

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-100286

(P2018-100286A)

(43) 公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 0 7 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
審査請求 有 請求項の数 12 O L (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-22869 (P2018-22869)	(71) 出願人	512000167
(22) 出願日	平成30年2月13日 (2018.2.13)		アデア ファーマスーティカルズ, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2016-199156 (P2016-199156) の分割		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8 6 4 8, ローレンスヴィル, レノックスドライヴ 1 2 0 0
原出願日	平成22年9月30日 (2010.9.30)	(74) 代理人	100107674
(31) 優先権主張番号	61/247, 642		弁理士 来栖 和則
(32) 優先日	平成21年10月1日 (2009.10.1)	(72) 発明者	ヴェンカテッシュ, ゴービ エム.
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 オハイオ州 4 5 3 7 7, ヴァンダリア, ウォールズミスウェイ 7 8 0
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 経口投与型コルチコステロイド組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 消化管の炎症の治療に有用な経口投与型コルチコステロイド組成物の提供。

【解決手段】 患者の上部消化管であって食道、声門、喉頭蓋、扁桃腺および中咽頭を含むものの炎症を治療するために患者に服用される固体医薬組成物であって、ブデソニドならびにその塩、溶媒和物およびエステルの中の少なくとも一つを含むコルチコステロイドを薬物として含有し、当該固体医薬組成物は、患者に経口投与されるとその患者の口腔内において崩壊して前記コルチコステロイドの懸濁液となり、その懸濁液が患者によって嚥下されると前記コルチコステロイドが前記上部消化管のうちの罹患部位に接触して局所的に投与されることが実現される口腔分散錠 (ODT) を成すように製剤化される固体医薬組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の上部消化管であって食道、声門、喉頭蓋、扁桃腺および中咽頭を含むものの炎症を治療するために患者に服用される固体医薬組成物であって、

ブデソニドならびにその塩、溶媒和物およびエステルの中の少なくとも一つを含むコルチコステロイドを薬物として含有し、

当該固体医薬組成物は、患者に経口投与されるとその患者の口腔内において崩壊して前記コルチコステロイドの懸濁液となり、その懸濁液が患者によって嚥下されると前記コルチコステロイドが前記上部消化管のうちの罹患部位に接触して局所的に投与されることが実現される口腔分散錠（ODT）を成すように製剤化される固体医薬組成物。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の固体医薬組成物であって、前記 ODT であって、前記コルチコステロイドを薬物として含有する薬物含有粒子と、糖アルコールおよび／または糖類が賦形剤と共に粒状化された迅速分散顆粒とがブレンドされたものである固体医薬組成物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の固体医薬組成物であって、30 秒以内に崩壊する固体医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の固体医薬組成物であって、前記コルチコステロイドの量は、1～15 mg である固体医薬組成物。

20

【請求項 5】

請求項 2 に記載の固体医薬組成物であって、前記賦形剤は、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、シクロデキストリン、およびそれらの組合せからなる群から選択される固体医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の固体医薬組成物であって、潤滑剤を実質的に含まない固体医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 2 に記載の固体医薬組成物であって、

前記薬物含有粒子は、充填剤または希釈剤を含む固体医薬組成物。

30

【請求項 8】

請求項 7 に記載の固体医薬組成物であって、

前記充填剤または希釈剤は、マンニトールを含む固体医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 2 に記載の固体医薬組成物であって、

前記薬物含有粒子は、400 μm 未満の平均粒径を有し、

前記迅速分散顆粒は、300 μm 未満の平均粒径を有し、

前記賦形剤ならびに糖アルコールおよび／または糖類は、30 μm 未満の平均粒径を有する固体医薬組成物。

【請求項 10】

40

請求項 2 に記載の固体医薬組成物であって、

前記コルチコステロイドは、前記賦形剤の表面に配置されている固体医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 または 2 に記載の固体医薬組成物であって、

前記 ODT は、凍結乾燥マトリックスを含み、その凍結乾燥マトリックスは、少なくとも 1 種の賦形剤と組み合わせた前記コルチコステロイドを含む固体医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の固体医薬組成物であって、

前記少なくとも 1 種の賦形剤は、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、およびそれらの組合せから

50

なる群から選択される固体医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2009年10月1日に出版された米国仮特許出願第61/247,642号明細書に対する優先権を主張するものであり、その開示は、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、消化管の炎症と関連する状態の治療に有用な経口投与型コルチコステロイド組成物に関する。

【背景技術】

【0003】

現在、消化管の上部の炎症と関連する状態の治療用に認可されている局所投与型抗炎症薬はない。そのような状態の1つである好酸球性食道炎（EE）は、食道の炎症状態である。それは、好酸球の増殖により組織学的に特徴づけられる。この疾患は、疼痛性で、嚥下障害を引き起こし、患者に食物の詰まりや他の合併症を生じやすくする。

【0004】

EEに対する実験的でかつ「適応外の」治療には、吸入用に処方され、認可されたステロイド系薬物を、感知できるほどには吸入されないように喉の奥に送ることと、投与後すぐに口をすすぎ、投与後2時間は、食物または水を嚥下しないよう、患者に指示することが含まれる。すすぎが推奨されるのは、口や喉に残った薬物がカンジダ症感染を引き起こす可能性があるからであり、嚥下が禁忌であるのは、それによって薬物が食道から洗い流されることがあるからである。噴霧による経口吸入を目的とする水性コルチコステロイド製剤を糖と混合して、投与用の粘稠な甘い液体も産生されている。

【0005】

EEに対する適応外治療は、プレドニゾロンなどのステロイドを含有するコルチコステロイド錠の投与も含む。しかしながら、コルチコステロイドの全身投与は、いくつかの既知の望ましくない副作用を伴う。例えば、経口プレドニゾロンは、免疫機能の全身抑制をもたらす可能性があり、子供においては、長期間の全身曝露による特に厄介な副作用として、成人身長低下をもたらし得る成長遅延が含まれる。

【0006】

それゆえ、当技術分野では、消化管の炎症、特に、EEなどの上部消化管の炎症を（全身ではなく）局所的に治療する経口投与型コルチコステロイド製剤が必要とされている。

【発明の概要】

【0007】

一実施形態では、本発明は、20mg以下のコルチコステロイドを含む固体医薬組成物に関するものであり、組成物は、経口投与後の顕著な全身性の糖質コルチコイド活性も鉍質コルチコイド活性も有さず、固体医薬組成物は、米国薬局方<701>崩壊試験法を用いて試験したとき、模擬唾液中で60秒以内に崩壊し、かつ／またはヒトの口腔内に置かれたとき、60秒以内に崩壊する。

【0008】

別の実施形態では、本発明は、コルチコステロイド、および医薬として許容される実質的に非水性の液体を含む液体医薬組成物に関する。

【0009】

別の実施形態では、本発明は、消化管の炎症状態を治療するための方法に関する。本方法は、必要とする個体に本発明の医薬組成物を投与することを含む。

【0010】

また別の実施形態では、本発明は、コルチコステロイド、医薬として許容される水性ま

10

20

30

40

50

たは実質的に非水性の液体、および液体に溶解または懸濁された医薬として許容される相変化剤を含む液体医薬組成物に関するものであり、ここで、組成物は、患者への投与後、患者の消化管と接触したときに物理的特性の変化を遂げる。

【0011】

また別の実施形態では、本発明は、シクロデキストリンをさらに含む固体または液体形態の組成物に関する。

【0012】

本発明の組成物は、消化管の炎症状態の治療を含む、様々な状態に有用である。

【0013】

したがって、本発明はまた、個体の消化管の炎症状態を治療するための方法を提供する。本方法は、必要とする個体に本発明の医薬組成物を投与することを含む。

10

【発明を実施するための形態】

【0014】

本出願に引用される全ての文書（例えば、特許、特許刊行物、ジャーナル論文など）は、あらゆる目的のために、その全体が参照により組み込まれる。

【0015】

本明細書で使用される場合の「薬物」、「活性」または「活性医薬成分」という用語は、医薬として許容されかつ治療的に有効な化合物（例えば、コルチコステロイド）、その（例えば、コルチコステロイドの）医薬として許容される塩、立体異性体および立体異性体の混合物、溶媒和物（水和物を含む）、ならびに／またはエステルを含む。

20

【0016】

「経口崩壊錠」、「経口分散錠」、または「ODT」という用語は、投与後、噛まなくても、患者の口腔内で速やかに崩壊する本発明の固体剤形を指す。経口崩壊の速度は様々な異なり得るが、投与直後に嚥下されることが意図される従来の固体剤形または噛み碎ける固体剤形（すなわち、錠剤もしくはカプセル）の経口崩壊の速度よりも顕著に速い。本発明のODT組成物は、膨張するか、溶解するか、またはさもなければ、ODT組成物の崩壊もしくは溶解を促進する医薬として許容される成分を含有することができる。そのような成分としては、薬剤、崩壊剤、糖アルコール、糖類、またはそれらの組合せ、水溶性結合剤、胃の中に入ったときにコルチコステロイドを放出することができる融解性固体（例えば、ワックス）などを挙げることができる。

30

【0017】

本明細書で使用される場合の「約」という用語は数量を指し、「ちょうど」を含む。例えば、「約60秒」は、ちょうど60秒、および60秒に近い値（例えば、50秒、55秒、59秒、61秒、65秒、70秒など）を含む。「約」という用語を値の範囲に関して用いるとき、「約」という用語は、その範囲の最小値と最大値の両方を指す（例えば、「約1~50 μm 」は、「約1 μm ~約50 μm 」を意味する）。

【0018】

本明細書で使用される場合の「接着剤」という用語は、コルチコステロイドの生物学的表面への接着を促進する薬剤を指し、生体接着剤を含むがこれに限定されない。接着剤は、口腔咽頭粘膜に接着する化合物、および患者の口腔咽頭粘膜表面での本発明の組成物の滞留時間を増加させる化合物を含むことができる。

40

【0019】

組成物の2つ以上の成分間の空間的関係性を説明するために本明細書で使用される場合の「密接に関連した」という用語は、例えば、混合物、コーティングおよびマトリックスなどの中で密接に混合されている成分を指す。

【0020】

本明細書で使用される場合の「顕著な全身性の糖質コルチコイド活性も鉱質コルチコイド活性も有しない」という用語は、循環中への吸収による体内での全身性効果はもたらさないが、罹患組織との局所接触による局部的効果を確実にもたらすコルチコステロイド組成物を指す。経口投与されたときに高い全身性糖質コルチコイド効力を有するコルチコス

50

テロイドとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾンなど）、または鉱質コルチコイド効力（例えば、アルゾステロン）が挙げられる。これらのコルチコステロイドは、十分に低い用量で用いられるか、またはさもなければ、顕著な全身性の糖質コルチコイド活性も鉱質コルチコイド（*mineral corticoid*）活性も有しないように処方される場合、本発明の組成物での使用に好適であり得る。本発明の組成物での使用に好適な、例示的なコルチコステロイドとしては、ブデソニド、フルチカゾン、フルニソリド、シクレソニド、モメタゾン、ベクロメタゾンおよびチキソコルトールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

本明細書で使用される場合の「生体ゲル化ポリマー」という用語は、例えば、生理液または生理的温度と接触したときにGI管の生理条件下でゲルを形成するポリマーを指す。

【0022】

「実質的に非水性の液体」という用語は、完全に無水であるか、またはごく少量の水（例えば、約10%未満の水、例えば、約9%未満、約8%未満、約7%未満、約6%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満の水）を含む液体を指す。

【0023】

「相変化剤」という用語は、本発明の実質的に非水性の液体中へ溶解または懸濁させると、患者への投与後に、本発明の液体医薬組成物に物理的特性の変化を遂げさせる薬剤を指す。例えば、そのような物理的特性の変化としては、溶解または懸濁した組成物の成分（例えば、コルチコステロイド、任意の賦形剤、および相変化剤）の沈殿；組成物のゲル化（例えば、相変化剤および場合により賦形剤のハイドロゲルの形成、ここで、ハイドロゲルは、コルチコステロイドの少なくとも一部を含む）；または組成物の粘度の増加が挙げられる。これらの物理的特性の変化は、患者の消化管の粘膜へのコルチコステロイドの接触を増加させるかまたは強化するという効果を有する。

【0024】

特に指示しない限り、全てのパーセンテージおよび比率は重量で算出される。特に指示しない限り、全てのパーセンテージおよび比率は、全組成に基づいて算出される。

【0025】

本発明の固体および液体医薬組成物は、消化管、例えば、食道などの上部消化管へのコルチコステロイドの局所投与に好適である。全身へのコルチコステロイド投与よりも副作用が少ないので、消化管の炎症と関連する状態に対するコルチコステロイドの局所投与が望ましい。そのような副作用は、顕著な全身性の糖質コルチコイド活性も鉱質コルチコイド活性も有しないコルチコステロイドの使用によってさらに軽減されるが、それは全身曝露が低下するためである。

【0026】

本発明の医薬組成物は、消化管の炎症状態、例えば、食道などの上部消化管の炎症状態を治療するのに好適である。したがって、本発明は、必要とする患者に本発明の固体または液体医薬組成物を投与することによって消化管の炎症状態を治療することを含む。本発明によって治療し得る消化管の炎症状態としては、食道の炎症、声門の炎症、喉頭蓋の炎症、扁桃腺の炎症、中咽頭の炎症、好酸球性食道炎、胃食道逆流症（GERD）、非びらん性胃食道逆流症（NERD）、びらん性食道炎、バレット食道、好酸球性胃腸炎、好酸球増加症候群、腐食性（*corrosive*）（腐食性（*caustic*））化学性食道炎、放射線誘発性食道炎、化学療法誘発性食道炎、一過性の薬物誘発性食道炎（別名、薬剤性食道炎）、持続性の薬物誘発性食道炎、食道のクローン病、強皮症、および皮膚硬化のない強皮症、全身性エリテマトーデス、全身性血管炎、白血球破碎性血管炎、結節性多発動脈炎、チャージ・ストラウス症候群、リウマチ性血管炎、ならびに偽膜性食道炎が挙げられる。

【0027】

他の実施形態では、本発明の医薬組成物は、自己免疫疾患、ベーチェット症候群、川崎病、X連鎖リンパ球増殖性症候群などの消化管の炎症状態；以下のウイルス：アデノウイルス科、コロナウイルス科、コクサッキーウイルス、単純ヘルペス、HIV、インフルエンザ（A型）、ラッサ熱ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、パラインフルエンザ、または呼吸器合胞体ウイルスのうちの1つまたは複数によって引き起こされる感染性ウイルス疾患；以下の細菌：アルカナバクテリウム・ヘモリティクム（*Arcanobacterium hemolyticum*）、クラミジア（*Chlamydia*）（クラミドフィラ（*Chlamydophila*））、コリネバクテリウム（*Corynebacterium*）、野兔病菌（*Francisella tularensis*）、A型、C型、G型連鎖球菌（Group A, C, G *Streptococcus*）、肺炎球菌（*S. pneumoniae*）、化膿性連鎖球菌（*S. pyogenes*）、B型インフルエンザ（*Haemophilus influenza type B*）、マイコプラズマ肺炎（*Mycoplasma pneumonia*）、淋菌（*Neisseria gonorrhoea*）、複数の細菌（例えば、扁桃周囲炎／扁桃周囲膿瘍）のうちの1つまたは複数によって引き起こされる感染性細菌疾患；カンジダ（例えば、カンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*））またはヒストプラズマ（例えば、Hカプスラツム（*H. capsulatum*））によって引き起こされる感染性真菌疾患；損傷または気道内異物、クロロアセトフェノン、クロロベンジリデンマロノニトリル、慢性的な煙への曝露、モルホリン、フッ化スルフルル、および火傷した喉からなる群から選択される刺激物によって引き起こされる炎症；鱗翅類との接触から生じる皮膚炎（*lepidopterism*）、季節性アレルギー性咽頭炎、およびスティーブンス・ジョンソン症候群；または間欠熱などを治療するのに好適である。

【0028】

一実施形態では、本発明は、食道の炎症を治療するための方法を含み、その方法は必要とする患者に本発明の医薬組成物を投与することを含む。そのような実施形態の一つでは、本発明は、好酸球性食道炎を治療するための方法を含み、その方法は必要とする患者に本発明の医薬組成物を投与することを含む。

【0029】

別の実施形態では、本発明は、胃食道逆流症（GERD）、非びらん性逆流症（NERD）またはびらん性食道炎を治療するための方法を含み、その方法は必要とする個体に本発明の医薬組成物を投与することを含む。

【0030】

別の実施形態では、本発明は、特定アレルギーによる食物アレルギー、例えば、「アトピー性IBS」、および「アトピー性腸」を治療するための方法を含む。

【0031】

一実施形態では、本発明は、20mg以下のコルチコステロイドを含む固体医薬組成物を提供するものであり、ここで、組成物は、顕著な全身性の糖質コルチコイド活性も鉱質コルチコイド活性も有さず、固体医薬組成物は、米国薬局方<701>崩壊試験法を用いて試験したとき、模擬唾液中で60秒以内に崩壊する。別の実施形態では、本発明の固体医薬組成物は、患者、例えば、ヒトの口腔内で60秒以内に崩壊する。さらに他の実施形態では、本発明の固体医薬組成物は、（米国薬局方<701>崩壊試験法を用いて）模擬唾液中で、または患者の口腔内で、30秒以内に崩壊する。さらに他の実施形態では、本発明の固体または液体医薬組成物は、必要とする患者への経口投与後、治療有効量のコルチコステロイドを消化管の炎症組織に局所的に提供する。

【0032】

本発明の固体医薬組成物は、例えば、口の中で速やかに崩壊または溶解して、容易に嚥下することができるコルチコステロイドの溶液または分散液を形成する、ODT（本明細書に記載したようなもの）、ウエハース、フィルム、または他の固体剤形を含むことができる。

【0033】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本発明は、コルチコステロイドおよび医薬として許容される溶媒を含む液体医薬組成物を提供するものであり、ここで、液体医薬組成物は、顕著な全身性の糖質コルチコイド活性も鉱質コルチコイド活性も有しない。そのような実施形態の一つでは、組成物は、溶媒に溶解された医薬として許容される生体ゲル化ポリマーも含み、組成物は、個体の消化管と接触したときに粘度が増加する。他の実施形態では、本発明の液体組成物は、通常は液体担体に懸濁または溶解されている、シクロデキストリンとのコルチコステロイド複合体を含む。本発明の液体組成物は、溶液または懸濁液の形態であってもよい。本発明による液体医薬組成物は、標準的な温度および圧力条件で液体となる組成物である。

【0034】

本発明の液体医薬組成物で使用し得る好適な医薬として許容される液体としては、例えば、アルコール、油、グリコール、グリコールエーテル、ピロリドン、ポリエチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、2-ピロリドン、グリセロール、テトラグリコール、グリセロールホルマル、ソルケタール、酢酸エチル、乳酸エチル、酪酸エチル、マロン酸ジブチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリ-n-ヘキシル、コハク酸ジエチル、グルタル酸ジエチル、マロン酸ジエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、トリブチリン、炭酸ジエチル、炭酸プロピレン、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、N, N-ジエチル-m-トルアミド、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン、およびそれらの組合せが挙げられる。一実施形態では、液体は、アルコール、油、グリコール、グリコールエーテル、ピロリドン、ポリエチレングリコール、グリセロールおよびそれらの組合せの群から選択される。そのような実施形態の一つでは、液体は、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、グリセリド、約200~600の分子量を有するポリエチレングリコール、およびそれらの組合せの群から選択される。他の実施形態では、本発明の液体医薬組成物は、コルチコステロイドの水性懸濁液または溶液を含むことができる。

【0035】

一実施形態では、生体ゲル化ポリマーは感熱性ポリマーである。好適な感熱性ポリマーとしては、ポリアクリルアミド、例えば、ポリ (N-イソプロピルアクリルアミド)、およびポリ (エーテル-エステル) コポリマー、例えば、ポリ (エチレングリコール- (DL-乳酸-コグリコール酸) -エチレングリコール) が挙げられる。そのような感熱性ポリマーは、患者への投与、およびその後の消化管での加温によって、沈殿するかまたは本発明の液体組成物の粘度を増加させることができる。したがって、本発明の組成物は、患者の消化管粘膜表面で沈殿するかまたはそこでより長い時間滞留し、それによって、消化管粘膜表面へのコルチコステロイドの局所的な接触を増加させる。その結果、コルチコステロイドと消化管粘膜との接触は、強化および/または延長される。

【0036】

別の実施形態では、本発明の組成物は、脂質または脂質の混合物であるバイオ接着剤を含む。そのような脂質または脂質混合物は、湿った生物学的表面と接触したときに相転移を経て、接着性フィルムを形成し得る。そのような脂質の例としては、通常、ラメラ構造と非ラメラ構造 (例えば、六方相または立方相) をそれぞれ形成する、いわゆる膜脂質と非膜脂質の混合物が挙げられる。そのような脂質の例は、グリセリン脂質 (例えば、ホスファチジルコリン)、およびジアシルグリセロール (例えば、ジオレイン酸グリセロール) である。そのような自己組織化構造は、生物学的表面への優れた拡散および接着を示し、利点を有するかまたは医薬として許容される材料である。有利なことに、活性剤、例えば、コルチコステロイドを脂質成分に溶解させることができる。

【0037】

本発明の液体医薬組成物に含まれ得る好適な非水性溶媒としては、特定の生体ゲル化ポリマーが溶ける、医薬として許容される非水性溶媒が挙げられる。例えば、溶媒は、アル

10

20

30

40

50

コール（例えば、エタノール）、N-メチルピロリドン（NMP）、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテルおよびそれらの混合物であってもよい。特定の実施形態では、溶媒は水混和性であり、生体ゲル化ポリマーは水不溶性であり、そのため、投与すると、溶媒は、患者の消化管由来の水と速やかに混合し、生体ゲル化ポリマーとコルチコステロイドは、患者の消化管粘膜表面に沈殿する。その結果、コルチコステロイドと消化管粘膜との接触は、強化および／または延長される。

【0038】

本発明の液体医薬組成物に含まれ得る他の生体ゲル化ポリマーとしては、セルロース誘導体（例えば、エステルおよび／またはエーテル、架橋セルロースエステルおよび／またはエーテル）セルロースエステル、メタクリル酸およびメタクリレートポリマー、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリカルボネート、ポリヒドロキシブチレート、ポリアルキエンオキサレート、ポリ無水物、ポリアミド、ポリエステルアミド、ポリウレタン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリオルトカルボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシバレレート、ポリアルキレンスクシネート、ポリ（リンゴ酸）、ポリ（アミノ酸）、キチン、キトサン、ポリオルトエステル、ならびにそれらのコポリマー、ターポリマーおよび混合物が挙げられる。生体ゲル化ポリマーは、消化管内の水分と接触したときに膨張し、かつ／またはハイドロゲルを形成し、それによって、消化管の粘膜表面に接着するかまたはそこでの本発明の組成物の粘度を増加させる。その結果、コルチコステロイドと消化管粘膜との接触は、強化および／または延長される。

【0039】

特定の実施形態では、本発明の液体医薬組成物は、個体の消化管と接触したときに粘度が増加する。一実施形態では、粘度の増加は、（投与前の粘度と比べて）少なくとも50%である。別のそのような実施形態では、粘度の増加は、少なくとも100%である。また別のそのような実施形態では、粘度の増加は、少なくとも200%である。個体の消化管と接触する前の組成物の粘度は、粘度計を用いて測定することができる。個体の消化管と接触したときの組成物の粘度の変化は、模擬生理条件下で組成物の粘度を測定することによって決定することができる。例えば、所与の組成物の粘度は、模擬唾液中で測定することができる。

【0040】

本発明の医薬組成物に含まれ得る好適なコルチコステロイドとしては、ブデソニド、フルチカゾン、フルニソリド、シクレソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、チキソコルトールならびにそれらの塩、溶媒和物、およびエステルが挙げられる。特定の実施形態では、本発明の組成物は、フルチカゾンを含む。他の実施形態では、本発明の組成物は、ブデソニドを含む。組成物が、コルチコステロイドの全身摂取を低下させるかまたは抑制するように修飾されている場合、経口投与したときに、通常、全身性の糖質コルチコイド活性または鉱質コルチコイド活性を有するコルチコステロイドを、本発明の組成物で用いることもできる。

【0041】

本発明の医薬組成物中に存在するコルチコステロイドの量は、利用される特定のコルチコステロイドによって決まる。しかしながら、一般に、その量は、局所投与による治療的利益を最大化すると同時に、全身吸収を最小化するように選択される。本発明の固体医薬組成物の場合、組成物中のコルチコステロイドの量は、通常、20mg以下である。一実施形態では、医薬組成物中のコルチコステロイドの量は、約0.01mg～約20mgである。別の実施形態では、医薬組成物中のコルチコステロイドの量は、約1mg～約15mgである。さらに別の実施形態では、医薬組成物中のコルチコステロイドの量は、約2mg～約10mgである。また別の実施形態では、医薬組成物中のコルチコステロイドの量は、約2mg～約5mgである。さらに他の実施形態では、コルチコステロイドの量は、約0.01mg、約0.02mg、約0.03mg、約0.04mg、約0.05mg

、約 0.06 mg、約 0.07 mg、約 0.08 mg、約 0.09 mg、約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.3 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 90 mg、または約 20 mg であり、これらの間の全ての範囲および部分範囲を含む。

【0042】

本発明の固体医薬組成物中のコルチコステロイドの一般的な量としては、約 0.25 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 1.5 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 3 mg、約 3.5 mg、約 4 mg、約 4.5 mg および約 5 mg が挙げられる。本発明の液体医薬組成物の場合、組成物中のコルチコステロイドの濃度は、通常、上記の量と一致するコルチコステロイドの量（すなわち、0.01 mg～20 mg）が、個体に好都合に投与され得るような量である。例えば、コルチコステロイドの濃度は、スプレーポンプ装置からの 1 回の注入によって、約 0.05 mg、または他の任意の治療的に有効な予め選択された量のコルチコステロイドが個体の口腔に送達されるような濃度であることができる。特定の実施形態では、本発明の組成物は、約 0.25 mg のフルチカゾンを含む。

【0043】

本発明の固体医薬組成物を個体に投与すると、組成物は患者の口腔内で崩壊する。一実施形態では、本発明の組成物は、ODT の形態である。ODT は、迅速分散微顆粒と組み合わせられた、薬物含有粒子（例えば、本明細書に記載されたような接着剤で任意にコーティングされているかまたはそれと組み合わせられている本明細書に記載されたようなコルチコステロイド）を含む。迅速分散微顆粒は、約 30 μ m 以下の平均粒径を有する崩壊剤を、約 30 μ m 以下の平均粒径を有する糖アルコールおよび／または糖類とともに粒状化することによって、米国特許出願公開第 2005/0232988 号明細書または米国特許出願公開第 20010014340 号明細書に記載されているように調製することができる。造粒は、例えば、約 20～25 % の水を造粒用流体として用いて高剪断造粒機で行ない、必要に応じて、湿式粉碎し、乾燥させて、約 300 μ m 以下（例えば、約 175～300 μ m）の平均粒径を有する迅速分散微顆粒を生じさせることができる。

【0044】

迅速分散微顆粒中の崩壊剤と糖アルコール、糖類、またはそれらの混合物の比は、約 90/10～約 99/01、例えば、約 90/10、約 91/9、約 92/8、約 93/7、約 94/6、約 95/5、約 96/4、約 97/3、約 98/2、約 99/1 の範囲であり、それらの間の全ての値、範囲、および部分範囲を含む。

【0045】

迅速分散微顆粒と薬物含有粒子の比は、約 5/1、4/1、3/1、2/1、1/1 を含む、約 5/1～約 1/1 の範囲であり、それらの間の全ての値、範囲、および部分範囲を含む。

【0046】

ODT 剤形のコルチコステロイド含有粒子はまた、患者の口腔内での ODT の崩壊後、滑らかで、嚥下しやすい懸濁液が生じる程度に十分に小さい粒径を有するべきである。本発明の医薬組成物が ODT 剤形として提供される大部分の実施形態では、矯味された非オピオイド鎮痛薬／オピオイド鎮痛薬含有微粒子の平均粒径は、約 400 μ m 以下であるか、またはいくつかの実施形態では、約 300 μ m 以下である。

【0047】

本明細書に記載されたような ODT 剤形はまた、崩壊錠製剤で通常用いられる医薬として許容される賦形剤、例えば、微結晶性セルロースおよび噴霧乾燥マンニトール（圧縮希釈剤）、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポリドン（超崩壊剤）、着色剤、ならびに場合により、ステアリン酸マグネシウムまたはフマル酸ステアリルナトリウム（顆粒内で混合されるか、またはダイおよびパンチの表面を滑らかにするために外部で用いられる潤滑剤）を含んでいてもよい。

10

20

30

40

50

【0048】

本発明の医薬組成物を含む、ODT剤形をはじめとする錠剤剤形は、取扱い、輸送、および／またはプッシュスルー型ブリスター包装での包装に耐えるのに十分な耐久性を有するために、例えば、約1%未満（例えば、約0.9%未満、約0.8%未満、約0.7%未満、約0.6%未満、約0.5%未満、約0.4%未満、約0.3%未満など、それらの間の全ての範囲および部分範囲を含む）の低い摩損度を有する。

【0049】

迅速分散微顆粒のための好適な崩壊剤の非限定的なリストとしては、クロスボビドン（架橋PVP）、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ケイ酸カルシウム、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。ODT中の崩壊剤の量は、通常、約1重量%～約10重量%の範囲である。

10

【0050】

好適な糖アルコールの非限定的なリストとしては、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、アラビトール、リビトール、ダルシトール、イジトール、イソマルト、ラクチトール、エリスリトールおよびそれらの組合せが挙げられる。好適な糖類の非限定的なリストとしては、ラクトース、スクロース、マルトース、およびそれらの組合せが挙げられる。ODT中の糖アルコールおよび／または糖類の量は、約30重量%～約70重量%の範囲である。

【0051】

医薬として許容される賦形剤としては、充填剤、希釈剤、流動促進剤、崩壊剤、結合剤および潤滑剤が挙げられる。他の医薬として許容される賦形剤としては、酸性化剤、アルカリ化剤、防腐剤、抗酸化剤、緩衝剤、キレート剤、着色剤、錯化剤、乳化剤および／または可溶化剤、香味料、香料、保湿剤、甘味剤ならびに湿潤剤が挙げられる。

20

【0052】

好適な充填剤、希釈剤および／または結合剤の例としては、ラクトース（例えば、噴霧乾燥ラクトース、 α -ラクトース、 β -ラクトース、Tabletose（登録商標）、様々な等級のPharmatose（登録商標）、Microtose（登録商標）またはFast-Flow（登録商標））、微結晶性セルロース（様々な等級のAvicel（登録商標）、Ceolus（登録商標）、Elcema（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tai（登録商標）またはSolka-Floc（登録商標））、ヒドロキシプロピルセルロース、 L -ヒドロキシプロピルセルロース（低置換度）、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（例えば、Dow Chemical製のMethocel E、FおよびK、Shin-Etsu、Ltd製のMethocel SH）、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、スクロース、アガロース、ソルビトール、マンニトール、デキストリン、マルトデキストリン、デンプンまたは加工デンプン（ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプンおよび米デンプンを含む）、リン酸カルシウム（例えば、塩基性リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム水和物）、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、アルギン酸ナトリウムならびにコラーゲンが挙げられる。

30

40

【0053】

好適な希釈剤の例としては、例えば、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストラン、デキストリン、デキストロース、フルクトース、カオリン、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、スクロースおよび糖が挙げられる。

【0054】

好適な崩壊剤の例としては、例えば、アルギン酸またはアルギネート、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよび他のセルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、ならびにカルボキシメチルデンプン（例えば、Pri

50

m o g e l（登録商標）および E x p l o t a b（登録商標））が挙げられる。

【0055】

流動促進剤および潤滑剤の具体的な例としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは他のステアリン酸金属塩、タルク、ワックスおよびグリセリド、軽油、PEG、ベヘン酸グリセリル、コロイド状シリカ、水素添加植物油、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、アルキルスルフェート、安息香酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウムが挙げられる。

【0056】

他の賦形剤としては、例えば、香味剤、着色剤、矯味剤、pH調整剤、緩衝剤、防腐剤、安定化剤、抗酸化剤、湿潤剤、湿度調整剤、表面活性剤、懸濁剤、吸収促進剤および放出調節剤が挙げられる。

10

【0057】

シクロデキストリンなどの他の機能性賦形剤を（例えば、コルチコステロイドとのその複合体化によって）例えば、矯味剤として用いてもよい。シクロデキストリンは、意図した治療活性の部位におけるコルチコステロイドの送達および分布を促進するための担体および／または分散剤として用いることもできる。

【0058】

ODTの形態の本発明の組成物は、崩壊してコルチコステロイド含有粒子になると同時に、組成物に含まれる糖アルコール／糖類含有顆粒が速やかに溶解し、それによって、容易に嚥下することができる滑らかな懸濁液を形成する。

20

【0059】

ウエハースまたはフィルムなどの、コルチコステロイドを含有する他の経口崩壊または経口溶解剤形を用いることもできる。例えば、ウエハースとしては、コルチコステロイドを活性医薬成分として含有する、（例えば、米国特許第6,316,027号明細書に記載されているような）Z y d i s（登録商標）凍結乾燥技術を用いて調製される経口崩壊または経口溶解剤形などの、乾燥または凍結乾燥組成物を挙げることができる。フィルム剤形としては、コルチコステロイドを活性医薬成分として含有する、米国特許第6,596,298号明細書または米国特許第6,740,332号明細書に記載されているものの、可食フィルムを挙げることができる。

【0060】

個体の口腔内での本発明の組成物の崩壊速度は、およそ、約60秒以下、約50秒以下、約40秒以下、約30秒以下、約20秒以下、または約10秒以下とすることができる。

30

【0061】

本発明の固体医薬組成物の崩壊速度は、様々なインビトロ試験法、例えば、米国薬局方<701>崩壊試験法を用いて測定することができる。米国薬局方<701>崩壊試験法を用いる場合、本発明の組成物の崩壊速度は、通常、約60秒以下、約45秒以下、約30秒以下、約20秒以下、または約10秒以下である。

【0062】

他の実施形態では、本発明の固体医薬組成物は、消化管の炎症組織に治療有効量のコルチコステロイドを提供する、患者の口腔内での任意の崩壊または溶解速度を有することができる。例えば、いくつかの実施形態では、本発明による固体医薬組成物としては、経口投与後に、約0.5mg～約20mgのコルチコステロイドを消化管の炎症組織に提供する組成物が挙げられる。

40

【0063】

一実施形態では、本発明の固体医薬組成物は接着剤を含む。好適な接着剤としては、スクロース硫酸アルミニウム複合体、キトサンおよびその誘導体（例えば、トリメチルキトサン、キトサン塩）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋または未架橋ポリアクリレート、架橋ポリアクリレート、酸性架橋または未架橋ポリアクリレート、ポリアクリル酸ホモ

50

ポリマーまたはコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸／メチルメタクリレートコポリマー、アルキルアクリレート／アルキルメタクリレートコポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、E u d r a g i t（登録商標）ポリマー（E、L、S、N E、R L、およびR S等級）、カルボマーホモポリマーまたはコポリマー、親水性多糖類ゴム、マルトデキストリン、架橋アルギネートゴムのゲル、ポリカルボキシル化ビニルポリマー、ペクチン、キサントガム、アルギン酸、修飾アルギン酸、およびそれらの組合せが挙げられる。

【0064】

本発明の固体医薬組成物の特定の実施形態では、コルチコステロイドと接着剤は、密接に関連している。そのような実施形態の一つでは、固体医薬組成物は、接着剤によって包囲または封入されているコルチコステロイドを含む。別のそのような実施形態では、固体医薬組成物は、接着剤の表面に配置されたコルチコステロイドを含む。さらに他の実施形態では、固体医薬組成物は、接着剤とともに混合または粒状化されたコルチコステロイドを含む。

【0065】

個体の口腔へのコルチコステロイドの局所投与は、カンジダ症感染の原因とされている。したがって、一実施形態では、本発明の医薬組成物は、抗真菌剤を含む。好適な抗真菌剤としては、有糸分裂阻害剤系抗真菌剤、ピリミジン類似体系抗真菌剤、ポリエン系抗真菌剤、ベンズイミダゾール系抗真菌剤、イミダゾール系抗真菌剤、ポリエン系抗真菌剤、トリアゾール系抗真菌剤、チアゾール系抗真菌剤、アリルアミン系抗真菌剤、エキノカンジン系抗真菌剤、および上記のカテゴリのいずれにも含まれない、当技術分野で認められている他の「未分類の」抗真菌剤（例えば、トルナフレートおよびシクロピロックス）が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本発明の固体医薬組成物に含まれ得る好適な抗真菌剤としては、アバファンギン、アモロルフィン、アニデュラファンギン、ビフォナゾール、ブテナフィン、ブトコナゾール、カンジシン、カスポファンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィルピン、フルコナゾール、フルシトシン、グリセオフルビン、イサブコニゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、硝酸ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ナイスタチン、オキシコナゾール、ボサコナゾール、プラミコナゾール、ラブコナゾール、リモシジン、セタコニゾール、スルコナゾール、テルバフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、トルナフテート、ウンデシレン酸、およびポリコナゾールが挙げられる。

【0066】

別の実施形態では、本発明の医薬組成物は抗ウイルス剤を含む。本発明の固体医薬組成物に含まれ得る抗ウイルス剤としては、インターフェロン、ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、融合阻害剤、成熟阻害剤、グアノシン類似体、プリジン類似体、ピリミジン類似体、および上記のクラスのいずれにも含まれない、当技術分野で認識されている他の「未分類の」抗ウイルス薬（例えば、フォスカルネットおよびミルフォホシン）が挙げられる。例えば、本発明の固体医薬組成物に含まれ得る好適な抗真菌剤としては、アバカビル、アシクロビル（a c i c l o v i r）（アシクロビル（a c y c l o v i r）とも呼ばれる）、アデフォビル、アマンタジン、アムドキシビル、アンプレナビル、アブラビロク、アプリシタビン、アルビドール、アタザナビル、ベビリマット、BMS-488043、ボセプレビル、プリブジン、シドフォビル、DCM205、ドコサノール、デラビルジン、ジダノシン、ダルナビル、エファビレンツ、エルビテグラビル、エルブシタビン、エムトリシタビン、エンフビルチド、没食子酸エピガロカテキン、エトラビリン、ファムシクロビル、フォサムプレナビル、ガンシクロビル、グロボイドナンA、グリフィスシン、イバリズマブ、イドクスウリジン、インジナビル、ラミブジン、ロピナビル、ロビリデ（l o v i r i d e）、マラビロク、ネルフィナビル、ネビラピン、オセルタミビル、ペグ化インターフェロン α -2a、ペグ化インターフェロン α -2b、ペンシクロビル

、ペラミビル、プレリキサフォル、PRO 140、ラシビル、ラルテグラビル、リトナビル、リバビリン、リマンタジン、ルリビビリン、サキナビル、スタンピジン、スタブジン、テノフォビル、チプラナビル、TNX-355、トリフルリジン、トロマンタジン、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビオン、ビラミジン、ビベコン、ザルシタビン、ザナミビル、およびジドブジンが挙げられる。

【0067】

一実施形態では、本発明の固体医薬組成物は、コルチコステロイド含有顆粒を含む。コルチコステロイド含有顆粒は、例えば、造粒によって調製される、コルチコステロイド結晶およびフィルム形成結合剤を含む顆粒であってもよい。コルチコステロイド結晶は、約1~300 μ m、例えば、約1~50 μ m、約1~100 μ m、約1~150 μ m、約1~200 μ m、約1~250 μ m、約50~100 μ m、約50~150 μ m、約50~200 μ m、約50~250 μ m、約50~300 μ m、約100~150 μ m、約100~200 μ m、約150~200 μ m、約150~250 μ m、約150~300 μ m、約200~250 μ m、約200~300 μ m、または約250~300 μ mの範囲の平均粒径を有することができる。

【0068】

別の実施形態では、コルチコステロイドは、結晶の形態であってもよい。そのような結晶は、サブミクロン範囲の平均径（例えば、約<1 μ mの平均粒径）を有していてもよいし、またはナノ粒子（例えば、約1~100nmの範囲の平均粒径）であってもよい。

【0069】

また別の実施形態では、コルチコステロイドは、例えば、薬物の再結晶化を制限する安定化剤、例えば、ポリビニルピロリドン（PVP）（ポリビニルピロリドンのホモポリマーおよびコポリマーならびにN-ビニルピロリドンのホモポリマーまたはコポリマーを含む）；クロスボビドン；ゴム；セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどを含む）；デキストラン；アラビアゴム；ビニルラクタムのホモポリマーおよびコポリマー、ならびにそれらの混合物、シクロデキストリン；ゼラチン；ヒプロメロースフタレート；糖；多価アルコール；ポリエチレングリコール（PEG）；ポリエチレンオキシド；ポリオキシエチレン誘導体；ポリビニルアルコール；プロピレングリコール誘導体など、ラウリル硫酸ナトリウム、Tween（登録商標）界面活性剤、Eudragit（登録商標）ポリマー；ならびにそれらの組合せと関連した、非晶質形態で存在していてもよい。

【0070】

フィルム形成結合剤は、造粒で用いられる任意の好適な結合剤を含んでいてもよい。好適なフィルム形成結合剤の非限定的な例としては、水溶性、アルコール溶性またはアセトン／水溶性結合剤、例えば、ポリビニルピロリドン（PVP）、トウモロコシデンプン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、またはヒドロキシプロピルセルロース（HPC）が挙げられる。コルチコステロイド含有顆粒中のフィルム形成結合剤の量は、約0.5%~1%、約0.5%~2%、約0.5%~5%、約0.5%~7%、約1%~2%、約1%~5%、約1%~7%、約1%~10%、約2%~5%、約2%~7%、約2%~10%、約5%~7%、約5%~10%、および約7%~10%を含む、約0.5%~約10%の範囲であることができる。

【0071】

本発明のコルチコステロイド含有顆粒はまた、他の医薬として許容される成分、例えば、充填剤または希釈剤を含んでいてもよい。コルチコステロイド含有顆粒のための他の医薬として許容される成分の非限定的な例としては、例えば、マンニトール、ラクトース、微結晶性セルロース、硫酸カリウム、リン酸カルシウム、加工デンプン、およびそれらの

混合物が挙げられる。コルチコステロイド含有顆粒中の他の医薬として許容される成分（例えば、充填剤または希釈剤）の量は、約５％～７０％、約５％～６０％、約５％～５０％、約５％～４０％、約５％～３０％、約５％～２０％、約５％～１５％、約５％～１０％、約１０％～７０％、約１０％～６０％、約１０％～５０％、約１０％～４０％、約１０％～３０％、約１０％～２０％、約１０％～１５％、約２０％～７０％、約２０％～６０％、約２０％～５０％、約２０％～４０％、約２０％～３０％、約２０％～２５％、約３０％～７０％、約３０％～６０％、約３０％～５０％、約３０％～４０％、約３０％～３５％、約４０％～７０％、約４０％～６０％、約４０％～５０％、約４０％～４５％、約５０％～７０％、約５０％～６０％、約５０％～５５％、約６０％～７０％、または約６０％～６５％を含む、約５％～８０％の範囲であることができる。

10

【００７２】

別の実施形態では、本発明のコルチコステロイド含有顆粒は、コルチコステロイド積層ビーズの形態であることができる。コルチコステロイド積層ビーズは、コルチコステロイド層をコーティングしたコア、例えば、医薬として許容される糖ビーズを含む。そのようなコルチコステロイド積層ビーズは、例えば、ポリマー性結合剤溶液にコルチコステロイドを溶解または懸濁させ、次に、これを不活性粒子（例えば、糖スフェアまたはセルローススフェア（Celphere（登録商標）））表面に噴霧またはコーティングすることによって調製することができる。好適なポリマー性結合剤としては、本明細書に開示された結合剤のいずれか、例えば、デンプン、改質セルロース（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、アルギン酸、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、およびそれらの混合物が挙げられる。コルチコステロイド層中のコルチコステロイドの量、およびコルチコステロイド層の厚さは、治療有効用量のコルチコステロイドを提供するように改変することができる。コルチコステロイド含有層は、約９０％～９９％のコルチコステロイド、および約１％～約１０％の結合剤を含む。

20

【００７３】

本発明のコルチコステロイド含有顆粒は、任意の好適な方法によって調製することができる。例えば、コルチコステロイド含有顆粒は、１種以上のポリマー性結合剤の溶液を用いた、高剪断造粒機または流動床造粒機でのコルチコステロイド結晶、１種以上の崩壊剤、ならびに１種以上の充填剤（例えば、糖アルコール、糖類および／または微結晶性セルロース）の粒状化によって調製し、流動床装置中または従来のオープン内のトレイ上で乾燥させて、コルチコステロイド含有顆粒を生成させることができる。

30

【００７４】

本発明の固体医薬組成物は、崩壊剤ならびに糖アルコールおよび／または糖類を含む迅速分散顆粒を含んでもよい。崩壊剤含有顆粒は、崩壊剤またはいわゆる超崩壊剤、例えば、クロスポビドン（架橋ＰＶＰ）、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、およびそれらの混合物を含むことができる。迅速分散顆粒中の崩壊剤の量は、迅速分散顆粒の総重量の約１％～１０％、または約５％～１０％の範囲であることができ、それらの間の全ての範囲および部分範囲を含む。

【００７５】

糖アルコールは、カルボニル基（すなわち、アルデヒドまたはケトン）が還元されて、一級または二級ヒドロキシル基になっている水素化形態の炭水化物である。本発明の医薬組成物の迅速分散顆粒のための好適な糖アルコールの非限定的な例としては、例えば、アラビトール、イソマルト、エリスリトール、グリセロール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、およびそれらの混合物が挙げられる。「糖類」という用語は、「糖」という用語と同義であり、グルコース、フルクトース、ラクトース、およびリボースなどの単糖類；ならびにスクロース、ラクトース、マルトース、トレハロース、およびセロビオースなどの二糖類を含む。一実施形態では、本発明の組成物での使用のための好適な糖類の非限定的な例としては、例えば、ラクトース、スクロース、マルトース、およびそれらの混合物が挙げられる。別の実施形態では、迅速分散顆粒

40

50

は、糖アルコールと組み合わせた少なくとも1種の崩壊剤を含む。別の実施形態では、迅速分散顆粒は、糖類と組み合わせた少なくとも1種の崩壊剤を含む。また別の実施形態では、崩壊剤含有顆粒は、糖アルコールおよび糖類と組み合わせた少なくとも1種の崩壊剤を含む。迅速分散顆粒中の糖アルコールおよび／または糖類の量は、崩壊剤含有顆粒の総重量の約99%～90%、または約95%～90%の範囲であり、それらの間の全ての範囲および部分範囲を含む。一実施形態では、糖アルコールおよび／または糖類の平均粒径は、30 μm以下、例えば、約1～30 μm、約5～30 μm、約5～25 μm、約5～20 μm、約5～15 μm、約5～10 μm、約10～30 μm、約10～25 μm、約10～20 μm、約10～15 μm、約15～30 μm、約15～25 μm、約15～20 μm、約20～30 μm、約20～25 μm、または約25～30 μmである。

10

【0076】

本発明の固体医薬組成物のコルチコステロイド含有粒子（例えば、結晶、顆粒、または薬物積層ビーズ）は、矯味層でコーティングして、組成物の食味を改善することもできる。コルチコステロイド含有粒子は、コルチコステロイド含有粒子（例えば、結晶、顆粒、または薬物積層ビーズ）に水不溶性ポリマーをコーティングすることによって矯味することができる。矯味層のための好適な水不溶性ポリマーの非限定的な例としては、エチルセルロース、ポリビニルアセテート（PVA）、セルロースアセテート（CA）、セルロースアセテートブチレート（CAB）、メタクリレートコポリマー（例えば、「EUDRAGIT」（例えば、RL、RS、およびNE30Dタイプ）という商標名で入手可能なもの）、ならびにそれらの組合せが挙げられる。

20

【0077】

一実施形態では、水不溶性ポリマーは、25℃で5重量%の80：20トルエン／エタノール溶液としてウベローデ粘度計で試験したとき、約90～110 cpsの粘度を有するエチルセルロースである。

【0078】

一実施形態では、本発明の固体医薬組成物は、水不溶性ポリマー（例えば、エチルセルロース）を含む矯味層で微小封入された約25～35%のコルチコステロイド結晶；約60～70%の迅速分散顆粒（例えば、クロスボイドンおよびマンニトールを含む）；約5%のさらなる崩壊剤（例えば、クロスボイドン）；約1%の1種以上の香味料、ならびに約0.5%～1%の甘味料（例えば、スクラロース）を含む。

30

【0079】

本発明の一実施形態で薬物積層ビーズを産生する方法は、ポリマー性結合剤溶液にコルチコステロイドを溶解または懸濁させ、ボトムスプレーWursterインサートを備えた流動床コーターを用いて、糖スフェアまたはセルローススフェア（例えば、Celpheire（登録商標）CP-203）などの不活性粒子（50～100メッシュまたは直径150～300 μm）上に積層させることを含む。次に、これらのコルチコステロイドコーティングビーズは、本明細書に記載されているように、流動床コーティングによるかまたは溶媒コアセルベーションによって矯味することができる。

【0080】

別の実施形態では、本発明の組成物は、矯味層をコーティングしたコルチコステロイド粒子（例えば、結晶）を含むことができる。（本明細書に記載したような）矯味層は、任意の好適な方法、例えば、コアセルベーションまたは流動床コーティング法によってコルチコステロイド粒子に適用することができる。あるいは、本発明の組成物は、シクロデキストリンとの複合体を形成したコルチコステロイドを含むことができる。

40

【0081】

一実施形態では、本発明の組成物を調製する方法は、矯味工程を含む。本発明の本発明の組成物の矯味されたコルチコステロイド含有粒子（例えば、コルチコステロイド結晶、コルチコステロイド含有微顆粒または薬物積層ビーズ）は、エチルセルロースなどの水不溶性ポリマーを用いる溶媒コアセルベーションを含む、様々な方法によって調製することができる。水不溶性ポリマー（例えば、エチルセルロース）、相誘導剤（例えば、ポリエ

50

チレン)、およびコルチコステロイドを、シクロヘキサンを含むコアセルベーションタンクに入れる。タンク中の混合物を約80℃に加熱して、エチルセルロースを溶解させ、その後、制御された条件下でゆっくりと冷却し、それにより、エチルセルロースによるコルチコステロイド粒子の相誘導性微小封入を生じさせる。微小封入またはコアセルベーションは、矯味(または徐放)特性を付与するための相分離によって膜を適用するプロセスを指す。周囲温度に達したとき、微小封入されたコルチコステロイド粒子の懸濁液を濾過し、新鮮なシクロヘキサンで洗浄し、乾燥させて、残留溶媒レベルを許容限度内(例えば、 $< 4,000 \text{ ppm}$)、一実施形態では、 $1,000 \text{ ppm}$ 未満に低下させる。微小封入されたコルチコステロイド粒子のコーティング重量は、約10%、15%、20%、および25%を含む、約5%~約30%の範囲であることができ、それらの間の全ての範囲および部分範囲を含む。そのようなコアセルベーションプロセスの例は、米国特許第5,252,337号明細書、同第5,639,475号明細書、同第6,139,865号明細書および同第6,495,160号明細書に開示されている。

10

【0082】

あるいは、コアセルベーション溶液は、水不溶性ポリマー(例えば、エチルセルロース)と水不溶性または胃溶性小孔形成剤(例えば、炭酸カルシウム)の混合物を含むことができる。水不溶性ポリマーと小孔形成剤の比は、約55/45、約60/40、約65/35、約70/30、約75/25、約80/20、約85/15、および約90/10を含む、約50/50~95/05の範囲であることができ、それらの間の全ての範囲および部分範囲を含む。微小封入されたコルチコステロイド粒子のコーティング重量は、約10%、15%、20%、および25%を含む、約5%~約30%の範囲であることができ、それらの間の全ての範囲および部分範囲を含む。一実施形態では、コアセルベーション工程は、薬物含有粒子をコアセルベーションタンクにて80℃で水不溶性エチルセルロースの溶液に懸濁することを含む。冷却サイクルにおいて、小孔形成剤をマイクロカプセル膜に均一に分配するために懸濁液を絶えず攪拌しながら、形成/硬化段階で、微粉化した小孔形成剤を約58℃の温度でタンクに導入する。そのようなコアセルベーションプロセスの例は、米国特許出願公開第2006/0105038号明細書に開示されている。

20

【0083】

一実施形態では、本発明の固体医薬組成物は、経口崩壊錠(ODT)の形態である。そのような実施形態の一つでは、ODTは、薬物粒子および迅速分散顆粒を含み、ここで、薬物粒子はコルチコステロイドを含み、迅速分散顆粒は、崩壊剤ならびに糖アルコールおよび/または糖類を含む。薬物粒子は、例えば、コーティングありまたはコーティングなしのコルチコステロイド結晶、コルチコステロイド積層ビーズまたはもう1つの追加成分を含むコルチコステロイドの顆粒を含んでいてもよい。特定の実施形態では、ODTは、ウェハースまたはフィルム(例えば、米国特許第6,534,549号明細書、米国特許第7,125,564号明細書などに記載されているもの)の形態である。

30

【0084】

本発明の一実施形態では、固体組成物は凍結乾燥マトリックスを含み、ここで、凍結乾燥マトリックスは、コルチコステロイドおよび賦形剤を含む。好適な賦形剤としては、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、およびそれらの組合せが挙げられる。

40

【0085】

本発明の固体組成物中のコルチコステロイド含有顆粒の量は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、および約50%を含む、約5%~約50%の範囲であることができ、その間の全ての値、範囲、および部分範囲を含む。一実施形態では、本発明の組成物は、約30重量%のコルチコステロイド含有顆粒を含むODTである。

【0086】

約100~400 μm の平均粒径のコルチコステロイド微粒子を含む、本発明の心地の良い味のコルチコステロイドODT製剤を産生するための方法の一実施形態は、(i)所

50

望の平均粒径のコルチコステロイド結晶を有する薬物含有コアを、例えば、微顆粒、コルチコステロイド粒子（例えば、結晶）として、または薬物積層ビーズとして調製すること、（i i）崩壊剤、糖アルコールおよび／または糖類を含む顆粒を調製すること、ならびに（i i i）コルチコステロイド微粒子および崩壊剤顆粒を、場合により、十分な分量の医薬として許容される香味料、甘味料、他の崩壊剤、着色料および／または圧縮補助剤（例えば、微結晶性セルロース）とともに含むブレンドを、錠剤プレス機、例えば、圧縮前にパンチおよびダイを滑らかにするための外部潤滑システムを備えた回転式錠剤プレス機を用いて圧縮してODT形態にすることを含む。これらのODT錠は、口の中の唾液に曝露されると速やかに崩壊して、ざらざらとした後味がなく、滑らかで、嚥下しやすい懸濁液になる。

10

【0087】

別の実施形態では、約100～400 μmの平均粒径を有するコルチコステロイド微粒子を含む本発明のODT製剤を調製するための方法は、ブレンドし、圧縮してODT錠にする前に、コアセルベーションまたは流動床コーティングによってコルチコステロイド含有粒子（例えば、コルチコステロイド結晶、コルチコステロイド含有顆粒または薬物積層ビーズ）を矯味するための単位プロセスを含むことができる。例えば、約1～200 μm、より具体的には、約50～150 μmの平均粒径範囲を有するコルチコステロイド結晶物質に、本発明の他の態様による流動床コーティングまたは溶媒コアセルベーションのいずれかによって矯味層をコーティングすることができる。約5～50 μmの平均粒径を有するコルチコステロイド結晶物質は、本明細書に記載されているような溶媒コアセルベーションによって矯味することもできる。

20

【0088】

別の実施形態では、本発明の組成物は、コルチコステロイド微顆粒または矯味されたコルチコステロイド微粒子、1種以上の香味剤、甘味料、迅速分散微顆粒、微結晶性セルロース、およびさらなる崩壊剤を混合し、この混合物を圧縮して経口崩壊錠にすることによって調製された経口崩壊錠とすることができる。このようにして形成された経口崩壊錠は、口腔内の唾液と接触したときに速やかに崩壊し、心地の良い味（クリームのような優れた食感）を備え、胃の中で速やかに、実質的に完全に用量を放出する。

【0089】

また別の実施形態では、本発明の組成物は、コルチコステロイド含有粒子、迅速分散顆粒、ならびに場合により、香味剤、甘味料、および他の医薬として許容される賦形剤を含む組成物を、ダイおよびパンチを予め滑らかにするための外部潤滑システムを備えた錠剤プレス機で圧縮することによって形成される経口崩壊錠であってもよく、これにより、別の形で潤滑剤を含まない錠剤製剤が提供される。このようにして産生される経口崩壊錠は、通常、貯蔵、輸送および商品流通のために、従来の装置を用いて、HDPEボトルや裏にプッシュスルー型フィルムまたは剥離式の紙が付いているブリスターパックに包装するのに好適であるほど、十分な硬度および十分に低い摩損度を示す。

30

【0090】

別の実施形態では、本発明の経口崩壊錠を製造する方法は、以下の工程：（a）約5～50 μmの平均粒径を有する結晶性コルチコステロイド物質、ならびに1種以上の希釈剤／充填剤（例えば、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロースおよびそれらの混合物）を、ポリマー性結合剤とともに、高剪断造粒機または流動床コーターにて粒状化することによって、コルチコステロイド含有微顆粒を調製する工程；（b）2004年4月19日に出願された米国特許出願公開第20050232988号明細書に記載されているように、約30 μm以下の平均粒子直径を各々有する1種以上の糖アルコールおよび／または糖類を、崩壊剤（例えば、クロスポビドン）とともに、従来の造粒機にて水またはアルコール-水混合物を用いて粒状化し、顆粒を流動床装置または従来のオープンにて乾燥させて、約400 μm以下の平均粒径を有する迅速分散微顆粒を生成させる工程；（c）工程（a）のコルチコステロイド微顆粒を、1種以上の香味剤、甘味料、微結晶性セルロース、さらなる崩壊剤、および工程（b）の迅速分散微顆粒とブレンドする工程；ならび

40

50

に（d）例えば、ダイおよびパンチを予め滑らかにするための外部潤滑システムを備えた従来の回転式錠剤プレス機を用いて、工程（c）のブレンドを圧縮し、錠剤にする工程を含む。

【0091】

別の実施形態では、本発明の経口崩壊錠を製造する方法は、以下の工程：a）薬物ならびに場合により、1種以上の希釈剤／充填剤（例えば、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロースおよびそれらの混合物）を、ポリマー性結合剤とともに、高剪断造粒機または流動床コーターにて粒状化するか、またはポリマー性結合剤および薬物を含む溶液／懸濁液から不活性粒子（60～100メッシュの糖スフェアまたはセルローススフェア、例えば、Celphere（登録商標）CP-203）表面に流動床コーターにて薬物を積層し、場合により、シールコート（例えば、Opadry（登録商標）Clear）を適用することによって薬物含有コア粒子（例えば、コルチコステロイド結晶、薬物積層ビーズ、またはコルチコステロイド含有微顆粒）を調製する工程；b）微小封入によって、例えば、水不溶性ポリマー（例えば、エチルセルロース）を用いるか、または水不溶性機能性ポリマーと水溶性／胃溶性小孔形成剤の混合物（例えば、約50／50～95／5の範囲の比のエチルセルロースと塩化ナトリウムもしくは炭酸カルシウム）を用いる、溶媒コアセルベーションまたは流動床コーティングによってコア粒子を矯味して、所望の粒径分布（例えば、約400μm以下の平均粒径、または約300μm以下の平均粒径）を有する心地の良い味の微粒子を産生する工程；c）各々が約30μm以下の平均粒子直径を有する1種以上の糖アルコールおよび／または糖類を、崩壊剤（例えば、クロスボビドン）とともに、本明細書に開示されているように粒状化する工程；d）工程（b）の矯味された微粒子を、1種以上の香味剤、甘味料、微結晶性セルロース、さらなる崩壊剤、および工程（c）の迅速分散微顆粒とブレンドする工程；ならびにe）例えば、ダイおよびパンチを予め滑らかにするための外部潤滑システムを備えた従来の回転式錠剤プレス機を用いて、工程（d）のブレンドを圧縮して錠剤にする工程を含む。

【0092】

実施例1

フルチカゾンプロピオネート微顆粒A：混合物を、0.225インチのスペーサーを備えたComil（登録商標）粉碎装置に約1400～1500rpmの速度で通過させることによって、95／5の比のマンニトール25（91.2%w/w）とクロスボビドンXL-10（4.8%w/w）を個別に同時粉碎する。マンニトール、クロスボビドン、およびフルチカゾンプロピオネート（4%w/w）結晶物質を約3～5分間ブレンドして、成分を混合する。トップスプレー造粒チャンバーおよび造粒ボウルを備えたGlattGPCG-3流動床装置に、マンニトールとクロスボビドンとフルチカゾンプロピオネートのプレブレンド（バッチサイズ：1500g）を投入し、約1.25バールの霧化圧力、30～50mL／分の噴霧速度、>70℃の出口温度、および>33℃の製品温度で精製水を噴霧する（ノズル：1.2mm先端）ことによって粒状化する。水分レベル（乾燥減量パーセント）が約1%未満になるまで湿塊を乾燥させる。

【0093】

錠剤化：真空転移システム、錠剤ディダスター、金属感知器、およびMatsui Ex-潤滑システムを備えた畑製作所の錠剤プレス機を標準的な操作手順に従って組み立てた。ステアリン酸マグネシウムが、加工助剤として、すなわち、パンチおよびダイの表面を外部から滑らかにするために使用されたので、錠剤表面にごく微量存在した。錠剤の重量範囲は、通常、目標錠剤重量の±5%であった。錠剤プレス機を運転しているときに潤滑剤が適切に噴霧されていることを確認するために、Ex-潤滑システムを起動した。以下に記載する例示的な仕様を満たす4mg錠を生産するために、充填深度（mm）、圧縮前位置（mmまたはkN）および主要圧縮位置（mmまたはkN）などの錠剤化パラメータをプレス機上で調整した。

表：錠剤パラメータ

パラメータ	目標	範囲
重量 (mg)	100	95-105
厚さ (mm)	2.4	2.0-2.8
硬度 (N)	28	8-48
摩損度	NMT 0.6%	1.0%
10 錠分の重量 (g)	1.0	0.96-1.04

10

20

【0094】

組み立てに成功した後、プレス機を完了まで「自動モード」で運転させた。運転中、生産された錠剤が上記の仕様を満たすことを確認するために、錠剤を定期的にサンプリングした。

【0095】

錠剤は、米国薬局方<701>崩壊試験法で試験され、約60秒以下で崩壊する。

【0096】

実施例 2

89.8%の95%エタノール、5重量%のエチルセルロース、0.2重量%のオレイン酸および5%のフルチカゾンプロピオネートを混合することによって液体を調製する。粘膜表面に一塗りすると、皮膚または粘膜組織に容易に付着するフィルムが形成される。

30

【0097】

以下の成分：67重量%の95%エチルアルコール；8重量%のエチルセルロース；2重量%のヒドロキシプロピルセルロース；2重量%のポリアクリル酸；14重量%のメントール；5重量%の米国薬局方水；および2重量%のフルチカゾンプロピオネートを混合することによってエチルアルコール性ゲルを調製する。滑らかで、わずかに不透明で、かつ粘着性のあるゲルが形成される。

【0098】

このゲルを粘膜表面に適用することによって生じるフィルムは表面に付着し、その除去には機械的な力が必要となる。

40

【0099】

本発明の特定の実施形態は、本明細書において説明を目的として記載されているが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、様々な変更を行なうことができることが理解されるであろう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲による場合を除き、限定されない。

【0100】

本発明によれば、さらに、下記の態様が得られる。

(態様1)

50

20 mg 以下の局所投与可能なコルチコステロイド、ならびにクロスポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、およびそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つの崩壊剤を含む口腔内崩壊性の固体医薬組成物において、前記組成物は、経口投与後の顕著な全身性の糖質コルチコイド活性も鉱質コルチコイド活性も有さず、前記固体医薬組成物は、米国薬局方<701>崩壊試験法を用いて試験したとき、60秒以内に崩壊し、投与後に前記コルチコステロイドが上部消化管において局所的に堆積することを特徴とする固体医薬組成物。

(態様2)

10

態様1に記載の固体医薬組成物において、前記固体医薬組成物が30秒以内に崩壊することを特徴とする固体医薬組成物。

(態様3)

態様1に記載の固体医薬組成物において、前記コルチコステロイドが、ブデソニド、フルチカゾン、フルニソリド、シクレソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、ならびにそれらの塩、溶媒和物およびエステルからなる群から選択されることを特徴とする固体医薬組成物。

(態様4)

態様1に記載の固体医薬組成物において、接着剤をさらに含むことを特徴とする固体医薬組成物。

20

(態様5)

態様1に記載の固体医薬組成物において、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、シクロデキストリン、およびそれらの組合せからなる群から選択される賦形剤をさらに含むことを特徴とする固体医薬組成物。

(態様6)

態様1に記載の固体医薬組成物において、潤滑剤を実質的に含まないことを特徴とする固体医薬組成物。

(態様7)

態様1に記載の医薬組成物において、前記医薬組成物が経口崩壊錠(ODT)の形態であることを特徴とする医薬組成物。

30

(態様8)

態様7に記載の医薬組成物において、前記ODTが、薬物粒子および迅速分散顆粒を含み、ここで、前記薬物粒子は前記コルチコステロイドを含み、前記迅速分散顆粒は、崩壊剤ならびに糖アルコールおよび／または糖類を含むことを特徴とする医薬組成物。

(態様9)

態様8に記載の医薬組成物において、前記薬物粒子が400 μm未満の平均粒径を有し、前記迅速分散顆粒が300 μm未満の平均粒径を有し、前記崩壊剤ならびに糖アルコールおよび／または糖類が30 μm未満の平均粒径を有することを特徴とする医薬組成物。

(態様10)

40

態様8に記載の医薬組成物において、前記コルチコステロイドが賦形剤の表面に配置されており、前記迅速分散顆粒が300 μm未満の平均粒径を有し、前記崩壊剤ならびに糖アルコールおよび／または糖類が30 μm未満の平均粒径を有することを特徴とする医薬組成物。

(態様11)

態様4に記載の医薬組成物において、前記接着剤と前記コルチコステロイドが密接に関連していることを特徴とする医薬組成物。

(態様12)

態様8に記載の医薬組成物において、前記ODTが凍結乾燥マトリックスを含み、ここで、前記凍結乾燥マトリックスは、少なくとも1種の賦形剤と組み合わせた前記コルチコ

50

ステロイドを含むことを特徴とする医薬組成物。

(態様 13)

態様 12 に記載の医薬組成物において、前記賦形剤が、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、およびそれらの組合せからなる群から選択されることを特徴とする医薬組成物。

(態様 14)

フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、ならびにそれらの塩、溶媒和物およびエステルからなる群から選択される 20 mg 以下のコルチコステロイド、ならびにクロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、およびそれらの組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの崩壊剤を含む経口崩壊錠において、前記経口崩壊錠が、米国薬局方 < 701 > 崩壊試験法を用いて試験したとき、60 秒以内に崩壊することを特徴とする、経口崩壊錠。

(態様 15)

態様 14 に記載の経口崩壊錠において、前記経口崩壊錠が 0.05 ~ 0.3 mg のフルチカゾンを含むことを特徴とする経口崩壊錠。

(態様 16)

消化管の炎症状態の治療に用いる態様 1 に記載の医薬組成物。

(態様 17)

態様 16 に記載の医薬組成物において、前記消化管の炎症が食道の炎症を含むことを特徴とする医薬組成物。

(態様 18)

態様 16 に記載の医薬組成物において、前記炎症が好酸球性食道炎であることを特徴とする医薬組成物。

(態様 19)

態様 16 に記載の医薬組成物において、前記炎症が、声門、喉頭蓋、扁桃腺、または中咽頭の炎症を含むことを特徴とする医薬組成物。

(態様 20)

患者の上部消化管であって食道、声門、喉頭蓋、扁桃腺および中咽頭を含むものの炎症を治療するために患者に服用される固体医薬組成物であって、

当該固体医薬組成物は、コルチコステロイドを薬物として含有する薬物含有粒子と、糖アルコールおよび／または糖類が崩壊剤と共に粒状化された迅速分散顆粒とがブレンドされた口腔崩壊錠 (ODT) であって、患者に経口投与されると、その患者の口腔内において、前記迅速分散顆粒が溶解する一方で前記薬物含有粒子となるように崩壊するものであり、

前記コルチコステロイドは、フルチカゾン、その塩、溶媒和物またはエステルを含む固体医薬組成物。

(態様 21)

患者の上部消化管であって食道、声門、喉頭蓋、扁桃腺および中咽頭を含むものの炎症を治療するために患者に服用される固体医薬組成物であって、

ブデソニド、フルチカゾン、フルニソリド、シクレソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、ならびにそれらの塩、溶媒和物およびエステルからなる群から選択されるコルチコステロイドを薬物として含有し、

当該固体医薬組成物は、患者に経口投与されるとその患者の口腔内において崩壊して前記コルチコステロイドの懸濁液となり、その懸濁液が患者によって嚥下されると前記コルチコステロイドが前記上部消化管のうちの罹患部位に接触して局所的に投与されることが実現される固体剤形を有するように製剤化される固体医薬組成物。

【0101】

本発明によれば、さらに、下記の形態が得られる。

(形態 1)

患者の上部消化管であって食道、声門、喉頭蓋、扁桃腺および中咽頭を含むものの炎症を治療するために患者に服用される固体医薬組成物であって、

当該固体医薬組成物は、コルチコステロイドを薬物として含有する薬物含有粒子と、糖アルコールおよび／または糖類が崩壊剤と共に粒状化された迅速分散顆粒とがブレンドされた口腔崩壊錠（ODT）であって、患者に経口投与されると、その患者の口腔内において、前記迅速分散顆粒が溶解する一方で前記薬物含有粒子となるように崩壊するものであり、

前記コルチコステロイドは、フルチカゾン、その塩、溶媒和物またはエステルを含む固体医薬組成物。

10

(形態 2)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、30 秒以内に崩壊する固体医薬組成物。

(形態 3)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、前記コルチコステロイドの量は、1～15 mg である固体医薬組成物。

(形態 4)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、接着剤をさらに含む固体医薬組成物。

(形態 5)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、シクロデキストリン、およびそれらの組合せからなる群から選択される賦形剤をさらに含む固体医薬組成物。

20

(形態 6)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、潤滑剤を実質的に含まない固体医薬組成物。

(形態 7)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、

前記薬物含有粒子は、充填剤または希釈剤を含む固体医薬組成物。

(形態 8)

形態 7 に記載の固体医薬組成物であって、

前記充填剤または希釈剤は、マンニトールを含む固体医薬組成物。

30

(形態 9)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、

前記薬物含有粒子は、400 μm 未満の平均粒径を有し、

前記迅速分散顆粒は、300 μm 未満の平均粒径を有し、

前記崩壊剤ならびに糖アルコールおよび／または糖類は、30 μm 未満の平均粒径を有する固体医薬組成物。

(形態 10)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、

前記コルチコステロイドは、賦形剤の表面に配置されており、

前記迅速分散顆粒は、300 μm 未満の平均粒径を有し、

前記崩壊剤ならびに糖アルコールおよび／または糖類は、30 μm 未満の平均粒径を有する固体医薬組成物。

40

(形態 11)

形態 4 に記載の固体医薬組成物であって、前記接着剤と前記コルチコステロイドが密接に関連している固体医薬組成物。

(形態 12)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、

前記 ODT は、凍結乾燥マトリックスを含み、その凍結乾燥マトリックスは、少なくとも 1 種の賦形剤と組み合わせた前記コルチコステロイドを含む固体医薬組成物。

(形態 13)

50

形態 1 2 に記載の固体医薬組成物であって、前記賦形剤は、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトール、マルチトール、ラクトース、スクロース、マルトース、およびそれらの組合せからなる群から選択される固体医薬組成物。

(形態 1 4)

形態 1 に記載の固体医薬組成物であって、前記炎症は、好酸球性食道炎である固体医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

(72)発明者 ペレット, スティーヴン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン, リーブルックレーン 1 4 2

(72)発明者 コーエン, フレドリック ジェイ
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 8 9 7 7, ワシントンクロッシング, ベイリードライブ
 5 2

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA89 AA95 BB01 BB22 CC04 CC16 DD37 DD41 DD67B
 EE09 EE16 EE30 EE32 EE45 FF04 FF05 FF06 FF12 FF17
 FF31 FF34 FF35 FF43
 4C086 AA01 AA02 DA12 MA01 MA02 MA04 MA05 MA52 MA57 NA10
 NA12 NA13 ZA66 ZB11