

(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 1

A 61 K 31/245	(2006.01)	A 61 K	31/245
A 61 K 9/26	(2006.01)	A 61 K	9/26
A 61 P 11/14	(2006.01)	A 61 P	11/14
A 61 K 47/04	(2006.01)	A 61 K	47/04
A 61 K 47/38	(2006.01)	A 61 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) 國際出願番号	PCT/US2014/023106
(87) 國際公開番号	W02014/159340
(87) 國際公開日	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・ファルマ・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O 8 8
	5 2 モンマスジャヤンクション・スイートデ
	イ・ルート 1 3 0 2 0 3 3
(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O 8 8
	1 7 エディソン・ホライズンドライブ 3 1
	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O 8 5
	0 2 ベルミード・ハドナットレーン 4 4

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 4 0 0 0 mPa - s ~ 約 1 0 0 , 0 0 0 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、インピ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 5 5 % 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ない、鎮咳性改変放出性固体経口組成物。

【請求項 2】

インピ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 2 5 % 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 : 1 0 、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】

30

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。

【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、增量剤、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】

40

前記增量剤が、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。

【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。

10

【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】

20

【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.medicaline.net/Benzonate/article.htm(2013年3月12日にアクセス)]。

30

【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.medicalook.com/reviews/Benzonate.html(2013年3月12日にアクセス)を参照されたい。

40

【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2013/0096191A1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

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ニ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ニ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シ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シ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と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1250

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の組成物からのベンゾナテート放出は実質的でない、改変放出性固体経口組成物が提供される。

【0011】

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(iii)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非依存性の高溶融温度のマトリックス形成性の水不溶性の蝋または蝋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50%以下であり、かつ口腔または食道内の組成物からのベンゾナテート放出は実質的でない、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

【0012】

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30%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25%以下であり、かつ口腔または食道内の組成物からのベンゾナテート放出は実質的でない、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

【0013】

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非依存性の高溶融温度のマトリックス形成性の水不溶性の蝋または蝋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25%以下であり、かつ口腔または食道内の組成物からのベンゾナテート放出は実質的でない、鎮咳性改変放出性固体錠剤が記載される。30

【0014】

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50重量%のベンゾナテート~約75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20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20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の被覆錠剤総量に基づくものであり、口腔または食道内の錠剤からのベンゾナテート放出は実質的でなく、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25%以下である。40

【0015】

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蝋または蝋質物質とを含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テート放出は実質的ない、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、ベンゾナテートを含む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のベンゾナテートに相当する単回用量/2×/日、すなわち1日600mg）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Cmaxおよび約12～20時間のTmax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テート放出は実質的ない、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、ベンゾナテートを含む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のベンゾナテートに相当する単回用量、2×/日（合計600mg/日）後に、ベンゾナテ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、ベンゾナテ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（2×100mg 8時間毎）；Pfizer Inc）と比較した場合のベンゾナテート長期放出性錠剤（150mg、2×投与、12時間毎）について、平均血漿ベンゾナテート濃度・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（2×100mg 8時間毎）；Pfizer Inc）と比較した場合のベンゾナテート長期放出性錠剤（150mg、2×投与、12時間毎）について、平均血漿ベンゾナテート濃度・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テートの約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マトリックス中にベンゾナテ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、ベンゾナテート成分と改変放出性の親水性ポリマーまたは疎水性蟻もしくは蟻質物質との混合および/または圧縮により形成される。ベンゾナテート成分は、固体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テート固体組成物は、口腔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ように、ならびに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を提供するように設計されている。

【0021】

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。

【0022】

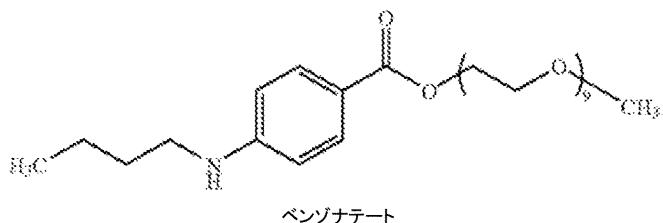
本明細書で定義される場合、「安定した」インビトロおよび／またはインビボ放出プロファイルとは、本明細書に記載される改変放出性ベンゾナテート固体組成物のインビトロ溶解プロファイルおよび／またはインビボ薬物動態プロファイルが、周囲条件下における少なくとも約6ヶ月、約12ヶ月、約18ヶ月、約24ヶ月までの期間にわたる組成物の貯蔵後に、組成物の調製のほぼ直後に評価された時と比べて同じかまたはほぼ同じであることを意味する。インビトロ溶出放出プロファイルは、適切なアッセイ（例えば、当業者に知られているものまたは本明細書に記載されているもの）を用いて評価され得る。組成物のインビボ薬物動態プロファイルは、当該技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）、Cmax、およびTmax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。

10

20

【0023】

【化1】



30

化学名2-[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、一般にベンゾナテートとして知られている。ベンゾナテートは、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テートは、例えばBASF SEから市販されている。

【0024】

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、Tessalon（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。

40

【0025】

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ない」という語句は、いかなる量のベンゾナテートおよび／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テ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、

50

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、2×/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、インピ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の組成物からのベンゾナテート放出が実質的ない、インピ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蟻もしくは蟻質物質とを含む、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、インピトロ溶出アッセイ(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(2×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蟻または蟻質物質」には、室温で固体である疎水性の蟻または蟻様物質が含まれる。約30～約50の範囲内の融点を有する蟻が利用され得るが、より低い融点を有する蟻または蟻様物質については、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蟻および蟻様物質である。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蟻または蟻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蟻、蜜蟻、カンデリラ蟻、微結晶蟻、オゾケライト蟻、パ
50

ラフィン蝸、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、カプリチン酸セチル、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蝸が挙げられる。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)888ATO(Gattefossé, 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)ATO5(Gattefossé, 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値を有する蝸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カ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種以上の蝸もしくは蝸質物質と組み合わせて使用され得、好適には、薬剤グレードの蝸または蝸質物質が、組成物中に使用される。

【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非依存性の高溶融温度のマトリックス形成性の水不溶性の蝸または蝸質物質の量は、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種の蝸の量である。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種の蝸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蝸の有効量は、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蝸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。

【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、ゲーガム、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、アルギネット、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40000mPa-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[LF, 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、HPCおよび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。

【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

10

20

30

40

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、ベンゾナテ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蟻の有効量は、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蟻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。

【0033】

10

なおさらなる実施形態において、ベンゾナテート組成物は、少なくとも1種の改変放出性の疎水性の蟻または蟻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、疎水性の蟻または蟻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種の蟻の量である。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つい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】

ベンゾナテート吸着物質

マトリックス中にベンゾナテ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テート組成物が提供される。有利には、油性液体ベンゾナテ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、ベンゾナテートは粉末組成物になり、これにより、液体ベンゾナテ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、液体ベンゾナテートを結合させて、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、U S P試験法を用いて<1%の脆碎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】

ベンゾナテートのための好適な吸着剤は、ベンゾナテ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(Rxipient 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%ものベンゾナテート、または約60%、約65%w/w、もしくは約70%w/wまでのベンゾナテ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('Tris')

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(Bento nite 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】

10

例えは、吸着性材料は、約1μm~約500μm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5μm~約200μm、または約10μm~約50μm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 Ca_2SiO_4 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、メタケイ酸アルミニ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、メタケイ酸アルミニン酸塩は、本明細書において提供される組成物から排除される。

20

【0041】

他の吸着剤の例としては、例えは、メタケイ酸アルミニ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、例えは、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、コポビドン、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)、アルギネット、金属酸化物が挙げられる。

30

【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。例えは、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。蝶の場合、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、蝶または蝶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。

40

50

【0043】

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2000μm未満の顆粒を通過させる約10メッシュの篩、または約710μm未満の顆粒を通過させる約25メッシュの篩、約590μm未満の平均寸法を有する顆粒を通過させる約30メッシュの篩、または約420μm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40メッシュの篩に通される。

【0044】

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され、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。10

【0045】

加工を容易するために、ベンゾナテート吸着物質 - マトリックス顆粒は、約2000μm未満の顆粒もしくは粒子を通過させる約10メッシュの篩、約710μm未満の顆粒もしくは粒子を通過させる約25メッシュの篩、約590μm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30メッシュの篩、または約420μmの顆粒もしくは粒子を通過させる約40メッシュの篩に通され得る。20

【0046】

一実施形態において、ベンゾナテート吸着物質は、約10%w/w～約80%w/wのベンゾナテート、約20%w/w～約70%w/w、約50%w/w～約70%w/w、約50%、または約25%～約30%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蜡もしくは蠟質物質、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。疎水性蜡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30%w/wのベンゾナテートと、約3.5～約3.75%のセチルアルコールと、約4.25%～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 $C H_3 (C H_2)_{15} O H$ 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Loba ChemieまたはSigma Aldrich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HPMC、HPC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0.75重量部のHPMC（またはHPC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-HPMC（またはHPC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HPMC（またはHPC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HPMC（またはHPCまたはそれらのブレンド）、または約0.7～約0.75重量部のHPMC（またはHPC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て、30

50

て、組成物は、疎水性蜡／蠟様物質と親水性ポリマーとのブレンドを含む。

【0047】

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。

【0048】

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テ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300mgのベンゾナテートの単回用量（総1日用量 約600mgのベンゾナテート）に相当する用量に基づき、約30ng/mL～約35ng/mL、または約33～33ng/mLのC_{max}（算術平均）；約28ng/mL～約32ng/mL、または約30ng/mLのC_{max}（幾何平均）；約180～約185ng・時間/mL、または約182ng・時間/mLのAUC_{inf}（算術平均）；約145ng・時間/mL～約155ng・時間/mL、または約150ng・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}。

【0049】

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テート放出が、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テート放出が、約98～約100%放出、または約100%放出である。

【0050】

さらに別の実施形態において、ベンゾナテートを含む12時間鎮咳性改変放出性固体組成物は、成人における300mgのベンゾナテートに相当する単回用量の1日経口投与（2×/日）（600mg/日に相当する総量）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提供する。別の実施形態において、改変放出性ベンゾナテート組成物は、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テートの放出が約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テート放出が実質的でない、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テート組成物は、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テートの放出が約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テート放出が実質的でない、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、ベンゾナテート組成物は、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テート放出が実質的でない、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テートの放出が約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テート放出が実質的でない、インピトロ放出を提供する。

【0051】

一実施形態において、このインピトロ溶出プロファイルは、ベンゾナテ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50 rpm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】

ベンゾナテート・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テ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、ベンゾナテートに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非依存性の高溶融温度の水不溶性の蜡または蠟質物質を含むマトリックス中にベンゾナテート・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学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

【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、ベンゾナテート・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(polyacrylic)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、橍円形、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、不定型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力チオノ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 , 10 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さ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されるのと同時に水と混合され得る。ベンゾナテートと弱力チオノン交換樹脂とは、ベンゾナテート - 弱酸性カチオノ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 - 弱酸性カチオノ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 - 弱酸性カチオノ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蠅または蠅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、次のようなインピ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、このインピ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 - カチオノ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 】

10

20

30

40

50

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さ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ビトロ溶出アッセイ〔例えば、U S P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）インビ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、U S P X X I I , 1 9 9 0 (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2.5：1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、ベンゾナテート成分およびマトリックス形成性薬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テート吸着物質・マトリックスまたはベンゾナテート・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】

ベンゾナテ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（N S A I D）（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、スリングダク、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、アリルプロジン、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、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、デスマルフィン（desmorphine）、デキストロモラミド、デキソジン（dexozine）、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、ジメフェプタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェニルブチレート（dioxyphenylbutyrate）、ジピバノン、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、レバロルファン、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、メブタジノール、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、ノルビパノン、アヘン、オキシコドン、オクスミモルホン（oxymorphone）、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェンモルファン（phenmorphan）、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、プロポキシフェン、スフェンタニル、トラマドール、チリン（tilidine）、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H C 1 - またはd 1 - 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ゾ酸塩、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 1 - 塩酸メチルエフェドリンおよびd 1 - メチルエフェドリンサッカリント酸塩が挙げられる。鬱血除去薬の例としては、例えば、塩酸プロソイドエフェドリン、フェニレフリン二酒石酸塩、および硫酸プロ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テート組成物は、1種以上の增量剤、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、增量剤は、微結

10

20

30

40

50

晶性セルロースおよびラクトースー水和物から選択される。別の実施形態において、結合剤は、コポビドンである。さらに別の実施形態において、滑沢剤は、二酸化シリコー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テート組成物は、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(xantham 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、デキストラーツ、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、ベンゾナテート錠剤は、ブレンド微結晶性セルロースラクトースー水和物を含有する。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、Noveon、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テ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 searate)、ステアリルフル酸ナトリウム、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】

本明細書に記載される固体ベンゾナテート組成物は、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。

【0072】

【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テートの範囲	総吸着物質重量に基づき 50 ~ 70 wt% のベンゾナテート	総吸着物質重量に基づき 55 ~ 65% wt% のベンゾナテート	10
ベンゾナテート吸着物質	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)疎水性蠍/蠍質物質、(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/增量剤	10 % ~ 50%	15% ~ 40%	
微結晶性セルロース ラクトース一水和物	5 ~ 20% (12% ~ 16%) 5 ~ 35%		30
*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%	

【0073】

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テート組成物は、以下の成分を有する。

【0074】

【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%	10
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/增量剤 微結晶性セルロース ラクトース一水和物	10 % ~ 50% 5% ~ 15% 5% ~ 35%	15% ~ 40%	20
*結合剤	1% ~ 15%	3 % ~ 10%	
*滑沢剤 二酸化ケイ素 ステアリン酸マグネシウム	0.1% ~ 2% 0.5% ~ 1.6% 0.1% ~ 1%	0.6% ~ 1% 0.7% ~ 1% 0.3% ~ 0.8%	30
*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キロポンド(k p)~約25 k p、約8~約20 k p、または10~約16 k pの硬度を有する。1キロポンドは、1キログラムの力(k g f)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キロポンド(k p)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45 N~約245 N、約75 N~約200 N、または約95 N~約160 N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、20 mg錠剤は、約10~約12 k p(約98 N~約118 N)の範囲内の硬度を有し得、30 mg錠剤は、約12~約14 k p(約118 N~約137 N)の範囲内の硬度を有し得、そして40 mg錠剤は、約14 k p~約16 k p(約137 N~約156 N)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破碎性要件を満たす。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碎性が、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。

【0076】

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pH4未満、または約pH3.5未満、または約pH3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pH4を超える、または約pH4.5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、Kolicoat（登録商標）Smartseal 30D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、Eudragit（登録商標）E100（Evonik）、Eudragit（登録商標）EPO（Evonik）、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ヒドロキシルエチル、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。EUDRAGIT（登録商標）EPO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（CAS番号：24938-16-7）、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。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2006/062844号明細書（2006）；米国特許出願公開第2005/0136114号明細書、米国特許第7,294,347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よく作製され得る。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。

【0077】

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。

【0078】

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(I.I)パドル、50 rpm、媒体：0.05Mリン酸ナトリウム、pH 6.8(900 mL)、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、ベンゾナテ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蠅質マトリックスの固体分散体中にはないものである、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

被覆ベンゾナテート錠剤

任意選択で、本明細書に記載されるベンゾナテート錠剤またはカプセル剤は、口腔内でのいかなる有害な量のベンゾナテートの放出も回避しあ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分でベンゾナテートの約35%未満が放出されかつ約1時間以内にベンゾナテートの約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、ベンゾナテート-弱力チオニン交換樹脂複合体を含む。

【0081】

30

ベンゾナテート-弱力チオニ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考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、KOLLEIDON(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、ベンゾナテート-弱力チオニ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】

40

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

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、METHOCCEL(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】

10

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テート-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】

20

このエチルセルロースで被覆されたベンゾナテート-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テ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テートを提供するため、これらの組成物は、ベンゾナテ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】

30

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のベンゾナテートを含有する単回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テートを提供する。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蟻もしくは蟻様物質を用いて形成されるマトリックス中にベンゾナテ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、ベンゾナテート成分は、ベンゾナテートと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)とを含む吸着物質である。別の実施形態において、ベンゾナテート成分は、ベンゾナテート-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、ベンゾナテートに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蟻または蟻質物質であり得る。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

40

50

ート放出は実質的ではなく、かつベンゾナテートの約 5 5 %以下、約 4 5 %以下、約 3 0 %以下、または約 2 5 %以下、または約 2 0 %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。

【 0 0 8 7 】

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 】

【 0 0 8 8 】

以下の実施例において使用される場合、用語「粒子内 (i n t r a g r a n u l a r)」とは、ベンゾナテートおよび吸着物質および / または蠍および / 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 (e x t r a g r a n u l a r)」とは、外部から顆粒に添加される賦形剤をいう。

【 0 0 8 9 】

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テート E R 錠剤 1 5 0 m g

【 0 0 9 0 】

【 表 3 】

10

20

30

成分	% w/w	量/錠剤 (mg)
粒子内		
ベンゾナテート	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
コポビドン (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

パッチサイズ：約 60 錠

40

【 0 0 9 1 】

ベンゾナテート - 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 7 5 度溶融させ、それにベンゾナテート (2 3 . 1 % w / w) をゆっくりと組み入れた。上記の溶融ベンゾナテート - ベヘン酸グリセリルを 5 分間混合した後に、それに 1 1 . 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、7 1 0 ミクロン (# 2 5 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テート - 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。

【 0 0 9 2 】

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

50

酸三カルシウム（33.8% w/w）、コボビドン（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、ベンゾナテート・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。ベンゾナテート・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テートER錠剤150mg

10

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

【0094】

【表4】

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

【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テートを添加した。結果として生じ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。

20

【0096】

吸着物質中のベンゾナテートの量は、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C₁₈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。

30

【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

【0098】

B. 工程2：錠剤調製：

【0099】

【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	コポビドン (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

40

【0100】

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ビドンを、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 rpm、スクリュー速度：8 rpm、ロール圧力：1800 psi。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。

【0101】

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 kp。

【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た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150mg

【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 (Sylloid)	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、その溶融蛍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ビーカー内で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 kp）。

40

【0107】

実施例4 - 吸着剤としてAmberlite IRP64樹脂を用いた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）

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)

【0108】

【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

【0109】

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 Amberrlrite (商標) IRP64 樹脂上に噴霧して、均一塊を形成した (インペラ速度: 250 rpm; チョッパー速度: 3200 rpm; 噴霧速度: 30 g / 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 °C 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。

【0110】

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 150 mg の処方

20

【0111】

【表10】

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
コポビドン (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

【0112】

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ビドンを、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 ~ 7 kP)。

40

【0113】

実施例 5 - 吸着剤としてケイ酸アルミニ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 150 mg (直接打錠法)

A. ベンゾナテート - ケイ酸アルミニン酸マグネシウム吸着物質

【0114】

50

【表11】

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

10

【0115】

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ニ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425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0033(840ミクロン)および0020(510ミクロン)を用いたFitz Mill 3200 rpmナイフに通した。この吸着物質顆粒を、最後に再度、425ミクロン篩に通した。

【0116】

20

B. ベンゾナテートケイ酸アルミニ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ER錠剤150mg

【0117】

【表12】

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ニ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

【0118】

まず、二酸化ケイ素を除く成分の全てを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分間混合した。最終ベンゾナテート - ケイ酸アルミニ酸マグネシウム吸着物質 - マトリックスを、0.3600×0.7480インチの橜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 kP)。

【0119】

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、50 rpm、媒体: 0.05Mリン酸ナトリウム、pH 6.8 (900mL)、温度37°。

50

【0120】

【表13】

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

【0121】

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 150mg
A. ベンゾナテートの複合体化(ベンゾナテート樹脂) 10

【0122】

【表14】

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

【0123】

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-速度250rpm、チョッパー速度3200rpm、噴霧速度30g/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40にて一晩乾燥させた。最後にこの顆粒を425ミクロン篩に通した。

【0124】

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

【0125】

【表15】

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ブルーフ	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

【0126】

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-250rpm、チョッパー3200rpm)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-250rpm、チョッパー3200rpm)。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500ミクロン篩に通した。含水量が9.49%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 20 % 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

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

【 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、20 % 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 35 °C で維持された。

【 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 】

10

20

30

【表 1 7】

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 (Sylloid®)	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

パッチサイズ: 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 90 F 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 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、上記のブレンドとさらに 2 分間混合した。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：8 ~ 10 kP）。

【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 (II)、パドル、50 rpm を用い、37 の温度にて、0.05 M リン酸ナトリウムの溶出媒体、pH 6.8 (900 mL) 中で評価した。

【0134】

【表 1 8】

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、USP 媒体である水 900 mL 装置 II、パドル、50 rpm でも評価した。

【0136】

【表 1 9】

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た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テート E R 錠剤 150 mg

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

【0138】

【表20】

番号	成分	%w/w	量 (g)
1	ベンゾナテート	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テートを添加した。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錠のパ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	ベンゾナテート-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	コポビドン (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

【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、およびコポビドンを、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；スクリュー速度：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。

40

【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：4～5Kp。

【0144】

工程3：Kolllicoat（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	10
2	クエン酸トリプチル (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	

【0146】

* Kolllicoat（登録商標）Smartseal 30Dは、およそ30%の固体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。

【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%の総固体分および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プチルに溶解させて、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Kolllicoat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。

プロセスパラメータ：

入口温度：48～55

排出温度：38～40

風量：69cm

噴霧速度：1～2g/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】

10

20

30

40

50

【表23】

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

【0151】

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テートER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(Tessalon(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

ベンゾナテ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Tessalon(登録商標)100mg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個のベンゾナテート150mg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1Aおよび1Bに図示する。

【0152】

30

処置：

処置A：試験ベンゾナテートER錠剤を、実施例7に記載されるように調製した。300mg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300mg)で、240mLの飲料水と共に投与した。

【0153】

処置B：200mg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200mg)で投与した。

【0154】

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

40

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

【0155】

対照製品：2個の100mg真珠型カプセル剤を240mL(±約5mL)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。

【0156】

各群14名の被験体がいた。

【0157】

PK分析を、PK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：AUC_{inf}：時間ゼロから無限時間までの検体濃度対時間曲線の下の面積。C_{max}：サンプリング期間中の最大実測検体濃度。T_{max}：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AUC_{inf}およびC_{max}ならびに変換されていないT_{max}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AUC_{inf}およびC_{max}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：AUC_{inf}、C_{max}、およびT_{max}。統計分析：ANOVA(PROGLM)が、ログ変換されたAUC_{inf}およびC_{max}ならびに変換されていないT_{max}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、AUC_t、AUC_{inf}およびC_{max}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				

30

AUC _{inf} (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

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25】

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

【0163】

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－：250 r p m；チョッパー：3200 r p m）。ゆっくりとした速度（インペラ－：250 r p m；チョッパー：3200 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60.66 w t %のベンゾナテートが示された。10

【0164】

2. ベンゾナテート E R 錠剤の調製

【0165】

【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 (アツセイ 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	コポビドン (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

【0166】

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。

【0167】

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] ローラー圧縮機 (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

10

20

30

40

50

: 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 : 10 ~ 12 Kp 。

【 0168 】

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

【 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 】

E U D R A G I T (登録商標) E P O 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。 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。高剪断ミキサーを 30 分間にわたり 2300 rpm で用いて、この混合逆腸溶性コ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 °C にて 30 分間乾燥させた。

20

【 0172 】

プロセスパラメータは、入口温度 : 35 °C ; 排出温度 : 28 ~ 30 °C ; 風量 : 65 cm³/min ; 噴霧速度 : 1.5 g / 分であった。

30

【 0173 】

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

【 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 O p a d r y (登録商標) Y S - 1 - 1 9 0 2 5 - 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 °C ; 排出温度 : 38 ~ 48 °C ; 風量 : 63 cm³/min ; 噴霧速度 : 1.5 g / 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たベンゾナテート 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 とも呼ばれる）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テート（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

【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 % のベンゾナテートであると決定した。

20

【0180】

2. ベンゾナテート 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	コポビドン (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

バッチサイズ: 150錠

40

【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 Kp。

【0183】

3. インピトロ溶出 (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ピ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 10

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た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 %

10

20

30

40

50

のベンゾナテートであると決定した。

【0190】

2. ベンゾナテート E R 錠剤

【0191】

【表33】

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

【0192】

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850ミクロン篩に通し、キューブブレンダー中で10分間混合した。品目8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。このブレンドをローラー圧縮機に通した(ロール速度1 rpm; 壓力: 1600 psi; スクリュー速度12 rpm)。このリボンをFitzmill(ナイフフォワード、速度: 1100 rpm、篩0065; Fitzpatrick Company)に通した。品目9を600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10(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: 6 kp。

【0193】

3. インピトロ溶出(500 mLの0.1N 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ピ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、50 rpmを用い、37の温度にて、500 mLの0.1N 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。

【0194】

【表34】

時間(h)	0.5	1	3	6	12
%放出	5	8	10	14	83

10

20

30

40

50

【0195】

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。

【0196】

実施例12 - 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(CR)ヒプロメロースK100LVを用いたベンゾナテートER150錠剤

80 ~ 120 mPa-S の粘度、10.0 ~ 24.0 のメトキシ%、7.0 ~ 12.0 のヒドロキシプロピル%、(置換型2208、最大5%の水分量、および0.23 ~ 0.35 g/cm³の嵩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

【0197】

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)

【0198】

【表35】

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

【0199】

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: 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: 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。アッセイにより、吸着物質の総重量に基づき 60.66 wt % の量のベンゾナテートが示された。

【0200】

30

2. ベンゾナテートER錠剤

【0201】

【表36】

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	コボビドン(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

パッチサイズ: 100錠

【0202】

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。10

【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。20

【0206】

実施例13 - 吸着剤としてケイ酸カルシウムを用いた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150mg

この実施例は、95,000の分子量、75~150mPa-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メッシュを通過)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：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、先の実施例に記載されたとおりにアッセイした。40

【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	コポビドン (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

【0212】

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。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(ブレン)を用いて圧縮した(硬度: 11 Kp)。

【0213】

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、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。

【0214】

【表 4 0】

時間 (h)	0.5	1	3	6
%放出	9	14	51	96

【0215】

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。

【0216】

実施例13B: 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(BEN-ケイ酸カルシウム吸着物質)

【0217】

【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

10

20

30

40

50

【0218】

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 r p m およびチョッパー：3200 r p m）。ゆっくりとした速度（インペラー：250 r p m およびチョッパー：3200 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425ミクロン篩に通した。

【0219】

2. ベンゾナテート E R 錠剤

【0220】

【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	コポビドン (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

パッチサイズ: 100錠

【0221】

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。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：1 r p m、スクリュー速度：12 r p m、圧力：1600 p s i）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：1100 r p m、ナイフフォワード）に通して粉碎した。このブレンドを、マイクロローラー圧縮機（ロール速度：1 r p m、スクリュー速度：12 r p m、圧力：1600 p s i）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：1100 r p m、ナイフフォワード）に通して粉碎した。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（ブレーン）を用いて圧縮した（硬度：11 K p）。

40

【0222】

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：（500 mLの0.1N HCl（1時間）+ 400 mLのリン酸塩緩衝液）、装置-2、50 r p mを用いたアッセイにおいて評価した。

【0223】

【表43】

時間 (h)	1	3	6	12
%放出	16	24	43	76

【0224】

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

【0225】

【表44】

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%

【0226】

20

高剪断ミキサーを30分間にわたり2300 rpm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。

【0227】

この逆腸溶性被覆錠剤のインピトロ溶出を、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

【0228】

【表45】

時間 (h)	1	3	6	12
%放出	15	23	54	84

【0229】

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

【0230】

40

【表46】

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

【0231】

透明シールコート溶液を、品目1（Opadry（登録商標）YS-1-19025-A）を品目2（水）に添加し、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した。このシールコート溶液を、実施例13B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%wt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：60～65、排出温度：38～48、風量：63cfm、噴霧速度：1.5g/分。

【0232】

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。10

【0233】

【表47】

時間(h)	1	3	6	12
%放出	16	24	48	90

【0234】

実施例14 - 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ER錠剤150mg20

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

【0235】

【表48】

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

【0236】

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、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。

【0237】

2. ベンゾナテートER錠剤40

【0238】

【表49】

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

パッチサイズ: 100錠

10

20

【0239】

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ー中に広げ、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×0.7480インチ(ブレン)を用いて圧縮した; 硬度: 7 Kp。

30

【0240】

3. Euraglit(登録商標)EPO Ready Mix(逆溶性コート)での被覆

【0241】

【表50】

40

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%

【0242】

50

高剪断ミキサーを30分間にわたり2300 rpm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：65 cm³/min、噴霧速度：1.5 g/min。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：63 cm³/min、噴霧速度：1.5 g/min。

【0247】

5. インビトロ溶出(500 mLの0.1N HCl(1時間)+400 mL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テートER錠剤150 mg

40

この実施例は、ベンゾナテート-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、300～600 MPa-Sの粘度、80 kDa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、2663～4970 mPas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テート吸着 (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

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：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。形成された顆粒を 425 ミクロン篩に通した。

【0253】

2. ベンゾナテート E R 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	コボビドン (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：0.33 10インチ × 0.7210インチ（プレーン）を用いて圧縮する；硬度：11 Kp。

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ベンゾナテート / クロルフェニラミン E R 錠剤 150 mg / 4 mg

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)

50

【0258】

【表55】

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

【0259】

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：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。

【0260】

2. ベンゾナテート / クロルフェニラミン ER 錠剤

【0261】

【表56】

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

バッチサイズ: 100 錠

【0262】

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: 11 Kp)。

40

【0263】

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

【0264】

【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%

【0265】

高剪断ミキサーを30分間にわたり2300 rpm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の）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：65 cfm、噴霧速度：1.5 g / 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。

10

【0266】

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

【0267】

【表 5 8】

20

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

【0268】

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：63 cfm、噴霧速度：1.5 g / 分。

【0269】

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、ベンゾナテート/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テート吸着 (BEN - ケイ酸カルシウム吸着物質)

【0270】

【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

【0271】

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：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。

【0272】

2. クロルフェニラミン IR 層ブレンド

【0273】

【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

【0274】

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。

【0275】

3. ベンゾナテート / クロルフェニラミン ER 層ブレンド

【0276】

10

20

30

【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

パッチサイズ: 100 錠

【0277】

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、上記のブレンドに添加し、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。

【0278】

4. ベンゾナテート / 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: 0.3310 インチ × 0.7210 インチ (プレーン) 硬度: 11 Kp。持続放出性層: 900 mg。即時放出性層: 200 mg。

【0279】

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

【0280】

【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%

【0281】

高剪断ミキサーを 30 分間にわたり 2300 rpm で用いて、品目 1 を水に混合する。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。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 10 wt % 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: 35°、排出温度: 28° ~ 30°、風量: 65 cmf、噴霧速度: 1.5 g / 分。この被覆錠剤を、平鍋で 40° にて 30 分間乾燥させる。

【0282】

10

20

30

40

50

6. Opadry (登録商標) YS-1-19025-A (シールコート) での被覆
 【0283】
 【表63】

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%

【0284】

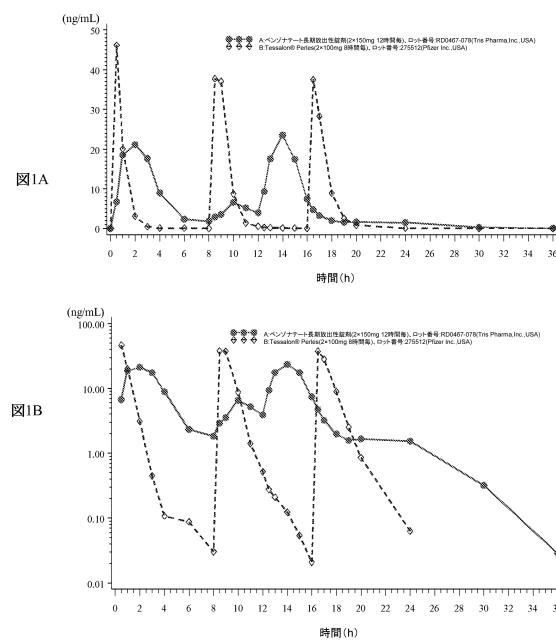
品目1を品目2に添加することによりシールコートの透明溶液を調製し、アローミキサーを用いて60分間混合する。以下のパラメータを用いて、3wt%のシールコートに達するように逆腸溶性被覆錠剤を被覆する。プロセスパラメータ：入口温度：60 ~ 65、排出温度：38 ~ 48、風量：63 cfm、噴霧速度：1.5 g / 分。

【0285】

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。2013年3月13日に出願された米国仮特許出願第61/780,689号明細書および2103年8月30日に出願された米国仮特許出願第61/872,019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 08831 モンロータウンシップ・モーニンググローリードラ
イブ 1186

(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 08550 ウエストウインザー・イーストキンケイドドライブ
19

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2011 / 0091509 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB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)	