

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5232641号
(P5232641)

(45) 発行日 平成25年7月10日(2013.7.10)

(24) 登録日 平成25年3月29日(2013.3.29)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	31/616	(2006.01)	A 6 1 K 31/616
A 6 1 K	9/62	(2006.01)	A 6 1 K 9/62
A 6 1 K	9/58	(2006.01)	A 6 1 K 9/58
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 21 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-512954 (P2008-512954)
(86) (22) 出願日	平成18年5月24日(2006.5.24)
(65) 公表番号	特表2008-542256 (P2008-542256A)
(43) 公表日	平成20年11月27日(2008.11.27)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2006/003659
(87) 国際公開番号	W02007/036809
(87) 国際公開日	平成19年4月5日(2007.4.5)
審査請求日	平成21年2月9日(2009.2.9)
(31) 優先権主張番号	05300407.3
(32) 優先日	平成17年5月24日(2005.5.24)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	60/683,776
(32) 優先日	平成17年5月24日(2005.5.24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	593125160 フラメル・テクノロジー FLAMEL TECHNOLOGIES フランス国、エフ-69200 ペニシュ ー、アブニュー・デュ・ドクトゥール・ジ ョルジュ・レヴィ 33
(74) 代理人	100106297 弁理士 伊藤 克博
(74) 代理人	100129610 弁理士 小野 暁子
(72) 発明者	スラ、 ジェラル フランス共和国 エフ-69330 メイ ズー リュ ニュンジェセール 33

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なアセチルサリチル酸製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1種のシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤と、

マイクロカプセルを形成するコーティング組成物で被覆されたアセチルサリチル酸とを含む経口医薬品製剤であって、

前記マイクロカプセルは、pH6.8の0.05M 2水素リン酸カリウム/水酸化ナトリウム緩衝媒体中でアセチルサリチル酸の70%が2から20時間の間で放出されるような放出プロファイルを有し、前記製剤の単回投与で摂取されるとき、少なくとも24時間にわたって生体内で制御されたアセチルサリチル酸吸収動態を誘発し、前記アセチルサリチル酸吸収は、摂取後0.4時間での用量の吸収割合が10重量%以下であり、摂取後3.9時間での用量の吸収割合が50重量%以下であり、摂取後23時間での用量の吸収割合が90重量%以下であり、

マイクロカプセルの前記コーティング組成物は、

(i) セルロースの非水溶性誘導体、ポリ酢酸ビニル、およびこれらの混合物からなる群から選択される、胃腸管液に比較的不可溶である少なくとも1種の被膜形成コポリマーと、

(ii) 窒素性コポリマー、セルロースの水溶性誘導体、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、胃腸管液に比較的可溶である少なくとも1種のコポリマーと、

(iii) セチルアルコールエステル、グリセロール、グリセロールエステル、フタレート、シトレート、セバケート、アジペート、アゼレート、ベンゾエート、植物油、フマレ

10

20

ート、マレエート、オキサレート、スクシネート、ブチレート、トリアセチン、マロネート、ヒマシ油、およびこれらの混合物からなる群から選択される、少なくとも1種の可塑剤と
を含み、

前記製剤中のアセチルサリチル酸の量は、75から310mgの間であり、

(i) 前記被膜形成ポリマーが、前記コーティング組成物の全質量に対して、乾燥ベースで10から90重量%の割合で存在し、

(ii) 前記比較的可溶性のコポリマーが、前記コーティング組成物の全質量に対して、乾燥ベースで2から25重量%の割合で存在し、

(iii) 前記可塑剤が、前記コーティング組成物の全質量に対して、乾燥ベースで2から20重量%の割合で存在する、

経口医薬品製剤。

【請求項2】

前記コーティング組成物が、

(iv) 親水性であり水不溶性であり、かつ胃腸管液中でイオン化する基を有する第2の被膜形成コポリマー

をさらに含み、

前記第2の被膜形成コポリマーは、前記コーティング組成物の全質量に対して、乾燥ベースで0よりも多く90重量%までの割合で存在する、

請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項3】

前記第2の被膜形成コポリマーが、比較的水不溶性の荷電アクリル誘導体である、請求項2に記載の経口医薬品製剤。

【請求項4】

前記コーティング組成物が、

(v) 少なくとも1種の界面活性剤および/または滑剤
をさらに含む、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項5】

少なくとも1種の界面活性剤が、陰イオン界面活性剤、非イオン界面活性剤およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項4に記載の経口医薬品製剤。

【請求項6】

界面活性剤および/または滑剤が、前記コーティング組成物の全質量に対して、乾燥ベースで2から20重量%の割合で存在する、請求項4に記載の経口医薬品製剤。

【請求項7】

マイクロカプセルが、pH6.8の0.05M 2水素リン酸カリウム/水酸化ナトリウム緩衝媒体中で、アセチルサリチル酸の70%が4から18時間の間に放出されるような、生体外放出プロファイルを有する、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項8】

マイクロカプセルが、pH6.8の0.05M 2水素リン酸カリウム/水酸化ナトリウム緩衝媒体中で、アセチルサリチル酸の70%が6から15時間の間に放出されるような、生体外放出プロファイルを有する、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項9】

胃酸抑制剤をさらに含む、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項10】

前記胃酸抑制剤が、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミンH2受容体拮抗薬、制酸剤、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項9に記載の経口医薬品製剤。

【請求項11】

前記胃酸抑制剤形態の少なくとも1%が、前記コーティング組成物で被覆される請求項9に記載の経口医薬品製剤。

【請求項12】

10

20

30

40

50

前記アセチルサリチル酸マイクロカプセルの前記コーティング組成物が、マイクロカプセルの全質量に対して5から50重量%を占める、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項13】

前記アセチルサリチル酸マイクロカプセルの直径が、1000 μ m以下である、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項14】

前記シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤の量が1から1000mgの間である、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項15】

血栓性心血管現象のリスクを低下させながら、慢性のシクロオキシゲナーゼ-2媒介性疾患または状態を治療する薬剤である、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

10

【請求項16】

胃の出血および/または潰瘍を低減させながら、慢性のシクロオキシゲナーゼ-2媒介性疾患または状態を治療する薬剤である、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項17】

抗血栓治療をする薬剤である、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項18】

アセチルサリチル酸およびシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤とは異なる、少なくとも1種の第3の活性成分をさらに含む、請求項1に記載の経口医薬品製剤。

【請求項19】

20

アセチルサリチル酸および胃酸抑制剤とは異なる、少なくとも1種の活性成分を第3の活性成分としてさらに含む、請求項9に記載の経口医薬品製剤。

【請求項20】

前記第3の活性成分が抗炎症薬である、請求項19に記載の経口医薬品製剤。

【請求項21】

第3の活性成分が、抗血小板薬、アドレナリン受容体遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬、抗不整脈薬、抗虚血性薬、降圧剤、アドレナリン作動薬、強心配糖体、ナイトレート、ナトリウムチャネル遮断薬、中枢神経系作用降圧剤、カリウムチャネル賦活剤、血管拡張薬、血管収縮薬、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項18に記載の経口医薬品製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

確立された心血管疾患の患者では、アスピリンの使用によって、原発性心筋梗塞、脳卒中、および血管死のリスクが低下することが立証されている。アスピリンは、心筋梗塞や脳卒中、アンギナなど、確立された心血管疾患の患者において心血管現象を予防するのに使用してもよい。一般に、立証された将来の心血管現象および死亡率の低下に基づいて、これら個々人でアスピリンを使用することが推奨される。

【背景技術】

【0002】

40

アスピリン、即ちアセチルサリチル酸は、シクロオキシゲナーゼ(COX)を不可逆的に阻害することによって、血小板凝集を予防するように働く。まとめてCOXと呼ばれるCOX-1、COX-2、COX-3、およびCOX由来タンパク質も含め、多くのタイプのCOXがある。COXは、アラキドン酸をトロンボキサン、強力な血管収縮薬および血小板凝集刺激薬に変換する。アスピリンは、COXを、アセチル化することによって阻害する。アスピリンによるCOX活性の阻害は、一般に不可逆的である。これは、アスピリンの効果の持続時間が種々の組織標的におけるCOXの代謝回転に関係しているため、アスピリンにとって重要な特徴である。血小板は、タンパク質の生合成を行う能力がほとんどまたは全くなく、したがってCOX酵素を再生することができないので、血小板は、COXの、アスピリン媒介性の不可逆的不活性化の影響を特に受け易い。実際問題として

50

、これは、単回用量のアスピリンが、血小板の寿命期間の間、8～11日間にわたって血小板COXを阻害することを意味する。

【0003】

アスピリンは、消化管から吸収されると門脈によって収集される。次いで門脈は肝臓に至り、そこでアスピリンが脱アセチル化される。いったん脱アセチル化されると、アスピリンはもはやCOXをアセチル化する能力を持たない。しかし肝臓のメカニズムは素早く飽和状態に達し、アスピリンの溢流を全身の血液循環へと進入させる。体循環内で、肝臓によって脱アセチル化されなかったアスピリンは、その他の組織および細胞内でさらにCOXを阻害することができる。例えば、血管構造および胃の内皮の内側を覆う内皮細胞では、アスピリン誘導性COX阻害の結果、トロンボキサンとは対照的に強力な血管拡張薬、血小板凝集阻害剤、および細胞保護薬であるプロスタサイクリンが減少する。したがって、全身血液循環に進入するアスピリンは、プロスタサイクリンおよびその他のプロスタグランジンの阻害をもたらし、胃の副作用を誘発する。生物における種々のプロスタグランジンの、この目に見えない阻害の現象を、一般にアスピリンのジレンマと呼ぶ。これは科学者に周知であり、文献に広く記載されている。

10

【0004】

アスピリンは、心血管疾患の患者または心血管疾患のリスクがある者における心血管血栓現象を予防するための、非常に有用な薬物療法であるが、アスピリン投与には深刻な副作用がある。例えば、最も一般的な副作用とは、大出血をもたらす可能性のある、胃または腸の潰瘍化を誘発する傾向である。この作用は、アセチル化アスピリンが体循環内でCOXを阻害するとき生ずる。体循環内のCOXは、通常は腸内の細胞保護粘膜として働く胃のプロスタグランジンの生合成を触媒する。胃粘膜がもはやこれらの胃のプロスタグランジンによって保護されないとき、胃酸によって組織の損傷および出血が誘発される。アスピリンの胃腸作用は、抗血小板COX-1阻害と内皮COX阻害との間でのその選択性の欠如によって引き起こされ、それが胃粘膜作用をもたらす可能性がある。胃腸損傷のリスクは、心保護のために、81mg/日程度の低投薬量のアスピリンで治療している患者で観察される。

20

【0005】

さらに、肝臓によって代謝されないアスピリンは、深刻な副作用を誘発する可能性がある。非ステロイド性抗炎症性アスピリンは、患者の寿命の大部分を占める期間中に摂取される可能性があるため、薬物を提起的に摂取する今日の何千万人という患者の、治療の安全性プロファイルを改善することが重要である。したがって、患者に深刻な副作用をもたらすことなく、血小板凝集に関連した病態または心血管疾患を治療するための療法上の解決策が求められているようである。

30

【0006】

確立された心血管疾患の患者では、アスピリンが、別の副作用をもたらす可能性がある。例えば体循環内のアスピリンは、うっ血性心不全の患者の腎血流量および糸球体濾過度を低下させる可能性がある。したがって、急性腎不全が誘発される可能性がある。アスピリンは、塩化物の再吸収および抗利尿ホルモンの作用の両方の、プロスタグランジン誘発性阻害を低減させることによって、塩および水のうっ滞を促進させる可能性もある。このため、アスピリンで治療している一部の患者に浮腫が生ずる可能性があり、降圧療法の効果を低下させる可能性がある。アスピリンおよびその他のCOX阻害剤は、心疾患のリスクも増大させる可能性がある。COXによるアラキドン酸の代謝の結果、プロスタグランジンが生成され、そのために炎症が促進される。したがって、COXの阻害により、炎症が減少する。しかしCOXの阻害は、アラキドン酸からロイコトリエンB4やトロンボキサンA2などの炎症誘発性の物質への変換も促進させる。結果的に生じた炎症誘発性物質の増加は、アテローム性動脈硬化症および血小板凝集と、脳卒中や心発作などのその他の合併症の増大をもたらす可能性がある。

40

【0007】

したがって、血小板凝集を阻害しかつ心血管のリスクを限定する製剤の必要性がある。

50

特に関心のある心血管疾患は、過剰なまたは制御されていない血小板凝集から生ずる疾患である（血小板障害）。過剰なトロンボキサンによって引き起こされる疾患は、しばしば抗血栓薬で治療される。しかし、これら抗血栓治療の安全性を高めることが、非常に望まれている。特に、問題となる血栓性心血管現象は、脳卒中や心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、一過性脳虚血発作、可逆性虚血性神経障害、任意の血管床（内臓、腎臓、大動脈、末梢など）における任意の類似の血栓現象などである。

【0008】

さらに、炎症性疾患やリウマチ様関節炎、全身性エリテマトーデスなどの、慢性のCOX媒介性疾患は、アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）でしばしば治療される。一般的なNSAIDで、またはCOX-2阻害剤などのより特異的なNSAIDで治療される多数の患者には、深刻な副作用がある。これらの深刻な副作用には、前記NSAIDの治療可能性を制限する、命に関わる潰瘍および血栓性心血管現象を含めてもよい。

10

【0009】

さらに、慢性炎症状態の患者は、血栓性心血管現象の高いリスクに曝されているという証拠がある。さらに、NSAIDで治療されまたは慢性COX-2媒介性疾患もしくは状態に罹っている多くの患者は高齢者であり、したがって血栓性心血管減少の高いリスクに曝されている。したがって、そのような患者は、低用量アスピリンなどの適切な抗血小板療法で治療することが望ましい。

【0010】

したがって、患者に対して深刻な心血管上のリスクを負わせることなく、血小板凝集に関連した炎症性障害およびそれに伴う病態を治療するための、療法上の解決策が求められているようである。

20

【0011】

血栓性心血管現象のリスクを低下させながら、抗炎症療法を作製するために低用量アスピリンとCOX-2阻害剤とを組み合わせることが、既に提示されている。

【0012】

炎症性障害の治療に関連した血栓性心血管現象のリスクを低下させるための、いくつかの方法が試みられている。例えば、血小板凝集を阻害しかつ固有の心血管リスクを制限するために、2種の主な抗血小板薬、即ち低用量アスピリンとクロピドグレルを患者に投与することが知られている。重硫酸クロピドグレルは、その受容体に結合するアデノシン2リン酸の直接阻害によって作用する血小板凝集の、また糖タンパク質GPIIb/IIIa複合体の後続の活性化の阻害剤である。化学的には、メチル(+)-(S)-a-(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテートスルフェート(1:1)である。しかし、胃腸出血、好中球減少、無顆粒球症、腹痛や消化不良、胃炎、便秘などの胃腸現象、消化性、胃、または十二指腸潰瘍、下痢、発疹、およびその他の皮膚障害など、治療にはかなりの副作用がある。

30

【0013】

さらのその他では、低用量アスピリンの代わりに一酸化窒素放出アスピリンを用いることが示唆されている。例えばWO-A-03/094924は、慢性のCOX-2媒介性疾患または状態を治療し、血栓性心血管現象のリスクを低下させるための方法を開示している。血栓性心血管現象のリスクに曝されている患者には、COX-2選択的阻害剤および一酸化窒素放出アスピリンを、同時にまたは順次経口投与する。投与される量は、高レベルの上部胃腸の安全性および耐容性を維持しながら、血栓性心血管現象のリスクを低下させるのに十分である。WO-A-03/033001はさらに、先に実施された場合よりも低い投薬量で、即ち1日当たり75~325mgで、アスピリンを使用することを提示している。しかし、その組成物中に含まれるアスピリンの即時放出用量は、先に述べた胃の副作用の多くを、依然としてもたらず可能性がある。

40

【0014】

US-B-6,599,529は、治療効果の比較的速い開始が得られるようにすると

50

共に、比較的長い時間にわたって治療上活性な血漿の濃度が維持されるように、治療上および/または予防上有効な量NSAID物質、例えばアスピリンを投与するための、経口医薬品である調節放出多回単位組成物を開示している。調節放出多回単位組成物は、多回単位の中に少なくとも第1および第2の部分を含む。第1の部分は、薬物を素早く放出するように設計された個々の単位を含む、NSAIDの即時放出形態である。第2の部分は、薬物の遅延および長期放出を可能にするために薬物がゆっくり放出されるように設計された個々の単位を含む、遅延/持続放出形態である。典型的な場合、第2の部分は、比較的長時間にわたって治療上活性な血漿の濃度の維持が得られるよう、薬物を放出するように設計された、持続放出コーティングで被覆された多回単位を含む。1日に1回または2回投与してもよい。ペレットのコアはポリソルベート20、セルロース微結晶、ラクトース、カルメロースナトリウム、マルトデキストリン、および化デンプンである。さらに、内部コーティングは、ヒプロメロース(Methocel E prem)、ステアリン酸マグネシウム、タルク、Eudragit NE30Dを含有する。外部コーティングは、ヒプロメロース(Methocel E5 prem)およびタルクを含有する。組成物は、抗うつ薬、オピオイド、プロスタグランジン類似体、副腎皮質ステロイド、サイトスタチカム、H2受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害剤、および制酸剤からなる群から選択された別の活性薬剤を含むことができる。残念ながら、この組成物中のNSAIDの即時放出部分、即ちアスピリンは、前述の胃の副作用の全てを依然としてもたらしめている。したがって、アスピリンジレンマは解決されていない。

10

【0015】

20

さらに、US-A-2004/0121004およびUS-A-2004/0131676は、ランソプラゾールなどのプロトンポンプ阻害剤、緩衝液、およびアスピリン50~100mgなどのNSAIDを含む、非腸溶的に被覆された剤形を開示している。これらの出願はさらに、アンギナ、大動脈-肺動脈短絡閉塞、結腸直腸癌、食道癌、結腸癌、冠動脈疾患、痴呆、月経困難症、心筋梗塞、リウマチ様関節炎、骨関節炎、疼痛、頭痛、片頭痛、脳卒中、血小板血症、術後血栓塞栓症、虚血症、滑液包炎、認知低下、熱、痛風、筋骨格障害、軟組織損傷、および心膜炎などの状態を治療する方法を開示している。この方法は、上記状態の1つまたは複数を含む患者に、非腸溶的にコーティングされた剤形を投与するステップを含む。この形は、アルカリpHでのアセチルサリチン酸の、即時放出形態である。NSAIDの顆粒は、水酸化マグネシウム、緩衝液、炭酸カルシウム、マンニトール、アビセル(微結晶セルロース)、およびPVPP(クロスボビドン)から調製される。これらの顆粒は、錠剤に形成される。この組成物中のNSAID、即ちアスピリンの即時放出は、前述の全ての胃の副作用を依然としてもたらしめている。アスピリンジレンマは、解決されていない。

30

【0016】

さらにその他出願は、胃のpHを上昇させ、痛みを低下させるために、大量のプロトンポンプ阻害剤を同時投与することによって、胃の出血または点状出血という副作用を治療することを提示している。この手法の欠点は、胃粘膜の損傷が非常に高くかつ永久的なものであり、大用量のプロトンポンプ阻害剤によって、慢性的に使用するには有害な常に高いpHになることである。

40

【0017】

さらに、本出願人に属しかつ参照によりその全体が本明細書に組み込まれるUS-B-5,603,957は、アセチルサリチル酸の制御放出のためのマイクロカプセルを含む医薬品形態であって、このマイクロカプセルが、100から1000 μ mの間のサイズを有するアセチルサリチル酸の粒子からなる形態を、開示しかつ特許請求の範囲に記載している。これらのマイクロカプセルは、アセチルサリチル酸が50から325mgの間である用量を1回で投与する形で経口的に摂取されるとき、ヒトの体内で穏かなアセチルサリチル酸吸収動態を誘発するように、被覆され設計されている。吸収は、少なくとも24時間にわたり、アセチルサリチル酸の吸収は、摂取後の時間tが0.4時間のとき、この用量の吸収割合が10重量%以下であり、t=3.9時間のとき、用量の吸収割合が50重

50

量%以下であり、 $t = 23$ 時間のとき、用量の吸収割合が90重量%以下であり、 t は、 $+ / - 10\%$ 以内で与えられるものである。マイクロカプセルは、 $50\ \mu\text{m}$ 以下により小さいサイズで作製することも可能である。そのようなより小さいマイクロカプセルを作製する1つの方法が、本出願人により所有されかつその全体が参照により本明細書に組み込まれるAutant他の米国特許第6022562号に開示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明者らは、驚くべきことに、トロンボキサンの生成が減少するよう門脈および/または肝臓内でCOXを選択的に阻害するために、マイクロカプセルの医薬品組成物を使用
10
できることを見出した。さらにこの医薬品組成物は、血小板凝集を最適にするために、体循環内でのシクロオキシゲナーゼCOX阻害を最小限に抑える。この結果、副作用を最小限におさえながら、慢性のCOX媒介性疾患または状態を治療するのに使用された抗炎症薬に関連する心血管疾患およびリスクを予防しかつ/または治療する。

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明者らは、驚くべきことに、トロンボキサンの生成が減少するよう門脈および/または肝臓内でCOXを選択的に阻害するために、アセチルサリチル酸ベースのマイクロ
20
カプセルの医薬品組成物を使用できることを見出した。さらにこの医薬品組成物は、血小板凝集の阻害を最適にするために、体循環内でのCOX阻害を最小限に抑える。この結果、副作用を最小限に抑えながら、慢性のCOX媒介性疾患または状態を治療するのに使用された抗炎症薬に関連する心血管疾患およびリスクを予防しかつ/または治療する。

【0020】

本発明者らは、心血管疾患および炎症性疾患を予防しかつ/または治療するための、新規な経口医薬品組成物を発見した。本発明で特に関心を集める心血管疾患は、過剰な、制御されていない血小板凝集から生ずる疾患である(血小板障害)。より具体的には、これらの疾患は、過剰なトロンボキサンによって引き起こされるものであり、患者に抗血栓治療を提示することができるものである。

【0021】

本発明の経口医薬品組成物は、血栓性心血管現象のリスクを低下させながら、慢性のCOX媒介性疾患または状態、即ち炎症性疾患または状態を予防しかつ/または治療するの
30
に使用してもよい。

【0022】

ある実施形態は、これらの経口組成物を使用して、これらの疾患を予防しかつ/または治療する方法にも対処する。例えば、本発明のある実施形態は、抗血栓治療の安全性を高めながら、経口医薬品組成物を投与することを含む。本発明において「抗血栓」障害は、とりわけ、脳卒中、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、一過性脳虚血発作、可逆性虚血性神経障害、および任意の血管床(内臓、腎臓、大動脈、末梢など)における任意の類似の血栓性現象などの、血栓性心血管現象を指す。

【0023】

ある実施形態は、胃の副作用を誘発することのない、アセチルサリチル酸と抗血小板凝集薬とを組み合わせた経口医薬品組成物を企図する。
40

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

本発明者らは、驚くべきことに、トロンボキサンの生成が減少するよう門脈および/または肝臓内でCOX-1を選択的に阻害するために、アセチルサリチル酸ベースのマイクロカプセルの医薬品組成物を使用できることを見出した。さらにこの医薬品組成物は、血小板凝集の阻害を最適にするために、体循環内のCOX阻害を最小限に抑える。この結果、副作用を最小限に抑えながら、慢性のCOX媒介性疾患または状態を治療するのに使用された抗炎症薬に関連する心血管疾患およびリスクを予防しかつ/または治療する。さ
50

らに本発明者らは、心血管および炎症性疾患を予防しかつ／または治療するための新規な経口医薬品製剤を発見した。本発明で特に問題となっている心血管疾患は、過剰な、制御されていない血小板凝集から生ずる疾患である（血小板障害）。より具体的には、これらの疾患は、過剰なトロンボキサンによって生ずるものであり、抗血栓治療を患者に提示することができるものである。

【 0 0 2 5 】

任意の作用形態に拘泥するものではないが、本発明者らは、マイクルカプセルを形成するためにアセチルサリチル酸（ASA）をコーティングすることによって、肝門循環内の血小板のCOXのみに対するアスピリンの直接的な作用を促進すると考える。この医薬品製剤は、マイクロカプセルからのアセチルサリチル酸の放出速度が遅く、一定であり、門脈を通して吸収される。このアセチルサリチル酸の低放出速度は、門脈系でCOXを阻害するのに十分であり、したがって、トロンボキサンの形成および血小板凝集を防止する。アセチルサリチル酸が脱アセチル化すると、もはやCOXを阻害しないので、もはや活性ではなくなる。

10

【 0 0 2 6 】

著しい産出に直面すると、肝臓は、アセチルサリチル酸で素早く飽和する可能性があり、脱アセチル化されていないあらゆるアセチルサリチル酸が、全身の血流へと流出することになる。

【 0 0 2 7 】

しかし本発明者らは、胃腸および肝臓の初回通過代謝が飽和しないように、前記ASAマイクロカプセルを使用することによって、アセチルサリチル酸の放出速度が十分遅くなることを見出している。したがって、アセチルサリチル酸の低放出速度によって、門脈系内の血小板のCOXが阻害されると、残されている全ての活性アセチルサリチル酸が肝臓内で脱アセチル化される。この結果、存在したとしても最小限のアセチルサリチル酸が体循環内に流出して、プロスタグランジンおよびプロスタサイクリンの生成を阻害し、したがって胃の内皮への損傷およびその他のASAの副作用が予防される。任意選択で、この組成物は、胃のpHを著しく上昇させることなく胃の損傷を完全に抑制するために、少量の胃酸抑制剤も含有する。前記胃酸抑制剤は、プロトンポンプ阻害剤であることが好ましい。さらに、胃のpHを上昇させるのに使用される任意選択の胃酸抑制剤の量は、胃の中でのアスピリンの溶解を減少させるのに過不足ないものになる。さらに、胃酸抑制剤は、肝臓および門脈血液循環から流入しかつ全身血液循環内に進入する、残された非脱アセチル化アセチル酸の全てから生ずる損傷を、最小限に抑えることができる。

20

30

【 0 0 2 8 】

低用量の胃酸抑制剤に拘泥するものではないが、本発明者らは驚くべきことに、ごく最小限の用量の胃酸抑制剤で、胃の損傷を大幅に抑制できることを見出している。本発明の、低用量の胃酸抑制剤は、胃のpHをごくわずかしか上昇させない。さらに、腸管内で放出された少ない一定用量のアセチルサリチル酸は、全身のプロスタグランジンに対する影響を最小限に抑えながら、門脈循環内のCOXを十分阻害することになる。したがって本出願人は、NSAIDと、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルおよび少なくとも1種の胃酸抑制剤との組合せによって、副作用を低減させながら抗血小板薬の安全性を高めることができることを、実証する成果を上げた。

40

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態において、経口医薬品組成物は、少なくとも1種の活性成分と、アセチルサリチル酸を胃腸環境内に制御放出するためのマイクロカプセルとの組合せを含む。マイクロカプセルは、アセチルサリチル酸の約70%が約2から20時間の間の期間にわたって放出されるように、0.05Mリン酸2水素カリウム/水酸化ナトリウム緩衝媒体（pH6.8）中に*in vitro*放出プロファイルを有することになる。さらにこの組成物は、全身血流中ではCOXを維持しながら、トロンボキサンの生成を制限するために、とりわけ門脈内でCOXを阻害することになる。したがって組成物は、胃の内皮を保護するために、またその血管拡張特性を維持するために、プロスタグランジンおよび

50

ロスタサイクリンの生成の障害を制限することになる。

【0030】

いくつかの実施形態において、活性成分は、経口医薬品製剤中の、慢性のCOX媒介性疾患または状態を治療するのに使用される薬剤である。より好ましくは、活性成分は、NSAIDから選択される。1つの最も好ましい実施形態では、活性成分は、COX-2の特異的阻害剤を含むNSAIDのサブクラスで選択される。

【0031】

一般に、COX阻害剤は、約1から1000mgの間、好ましくは約5から約500mgの間で存在してもよい。例えば、ある特定のCOX阻害剤、セレコキシブに関して推奨される投薬量は、典型的には1日当たり100mgを2回、または1日当たり200mgを1回である。セレコキシブは、本発明の組成物および方法で好ましいCOX阻害剤であり、典型的には単位用量当たり50~500mgで存在してもよい。100から400mgのセレコキシブを利用する方法および組成物が、特に好ましい。別の実施例として、経口投与用のロフェコキシブがあり、これは12.5、25、または50mgの錠剤として、また、5ml当たり12.5mgまたは25mgのロフェコキシブを含有する経口懸濁液として利用可能であり、その推奨される初期1日投薬量は、急な痛みを管理する場合は50mgである。ロフェコキシブのピーク血漿濃度は、典型的には経口投与から約2~3時間後に生じ、薬物は、約17時間の半減期を有する。

【0032】

他に特に指示しない限り、本発明の記述での「約」という用語の使用は、指定量の±10%を意味するものとし；したがって「約5から80%」は、4.5~5.5%から76~84%の範囲を意味することになる。

【0033】

いくつかの実施形態において、経口医薬品組成物は、少なくとも1種の即時COX-2阻害剤形態、および/または少なくとも1種の制御放出COX-2阻害剤形態を含んでもよい。

【0034】

「制御放出」という用語は、本発明の開示では、経口医薬品製剤による、活性成分の長期または持続放出、および/または遅延放出、および/またはパルス放出を指す。そのような制御放出経口医薬品製剤は、例えば、即時放出相および低速放出相を含んでもよい。調節放出医薬品は、この分野で周知であり；例えば、Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", 第19版, Mack Publishing Co. Pennsylvania, USAを参照されたい。調節放出は特に、長期および/または遅延放出でもよい。

【0035】

活性成分およびアスピリンに関し、熟練した医師なら、臨床医学で十分に確立された方法を使用して、臨機応変に投薬量が調節されると予測される。1日の投薬量は、1回または複数回の投薬計画で得てもよく、その後者が一般に好ましい。実際の用量は、各患者に特有の臨床因子に基づいて、主治医が慎重に選択しかつ測定しなければならないので、上記事項は単なる指針にすぎない。最適な日用量は、当技術分野で知られている方法により決定され、患者の年齢や疾患状態、投与される特定の薬剤に関連した副作用、その他の臨床的に関係のある因子などの因子から影響を受けることになる。

【0036】

前述の文章から、本発明のマイクロカプセルは、薬理的観点から非常に有効であり、特に胃の耐容性については生物体により完全に許容され、様々な適切な医薬品形態で存在することが可能であり、得るのが簡単で安価であるべきことが明らかである。さらに、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルは、トロンボキサン阻害に対して高い選択性を有し、そのため、胃腸管を保護するためにプロスタサイクリンの生成を維持することが可能になる。さらに、胃酸抑制剤は、胃の表面の酸による浸蝕を低減させるために、かつ若干の潰瘍が生じた場合に治癒過程を促進させるために、胃のpHを十分高く維持するこ

10

20

30

40

50

とが企図される。

【0037】

マイクロカプセルは、経口的に摂取することができ、約1000 μ m未満、好ましくは約50 μ mまたは100 μ mから1000 μ mの間のサイズのアセチルサリチル酸の粒子を含む。マイクロカプセルは、1回の投与で経口的に摂取されたときに、このマイクロカプセルによって、少なくとも24時間にわたってヒトの体内でアセチルサリチル酸吸収動態が誘発されるように、コーティングされ設計される。アセチルサリチル酸吸収は、摂取後約0.4時間での用量の吸収割合が約10重量%以下、摂取後約3.9時間での用量の吸収割合が約50重量%以下、摂取後約23時間での用量の吸収割合が約90重量%以下になるように企図される。

10

【0038】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、生体内でのアセチルサリチル酸吸収動態は、吸収が、摂取後約0.4時間から5時間での用量の吸収割合が約10重量%以下、摂取後約3.9時間から25時間での用量の吸収割合が約50重量%以下、摂取後約23時間から45時間での用量の吸収割合が約90重量%以下になるような期間にわたって生ずる。

【0039】

US-B-5,603,957の図1の曲線は、アセチルサリチル酸の生体内吸収の動態プロファイルを示し、より正確には、US-B-5,603,957による制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルによって誘発されたアセチルサリチル酸の、用量320mgでの時間に対する生体内吸収プロファイルの上限を示す。この吸収は、初期用量Dの吸収割合に対する吸収%で表される。この曲線は、ゼラチンカプセルの形でアセチルサリチル酸当量のAspegic(登録商標)(対照形態)350mgおよびアセチルサリチル酸当量の本発明によるマイクロカプセル320mgを経口投与した後の、時間の関数としての血漿濃度の平均曲線から、従来のデコンボリューション(逆畳み込み積分)解析(Milo GIBALDIおよびD. PERRIER, Pharmacokinetics, 第2版, New York, Marcel Dekker Inc., 1983, p. 145~167)によって得られる。この場合、時間の関数として血漿濃度に合わせて選択されたトレーサ分子は、必ずサリチル酸(SA)であり、アセチルサリチル酸の代謝物である。SAの血漿濃度は、HPLCによって決定される。本発明のマイクロカプセルの定義で上記にて与えられた、0.4、3.9、および23時間での臨界点は、当然ながらこの曲線状に見出される。この曲線を超えると、肝臓のアセチルサリチル酸脱アセチル化メカニズムが飽和する。この曲線下の領域に含まれる、全てのアセチルサリチル酸生体内吸収プロファイルは、US-B-5,603,957による制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルであると見なさなければならない。

20

30

【0040】

本発明がその基礎を置く技術的問題を解決するには、いくつかの実施形態において、本発明による製剤が即時放出アセチルサリチル酸形態を含まないかほとんど含まないことが、非常に好ましい。「ほとんど含まない」という用語は、製剤が、即時放出アセチルサリチル酸を無視できる量だけ、即ち不十分な量しか含むことができないことを意味し、したがって、全身血液コンパートメントのCOX-1を阻害するために、肝臓後の全身血流内には(非脱アセチル化)アセチルサリチル酸が残されていない。

40

【0041】

いくつかの実施形態では、経口医薬品組成物は、即時放出アセチルサリチル酸を含有する。「即時放出アセチルサリチル酸形態」は、本発明の開示では、in vitro溶解試験試験においてpH6.8およびSINK条件下、比較的短時間で、アセチルサリチル酸の量のほとんどが放出される形態を指すものとし;例えばアセチルサリチル酸の少なくとも70%が、好ましくは45分以内に、より好ましくは30分以内に放出される。

【0042】

本発明の開示で参照される全ての溶解プロファイルは、"Dissolution t

50

est for solid oral forms”という名称の欧州薬局方第4版の指標に従い、SINK条件下、37℃、活性成分の試験用量10mg、および100rpmの撹拌で行われるII型溶解試験で決定される。

【0043】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による経口医薬品組成物が、マイクロカプセルに分配されたアセチルサリチル酸を約60から320mgの間の用量で含有する。本発明の別の好ましい実施形態では、経口医薬品製剤が、マイクロカプセルに分配されたアセチルサリチル酸を約50から325mgの間の用量で含有する。本発明のより好ましい実施形態では、経口医薬品製剤は、75から310mgの間の用量のアセチルサリチル酸を含有する。

10

【0044】

一実施形態では、本発明による経口医薬品組成物が、約1から1000mgの間の用量のNSAIDを含有し、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセル内のアセチルサリチル酸の用量は、約50から325mgの間であり、この組成物は、1日1回投与する形態である。任意選択で、経口医薬品製剤は、胃酸抑制剤を約5から120mgの間の用量で含む。経口医薬品製剤のNSAIDは、即時および/または制御形態であってもよい。さらに、経口医薬品製剤の胃酸抑制剤は、即時および/または制御形態であってもよい。

【0045】

別の実施形態では、本発明による経口医薬品組成物が、約1から1000mgの用量のNSAIDを含有し、マイクロカプセル内のアセチルサリチル酸の用量は、約50から325mgの間であり、この組成物は、1日2回投与する形態である。任意選択で、経口医薬品製剤は、約5から120mgの間の用量の胃酸抑制剤を含む。

20

【0046】

別の実施形態では、本発明による経口医薬品製剤は、マイクロカプセル内に約50から325mgの間の用量のアセチルサリチル酸を含有し、胃酸抑制剤の用量は、約5から120mgの間であり、この製剤は、1日1回投与する形態である。

【0047】

別の実施形態では、本発明による経口医薬品製剤は、マイクロカプセル内に約50から325mgの間の用量のアセチルサリチル酸を含有し、胃酸抑制剤の用量は、約5から120mgの間であり、この製剤は、1日2回投与する形態である。胃酸抑制剤は、プロトンポンプ阻害剤であることが好ましい。経口医薬品製剤のNSAIDは、即時および/または制御形態でもよい。さらに、経口医薬品製剤の胃酸抑制剤は、即時および/または制御形態でもよい。

30

【0048】

本発明のいくつかの実施形態は、治療中に胃の中の出血および点状出血、または潰瘍の減少を誘発するように設計された、経口医薬品製剤を企図する。

【0049】

他の実施形態は、そのような治療を必要とした血栓心血管現象のリスクのあるヒト患者の、血栓性心血管現象のリスクを低下させて、慢性のCOX媒介性疾患または状態を治療するための方法、および/または血栓性疾患を治療する方法に関する。この方法は、本明細書による経口医薬品製剤の、患者への投与を含むことになる。この方法は、過剰なトロンボキサンに関連した病理的障害、特に心血管疾患およびリスクを予防しかつ/または治療する。この方法は、本発明による医薬品製剤の経口投与にあり、好ましくは1日1回または2回の投与にある。

40

【0050】

本発明者らは、驚くべきことに、門脈内でCOX-1を選択的に阻害でき、最小限の量のアスピリンを体循環に進入させることができることを見出している。これは、患者の快適さおよび薬物の安全性を著しく増大させる。患者はもはや、アスピリンによる治療を中断する必要がなくなり、または別の薬物に切り換える必要がなくなる。また、以前から知られているよりも少ない副作用で、門脈内でCOXを素早く阻害する方法も可能になる。

50

最後に、本発明者らは、肝臓、循環系、および胃に対するアスピリンの効果の予期せぬ正確な測定を可能にする方法を企図する。

【 0 0 5 1 】

この驚くべき特徴は、体循環内のCOXの阻害によって少なくとも部分的に引き起こされた疾患の、治療中の副作用を低減させるための方法をもたらす。いくつかの実施形態では、この治療は、胃腸環境内でアセチルサリチル酸を制御放出するためのマイクロカプセルを含む経口医薬品組成物を、患者に投与するステップを含む。組成物のマイクロカプセルは、約2から20時間の間、好ましくは約4から18時間の間、さらにより好ましくは約6から15時間の間の期間にわたってアセチルサリチル酸の約70%が放出されるように、0.05Mの2水素リン酸カリウム/水酸化ナトリウム緩衝媒体(pH6.8)での生体外放出プロファイルを有することになる。さらに組成物は、門脈内でCOX-1を阻害することになり、そのためトロンボキサンの生成が制限されると共に、COXが全身血流内で維持され、したがってプロスタグランジンおよびプロスタサイクリンの生成の阻害が制限されて、胃の内皮が保護されかつその血管拡張特性が維持される。任意選択で、製剤は、全身血液循環内に進入する非脱アセチル化アセチルサリチル酸の残留量から生ずる損傷を最小限に抑えるのに十分なだけ、胃のpHを上昇させる、少なくとも1種の胃酸抑制剤をさらに含む。

10

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、この方法の経口製剤は、慢性のCOX媒介性疾患または状態を治療して、そのような治療を必要とするヒト患者および血栓性心血管現象のリスクがあるヒト患者での、血栓性心血管現象のリスクを低減させるための、少なくとも1種の活性成分を含んでもよい。別の実施形態では、経口製剤は、抗血栓治療の安全性を高めるのに使用される。

20

【 0 0 5 3 】

本発明者らは、本発明による経口医薬品製剤が、とりわけ治療中の胃の治癒過程が改善されるように設計されることも見出した。経口医薬品製剤は、胃または腸の潰瘍や、出血、腎不全、浮腫、アテローム性動脈硬化症、結果的に生ずる任意の心血管疾患など、抗血栓治療のその他の副作用が低下するようにも設計される。

【 0 0 5 4 】

その他の実施形態は、体循環内のCOXの阻害によって少なくとも部分的に引き起こされた疾患の治療中の、胃の治癒過程を改善するための方法を企図する。治療方法は、アセチルサリチル酸を含む経口医薬品組成物の、患者への投与を含む。理想的な場合、経口医薬品組成物は、慢性のCOX媒介性疾患または状態を治療するための組成物とされ、血栓性心血管現象のリスクがあるヒト患者での血栓性心血管現象のリスクを低下させることになる。したがって組成物は、慢性のCOX媒介性疾患または状態を治療するための少なくとも1種の活性成分と、胃腸環境でのアセチルサリチル酸の制御放出のためのマイクロカプセルを含むことになる。マイクロカプセルは、アセチルサリチル酸の約70%が約2から20時間の間の期間にわたって放出されるような、0.05Mの2水素リン酸カリウム/水酸化ナトリウム緩衝媒体(pH6.8)中での生体外放出プロファイルを有することになる。さらに組成物は、門脈でCOXを阻害することになり、それによってトロンボキサンの生成が制限され、同時にCOXが全身血流内に維持されてプロスタグランジンおよびプロスタサイクリンの生成の阻害が制限され、その結果、胃の内皮が保護され、かつその血管拡張特性が維持される。さらに組成物は、任意選択で、全身血液循環内に進入する非脱アセチル化アセチルサリチル酸の残留量から生ずる損傷を最小限に抑えるのに十分なだけ、胃のpHを上昇させる、少なくとも1種の胃酸抑制剤を含有してもよい。

30

40

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、胃酸抑制剤は、プロトンポンプ阻害剤であることが好ましい。本発明の文章の用語によれば、単数として使用される「プロトンポンプ阻害剤」という文言は、1種または複数のプロトンポンプ阻害剤、例えばランソプラゾール、および/またはその代謝物の少なくとも1種を、区別することなく指すことになる。

50

【0056】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による経口医薬品製剤は、約1から130mgの間からなる胃酸抑制剤の用量を含有する。本発明のより好ましい様態では、本発明による経口医薬品製剤が、約2から120mgの間からなる胃酸抑制剤の用量を含有する。

【0057】

いくつかの実施形態において、制御放出/即時放出は、腸溶性または非腸溶性のコーティング層の個々の単位(小ビーズ、顆粒、マイクロカプセル、またはペレット)をそれぞれ指すことができる。例えば胃酸抑制剤は、制御放出/即時放出マイクロカプセルの形、とりわけ本明細書に記述されるように、制御放出/即時放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルのタイプに設計することができる。

10

【0058】

活性成分およびNSAID

いくつかの実施形態では、胃酸抑制剤がプロトンポンプ阻害剤であることが好ましい。プロトンポンプ阻害剤は、胃壁細胞の分泌表面の H^+ 、 K^+ -ATPase酵素系(プロトンポンプ)の特異的阻害によって胃酸分泌を阻害する、置換ベンズイミダゾールでもよい。プロトンポンプ阻害剤は、ヘリコバクターピロリ感染に関連がありまたは関連のない潰瘍またはその他の胃障害の治療に完全に有効ではなく、さらに多くの副作用をもたらすヒスタミン H_2 受容体拮抗薬(胃酸分泌の遮断)または制酸剤の、有利な代替例でもある。

【0059】

プロトンポンプ阻害剤は、水への溶解が不十分な親油性弱塩基でもよい。したがって、酸性条件下では素早く分解するが、中性または塩基性pHでは比較的安定になる。

20

【0060】

いくつかの実施形態において、好ましいプロトンポンプ阻害剤は、ベンズイミダゾールの誘導体である。例えば、置換または非置換ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾールの1種または複数の塩、これらベンズイミダゾールの任意の鏡像異性体、鏡像異性体の1種または複数の塩、これらベンズイミダゾールの任意の異性体、ベンズイミダゾールの任意の誘導体、ベンズイミダゾールの任意の遊離塩基、またはこれら活性成分の任意の混合物を含めることができる。

【0061】

本発明の剤形に使用されるプロトンポンプ阻害剤は、中性の形またはアルカリ塩の形、例えば Mg^{++} 、 Ca^{++} 、 Na^+ 、 K^+ 、または Li^+ 塩、好ましくは Mg^{++} 塩などの形で使用してもよい。適用可能な場合には、上記にて列挙された化合物を、ラセミ形態または実質的に純粋なその鏡像異性体の形、または単一の鏡像異性体のアルカリ塩として使用してもよい。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明のプロトンポンプ阻害剤は、WO-A-97/25066の第7~11頁に記載されたものであり、この抜粋を、本発明の文章に参照により組み込む。その他の実施形態では、プロトンポンプ阻害剤は、WO-A-2004/035020特許出願から選択されたものでもよく、これは第35~48頁に、ベンゾイミダゾールの種類の一般式も示されている。このWO-A-2004/035020の抜粋を、本発明の文章に参照により組み込む。

40

【0063】

プロトンポンプ阻害剤の例には、エソメプラゾール、レミノプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、パリプラゾール、ラベプラゾール、チモプラゾール、ピコプラゾール、およびテナトプラゾールを含めることができるが、これらに限定するものではない。

【0064】

その他の適切なプロトンポンプ阻害剤は、EP-A1-0005129、EP-A1-174726、EP-A1-166287、GB2163747、およびWO90/06

50

925、WO91/19711、WO91/19712に開示されており、その他の特に適切な化合物は、WO95/01977およびWO094/27988に記載されている。

【0065】

胃酸抑制剤は、プロトンポンプ阻害剤であることが好ましいが、ラニチジンやチメチジン、ファモチジンなどのH₂受容体拮抗薬を、WO95/017080提示されるアルギネートと共にまたは制酸剤と一緒に医薬品組成物に使用してもよい。広く様々な制酸剤および/またはアルギネートを、適切なプロトンポンプ阻害剤と組み合わせて、本発明による固定単位剤形として使用してもよい。そのような制酸剤には、例えば、単独でまたは互いに組み合わせて摂取される、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、および炭酸水酸化アルミニウムマグネシウム（ヒドロタルサイト）が含まれる。アルギネートは、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムまたはその他の医薬品として許容されるアルギン酸塩、水和物、エステルなどから選択されたアルギネートでもよい。特に好ましい制酸剤は、マグネシウムまたはカルシウムをベースにした制酸剤、および水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウム複合体である。適切な制酸剤は、例えば米国特許第5409709号に記載されている。

10

【0066】

さらに別の実施形態では、好ましいプロトンポンプ阻害剤が、任意選択で制酸剤と組み合わせたラセミ体、アルカリ塩、またはその単一の鏡像異性体の1つの形であり、即時放出形態および/または制御放出形態にすることができる。

20

【0067】

その他の実施形態では、本発明による経口医薬品製剤は、アセチルサリチル酸および胃酸抑制剤とは異なる少なくとも別の第3の活性成分を含む。いくつかの実施形態では、第3の活性成分は、抗炎症薬の群で選択される。いくつかの実施形態では、第2の活性成分がNSAIDである。

【0068】

いくつかの実施形態では、第2の活性成分が心血管薬である。心血管薬は、抗血小板薬、アドレナリン受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬、抗不整脈薬、抗虚血性薬、降圧剤、アドレナリン作動薬、強心配糖体、ナトリウムチャンネル遮断薬、中枢神経系作用降圧剤、カリウムチャンネル賦活剤、血管拡張薬、血管収縮薬、およびこれらの混合物から選択してもよいが、これらに限定するものではない。

30

【0069】

その他の実施形態では、本発明による経口医薬品製剤は、アセチルサリチル酸および第1の活性成分とは異なる少なくとも別の第3の活性成分を含む。いくつかの実施形態では、この第3の活性成分は抗炎症薬である。いくつかの実施形態では、この第3の活性成分は、抗血小板薬、アドレナリン受容体遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬、抗不整脈薬、抗虚血性薬、降圧剤、アドレナリン作動薬、強心配糖体、ナイトレート、ナトリウムチャンネル遮断薬、中枢神経系作用降圧剤、カリウムチャンネル賦活剤、血管拡張薬、血管収縮薬、およびこれらの混合物を含む群から選択される。

40

【0070】

抗血小板薬の例には、非ステロイド系抗炎症薬、ジピリダモール、およびチクロピジンが含まれる。

【0071】

利尿薬の例には、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、グリセリン、イソソルピド、マンニトール、尿素、フロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、トルセミド、アゾセミド、ムゾリミン、ピレタニド、トリパミド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メト

50

ラゾン、キネタゾン、アミロリド、トリアムテレン、スピロノラクロン、カンレノン、カンレノ酸カリウムが含まれる。

【 0 0 7 2 】

アンギオテンシン変換酵素阻害剤の例には、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリルナトリウム、リシノプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリルが含まれる。

【 0 0 7 3 】

ナイトレート[。]の例には、亜硝酸アミル（亜硝酸イソアミル）、ニトログリセリン、2硝酸イソソルビド、イソソルビド - 5 - モノナイトレート、4硝酸エリスリチルが含まれる。

10

【 0 0 7 4 】

カルシウムチャネル遮断薬の例には、アムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ベラパミルが含まれる。血管拡張薬の例には、ニトログリセリンや2硝酸イソソルビド、ナトリウムニトロプルシドなどのニトロ血管拡張薬；ロサルタンなどのアンギオテンシン受容体拮抗薬、アムリノンやミルリノン、ベスナリノンなどのホスホジエステラーゼ阻害剤；ヒドララジンやニコランジルなどの「直接」血管拡張薬、ブラゾシンなどのアドレナリン受容体拮抗薬、およびその他のキナゾリン誘導体、フェントラミン、ラベタロール、カルベジロール、およびブシンドロール；ニフェジピンやアムロジピンなどのCa²⁺チャネル遮断薬、およびドブタミンなどの交感神経興奮薬が含まれる。

20

【 0 0 7 5 】

抗不整脈薬の例には、アデノシン、アミオダロン、ブレチリウム、ジゴキシシン、ジギトキシシン、ジルチアゼム、ジソピラミド、エスモロール、フレカイニド、リドカイン、メキシレチン、モリシジン、フェニトイン、プロカイナミド（N - アセチルプロカイナミド）、プロパフェノン、プロプラノロール、キニジン、ソタロール、トカイニド、ベラパミルが含まれる。

【 0 0 7 6 】

別の実施形態によれば、第2の活性成分は抗糖尿病薬である。抗糖尿病薬の例には、アカルボース、アセトヘキサミド、ブホルミン、1 - ブチル - 3 - メタニリル尿素、カルブタミド、クロルプロパミド、シグリタゾン、グリボルヌリド、グリクラジド、グリメピリド、グリビジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブリド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、メトホルミン、ミグリトール、ナテグリニド、フェンブタミド、フェンホルミン、ピオグリタゾン、プロインスリン、レバグリニド、ロシグリタゾン、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、トログリタゾン、および/またはこれらの医薬品の塩、および/または複合体、および/またはプロドラッグ、および/または混合物が含まれる。

30

【 0 0 7 7 】

胃の副作用を誘発することなく、抗血漿倍凝集薬とNSAID、特にCOX - 2阻害剤抗炎症薬とを組み合わせることが非常に求められている。一般的なNSAID、またはCOX - 2阻害剤などのより特異的なNSAIDで治療される非常に数多くの患者は、前記薬物の治療能力を制限する命に関わる潰瘍および血栓性心血管現象を含めた深刻な副作用がある。さらに、リウマチ様関節炎や全身性エリテマトーデスなどの慢性炎症状態の患者は、血栓性心血管現象のリスクが高いという証拠がある。したがって、これらの患者は、最小限の副作用しか生じない抗血小板療法を受けることが望ましい。この必要性は、NSAIDで治療されまたは慢性のCOX媒介性疾患もしくは状態に罹っている多くの患者が高齢者であり、したがって血栓性心血管減少のリスクが増すという事実により、高まっている。低用量アスピリンをCOX - 2阻害剤と結び付けることが可能と考えられるが、アスピリンジレンマが原因で、プロスタサイクリンおよびプロスタグランジンの胃保護活性が影響を受け、したがって深刻な胃障害が誘発される。本発明のいくつかの実施形態は、この問題に対する有利な解決策を提供する。

40

50

【 0 0 7 8 】

NSAIDの例には、アミノアリアルカルボン酸およびその誘導体、例えばエンフェナム酸、フルフェナム酸、イソニキシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、モルニフルメート、ニフルム酸、およびトルフェナム酸などが含まれるが、これらに限定するものではない。NSAIDのその他の例には、アリアル酢酸およびその誘導体、アセクロフェナク、アセメタシン、アムフェナク、プロムフェナク、シメタシン、ジクロフェナク、エトドラク、フェンチアゼク、グルカメタシン、インドメタシン、ロナゾラク、メチアピン酸、オキサメタシン、ピラゾラク、プログルメタシン、スリンダク、チアラミド、トルメチン、およびゾメピラクが含まれるが、これらに限定するものではない。NSAIDのその他の例には、ケトロラクやチノリジンなどのアリアルカルボン酸、アリアルプロピオン酸およびその誘導体、アルミノプロフェン、ベルモプロフェン、カルプロフェン、デキシブプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、プラノプロフェン、プロチジン酸およびチアプロフェン酸、ピラゾール、ピラゾロン、ベンズピリロン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾンおよびタミフェナゾン、サリチル酸誘導体、アセトアミノサロール、ベノリレート、エテリサレート、フェンドサール、サリチル酸イミダゾール、アセチルサリチル酸リジン、サリチル酸モルホリン、パルサルミド、サラミド酢酸およびサルサレート、チアジンカルボキサミド、アムピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカムおよびテノキシカム、ブシラミン、ブコローム、ブマジゾン、ジフェレンピラミド、ジタゾール、エモルファゾン、ナブメトン、ニメスリド、プロクアゾン、およびピロキシカムが含まれるが、これらに限定するものではない。NSAIDのその他の例には、アルクロフェナク、アザプロパゾン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、3サリチル酸コリンマグネシウム、クリダナク、クロピナク、ダブソン、ジフルニサール、フェンクロフェネク、フロクタフェニン、フルフェニサール、(r)-フルルビプロフェン、(s)-フルルビプロフェン、フロフェナク、フェブラゾン、フルプロフェン、イブフェナク、インドプロフェン、イソキセパク、イソキシカム、ミロプロフェン、メフェナミク、メクロフェン、ニフルミン酸、ニトロフルルビプロフェン、オキシピナク、ポドフィロトキシシン誘導体、ピプロフェン、ピルプロフェン、プラボプロフェン、スドキシカム、スプロフェン、チアプロフェン酸、チオピナク、チオキサプロフェン、ジドメタシン、2-フルオロ-a-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-酢酸4-(ニトロオキシ)ブチルエステル、ケトプロフェン、ケトロラク、および/またはこれらの混合物が含まれるが、これらに限定するものではない。

【 0 0 7 9 】

NSAIDは、下記の化合物、即ちロルノキシカム、ジクロフェナク、ニメスリド、イブプロフェン、ピロキシカム、ピロキシカム(シクロデキストリン)、ナプロキセン、ケトプロフェン、テノキシカム、アセロフェナク、インドメタシン、ナブメトン、アセメタシン、モルニフルメート、メロキシカム、フルルビプロフェン、チアプロフェン酸、プログルメタシン、メフェナム酸、フェンブフェン、エトドラク、トルフェナム酸、スリンダク、フェニルブタゾン、フェノプロフェン、トルメチン、デキシブプロフェン、および/またはこれらの医薬品の塩、および/または複合体、および/またはプロドラッグ、および/または混合物から選択されることが、好ましい。

【 0 0 8 0 】

COX-2特異的または選択的阻害剤には、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、COX-189(Novartis)、BMS347070(Bristol Myers Squibb)、チラコキシブ、ABT963(Abbott)、CS502(Sankyo)、GW406381(GlaxoSmithKline)、および/またはこれらの混合物を含めることができるが、これらに限定するものではない。

【 0 0 8 1 】

10

20

30

40

50

マイクロカプセルコーティング

本発明の開示において、「制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセル」という用語は、ASAの調節/制御放出のために少なくとも1つのコーティングで被膜コーティングされた、アセチルサリチル酸の微粒子を指す。アセチルサリチル酸の、被膜コーティングされていない微粒子は、例えばASAを含有する少なくとも1つの層でコーティングされた中性のコア、または純粋なアセチルサリチル酸の微粒子、あるいはランソプラゾールを含む支持賦形剤の母材によって形成された顆粒でもよい。

【0082】

制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルは、胃および小腸で、アセチルサリチル酸および任意選択で1種または複数のその他の活性成分を、輸送しかつ放出するためのビヒクルとして働く。コーティングは、活性成分の放出の終わりまで、生物体内での引裂きおよび/または破壊が防止されるように十分な機械的強度を有することが有利である。

10

【0083】

いくつかの実施形態では、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルのコーティングは、調節放出を制御する少なくとも1つの層を含み、前記層の組成物は、胃腸管液に不溶である少なくとも1種の被膜形成(コ)ポリマーと、胃腸管液に可溶な少なくとも1種の(コ)ポリマーと、少なくとも1種の可塑剤とを含有するものである。

【0084】

胃腸管液に不溶である1種の被膜形成ポリマーには、セルロースの非水溶性誘導体、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、およびこれらの混合物を含めることができるが、これらに限定するものではない。

20

【0085】

胃腸管液に可溶な(コ)ポリマーには、窒素性(コ)ポリマー、ポリアクリルアミド、ポリ-N-ビニルアミド、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリ-N-ビニルラクタム、セルロースの水溶性誘導体、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリオキシエチレン(POE)、およびこれらの混合物を含めることができるが、これらに限定するものではない。ポリマーは、ポリビニルピロリドンであることが好ましい。

【0086】

可塑剤には、セチルアルコールエステル、グリセロールおよびそのエステル、アセチル化グリセリド、モノステアリン酸グリセリル、トリ酢酸グリセリル、トリ酪酸グリセリル、フタレート、フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチル、フタル酸ジオクチル、シトレート、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、セバケート、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アジペート、アゼレート、ベンゾエート、植物油、フマレート、フマル酸ジエチル、マレート、リンゴ酸ジエチル、オキサレート、シュウ酸ジエチル、スクシネート、コハク酸ジブチル、ブチレート、サリチル酸、トリアセチン、マロネート、マロン酸ジエチル、ヒマシ油、およびこれらの混合物を含めることができるが、これらに限定するものではない。可塑剤は、ヒマシ油であることが好ましい。

30

【0087】

任意選択で、層は、胃腸管液中でイオン化する基を保持する、胃腸管液に不溶な少なくとも1種の水不溶性親水性被膜形成(コ)ポリマーも含有する。胃腸管液に不溶である水不溶性親水性被膜形成(コ)ポリマーには、水不溶性荷電アクリル誘導体、少なくとも1つの第4級アンモニウム基を保持するアクリルおよびメタクリル酸エステルの(コ)ポリマーを含めることができるが、これらに限定するものではない。さらにポリマーは、アルキル(メタ)アクリレートおよびトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロライドの少なくとも1種のコポリマーを含有してもよく、より具体的には、Eudragit(登録商標)RSおよび/またはEudragit(登録商標)RLという商標で販売されている製品、例えば粉末Eudragit(登録商標)RLPOおよび/またはEudragit(登録商標)RSPO、および/または顆粒Eudragit(登録商標)RL100および/またはEudragit(登録商標)RS100、および/また

40

50

はこれら Eudragit (登録商標) RL および Eudragit (登録商標) RS の懸濁液および/または溶液であり、即ちそれぞれ、Eudragit (登録商標) RL 30D および/または Eudragit (登録商標) RS 30D、および/または Eudragit (登録商標) 12.5、Eudragit (登録商標) RS 12.5、およびこれらの混合物である。

【0088】

任意選択で、層は、すくなくとも1種の界面活性剤および/または滑剤も含有する。界面活性剤および/または滑剤には、陰イオン界面活性剤、脂肪酸、ステアリン酸、オレイン酸のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、非イオン界面活性剤、ポリオキシエチレン化油、ポリオキシエチレン化水素化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、ソルビタンのポリオキシエチレン化エステル、ヒマシ油のポリオキシエチレン化誘導体、ステアレート、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、またはステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリル、好ましくはフマル酸ステアリルナトリウム、ペヘン酸グリセリル、およびこれらの混合物を含めることができるが、これらの限定するものではない。

【0089】

1つの好ましい実施形態において、調節放出層の組成物は、コーティング組成物の全質量に対して乾燥ベースで約10から90重量%、好ましくは約20から40重量%の割合で存在する少なくとも1種の被膜形成ポリマーと；コーティング組成物の全質量に対して乾燥ベースで10から90重量%、好ましくは約20から40重量%の割合で存在する少なくとも1種の水不溶性親水性被膜形成ポリマーと；コーティング組成物の全質量に対して乾燥ベースで約2から25重量%、好ましくは約5から15重量%の割合で存在する、胃腸管液に可溶な少なくとも1種のポリマーと；コーティング組成物の全質量に対して乾燥ベースで約2から20重量%、好ましくは約4から15重量%の割合で存在する少なくとも1種の可塑剤とを含有する。任意選択で、組成物は、コーティング組成物の全質量に対して乾燥ベースで約2から20重量%、好ましくは約4から15重量%の割合で存在する少なくとも1種の界面活性剤および/または滑剤も含有する。

【0090】

いくつかの実施形態では、このコーティング組成物の構成成分の少なくとも一部に関する特定の品質のおよび定量的な詳細が、例えば欧州特許EP-B-0709087、またはPCT出願WO-A-2004/010983およびWO-A-2004/010984に見出され、これらの内容は、参照によりその全体が本発明の開示に組み込まれる。

【0091】

いくつかの実施形態では、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルは、0.05Mの2水素リン酸カリウム/水酸化ナトリウム緩衝媒体(pH6.8)において、アセチルサリチル酸の70%までが、約1から約10時間の間、好ましくは約2から約8時間の間、さらにより好ましくは約2から約6時間の間の期間にわたって放出され、アセチルサリチル酸の40%までが、約0.5から約5時間の間、好ましくは約1から約4時間の間、さらにより好ましくは約1から約3時間の間の期間にわたって放出されるような、in vitro放出プロファイルを有する。

【0092】

いくつかの実施形態では、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルは、0.04M塩酸媒体(pH1.4)において、アセチルサリチル酸の40%までが、約3時間以下、好ましくは約2時間以下、さらにより好ましくは約0.75時間以下の期間にわたって放出されるような、in vitro放出プロファイルを有する。

【0093】

医薬品製剤の別の薬物動態学的定義によれば、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルは、0.05Mの2水素リン酸カリウム/水酸化ナトリウム緩衝媒体(pH6.8)において、2時間からt(70%)の間の時間tの任意の値、好ましくは1時間からt(70%)の間の時間tの任意の値に関して、溶解した(放出された)アセチルサリチル

10

20

30

40

50

酸の%が $35 \times t / t$ (70%)以上であるような生体外放出プロファイルを有する。

【0094】

本発明によれば、マイクロカプセル内のアセチルサリチル酸の割合(マイクロカプセルの全質量に対する、乾燥ベースでのアセチルサリチル酸の重量%として表す)は、約5から80の間、好ましくは約10から60の間、さらにより好ましくは約20から50の間である。

【0095】

いくつかの好ましい実施形態では、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルのコーティングは、前記マイクロカプセルの全質量の5から50重量%を占める。その他の好ましい実施形態では、マイクロカプセルは、乾燥ベースでこのマイクロカプセルの全質量の40重量%までを占める。その他の好ましい実施形態では、マイクロカプセルのコーティングは、マイクロカプセルの乾燥ベースで、このマイクロカプセルの全重量の15%までを占める。

【0096】

いくつかの実施形態では、医薬品製剤中の各制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルのコーティングは、非腸溶性でありかつpHに準じて崩壊しないコーティングを有する。その他の実施形態では、コーティングは、5.0よりも高い任意のpHで崩壊しない。

【0097】

いくつかの実施形態では、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルの直径が、約1000 μm 以下であり、好ましくは約50から800 μm の間、さらにより好ましくは約100から600 μm の間である。このサイズは、幽門の開口とは無関係に胃の中でマイクロカプセルを横断させることが可能になるので有利である。したがって胃の通過時間は、より均一である。本発明の開示が言及している微粒子の直径は、他に特に指示しない限り、体積平均直径である。

【0098】

いくつかの実施形態では、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルは、コーティング操作の前に250から800 μm の間のサイズを有するアセチルサリチル酸の粒子から得られる。

【0099】

制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルは、有機溶媒または有機溶媒の混合物中に懸濁された、コーティングを形成する緊密な組合せを用いて噴霧することによりコーティングされた、アセチルサリチル酸の粒子から得てもよい。本発明の別の対象を構成するコーティングプロセスは、マイクロカプセル化技法の一般的パターンに適合するが、その主要な1つは、C. D U V E R N E Y および J . P . B E N O T T による「L' a c t u a l i t e c h i m i q u e」1966年12月に要約されている。より具体的には、問題となっている技法は、被膜コーティングによるマイクロカプセル化である。好ましくはこのプロセスは、本質的に、溶媒系内にコーティング組成物を調製するステップと、組成物/溶媒系混合物をアセチルサリチル酸の粒子に付着させるステップと、得られたマイクロカプセルを乾燥するステップと、適切な場合にはこの後者を少なくとも1種の固化防止剤と混合するステップとからなる。溶媒系の組成物の一歩を形成するのに適切な溶媒の例は、ケトン、エステル、塩素化溶媒、アルコール、好ましくは脂肪族アルコール、アルカン、またはこれらの混合物である。これらの溶媒は、 $C_1 \sim C_6$ 化合物であることが有利であり、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、シクロヘキサン、および塩化メチレンであることが特に好ましい。本発明により使用することができるコーティング方法について非常に詳細考慮する場合、コーティング組成物/溶媒系混合物は、ASAの移動粒子表面に噴霧することによって付着され、前記移動は、機械的攪拌によってまたは吹付け(流動化)によってもたらされることが好ましい。所望の吸収動態を有する本発明のいくつかの実施形態によってマイクロカプセルを得るには、75から320mgの間の用量に関し、75から500 μm の間、好ましくは300か

10

20

30

40

50

ら500 μ mの間の平均サイズを有するアセチルサリチル酸の粒子をカプセル化することが必要である。

【0100】

本発明の特定の実施形態によれば、制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルコーティングは、単一のコーティング層または単一のコーティング被膜からなる。これは、その調製を単純化し、コーティングの度合いを抑制する。

【0101】

単層または多層コーティングは、コーティングの分野で従来から使用されている様々なその他の追加のアジュバントを含んでもよい。アジュバントは例えば、顔料、または着色剤、充填剤、または消泡剤でもよい。コーティングされたマイクロカプセルのケーキングの問題を防ぐために、本発明は、マイクロカプセルに、タルク、コロイダルシリカ、またはこれら2種の混合物で好ましく形成された少なくとも1種の固化防止剤を添加することを企図する。

【0102】

制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルは、その他のプロスタグランジンに対するよりもトロンボキサンの阻害に対して生化学的選択性を有する、新規な医薬品形態のアスピリンの調製に使用することができる。特にマイクロカプセルは、血小板凝集阻害剤として有用な、新規な医薬品形態の調製に使用してもよい。さらにマイクロカプセルは、心血管疾患およびリスクの予防および/または治療で活性な、新規な医薬品形態の調製に使用することができる。

【0103】

これらの製剤単位は、その構造、その外観、およびその組成が新規であることが有利である。製剤単位は、粉末のサッシュェ、多回用量懸濁液を溶かして元に戻すため粉末のサッシュェ、錠剤、またはゼラチンカプセルの形で提示してもよい。これらは例えば、アセチルサリチル酸が約20から500mg、好ましくは約50から400mg、特に好ましくは約50から325mgの用量のアセチルサリチル酸と、約1から300mg、好ましくは約2から200mg、特に好ましくは約5から120mgの用量のプロトンポンプ阻害剤を含有することができる。そのような医薬品形態は、1日1回または2回の用量で投与することが好ましい。

【0104】

いくつかの実施形態では、一つの同一のゼラチンカプセル、錠剤、または粉末の中に、吸収動態は異なるが制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルの枠組み特性内にある、US-B-5,603,957(図1の曲線のプロファイル)による少なくとも2タイプのマイクロカプセルを混合してもよい。

【0105】

本発明は、単なる例示として示され、本発明の明瞭な理解を得るのに役立つかつその種々の実施形態および/または実施の態様ならびにその様々な利点を例示するのに役立つ下記の実施例から、より明らかに理解されよう。

【実施例1】

【0106】

制御放出アスピリンベースマイクロカプセルの調製

エチルセルロース(Ethocel 7 Premium/Dow)66g、Plasdone K29/32(登録商標)(ポビドン/ISP)7g、ヒマシ油8g、ステアリン酸マグネシウム9g、および酒石酸10gを、イソプロパノール60%およびアセトン40%で作製された混合物1200g中に分散させる。懸濁液を、200から500 μ mの間で事前に篩い分けされたアセチルサリチル酸(アスピリン)900gに噴霧する。

【0107】

これらのマイクロカプセルは、37で維持されかつパドル速度100rpmで攪拌された、(USP II装置)、pH6.8(KH₂PO₄ 0.05M/NaOH)溶解媒体中で試験をした(図1参照)。

10

20

30

40

50

【実施例 2】

【0108】

制御放出オメプラゾールベースマイクロカプセルの調製

ステップ1：オメプラゾール700gおよびKlucel EF（登録商標）（ヒドロキシプロピルセルロース/Aqualon）100gを、イソプロパノール3000g中に分散させる。懸濁液を、スプレーコータGlatt GPCG1内で、中性マイクロカプセル（旭化成）200gに噴霧する。

【0109】

ステップ2：エチルセルロース（Ethocel 20 Premium/Dow）50g、Plasdone K29/32（povidone/ISP）20g、Lutrol F68（ポロキサマー188/BASF）20g、およびヒマシ油10gを、イソプロパノール60%およびアセトン40%で作製された混合物に分散させる。この溶液を、オメプラゾール顆粒（ステップ1で調製した）900gに噴霧する。

10

【0110】

得られたマイクロカプセルを、サイズ3のゼラチンカプセルに充填する。カプセル当たりのオメプラゾールの用量は、この試験では80mgであり、即ちマイクロカプセルが127mgである。これらのマイクロカプセルは、37で維持されかつパドル速度100rpmで撹拌された（USP II装置）pH6.8（KH₂PO₄ 0.05M/NaOH）の溶解媒体で、試験をした（図2参照）。

【実施例 3】

20

【0111】

即時放出ランソプラゾールベースマイクロカプセルの調製

ランソプラゾール900gおよびKlucel EF（登録商標）（ヒドロキシプロピルセルロース/Aqualon）100gを、高剪断造粒機（Aeromatic PMA1）内で5分間、事前に乾燥混合する。次いでこの混合物を水（180g）で顆粒化する。顆粒を、通気炉内で40で乾燥し、500μmの篩でキャリブレーションする。200~500μmの画分が、篩い分けによって選択される。

【0112】

これらのマイクロカプセルについて、37で維持されたpH6.8（KH₂PO₄ 0.05M/NaOH）溶解媒体中で試験をし、パドル速度100rpm（USP II装置）で撹拌した。これらの放出は、即時である。

30

【実施例 4】

【0113】

制御放出アスピリンおよび制御放出オメプラゾールを含有するカプセル

実施例1で調製されたアセチルサリチル酸（即ち、アセチルサリチル酸162.5mg）のマイクロカプセル180mg、および実施例2で調製されたオメプラゾール（即ち、オメプラゾール10mg）のマイクロカプセル15.4mgを、サイズ2のカプセルに充填する。

【0114】

このカプセルは、プロトンポンプ阻害剤および制御放出ASAマイクロカプセルの存在に起因する胃の損傷を妨げながら、心血管疾患を予防するための（アスピリンを用いて）薬物の最終的な形である。

40

【実施例 5】

【0115】

制御放出アスピリンおよび即時放出ランソプラゾールを含有するカプセル

実施例1で調製されたアセチルサリチル酸（即ち、アセチルサリチル酸162.5mg）のマイクロカプセル180mg、および実施例3で調製されたランソプラゾール（即ち、ランソプラゾール5mg）のマイクロカプセル5.5mgを、サイズ2のカプセルに充填する。

【0116】

50

このカプセルは、プロトンポンプ阻害剤および制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルの存在に起因する胃の損傷を妨げながら、心血管疾患を予防するための（アスピリンを用いて）薬物の最終的な形である。

【実施例 6】

【0117】

制御放出アスピリンおよび腸溶性コーティング付きランソプラゾールを含有するカプセル
実施例 1 で調製されたアセチルサリチル酸（即ち、アセチルサリチル酸 162.5 mg）のマイクロカプセル 180 mg、および実施例 4 で調製されたランソプラゾール（即ち、ランソプラゾール 5 mg）のマイクロカプセル 6.2 mg を、サイズ 2 のカプセルに充填する。

10

【0118】

このカプセルは、プロトンポンプ阻害剤および制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルの存在に起因する胃の損傷を妨げながら、心血管疾患を予防するための（アスピリンを用いて）薬物の最終的な形である。

【実施例 7】

【0119】

即時放出型のセレコキシブをベースとしたマイクロカプセルの調製

セレコキシブ 860 g、Klucel EF（登録商標）（ヒドロキシプロピルセルロース/Aqualon）70 g、および Lutrol F-68（ポロキサマー 188/BASF）70 g を、高剪断造粒機（Aeromatic PMA1）で事前に 5 分間乾式混合する。次いでこの混合物を水（180 g）で顆粒化する。顆粒を、通気炉内で 40 で乾燥し、500 μm の篩でキャリブレーションする。200 ~ 500 μm の画分が、篩い分けによって選択される、

20

【0120】

これらのマイクロカプセルについて、37 で維持された pH 6.8（KH₂PO₄ 0.05 M / NaOH）溶解媒体中で試験をし、パドル速度 100 rpm（USP II 装置）で撹拌した。これらの放出は、即時である。

【実施例 8】

【0121】

即時放出型のロフェコキシブをベースにしたマイクロカプセルの調製

ロフェコキシブ 1500 g、Klucel EF（登録商標）（ヒドロキシプロピルセルロース/Aqualon）150 g、および Cremophor RH 40（登録商標）（PEG 40 - 水素化ヒマシ油/BASF）150 g を、水 4000 g 中に分散させる。この懸濁液を、噴霧塗布機 Glatt GPCG1 で中性微小球（旭化成）200 g に噴霧する。

30

【0122】

これらのマイクロカプセルについて、37 で維持された pH 6.8（KH₂PO₄ 0.05 M / NaOH）溶解媒体中で試験をし、パドル速度 100 rpm（USP II 装置）で撹拌した。これらの放出は、即時である。

【実施例 9】

【0123】

即時放出型のメロキシカムをベースにしたマイクロカプセルの調製

メロキシカム 600 g、Klucel EF（登録商標）（ヒドロキシプロピルセルロース/Aqualon）100 g、および Lutrol F-68（ポロキサマー 188/BASF）100 g を、水 2000 g 中に分散させる。この懸濁液を、噴霧塗布機 Glatt GPCG1 で中性微小球（旭化成）200 g に噴霧する。

40

【0124】

これらのマイクロカプセルについて、37 で維持された pH 6.8（KH₂PO₄ 0.05 M / NaOH）溶解媒体中で試験をし、パドル速度 100 rpm（USP II 装置）で撹拌した。これらの放出は、即時である。

50

【実施例 10】

【0125】

腸溶性コーティング付きのランソプラゾールをベースにしたマイクロカプセルの調製

ステップ1：ランソプラゾール900gおよびKlucel EF（登録商標）（ヒドロキシプロピルセルロース/Aqualon）100gを、高剪断造粒機（Aeromatic PMA1）で5分間、事前に乾式混合する。次いでこの混合物を、水（180g）で顆粒化する。顆粒を、通気炉内で40℃で乾燥し、500μmの篩でキャリブレーションする。200～500μmの画分が、篩い分けによって選択される。

【0126】

ステップ2：Eudragit（登録商標）L100-55（登録商標）（Roehm）50g、およびクエン酸トリエチル10gを、イソプロパノール中に分散させる。この溶液を、ランソプラゾール顆粒（ステップ1で調製した）450gに噴霧する。

【0127】

これらのマイクロカプセルについて、37℃で維持されたpH6.8（KH₂PO₄ 0.05M/NaOH）溶解媒体中で試験をし、パドル速度100rpm（USP I装置）で撹拌した。これらの放出は、即時である。

【実施例 11】

【0128】

制御放出アスピリンおよび即時放出セレコキシブを含有するカプセル

実施例1で調製されたアセチルサリチル酸（即ち、アセチルサリチル酸162.5mg）のマイクロカプセル180mg、および実施例7で調製されたセレコキシブ（即ち、セレコキシブ200mg）のマイクロカプセル233mgを、サイズ0のカプセルに充填する。

【0129】

このカプセルは、COX-2阻害剤（セレコキシブ）などの抗炎症薬の反復投与によって引き起こされる心血管疾患を予防するための（アスピリンを用いて）、最終的な剤形である。

【実施例 12】

【0130】

制御放出アスピリンおよび即時放出口フェコキシブを含有するカプセル

実施例1で調製されたアセチルサリチル酸（即ち、アセチルサリチル酸162.5mg）のマイクロカプセル180mg、および実施例8で調製された口フェコキシブ（即ち、口フェコキシブ25mg）のマイクロカプセル33mgを、サイズ2のカプセルに充填する。

【0131】

このカプセルは、COX-2阻害剤（口フェコキシブ）などの抗炎症薬の反復投与によって引き起こされる心血管疾患を予防するための（アスピリンを用いて）、最終的な剤形である。

【実施例 13】

【0132】

制御放出アスピリンおよび即時放出メロキシカムを含有するカプセル

実施例1で調製されたアセチルサリチル酸（即ち、アセチルサリチル酸162.5mg）のマイクロカプセル180mg、および実施例9で調製されたメロキシカム（即ち、メロキシカム15mg）のマイクロカプセル25mgを、サイズ2のカプセルに充填する。

【0133】

このカプセルは、COX-2阻害剤（メロキシカム）などの抗炎症薬の反復投与によって引き起こされる心血管疾患を予防するための（アスピリンを用いて）、最終的な剤形である。

【実施例 14】

【0134】

10

20

30

40

50

制御放出アスピリン、腸溶性コーティング付きランソプラゾール、および即時放出セレコキシブを含有するカプセル

実施例 1 で調製されたアセチルサリチル酸（即ち、アセチルサリチル酸 162.5 mg）のマイクロカプセル 180 mg、実施例 10 で調製されたランソプラゾール（即ち、ランソプラゾール 5 mg）のマイクロカプセル 6.2 mg、および実施例 7 で調製されたセレコキシブ（即ち、セレコキシブ 200 mg）のマイクロカプセル 233 mg を、サイズ 0 のカプセルに充填する。

【0135】

このカプセルは、プロトンポンプ阻害剤および制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルの存在に起因する胃の損傷を妨げながら、COX-2 阻害剤（セレコキシブ）などの抗炎症薬の反復投与によって引き起こされる心血管疾患を予防するための（アスピリンを用いて）、最終的な剤形である。プロトンポンプ阻害剤と制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルとの組合せによって、アスピリンに起因する胃の損傷を予防することが可能になる。

【実施例 15】

【0136】

既知の制御放出アセチルサリチル酸マイクロカプセルが、本発明による組合せを用いて改善できることを示す。

【0137】

実施例 1 によるアスピリンの制御放出マイクロカプセルを、24 名の健康な非喫煙者ボランティアに関し、2 重盲検無作為化交差試験において 325 mg の用量でアスピリンと比較した。内視鏡的損傷を、各治療期間の第 0、7、14、21 日目で評価した。主要エンドポイントは、内視鏡的に評価された胃十二指腸の侵食および点状出血の総数であった。Gastroenterology Division of University Hospital, Nottingham (UK) の Hawkey 教授率いるグループによって行われたこの試験は、制御放出アスピリンが、従来のアスピリンよりも少ない内視鏡的損傷を引き起こすことを示した。

【0138】

この試験は、制御放出アスピリン 325 mg を摂取した患者において、同じ用量の腸溶性コーティング付きアスピリンを摂取した患者の場合よりも著しく少ない胃の病変が観察されたことを示した。特に、患者当たりの胃の侵食は、腸溶性コーティング付きアスピリン生成物の場合に 5.48 であるのに比べ、制御放出アスピリン 325 の場合は 1.57 であり、即ち 70% の減少であった ($p < 0.001$)。出血の現象に関しては、従来のアスピリンの場合に患者当たり 2.96 であるのに比べ、制御放出アスピリン 325 の場合には患者当たり 0.3 の現象が観察された ($p < 0.001$)。さらに、点状出血は、比較例の場合に患者当たり 7.35 であるのに比べ、制御放出アスピリンの場合には患者当たり 3.09 の点状出血が観察された ($p < 0.001$)。

【0139】

制御放出アスピリンに関するこれらの非常に肯定的な結果は、プロスタサイクリン (PGI₂)、内皮 COX-1 によって生成される全身性細胞保護プロスタグランジンを残しながら、血小板 COX-1、したがってトロンボキサン (TXB₂)、血小板凝集プロスタノイドを阻害する生成物の生化学的選択性によって説明することができる。

【0140】

この結果は、GI 管の安全性に関して非常に肯定的であるが、胃腸管副作用の頻度の低下に向けて制御放出アスピリンを改善する、若干の余地を残したままである。従来のアスピリンに比べ、制御放出アスピリンを使用することによって有害な現象の数が著しく減少する場合、GI 管の現象（即ち、侵食および点状出血）は以前として測定可能でありかつ慢性的使用に関する若干の安全性の問題が生ずることに留意することは、価値のあることである。

【0141】

10

20

30

40

50

この明細書で例示され論じられた実施形態は、本発明を作りかつ使用するために、本発明者に知られている最良の方法を、単に当業者に教示することを目的とする。本明細書において、本発明の範囲を限定すると見なされるものは何もない。本発明の上述の実施形態の修正例および変形例は、上記教示に照らして当業者により理解されるように、本発明から逸脱することなく可能である。したがって、特許請求の範囲およびその均等物の範囲内で、単なる例示として具体的に記述されたもの以外の方法でも、本発明を実施することができることを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

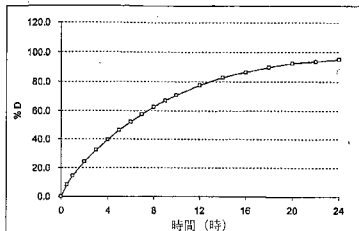
【0142】

【図1】本発明の好ましい実施形態による、実施例1により調製された制御放出アセチルサリチル酸ベースのマイクロカプセルに関する *in vitro* 放出プロファイルを示すグラフである。

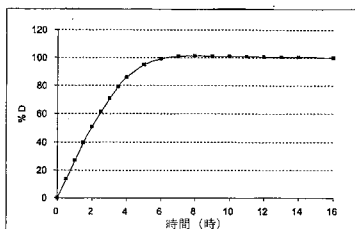
10

【図2】本発明の好ましい実施形態による、実施例2により調製された制御放出オメガ3脂肪酸ベースにしたマイクロカプセルに関する *in vitro* 放出プロファイルを示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44	
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 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	

(31)優先権主張番号 60/683,777

(32)優先日 平成17年5月24日(2005.5.24)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 05300406.5

(32)優先日 平成17年5月24日(2005.5.24)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(72)発明者 ギンベルト、 フロランス

フランス共和国 エフ - 3 3 4 5 0 モンテュサン ルートウ ドウ ラ ギャレンヌ 3

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 国際公開第2003/057166(WO, A1)

特開平07-138164(JP, A)

特表平10-509427(JP, A)

特開平03-141224(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 6 1 6