

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5735548号  
(P5735548)

(45) 発行日 平成27年6月17日(2015.6.17)

(24) 登録日 平成27年4月24日(2015.4.24)

(51) Int. Cl.	F 1	
A 6 1 K 9/56	(2006.01)	A 6 1 K 9/56
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 35/74	(2015.01)	A 6 1 K 35/74
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 16 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-556010 (P2012-556010)	(73) 特許権者	510323554
(86) (22) 出願日	平成23年2月25日 (2011.2.25)		ハンミ・サイエンス・カンパニー・リミテッド
(65) 公表番号	特表2013-521276 (P2013-521276A)		HANMI SCIENCE CO., LTD.
(43) 公表日	平成25年6月10日 (2013.6.10)		大韓民国445-813キョンギド、ファソンシ、ドンタンミョン、ドンタンギエン
(86) 国際出願番号	PCT/KR2011/001359		グロ550番
(87) 国際公開番号	W02011/108826	(74) 代理人	100068526
(87) 国際公開日	平成23年9月9日 (2011.9.9)		弁理士 田村 恭生
審査請求日	平成26年2月21日 (2014.2.21)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	10-2010-0019424		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成22年3月4日 (2010.3.4)	(74) 代理人	100126778
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロバイオティクス製剤ならびに5-HT4受容体作動薬を含有する経口投与用複合製剤、及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

プロバイオティクス及び薬学的に許容可能な賦形剤を含有するコアを有するカプセルと、

前記カプセルにコーティングされた腸溶性コーティング層と、

前記腸溶性コーティング層の表面に形成され、5-HT4受容体作動薬を含有する5-HT4受容体作動薬層とを含む、経口投与用複合製剤。

【請求項2】

前記プロバイオティクスが、バチルス・セレウス (*Bacillus cereus*)、バチルス・リケニホルミス (*Bacillus licheniformis*)、バチルス・サブティリス (*Bacillus subtilis*)、ビフィドバクテリウム・ビフィダム (*Bifidobacterium bifidum*)、ビフィドバクテリウム・インファンティス (*Bifidobacterium infantis*)、ビフィドバクテリウム・ロングム (*Bifidobacterium longum*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、エンテロコッカス・フェカーリス (*Enterococcus faecalis*)、ラクトバチルス・アシドフィルス (*Lactobacillus acidophilus*)、ラクトバチルス・アリメンタリウス (*Lactobacillus alimentarius*)、ラクトバチルス・ブルガリクス (*Lactobacillus bulgaricus*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、ラクトバチルス・クルヴァトゥス (*Lactobacillus curvatus*)、ラクトバチルス・デルブルッキー (*Lactobacillus delbrueckii*)、ラクトバチルス・ジョンソニイ (*Lactobacillus johnsonii*)、ラクトバチルス・ファルシミナス (*Lactobacillus farciminus*)、ラクトバチルス・ガッセリ (*Lactob*

acillus gasseri)、ラクトバチルス・ヘルペティカス(Lactobacillus helveticus)、ラクトバチルス・ラムノサス(Lactobacillus rhamnosus)、ラクトバチルス・ロイテリ(Lactobacillus reuteri)、ラクトバチルス・サケ(Lactobacillus sake)、ラクトコッカス・ラクティス(Lactococcus lactis)、ストレプトコッカス・フェシウム(Streptococcus faecium)、ストレプトコッカス・フェカリス(Streptococcus faecalis)、ストレプトコッカス・アガラクティエ(Streptococcus agalactiae)、ストレプトコッカス・ミュータンス(Streptococcus mutans)及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の経口投与用複合製剤。

【請求項3】

前記コアが、10億個以上のプロバイオティクスを含むことを特徴とする、請求項1に記載の経口投与用複合製剤。

10

【請求項4】

前記腸溶性コーティング層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートマラート、セルロースアセテートサクシネート、安息香酸セルロースフタレート、セルロースプロピオナートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース及びエチルヒドロキシエチルセルロースフタレートからなる群から選択された腸溶性セルロース誘導体と、スチレン・アクリル酸共重合体、メタクリル酸・メタクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体及びアクリル酸メチル・メタクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体からなる群から選ばれた腸溶性アクリル酸系共重合体と、無水マレイン酸・酢酸ビニル共重合体、スチレン・無水マレイン酸共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・無水マレイン酸共重合体、エチレン・無水マレイン酸共重合体、ビニルブチルエーテル・無水マレイン酸共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・無水マレイン酸共重合体及びアクリル酸ブチル・スチレン・無水マレイン酸共重合体からなる群から選択された腸溶性マレイン酸系共重合体と、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート及びポリビニルアセトアセタールフタレートからなる群から選択された腸溶性ポリビニル誘導体と、シェラックと、これらの混合物とからなる群から選択された腸溶性コーティング物質を含む、請求項1に記載の経口投与用複合製剤。

20

30

【請求項5】

前記腸溶性コーティング層が、トリアセチン、マイバセット、クエン酸エステル、フタル酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、グリセリド類及びこれらの混合物からなる群から選択された可塑剤を更に含む、請求項4に記載の経口投与用複合製剤。

【請求項6】

前記腸溶性コーティング層が、コア総重量を基準に10～50重量%の量である、請求項1に記載の経口投与用複合製剤。

【請求項7】

前記5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬が、シサプリド、モサプリドまたはイトプリドである、請求項1に記載の経口投与用複合製剤。

40

【請求項8】

前記5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬層が、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、またはこれらの混合物を更に含む、請求項1に記載の経口投与用複合製剤。

【請求項9】

前記5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬層が、コア総重量を基準に0.1～50重量%の量である、請求項1に記載の経口投与用複合製剤。

50

## 【請求項 1 0】

前記腸溶性コーティング層と 5 - H T 4 受容体作動薬層との間に分離層を更に含む、請求項 1 に記載の経口投与用複合製剤。

## 【請求項 1 1】

前記分離層が、セルロース誘導体、糖誘導体、ポリビニル誘導体、またはこれらの混合物を含む、請求項 1 0 に記載の経口投与用複合製剤。

## 【請求項 1 2】

前記分離層が、コア総重量を基準に 0 . 1 ~ 1 0 重量%の量である、請求項 1 0 に記載の経口投与用複合製剤。

## 【請求項 1 3】

前記 5 - H T 4 受容体作動薬層が、塩基性化剤を更に含む、請求項 1 に記載の経口投与用複合製剤。

## 【請求項 1 4】

前記塩基性化剤が、メグルミン、ヒスチジン、アルギニン、酸化マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、アルミン酸メタケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム及び安息香酸ナトリウムからなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の経口投与用複合製剤。

## 【請求項 1 5】

前記塩基性化剤が、5 - H T 4 受容体作動薬の総重量を基準に 1 ~ 5 0 0 重量%の量である、請求項 1 3 に記載の経口投与用複合製剤。

## 【請求項 1 6】

1 ) プロバイオティクス及び薬学的に許容可能な賦形剤を混合してコアを得るステップと、  
2 ) 前記コアをカプセルに充填させるステップと、  
3 ) 前記カプセルに腸溶性コーティング層を形成するステップと、  
4 ) 前記腸溶性コーティング層に 5 - H T 4 受容体作動薬層を形成するステップとを含む、経口投与用複合製剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明はプロバイオティクス (probiotic) 製剤及び 5 - ヒドロキシトリプタミン 4 (5 - H T 4 ) 受容体作動薬を含有する経口投与用複合製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

機能性消化不良とは、心窩部痛及び不快感、食後のもたれ感、吐き気または嘔吐症状を示しながらも、内視鏡を含む一般の診断装置によって確認できる臓器障害を示さない消化器系の臨床症候群を言う。このような症候群は、消化器全般にわたる複合的な原因により発生し、種々の薬剤が臨床治療用として使用されている。しかし、機能性消化不良の症状は極めて多様であり、客観的に評価及び分析し難く、機能性消化不良の治療のために使用される薬剤の有用性を立証することは容易なことではない。

## 【0 0 0 3】

胃腸運動機能を選択的に促進する薬剤は臨床的に極めて有用であり、代表的な例としてはセロトニンが挙げられる。セロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミン ; 5 - H T ) は、胃 ( 9 0 % ) 及び中枢神経系 ( 4 ~ 5 % ) に存在し、セロトニン受容体の 1 4 個の亜型のうち、5 - H T 3 及び 5 - H T 4 受容体作動薬が主に胃腸管に使用されるために開発された。

## 【0 0 0 4】

モサプリド ( 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - エトキシ - N - ( ( 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 2 - モルホリニル ) メチル ) ベンズアミド ) は、選択的なセロトニン 5 - H T 4 受容体作動薬であって、強力な消化管運動または胃排出運動を促進するものとしてよく

10

20

30

40

50

知られている。モサプリドは、腸筋神経叢の 5 - H T 4 受容体を介してアセチルコリン遊離を促進することによって、胃排出運動を向上させ、慢性胃炎の上腹部症状を改善し、ドーパミン D 2 受容体を遮断することはない。

【 0 0 0 5 】

プロバイオティクス (probiotics) は、ヒトを含む動物宿主の胃腸管内で腸内微生物のバランスを保つことができる生きた微生物を言う。プロバイオティクスは腸内微生物のバランスを保ち、ロタウイルスにより誘発される下痢を改善し、抗生物質による下痢、乳糖不耐症及び幼児の食餌性アレルギー症状を軽減させ、整腸作用等の有益な効果を奏する。乳酸菌はプロバイオティクスとして最も多く使用される微生物であって、腸内の上皮細胞に生息し、乳酸、脂肪酸、抗生物質及び  $H_2O_2$  を分泌して病原菌の生育を抑制する。腸内乳酸菌は、有害菌が消化管の上皮に付着することを妨げて有害菌が引き起こす疾病の発生を予防し、抗生物質を生産して下痢を引き起こす病原性細菌を殺したり、これらの増殖を抑制する。また、乳酸菌は、乳酸と酢酸を作って、例えば腸運動を増加させる等の全般的な胃腸管機能の改善効果を示す。従って、このようなプロバイオティクスを用いて製造したプロバイオティクス製剤は、原因不明の機能性消化不良の治療に効果的であり得る。

10

【 0 0 0 6 】

しかし、5 - H T 4 受容体作動薬とプロバイオティクス製剤とは、これらの薬効を考えると、腸管内の互いに異なる部位から放出されなければならない。即ち、5 - H T 4 受容体作動薬は、迅速な薬効のために、胃で速く放出されなければならないが、プロバイオティクスは、胃の中の胃液と接触すると容易に溶解されやすいため、小腸または大腸でゆっくり放出されなければならない。

20

【 0 0 0 7 】

本発明者らは、プロバイオティクス製剤及び 5 - H T 4 受容体作動薬を含み、胃腸管内で活性成分を迅速かつ安定に放出できる経口投与用複合製剤を開発することによって、本発明を完成した。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

従って、本発明の目的は、プロバイオティクス製剤及び 5 - H T 4 受容体作動薬を含む、機能性消化不良または胃腸管障害を治療するための経口投与用複合製剤を提供することである。

30

【 0 0 0 9 】

本発明の他の目的は、前記経口投与用複合製剤の製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

前記目的を達成するために、本発明の一態様によれば、プロバイオティクス及び薬学的に許容可能な賦形剤を含有するコアを有するカプセルと、前記カプセルにコーティングされた腸溶性コーティング層と、前記腸溶性コーティング層の表面に形成され、5 - H T 4 受容体作動薬を含有する 5 - H T 4 受容体作動薬層とを含む、経口投与用複合製剤を提供する。

40

【発明の効果】

【 0 0 1 1 】

本発明の他の態様によれば、

- 1) プロバイオティクス及び薬学的に許容可能な賦形剤を混合してコアを得るステップと、
- 2) 前記コアをカプセルに充填させるステップと、
- 3) 前記カプセルに腸溶性コーティング層を形成するステップと、
- 4) 前記腸溶性コーティング層に 5 - H T 4 受容体作動薬層を形成するステップとを含む、経口投与用複合製剤の製造方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

50

本発明の前記他の目的及び特徴は、添付の図面と共に下記の本発明の説明から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】実施例1及び2の複合製剤、及びガスマチンの溶出プロファイルである。

【図2】実施例2の複合製剤の高温保管条件下に晒した後の溶出プロファイルである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、プロバイオティクス及び薬学的に許容可能な賦形剤を含有するコアを有するカプセルと、前記カプセルにコーティングされた腸溶性コーティング層と、前記腸溶性コーティング層の表面に形成され、5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬を含有する5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬層とを含む、経口投与用複合製剤を提供する。

10

【0015】

本発明の複合製剤の各成分を具体的に説明すると次の通りである。

【0016】

<プロバイオティクスを含有するコアを含むカプセル>

本発明の複合製剤は、薬理的活性成分としてプロバイオティクス、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含有するコアを有する。

【0017】

本発明において、「プロバイオティクス」とは、ブドウ糖または乳糖のような炭水化物を用いて乳酸または酢酸を生産することのできる通常の微生物を指称するものであって、前記プロバイオティクスは、ラクトバシラス (*Lactobacillus*)、ラクトコッカス (*Lactococcus*)、カルノバクテリウム (*Carnobacterium*)、アトポビウム (*Atopobium*)、ペディオコッカス (*Pediococcus*)、テトラジェノコッカス (*Tetragenococcus*)、リュウコノストック (*Leuconostoc*)、ワイセラ (*Wisella*)、オエノコッカス (*Oenococcus*)、エンテロコッカス (*Enterococcus*)、ストレプトコッカス (*Streptococcus*) 及びバゴコッカス (*Vagococcus*) 等の12属に分類されている (KANG Kook-hee、乳酸菌食品学、成均館大学出版部、1996)。前記プロバイオティクスは、糖を発酵させて乳酸を生成し、これにより風味の生成、病原菌の生育抑制及びたんぱく質を分解して生育に必要なアミノ酸、ペプチド、香味成分及び抗菌物質を生産する。特に、前記プロバイオティクスは、腸内菌叢の改善及び整腸作用等の胃腸管の全般にわたった機能を改善することができる。

20

30

【0018】

本発明において、前記プロバイオティクスは、バチルス・セレウス (*Bacillus cereus*)、バチルス・リケニホルミス (*Bacillus licheniformis*)、バチルス・サブティリス (*Bacillus subtilis*)、ビフィドバクテリウム・ビフィダム (*Bifidobacterium bifidum*)、ビフィドバクテリウム・インファンティス (*Bifidobacterium infantis*)、ビフィドバクテリウム・ロンガム (*Bifidobacterium longum*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、エンテロコッカス・フェカーリス (*Enterococcus faecalis*)、ラクトバチルス・アシドフィルス (*Lactobacillus acidophilus*)、ラクトバチルス・アリメンタリウス (*Lactobacillus alimentarius*)、ラクトバチルス・ブルガリクス (*Lactobacillus bulgaricus*)、ラクトバチルス・カゼイ (*Lactobacillus casei*)、ラクトバチルス・クルヴァトゥス (*Lactobacillus curvatus*)、ラクトバチルス・デルブルッキー (*Lactobacillus delbrukii*)、ラクトバチルス・ジョンソニー (*Lactobacillus johnsonii*)、ラクトバチルス・ファルシミナス (*Lactobacillus farciminus*)、ラクトバチルス・ガッセリ (*Lactobacillus gasseri*)、ラクトバチルス・ヘルベティカス (*Lactobacillus helveticus*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*Lactobacillus rhamnosus*)、ラクトバチルス・ロイテリ (*Lactobacillus reuteri*)、ラクトバチルス・サケ (*Lactobacillus sake*)、ラクトコッカス・ラクティス (*Lactococcus lactis*)、ストレプトコッカス・フェシウム (*Streptococcus faecium*)、ストレプトコッカス・フェカリス (*Streptococcus*

40

50

faecalis)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (Streptococcus agalactiae)、ストレプトコッカス・ミュータンス (Streptococcus mutans) 及びこれらの混合物からなる群から選択されることができ、前記プロバイオティクスは、コア内に少なくとも 10 億個以上含まれることができる。

【0019】

本発明において、前記コアは、造粒物、ペレットまたは錠剤等の形態であることができる。前記薬学的に許容可能な賦形剤は、造粒物、ペレットまたは錠剤への製造時に使用される任意の慣用的な賦形剤であることができる。

【0020】

プロバイオティクスを含有するコアは、カプセルに充填される。前記カプセルは、薬学製品に使用される任意の従来のものでありうる。

10

【0021】

前記カプセルは、腸溶性コーティング層とプロバイオティクス含有コアとを分離させる役割をすることによって、腸溶性コーティング層による pH 変化を抑制し、腸溶性コーティング工程中にプロバイオティクスが外部へ露出されて死滅することを防止することができる。

【0022】

<腸溶性コーティング層>

前記腸溶性コーティング層は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートマラート、セルロースアセテートサクシネート、安息香酸セルロースフタレート、セルロースプロピオナートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース及びエチルヒドロキシエチルセルロースフタレートからなる群から選択された腸溶性セルロース誘導体と、スチレン・アクリル酸共重合体、メタクリル酸・メタクリル酸エチル共重合体 (例えば、オイドラギット (Eudragit) L 100、オイドラギット S、及びデグサ (Degussa) 社製)、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体 (例えば、オイドラギット L 100 - 55) 及びアクリル酸メチル・メタクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体からなる群から選ばれた腸溶性アクリル酸系共重合体と、無水マレイン酸・酢酸ビニル共重合体、スチレン・無水マレイン酸共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・無水マレイン酸共重合体、エチレン・無水マレイン酸共重合体、ビニルブチルエーテル・無水マレイン酸共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・無水マレイン酸共重合体及びアクリル酸ブチル・スチレン・無水マレイン酸共重合体からなる群から選択された腸溶性マレイン酸系共重合体と、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート及びポリビニルアセトアセタールフタレートからなる群から選択された腸溶性ポリビニル誘導体と、シエラック (shellac) と、これらの混合物とからなる群から選択された腸溶性コーティング物質とを含む。

20

30

【0023】

前記腸溶性コーティング層は、水、またはエタノール、イソプロパノール、アセトン及び塩化メチレンからなる群から選択された有機溶媒に前記腸溶性コーティング物質を分散または溶解させて腸溶性コーティング液を製造し、前記腸溶性コーティング液をカプセルの表面に塗布することによって形成されることができる。

40

【0024】

前記腸溶性コーティング層は、適切な可溶性及び硬度のような機械的性質を得るために、トリアセチン、マイバセット (登録商標)、クエン酸エステル、フタル酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、グリセリド類及びこれらの混合物からなる群から選択される、薬学的に許容可能な可塑剤を更に含むことができる。また、前記腸溶性コーティング層は、重合体の粘性を向上させるために、ヒドロキシ

50

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またはポリビニルピロリドン  
を更に含むことができる。

【0025】

前記腸溶性コーティング層は、コア総重量を基準に5重量%以上、好ましくは10~50重量%、更に好ましくは15~30重量%の量でカプセルの表面に塗布されることが  
できる。

【0026】

このようにして得られた腸溶性コーティング剤は、胃では酸性液からプロバイオティ  
クスを保護し、かつ、小腸または大腸では活性成分を効率的に放出することができる。

【0027】

<分離層>

本発明の複合剤は、前記腸溶性コーティング層と5-HT4受容体作動薬層との間に  
分離層を更に含むことができる。前記分離層は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及  
びヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース誘導体、糖誘導体、ポリビニル誘導  
体及びこれらの混合物からなる群から選択された成分を精製水のような溶媒中で溶解させ  
た後、これを腸溶性コーティング層の表面に塗布することによって形成することができる  
。

【0028】

また、前記分離層は、トリアセチン、マイバセット(登録商標)、クエン酸エステル、  
フタル酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、  
グリセリド類及びこれらの混合物からなる群から選択された可塑剤を更に含むことができ  
る。

【0029】

分離層は、コア総重量を基準に15重量%未満、好ましくは0.1~10重量%、更に  
好ましくは1~5重量%で腸溶性コーティング剤の表面に塗布されることが  
できる。

【0030】

<5-HT4受容体作動薬層>

5-HT4受容体作動薬は、腸溶性コーティング層で囲まれる場合、小腸や大腸で5-  
HT4受容体作動薬の放出が起るため、速い胃腸管運動を引き起こすことができない。従  
って、5-HT4受容体作動薬は腸溶性コーティング層で塗布されてはならず、腸溶性コ  
ーティング層の表面に別途に塗布されなければならない。

【0031】

本発明において、5-HT4受容体作動薬層は、シサプリド(cisapride)、モサプリ  
ド(Mosapride)及びイトプリド(Itopride)のような5-HT4受容体作動薬を、ポリ  
ビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピル  
セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロ  
ース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びこれらの混合物からなる群から選択され  
る水溶性または水で迅速に崩壊される重合体を含む水溶液中で分散または溶解させた後、  
これを前記腸溶性コーティング層の表面に積層することによって形成することができる。  
前記5-HT4受容体作動薬層は、可塑剤、着色剤及び帯電防止剤のような添加剤を更に  
含むことができる。

【0032】

前記5-HT4受容体作動薬層の含量は、目的とする溶解プロファイルによって制限さ  
れうるが、コア総重量を基準に0.1~50重量%、好ましくは1~30重量%、更に好  
ましくは5~15重量%の量で腸溶性コーティング層の表面に塗布されうる。

【0033】

本発明の好ましい実施態様において、前記5-HT4受容体作動薬層は、本発明の複合  
剤の経時的安定性を改善するために、塩基性化剤を更に含む。

【0034】

本発明で使用される塩基性化剤は、メグルミン、ヒスチジン、アルギニン、酸化マグネ

10

20

30

40

50

シウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、アルミン酸メタケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム及び安息香酸ナトリウムからなる群から選択することができ、メグルミン、ヒスタジン及びアルギニンが好ましい。

【0035】

前記塩基性化剤は、5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬の総重量を基準に1~500重量%、好ましくは10~250重量%、更に好ましくは50~150重量%の量で使用することができる。

【0036】

また、本発明は、1)プロバイオティクス及び薬学的に許容可能な賦形剤を混合してコアを得るステップと、2)前記コアをカプセルに充填させるステップと、3)前記カプセルに腸溶性コーティング層を形成するステップと、4)前記腸溶性コーティング層に5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬層を形成するステップとを含む、経口投与用複合製剤の製造方法を提供する。

10

【0037】

下記実施例は、本発明を例示するものであって、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0038】

<経口投与用複合製剤の製造>

20

実施例1

ステップ1：コアの製造

バチルス・サブティリス及びストレプトコッカス・フェシウム培養菌(Institut Rosell Inc., カナダ) 2,500g、乳糖48g、タルク26g及びステアリン酸マグネシウム26gを、ダブルコーンミキサーを使用して10rpmの混合速度で30分間一緒に混合した。このようにして得られた混合物をカプセル(約10,000カプセル)に充填した。

【0039】

ステップ2：腸溶性コーティング層の製造

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート500g、マイバセット30g、ヒドロキシプロピルセルロース83g、及び濃グリセリン30gを、エタノール1,500g及びアセトン3,750gに溶解させた。製造された混合物を前記ステップ1で得られたカプセル(約3,250g)にスプレーコーティングして、約10,000カプセルの腸溶性コーティングされたカプセルを製造した。

30

【0040】

ステップ3：5-HT<sub>4</sub>受容体作動薬層の製造

クエン酸モサプリド二水和物52.9g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース260g、ポリエチレングリコール24g、及びポリビニルピロリドン40gを、精製水1,000g及びエタノール2,500gの混合液に溶解させた。製造された混合物を前記ステップ2で得られた腸溶性コーティングされたカプセルにスプレーコーティングして、約10,000カプセルの本発明の複合製剤を得た。

40

【0041】

実施例2

ステップ1：コアの製造

バチルス・サブティリス及びストレプトコッカス・フェシウム培養菌2,500g、乳糖48g、タルク26g及びステアリン酸マグネシウム26gを、ダブルコーンミキサーを使用して10rpmの混合速度で30分間一緒に混合した。このようにして得られた混合物をカプセル(約10,000カプセル)に充填した。

【0042】

ステップ2：腸溶性コーティング層の製造

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 500 g、マイバセット 30 g、ヒドロキシプロピルセルロース 83 g、及び濃グリセリン 30 g を、エタノール 1,500 g 及びアセトン 3,750 g に溶解させた。製造された混合物を前記ステップ 1 で得られたカプセル (約 3,250 g) にスプレーコーティングして、約 10,000 カプセルの腸溶性コーティングされたカプセルを製造した。

【0043】

#### ステップ 3：分離層の製造

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 650 g、及びポリエチレングリコール 6 g を、精製水 240 g 及びエタノール 560 g の混合液に溶解させた。製造された混合物を前記ステップ 2 で得られた腸溶性コーティングされたカプセルにスプレーコーティングした。

10

【0044】

#### ステップ 4：5-HT<sub>4</sub> 受容体作動薬層の製造

クエン酸モサプリド二水和物 52.9 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 260 g、ポリエチレングリコール 24 g、及びポリビニルピロリドン 40 g を、精製水 1,000 g 及びエタノール 2,500 g の混合液に溶解させた。製造された混合物を前記ステップ 3 で得られたカプセルにスプレーコーティングして、約 10,000 カプセルの本発明の複合製剤を得た。

【0045】

#### 実施例 3

ステップ 4) においてアルギニン 52.9 g を更に使用したことを除いては、前記実施例 2 を繰り返して本発明の経口投与用複合製剤を製造した。

20

【0046】

#### 実施例 4

ステップ 4) においてヒスチジン 52.9 g を更に使用したことを除いては、前記実施例 2 を繰り返して本発明の経口投与用複合製剤を製造した。

【0047】

#### 実施例 5

ステップ 4) においてメグルミン 52.9 g を更に使用したことを除いては、前記実施例 2 を繰り返して本発明の経口投与用複合製剤を製造した。

【0048】

30

#### 実験例 1：溶出プロファイル試験

前記実施例 1 及び 2 で製造した複合製剤とガスモチン錠 (大熊製薬、クエン酸モサプリド) とを、人工胃液 (pH 1.2) を用いてそれぞれ溶出試験を行い、その結果を図 1 に示した。前記溶出試験は、 $37 \pm 0.5$  に加温した人工胃液 900 mL を用いたパドル法にて、回転速度 50 rpm で行った。カプセル剤の場合、補助器具としてシンカーを使用した。

【0049】

図 1 に示したように、実施例 1 及び 2 で製造した複合製剤の放出パターンは、ガスモチン錠のものに類似し、これによって、本発明の複合製剤からの有効成分の溶出速度は、スプレーコーティングによって低下しないことがわかった。

40

【0050】

#### 実験例 2：高温安定性

実施例 2 で製造した複合製剤を、高密度ポリエチレン瓶に包装して、 $60 \pm 2$  の高温の恒温槽にて保管した。1週間、2週間及び4週間後に、前記試料を、実験例 1 に記載の溶出試験を行ってその結果を図 2 に示した。

【0051】

図 2 に示したように、本発明の複合製剤は、高温保管条件下に晒した後にも溶出速度において十分に安定した結果を示した。

【0052】

#### 実験例 3：安定性

50

実施例 1 ~ 5 で製造した複合製剤を、高密度ポリエチレン瓶に包装して、 $60 \pm 5$  の高温の恒温槽にて保管した。1 週間、2 週間、3 週間及び 4 週間後に、各試料に残っている 5 - HT 4 受容体作動薬の含量を最初含量と比較測定して、その結果を下記表 1 に示した。

【表 1】

	最初含量	1 週間後の含量	2 週間後の含量	3 週間後の含量	4 週間後の含量
実施例 1	100.0 %	98.3 %	96.5 %	95.9 %	95.5 %
実施例 2	100.0 %	97.6 %	96.2 %	95.5 %	95.1 %
実施例 3	100.0 %	99.2 %	98.8 %	98.7 %	98.5 %
実施例 4	100.0 %	99.8 %	99.6 %	99.3 %	99.2 %
実施例 5	100.0 %	99.9 %	99.6 %	99.6 %	99.5 %

10

## 【0053】

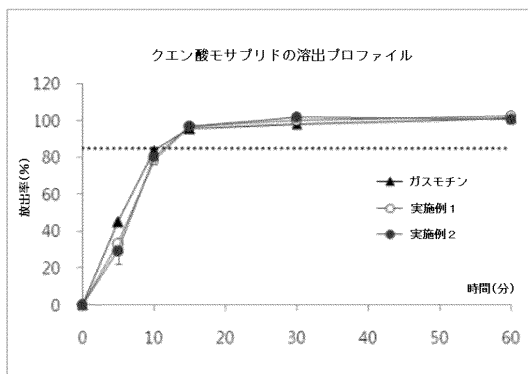
前記表 1 に示したように、本発明の複合製剤は、塩基性化剤が含まれる場合にも、5 - HT 4 受容体作動薬の含量を安定に維持させた。

## 【0054】

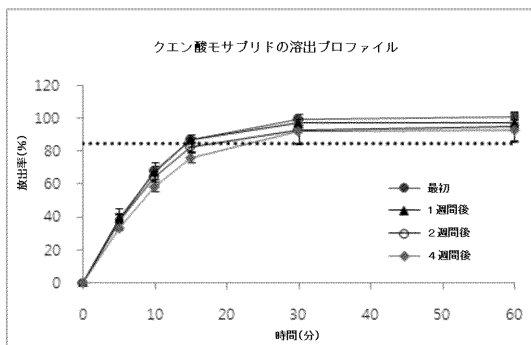
以上で本発明は特定の実施態様と関連付けて説明されたが、添付の特許請求の範囲によって定められる本発明の範疇内で、当該分野の熟練者ならば本発明を多様に変更及び変化させることができる。

20

【図 1】



【図 2】



## 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 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/5375	(2006.01)	A 6 1 K 31/5375
A 6 1 K 31/166	(2006.01)	A 6 1 K 31/166
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 ウ・ジュンス

大韓民国440-710キョンギド、スウォンシ、チャンアング、チョンチョンドン、チョンチョン・プルジオ・アパートメント120-2303

(72)発明者 パク・ジェヒョン

大韓民国443-470キョンギド、スウォンシ、ヨントング、ヨントンドン、チョンミョンマウル、ドンシン・アパートメント311-404

(72)発明者 キム・ヨンイル

大韓民国442-150キョンギド、スウォンシ、パルタルグ、ホワソドン、ジンフン・アパートメント147-2201

(72)発明者 キム・ドンホ

大韓民国440-320キョンギド、スウォンシ、チャンアング、ユルチョンドン504-ホ、ナンバー236

(72)発明者 チェ・ジュニョン

大韓民国440-710キョンギド、スウォンシ、チャンアング、チョンチョンドン、チョンチョン・プルジオ・アパートメント115-2404

審査官 杉江 渉

- (56)参考文献 特表平11-501949(JP,A)  
 特表2006-507259(JP,A)  
 特開平11-139978(JP,A)  
 米国特許第06676933(US,B1)  
 特開昭62-099322(JP,A)  
 特開2000-080028(JP,A)  
 特表2005-528383(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 5 6  
 A 6 1 K 3 1 / 1 6 6  
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 5

A 6 1 K	3 1 / 5 3 7 5
A 6 1 K	3 5 / 7 4
A 6 1 K	4 5 / 0 0
A 6 1 K	4 7 / 0 2
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 / 1 8
A 6 1 K	4 7 / 2 2
A 6 1 K	4 7 / 2 6
A 6 1 K	4 7 / 3 2
A 6 1 K	4 7 / 3 4
A 6 1 K	4 7 / 3 6
A 6 1 K	4 7 / 3 8
A 6 1 P	1 / 0 0
A 6 1 P	1 / 1 4