に基づき錠剤上 1 0 w t % の逆腸溶性コーティングに達するように、錠剤を被覆した。プロセスパラメータ : 入口温度 : 3 5 、排出温度 : 2 8 ~ 3 0 、風量 : 6 5 c f m 、噴霧速度 : 1 . 5 g / 分。この被覆錠剤を、平鍋で 4 0 にて 3 0 分間乾燥させる。

【 0 2 8 2 】

10

20

30

40

50

6 . O p a d r y (登 録 商 標) Y S - 1 - 1 9 0 2 5 - A (シ ー ル コ ー ト) で の 被 覆
【 0 2 8 3 】

【 表 6 3 】

| 番号 | 成分 | %w/w | 量/ロット (g) |
|----|------------------------------|-------|--------------|
| 1 | Opadry ® YS-1-19025-A クリア | 7.5 | 22.50 |
| 2 | 純水 | 92.5 | 277.50 |
| 合計 | | 100.0 | 300.00 |

10

総固形分 = 7.5%

【 0 2 8 4 】

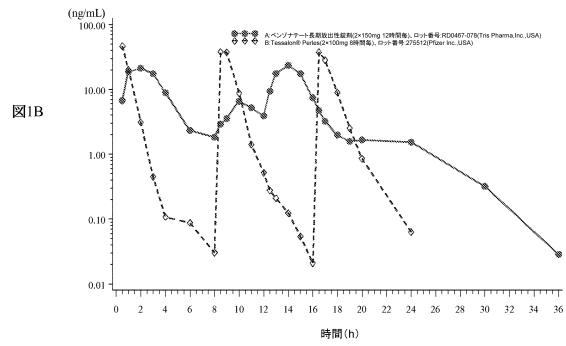
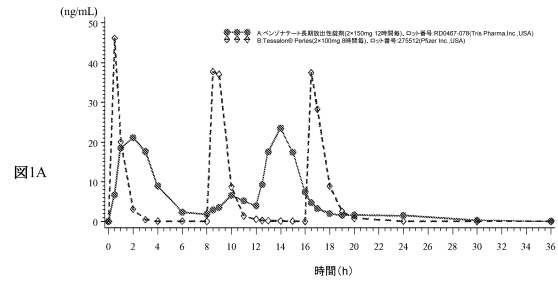
品目 1 を品目 2 に添加することによりシールコートの透明溶液を調製し、アローミキサーを用いて 6 0 分間混合する。以下のパラメータを用いて、3 w t % のシールコートに達するように逆腸溶性被覆錠剤を被覆する。プロセスパラメータ：入口温度：6 0 ~ 6 5 、排出温度：3 8 ~ 4 8 、風量：6 3 c f m、噴霧速度：1 . 5 g / 分。

【 0 2 8 5 】

本明細書に記載される全ての特許、特許公開、および他の刊行物は、参照により本明細書に援用される。2 0 1 3 年 3 月 1 3 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 7 8 0 , 6 8 9 号明細書および 2 1 0 3 年 8 月 3 0 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 8 7 2 , 0 1 9 号明細書は、その優先権の利益が主張されており、同様に、参照により本明細書に援用される。本発明は、特に好ましい実施形態に関して説明されてきたが、本発明の趣旨から逸脱することなく変更が加えられ得ることが理解されるであろう。そのような変更形態は、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図される。

20

【図 1】



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 | 47/10 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/10 | |
| A 6 1 K | 47/32 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/32 | |
| A 6 1 K | 47/26 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/26 | |
| A 6 1 K | 47/12 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/12 | |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
| A 6 1 K | 31/09 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/09 | |
| A 6 1 K | 9/54 | (2006.01) | A 6 1 K | 9/54 | |
| A 6 1 K | 47/44 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/44 | |

- (72)発明者 メータ, ハーシュ
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 3 1 モンロータウンシップ・モーニンググローリードライブ 1 1 8 6
- (72)発明者 トウ, ユ - シン
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 5 0 ウェストウインザー・イーストキンケイドドライブ 1 9

審査官 岩下 直人

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 9 1 5 0 9 (U S , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 2 4 5
 A 6 1 K 9 / 2 6
 A 6 1 K 9 / 5 4
 A 6 1 K 3 1 / 0 9
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 K 4 7 / 0 4
 A 6 1 K 4 7 / 1 0
 A 6 1 K 4 7 / 1 2
 A 6 1 K 4 7 / 1 4
 A 6 1 K 4 7 / 2 6
 A 6 1 K 4 7 / 3 2
 A 6 1 K 4 7 / 3 8
 A 6 1 K 4 7 / 4 4
 A 6 1 P 1 1 / 1 4
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C A p l u s / W P I D 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)