

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-536404

(P2017-536404A)

(43) 公表日 平成29年12月7日 (2017. 12. 7)

|                                 |               |             |
|---------------------------------|---------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                   | F 1           | テーマコード (参考) |
| <b>A 6 1 K 9/10 (2006. 01)</b>  | A 6 1 K 9/10  | 4 C 0 7 6   |
| <b>A 6 1 K 9/24 (2006. 01)</b>  | A 6 1 K 9/24  | 4 C 2 0 6   |
| <b>A 6 1 K 47/26 (2006. 01)</b> | A 6 1 K 47/26 |             |
| <b>A 6 1 K 47/38 (2006. 01)</b> | A 6 1 K 47/38 |             |
| <b>A 6 1 K 47/02 (2006. 01)</b> | A 6 1 K 47/02 |             |

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く

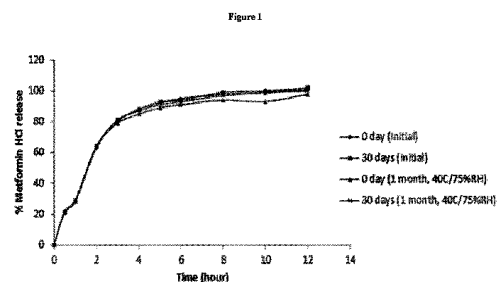
|               |                              |          |                                                                                        |
|---------------|------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2017-529675 (P2017-529675) | (71) 出願人 | 503422000                                                                              |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年5月1日 (2015. 5. 1)       |          | サン ファーマシューティカル インダストリーズ リミテッド                                                          |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成29年8月1日 (2017. 8. 1)       |          | SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.                                                     |
| (86) 国際出願番号   | PCT/IB2015/053208            |          | インド国 マハラシュトラ州 400 063, ムンバイ, グレガオン (イー), ウェスタン エクスプレス ハイウェイ, サン ハウス, プロット No. 201 ビー/1 |
| (87) 国際公開番号   | W02016/087952                |          |                                                                                        |
| (87) 国際公開日    | 平成28年6月9日 (2016. 6. 9)       |          |                                                                                        |
| (31) 優先権主張番号  | 3553/DEL/2014                | (74) 代理人 | 110000659                                                                              |
| (32) 優先日      | 平成26年12月5日 (2014. 12. 5)     |          | 特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所                                                                    |
| (33) 優先権主張国   | インド (IN)                     |          |                                                                                        |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃保持性の徐放性懸濁組成物

## (57) 【要約】

本発明は、少なくとも7日間の保管で、インビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないことを特徴とする、胃保持性の徐放性懸濁組成物に関する。本発明は、前記胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法にも関する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

有効成分及び懸濁基剤を含み、少なくとも 7 日間の保管で、インビトロの溶解放出プロフィールに実質的な変化がないことを特徴とする、胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 2】

前記有効成分が、放出制御ポリマーで被覆された多層コアの形状である、請求項 1 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 3】

前記組成物の浸透圧比が少なくとも約 1 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 4】

前記懸濁基剤が、高浸透圧環境の作成に関与する、請求項 1 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 5】

前記懸濁基剤がオスモゲントを含む、請求項 1 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 6】

懸濁基剤が更に、ゲル形成剤及びガス発生剤を含む、請求項 5 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 7】

前記組成物が、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末である、請求項 1 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 8】

前記有効成分が不活性粒子上に積層されて、前記コアを形成する、請求項 2 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 9】

前記不活性粒子が、ノンバレイル種子、結晶セルロース（粒）、二塩基性リン酸カルシウムビーズ、マンニトールビーズ、シリカビーズ、酒石酸ペレット、又はワックス系ペレットを含む群から選択される、請求項 8 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 10】

前記ゲル形成剤が、アルギン酸又はその塩、キサンタンガム、グアーガム、ローカストビーンガム、トラガカント、カラギーナン、アカシアガム、アラビアガム、ジェランガム、ペクチンまたはその誘導体、デキストリン、ポリデキストリン、デキストラン、ポリガラクトン酸、キシラン、アラビノキシラン、アラビノガラクトン、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キトサン、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ゼラチン、及びこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 6 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 11】

前記ガス発生剤が、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、グリシン炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸アルミニウム、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 6 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 12】

前記放出制御ポリマーが、pH 依存性ポリマー、pH 非依存性ポリマー、又はこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 2 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

## 【請求項 13】

前記 pH 依存性ポリマーが、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー（例えば、「オイドラギット」（登録商標）L 100 及び「オイドラギット」（登録商標）S 100）、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー（例えば、「オイドラギット」

10

20

30

40

50

(登録商標) L 1 0 0 - 5 5 及び「オイドラギット」(登録商標) L 3 0 D - 5 5)、メ  
タクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとのコポリ  
マー(例えば、「オイドラギット」(登録商標) E 1 0 0、「オイドラギット」(登録商  
標) E P O)、アクリル酸メチルとメタクリル酸とアクリル酸オクチルとのコポリマー、  
スチレンとアクリル酸とのコポリマー、アクリル酸ブチルとスチレンとアクリル酸とのコ  
ポリマー、及びアクリル酸エチル-メタクリル酸コポリマー等のアクリルコポリマー；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スクシネート；ヒドロキシプロピ  
ルメチルセルロースフタレートのようなヒドロキシアルキルセルロースフタレート；ヒド  
ロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート等のヒドロキシアルキルセルロ  
ースアセテートスクシネート；ビニルアセテートフタレート；ビニルアセテートスクシネ  
ート；セルロースアセテートトリメリテート；ポリビニルアセテートフタレート、ポリビ  
ニルアルコールフタレート、ポリビニルブチラートフタレート、およびポリビニルアセト  
アセターフタレート等のポリビニル誘導体；ゼイン；シェラック；又はこれらの混合物  
を含む群から選択される、請求項 1 2 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

10

#### 【請求項 1 4】

前記 pH 非依存性ポリマーが、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチ  
ルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒ  
ドロキシプロピルメチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロース等のセルロースポ  
リマー；メタクリル酸コポリマー等のアクリルコポリマー(例えば、「オイドラギット」  
(登録商標) R S、「オイドラギット」(登録商標) R L、「オイドラギット」(登録商  
標) N E 3 0 D)；セルロースアセテート；ポリエチレン誘導体(例えば、ポリエチレン  
グリコール及びポリエチレンオキシド)；ポリビニルアルコール；ポリビニルアセテート  
；ガム(例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、トラガカント、カラギーナン、ア  
ルギン酸、アカシアガム、アラビアガム、ジェランガム、及びキサンタンガム)；トリグ  
リセリド；ワックス(例えば、「コンプリトール」(登録商標)、「ルブリタブ」(登録  
商標)、及び「ゲルシア」(登録商標))；脂質；脂肪酸若しくはそれらの塩／誘導体；  
ポリビニルアセテートとポリビニルピロリドンとの混合物(例えば、「コリドン」(登録  
商標) S R)；又はこれらの混合物を含む群から選択される、請求項 1 2 に記載の胃保持  
性の徐放性懸濁組成物。

20

#### 【請求項 1 5】

前記オスモゲンが、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、アラビノース、リ  
ボース、キシロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、スクロ  
ース、マルトース、ラクトース、デキストロース、及びラフィノース等の炭水化物；塩化マ  
グネシウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カ  
リウム、リン酸水素リチウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、リン酸二水  
素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、及び三塩基性リン酸ナト  
リウム等の無機酸の水溶性塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、コハク酸マグネシウム、  
安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、及びアスコルビン酸ナトリウム等の有機酸の  
水溶性塩；グリシン、ロイシン、アラニン、メチオニン等の水溶性アミノ酸；尿素若しく  
はその誘導体；プロピレングリコール；グリセリン；又はこれらの混合物を含む群から選  
択される、請求項 5 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

30

40

#### 【請求項 1 6】

前記有効成分が、メトホルミン、アシクロビル、ガバペンチン、プレガバリン、トリメ  
タジジン、ファロペネム ( f e r o p e n e m )、カルビドopa、レボドopa、メチルド  
opa、ベラパミル、プロプラノロール、カルベジロール、アテノロール、アルブテロール、  
ピルブテロール、ニフェジピン、ニモジピン、ニカルジピン、アムロジピン、プラゾシ  
ン、アロプリノール、メトプロロール、オクスプレノロール、バクロフェン、スマトリプタ  
ン、ベナゼプリル、エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル、キナプリル、モエキシ  
プリル ( m o x i p r i l )、インドラプリル、オリンダプリル、レチナプリル、スピラ  
プリル、シラザプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、

50

ニトロフランチン、バラシクロビル、アジスロマイシン、イノシン、ジダノシン、プラ  
 ノベクス、トリバピリン、ビダラビン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタ  
 チン、ロバスタチン、セレギリン、ミダゾラム、炭酸リチウム、シメチジン、ラニチジン  
 、ファモチジン、ニザチジン、ピフェンチジン、ニフェンチジン、ロキサチジン、制酸薬  
 （例えば、炭酸マグネシウム、炭酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウ  
 ムおよびスクラルファート）、カルベノキソロン（carbenoxalone）、  
 ミソプロストール、ピレンゼピン、テレンゼピン、ビスマス塩、メトロニダゾール、シブ  
 ロフロキサシン、アモキシシリン、セファレキシン、アスコルビン酸、葉酸、ビタミンE  
 、フロセミド、トピラミド（topiramide）、ヒドロクロロチアジド、オルリス  
 タット、アルフゾシン、アミオダロン、セリプロロール、クロルプロチキセン、シプロヘ  
 プタジン、ダサチニブ、デシプラミン、ジピリダモール、ジソピラミド、ドネペジル、ハ  
 ロペリドール、ヒドララジン、イマチニブ、エトボシド、リドカイン、マプロチリン、ミ  
 フェプリストン、ニロチニブ、オルフェナドリン、パリペリドン、プラモキシシン、プロシ  
 クリジン、プロメタジン、プロパフェノン、シロドシン、テラゾシン、チオリダジン、トリ  
 ヘキシフェニジル、トリメトプリム、プロゲステロン、タクロリムス、エストラジオール  
 、ブデソニド、ノルゲストレル、アレンドロネート、ベタメタゾン、ビペリデン、エル  
 ゴタミン、エストラムスチン、メルファラン、メトスクシミド、ミトタン、フェノキシベ  
 ンザミン、アミロリド、アザチオプリン、プロモクリプチン、クロルプロパミド、クロル  
 タリドン、コルチゾン、ダナゾール、ジフルニサル、フェノフィブラート、フルドロコル  
 チゾン、イスラジピン、ロペラミド、マプロチリン、メチルテストステロン、ナブメトン  
 、ノルトリプチリン、オクスカルバゼピン、ピロキシカム、プロベネシド、プロピルチオ  
 ウラシル、タモキシフェン、トリアゾラム、トリヘキシフェニジル、トリミプラミン、カル  
 シトニン、ブトコナゾール、エコナゾール、アムリノン、アロキシプリル、アミノグル  
 テチミド、アステミゾール、ベクロメタゾン、ベンドロフルアジド、ベキサフィブラート  
 （bexafibrate）、ベザフィブラート、プロモアゼパン、ブスルファン、カン  
 プトテシン、カルビマゾール、シンナリジン、シサブリド、クラブラン酸、クリオキノール  
 、クロフィブラート、クロチアゼパム、シクリジン、ダロジピン、デコキナート、デキ  
 サナビノール、デキストロプロボキシフェン（dextropropoxyphene）  
 、ジクマロール、ジヒドロコデイン、ドンペリドン、エトプロパジン、フェンブフェン  
 、フェンフルラミン、フルナリジン、フルニトラゼパム、フルオプロマジン、フルペンチ  
 キソール、グリクラジド、イミダプリル（imidopril）、リスリド、マジンドール  
 、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メペンゾラート、メサラジン、メタクアロン、メ  
 チセルギド、ミアンセリン、ネオスチグミン、ニクマロン、ニトラゼパム、ノルエチステ  
 ロン、オクスプレノロール（oxprenolon）、オキシフェンサイクリミン、パラ  
 メタジオン、フェニンジオン、フェニルブタゾン、ピゾチフェン、プロブコール、プロピ  
 シリン、ピランテル、スルファジアジン、スルファフラゾール、スルファメラジン、スル  
 ファピリジン、スルファサラジン、スルフィンピラゾン、スルピリド、テルフェナジン、  
 ゴピクロン、ザレプロン、カルシウム、鉄、炭酸リチウムまたはクエン酸リチウム、炭酸  
 カルシウムまたはクエン酸カルシウム、リボフラビン、カプトプリル、ピルブテロール、  
 ビスマスサブサリチラート、ビスマスサブシトラート、ミソプロストール、5-フルオロ  
 ウラシル、ドキソルビシン、マイトマイシン、セムスチン、シスプラチン、メトトレキサ  
 ート、クラリスロマイシン、メチルナルトレキソン、アバカビル硫酸塩、ラミブジン、ジ  
 ドブジン、アセタゾラミド、アセトアミノフェン、アルベンダゾール、アモキシシリン/  
 クラブラン酸カリウム、アンブレナビル、アルテスナート、アトバコン、プログアニル塩  
 酸塩、アトラクリウムベシラート、硫酸バリウム、プロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸  
 ベタメタゾン、ビスマスサブサリチラート、ブプロピオン、カルバマゼピン、カスポファ  
 ンギン酢酸塩、セファクロル、セファゾリン、セフトジウム、セフロキシム、クロラムブ  
 シル、クロロキン、クロルプロマジン、プロピオン酸クロベタゾール、コトリモキサゾール  
 、デキストロアンフェタミン、ダイオキシシン、ジヒドロキシアルテミシニン、ドキシサ  
 イクリン、エボプロステノール、プロピオン酸フルチカゾン、グリタゾン、ヒドロタルサ

10

20

30

40

50

イト、ヒドロコドン、ヒドロクロロチアジド、トリウムテレン、ラモトリギン、炭酸リチウム、ロメフロキサシン (lomefloxacin)、ロサルタンカリウム、メルカプトプリン、メフロキン、メサラジン、モルヒネ、ムピロシンカルシウムクリーム、ナブメトン、ナラトリプタン、ノルフロキサシン、オフロキサシン (ofloxacin)、オンダンセトロン塩酸塩、オキシコナゾール硝酸塩、オキシコドン、パロキセチン塩酸塩、ペフロキサシン (pefloxacin)、ピロキシカム、プラゾシン (prazodine)、プロクロルペラジン、プロサクリジン塩酸塩、ピリメタミン、レバグリニド、ロフェコキシブ、ロピニロール塩酸塩、ロシグリタゾンマレイン酸塩、サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、重炭酸ナトリウム、スピロノラクトン、スクシニルコリンクロリド、タペンタドール、チオグアニン、塩酸トボテカン、トラマドール、トラニルシプロミン硫酸塩、オキシパートナトリウム、イソトレチノイン、グアイフェネシン、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート、ラノラジン、又はトリフルオペラジンを含む群から選択される、請求項 1 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

10

#### 【請求項 17】

前記組成物が更に、懸濁剤、固結防止剤、湿潤剤、保存剤、緩衝剤、香味料、抗酸化剤、及びキレート剤を含む群から選択される 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物。

#### 【請求項 18】

(i) 有効成分及び 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；  
 (ii) 放出制御ポリマー及び 1 種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解／分散させる工程；  
 (iii) 工程 (i) のコア上に工程 (ii) の被覆組成物を適用する工程；  
 (iv) 1 種以上のオスモゲン、1 種以上のゲル形成剤、1 種以上のガス発生剤、及び薬学的に許容される賦形剤を薬学的に許容される媒体に溶解／分散させて懸濁基剤を形成する工程；並びに、  
 (v) 工程 (iii) の被覆コアを工程 (iv) の懸濁基剤に分散させて胃保持性の徐放性懸濁組成物を得る工程  
 を含む、請求項 1 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法。

20

#### 【請求項 19】

(A) (i) 有効成分及び 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；  
 (ii) 放出制御ポリマー及び 1 種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解／分散させる工程；  
 (iii) 工程 (i) のコア上に工程 (ii) の被覆組成物を適用する工程；  
 (iv) 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を工程 (iii) の被覆コアと混合して懸濁液用の粉末を得る工程  
 を含む懸濁液用の粉末を調製する工程；  
 (B) 1 種以上のオスモゲン、1 種以上のゲル形成剤、1 種以上のガス発生剤、及び薬学的に許容される賦形剤を薬学的に許容される媒体に溶解／分散させることによって懸濁基剤を調製する工程；並びに、  
 (C) 工程 (A) の懸濁液用の粉末を工程 (B) の懸濁基剤で再構成して胃保持性の徐放性懸濁組成物を得る工程  
 を含む、請求項 1 に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法。

30

40

#### 【請求項 20】

(A) (i) 有効成分及び 1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；  
 (ii) 放出制御ポリマー及び 1 種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解／分散させる工程；  
 (iii) 工程 (i) のコア上に工程 (ii) の被覆組成物を適用する工程；  
 (iv) 1 種以上のオスモゲン、1 種以上のゲル形成剤、1 種以上のガス発生剤

50

、および１種以上の薬学的に許容される賦形剤を工程（i i i）の被覆コアと混合して懸濁液用の粉末を得る工程

を含む懸濁液用の粉末を調製する工程；並びに、

（Ｂ）工程（Ａ）の懸濁液用の粉末を薬学的に許容される媒体で再構成して胃保持性の徐放性懸濁組成物を得る工程

を含む、請求項１に記載の胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法。

【請求項２１】

有効成分を含む胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製のための懸濁基剤の使用であって、該組成物が、少なくとも７日間の保管で、インビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないことを特徴とする、使用。

10

【請求項２２】

前記有効成分が、放出制御ポリマーで被覆された多層コアの形状である、請求項２１の懸濁基剤の使用。

【請求項２３】

前記組成物の浸透圧比が少なくとも約１であることを特徴とする、請求項２１の懸濁基剤の使用。

【請求項２４】

前記懸濁基剤が、高浸透圧環境の作成に関与する、請求項２１の懸濁基剤の使用。

【請求項２５】

前記懸濁基剤がオスモゲントを含む、請求項２１の懸濁基剤の使用。

20

【請求項２６】

前記懸濁基剤が更に、ゲル形成剤及びガス発生剤をさらに含む、請求項２５の懸濁基剤の使用。

【請求項２７】

前記組成物が、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末である、請求項２１の懸濁基剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、少なくとも７日間の保管で、インビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないことを特徴とする、胃保持性の徐放性懸濁組成物に関する。本発明は、前記胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法にも関する。

30

【背景技術】

【０００２】

徐放性固形組成物は、特に、血漿中濃度の変動を示す有効成分及び半減期が短い有効成分に対して、即放性固形組成物よりも好ましい剤形である。徐放性固形組成物は、錠剤又はカプセル剤の形状にすることができ、有効成分の放出はリザーバー型又はマトリックス型を使用することによって制御される。しかしながら、徐放性固形組成物は、特に特定の患者群（例えば、小児及び老人）では嚥下が困難で、その結果、患者の服薬率が悪いという一定の欠点を抱えている。更に、高用量の有効成分は、この問題を悪化させる大型の組成物をもたらす。また、投与を容易にするために、錠剤等の徐放性固形組成物を小片に分割する傾向も残っており、最終的に不正確な投与及び／又は用量ダンピングをもたらす場合がある。これら全ての観点から、徐放性液体組成物は、徐放性固形組成物に対して最適な代替物を提供する。徐放性液体組成物は投与が容易で、それによって患者の服薬率の向上をもたらす。

40

【０００３】

徐放性液体組成物は有利であるが、そのような組成物の製剤化に関して幾分の複雑さが残されている。不規則な放出は治療量以下の作用又は毒性作用をもたらす場合があるので、これらの組成物の重要な要件は、その有効期間を通して、有効成分の所望の徐放性を提供することである。

50

## 【0004】

先行技術には、徐放性液体組成物の調製に対する様々な試みが開示されている。

## 【0005】

米国特許第6, 156, 340号公報は、有効成分で被覆された不活性なコアを含む徐放性懸濁液を開示しており、これは水に対する透過性が向上した2層のポリマーで更に被覆されていた。

## 【0006】

米国特許第7, 906, 145号公報は、水性の液相中のマイクロカプセルの徐放性懸濁液を開示しており、各マイクロカプセルは、有効成分のコアと、胃腸液中への有効成分の改良された放出を制御するコアに適用されたフィルム被覆（フィルム形成ポリマー、窒素含有ポリマー、可塑剤、及び界面活性剤／滑沢剤を含む）とを含む。

10

## 【0007】

国際公開第WO2011/107855号公報は、シール被覆で包まれた不活性ペレット、シール被覆された不活性ペレットを包む有効成分の層、及び有効成分層を包む速度制御ポリマーを含む被覆層を含む、すぐに使用できる徐放性の経口懸濁液を開示している。

## 【0008】

国際公開第WO2011/077451号公報は、有効成分が充填されたコアと、徐放性ポリマーを含むポリマー懸濁液とを含む徐放性懸濁液を開示しており、前記懸濁液は経口投与後少なくとも約6時間～約30時間の治療効果の持続時間を有する。

## 【0009】

国際公開第WO2008/122993号公報は、pH非依存性ポリマーの少なくとも1つの被覆を有する微粒子を含有する有効成分の懸濁液を開示している。

20

## 【0010】

国際公開第WO2012/063257号公報及び米国特許公開第2008/0118570号公報は、イオン交換樹脂を使用する徐放性懸濁液を開示している。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0011】

【特許文献1】米国特許第6, 156, 340号公報

【特許文献2】米国特許第7, 906, 145号公報

30

【特許文献3】国際公開第WO2011/107855号公報

【特許文献4】国際公開第WO2011/077451号公報

【特許文献5】国際公開第WO2008/122993号公報

【特許文献6】国際公開第WO2012/063257号公報

【特許文献6】米国特許公開第2008/0118570号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0012】

先行技術で教示された徐放性液体組成物は、複雑で、非常に胃滞留時間が短く、これは、胃腸管の上部で吸収され、腸で不安定な有効成分には望ましくない場合がある。

40

## 【0013】

本分野において、組成物の有効期間を通して一貫したインビトロの溶解放出を提供し、長い胃滞留時間を必要とする有効成分に適した、胃保持性の徐放性液体組成物を製剤する必要性が残されている。

## 【0014】

本発明は、単純な技術に基づき、且つ利用可能な徐放性液体組成物に対して顕著な進歩を提供する、このような徐放性液体組成物を提供する。

## 【0015】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、比較的単純で、調製が容易で、機能的な再現性がある。前記胃保持性の徐放性懸濁組成物は、組成物の有効期間を通して所望の徐放性

50

を提供する。本発明の科学者らは、驚くべきことに、懸濁基剤に生じさせた高浸透圧条件が、徐放性の被覆コアから懸濁基剤への有効成分の浸出に影響を及ぼすことを見出した。この高浸透圧条件は浸出の問題を最小限にし、従って、組成物の有効期間を通して実質的に同様のインビトロでの有効成分の徐放性をもたらす。組成物におけるゲル形成剤及び／又はガス発生剤の使用は、胃腸管の上部で吸収されるか、あるいは腸で不安定な有効成分のための胃滞留を達成するために役立つ。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、少なくとも7日間の保管で、インビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないことを特徴とする、胃保持性の徐放性懸濁組成物を提供する。胃保持性の徐放性懸濁組成物は、主に胃で吸収され、腸よりも胃で溶解性が高く、腸ではほとんど吸収されないか、若しくは分解され、又は胃で局所的に作用する有効成分を含む。本発明は、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法にも関する。

10

【0017】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は投与が容易で、それによって患者の服薬率の向上をもたらす。また、前記胃保持性の徐放性懸濁組成物は、安定で、商業的な生産が容易であって、再現性のある生物学的利用能を提供する。更に、前記胃保持性の徐放性懸濁組成物は、好ましい口当たりをもたらす、それによって更に患者の服薬率が高まる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

20

【図1】室温で保管した実施例1に従って調製した胃保持性の徐放性懸濁組成物の0日及び30日でのインビトロの溶解放出を示す。この図は、加速条件で1ヶ月間保管した粉末を再構成した後に得られた胃保持性の徐放性懸濁組成物（室温）の0日及び30日でのインビトロの溶解放出も示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本出願の下記及び他で記載する溶解放出プロファイルは、特に明記しない限り、典型的には、1000mLのリン酸緩衝液（pH6.8）中、米国薬局方タイプII装置（100rpm）によって測定された。

【0020】

30

本発明の第1の形態は、有効成分及び懸濁基剤を含み、少なくとも7日間の保管で、インビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないことを特徴とする、胃保持性の徐放性懸濁組成物組成物を提供する。

【0021】

上記形態の1つの実施形態によれば、前記有効成分は、放出制御ポリマーで被覆された多層コアの形状である。

【0022】

上記形態の別の実施形態によれば、胃保持性の徐放性懸濁組成物の浸透圧比が、少なくとも約1であることを特徴とする。

【0023】

40

上記形態の別の実施形態によれば、前記懸濁基剤は、高浸透圧環境の作成に関与する。

【0024】

上記形態の別の実施形態によれば、前記懸濁基剤は、オスモгентを含む。

【0025】

上記形態の別の実施形態によれば、前記懸濁基剤は、ゲル形成剤を含む。

【0026】

上記形態の別の実施形態によれば、前記懸濁基剤は、ガス発生剤を含む。

【0027】

上記形態の別の実施形態によれば、前記懸濁基剤は、ゲル形成剤及びガス発生剤を含む。

50

## 【0028】

上記形態の別の実施形態によれば、胃保持性の徐放性懸濁組成物は、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末の形状である。

## 【0029】

上記形態の別の実施形態によれば、放出制御ポリマーは、pH依存性ポリマー、pH非依存性ポリマー、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

## 【0030】

上記形態の別の実施形態によれば、前記コアは、ビーズ、ペレット、顆粒、球状等の形状である。

## 【0031】

上記形態の別の実施形態によれば、前記有効成分は、不活性粒子上に積層されて、コアを形成する。

## 【0032】

本発明の第2の形態は、

(i) 有効成分及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；

(ii) 放出制御ポリマー及び1種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解／分散させる工程；

(iii) 工程(i)のコア上に工程(ii)の被覆組成物を適用する工程；

(iv) 1種以上のオスモゲント、1種以上のゲル形成剤、1種以上のガス発生剤、及び薬学的に許容される賦形剤を薬学的に許容される媒体に溶解／分散させて懸濁基剤を形成する工程；並びに、

(v) 工程(iii)の被覆コアを工程(iv)の懸濁基剤に分散させて胃保持性の徐放性懸濁組成物を得る工程

を含む、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法を提供する。

## 【0033】

本発明の第3の形態は、

(A) (i) 有効成分及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；

(ii) 放出制御ポリマー及び1種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解／分散させる工程；

(iii) 工程(i)のコア上に工程(ii)の被覆組成物を適用する工程；

(iv) 1種以上の薬学的に許容される賦形剤を工程(iii)の被覆コアと混合して懸濁液用の粉末を得る工程

を含む、懸濁液用の粉末を調製する工程；

(B) 1種以上のオスモゲント、1種以上のゲル形成剤、1種以上のガス発生剤、及び薬学的に許容される賦形剤を薬学的に許容される媒体に溶解／分散させることによって懸濁基剤を調製する工程；並びに、

(C) 工程(A)の懸濁液用の粉末を工程(B)の懸濁基剤で再構成して胃保持性の徐放性懸濁組成物を得る工程

を含む、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法を提供する。

## 【0034】

本発明の第4の形態は、

(A) (i) 有効成分及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むコアを調製する工程；

(ii) 放出制御ポリマー及び1種以上の薬学的に許容される被覆添加剤を適切な溶媒に溶解／分散させる工程；

(iii) 工程(i)のコア上に工程(ii)の被覆組成物を適用する工程；

(iv) 1種以上のオスモゲント、1種以上のゲル形成剤、1種以上のガス発生剤、及び1種以上の薬学的に許容される賦形剤を工程(iii)の被覆コアと混合して懸濁液用の粉末を得る工程

10

20

30

40

50

を含む、懸濁液用の粉末を調製する工程；並びに、

（Ｂ）工程（Ａ）の懸濁液用の粉末を薬学的に許容される媒体で再構成して胃保持性の徐放性懸濁組成物を得る工程

を含む、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製方法を提供する。

【００３５】

本発明の第５の形態は、有効成分を含む胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製のための懸濁基剤の使用であって、前記組成物が、少なくとも７日間の保管で、インビトロの溶解放出プロファイルに実質的な変化がないことを特徴とする、使用を提供する。

【００３６】

上記形態の１つの実施形態によれば、前記有効成分は、放出制御ポリマーで被覆された多層コアの形状である。

【００３７】

上記形態の別の実施形態によれば、前記組成物の浸透圧比が少なくとも約１であることを特徴とする。

【００３８】

上記形態の別の実施形態によれば、前記懸濁基剤は、高浸透圧環境の作成に関与する。

【００３９】

上記形態の別の実施形態によれば、前記懸濁基剤は、オスモゲントを含む。

【００４０】

上記形態の別の実施形態によれば、前記懸濁基剤は、ゲル形成剤及びガス発生剤を含む。

【００４１】

上記形態の別の実施形態によれば、前記組成物は、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末である。

【００４２】

本明細書で使用される用語「徐放」は、長期間にわたる（例えば、４、６、８、１２、２４時間以上の期間を上回る）有効成分の放出プロファイルを示す。

【００４３】

本明細書で使用される用語「胃保持性」は、経口投与の際に、組成物の少なくとも一部が、胃からの通常の排出時間よりも長い期間（即ち、約２時間より長く、具体的には約３時間より長く、より具体的には約４、６、８、１０、１２、又は２４時間よりも長い）、胃に留まることを意味する。

【００４４】

本明細書で使用される用語「高浸透圧環境」は、徐放性被覆コアから懸濁基剤への有効成分の浸出がないような高い浸透圧をもたらすことを助ける、より高い溶質濃度を有する懸濁基剤を意味する。本発明において、溶質は、オスモゲント（即ち、懸濁基剤に高浸透圧環境をもたらすのに寄与する、薬学的に許容される不活性な水溶性化合物）である。

【００４５】

本明細書で使用される用語「浸透圧比」は、内相の浸透圧に対する外相の浸透圧の比を意味する。本明細書における外相は、多層被覆された有効成分のコアを含まない懸濁基剤を意味する。本明細書における内相は、被覆された有効成分のコアを意味する。内相（即ち、被覆コア）の浸透圧を直接測定することは難しいので、本明細書における内相の浸透圧は、被覆コアから溶液への有効成分の著しい浸出を防ぐ溶液の浸透圧として表される。被覆コアからの有効成分の浸出は、被覆層全体での浸透圧の差異によって決定され、被覆コアからの任意の著しい浸出がないことは、溶液の浸透圧が被覆コアの浸透圧と等しくなることを言う。本発明の徐放性懸濁組成物の浸透圧比は少なくとも約１である。

【００４６】

本明細書で使用される用語「浸透圧」は、液相のｋｇ当たりの任意の水溶性化合物のモル数で表される。液相は、懸濁基剤又は溶液であってよい。本発明において、浸透圧は、蒸気圧浸透圧計、コロイド浸透圧計、又は凝固点降下浸透圧計（例えば、オズモマツト

10

20

30

40

50

30又はオズモマツト3000)、特に、凝固点降下浸透圧計を使用するような公知の方法に従って測定されてよい。

【0047】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物において、懸濁基剤の浸透圧は、少なくとも7日間の保管で同等のままである。具体的には、1ヶ月後に測定された懸濁基剤の浸透圧は、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに測定された懸濁基剤の浸透圧と同等のままである。より具体的には、3ヶ月後又は6ヶ月後に測定された懸濁基剤の浸透圧は、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに測定された懸濁基剤の浸透圧と同等のままである。同等の懸濁基剤の浸透圧は、被覆コアから懸濁基剤への有効成分の浸出がないことを保証する。

10

【0048】

少なくとも7日間の保管での本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルは、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに得られた初期のインビトロの溶解放出プロファイルと実質的に同様のままである。具体的には、少なくとも1ヶ月間の室温保管での本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルは、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに得られた初期のインビトロの溶解放出プロファイルと実質的に同様のままである。より具体的には、少なくとも3ヶ月間の室温保管での本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルは、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに得られた初期のインビトロの溶解放出プロファイルと実質的に同様のままである。より具体的には、少なくとも6ヶ月間の保管での本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物のインビトロの溶解放出プロファイルは、胃保持性の徐放性懸濁組成物の調製後可能な限り速やかに得られた初期のインビトロの溶解放出プロファイルと実質的に同様のままである。本発明において、幅広い範囲の溶解の方法論を異なる有効成分に対して利用できる。これらの方法論は、異なる溶解装置、媒体の容積、1.0～7.5の範囲内の媒体のpH、標準モル濃度の任意の米国薬局方の標準緩衝液、界面活性剤及び／又は酵素の添加を使用することによってインビボの条件を模擬実験するための流体力学的なメカニズムを変動させるために採用することができる。

20

【0049】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、組成物の有効期間を通して、内部及び外部の被験物質の変動が最低限で、定常的且つ予測可能な有効成分の放出を保証する、一貫したインビボの放出を提供する。

30

【0050】

本明細書で使用される用語「実質的に」とは、平均値の±15%までの変動によって規定される範囲内にある任意の値を示す。

【0051】

本明細書で使用される用語「安定な」とは、化学的安定性を示し、40℃で相対湿度(R.H.)75%又は25℃でR.H.60%で、少なくとも3ヶ月～組成物の販売及び使用のために必要な程度の期間の保管において、全ての関連物質が10%w/w以下で生成する。

40

【0052】

本明細書で使用される用語「不活性粒子」とは、ノンパレイル種子としても公知の糖の球から作製された粒子、結晶セルロース(粒)、二塩基性リン酸カルシウムビーズ、マンニトールビーズ、シリカビーズ、酒石酸ペレット、ワックス系ペレット等を示す。

【0053】

本明細書で使用される用語「約」とは、値の±10%までの変動によって規定される範囲内にある任意の値を示す。

【0054】

本明細書で使用される用語「同等」とは、値の±30%までの変動によって規定される範囲内にある任意の値を示す。

50

## 【0055】

本明細書で使用される用語「著しい浸出」とは、有効成分の20%以下が被覆コアから溶液に浸出することを意味する。

## 【0056】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、懸濁液又は懸濁液用の再構成粉末の形状であってよい。懸濁液用の粉末は、被覆された有効成分のコア、又は被覆された有効成分のコア、1種以上のオスモゲントの混合物、1種以上のゲル形成剤及び／若しくは1種以上のガス発生剤、並びに薬学的に許容される賦形剤の混合物で構成されてよい。この懸濁液用の粉末は、薬学的に許容される媒体又は懸濁基剤で再構成されて胃保持性の徐放性懸濁組成物を形成してよい。

10

## 【0057】

本明細書で使用される用語「懸濁基剤」とは、被覆された有効成分のコアを懸濁するため、又は有効成分の懸濁液用の徐放性粉末を再構成するために使用される媒体を示す。懸濁基剤は、薬学的に許容される媒体、1種以上のオスモゲント、及び薬学的に許容される賦形剤を含む。

## 【0058】

本明細書で使用される薬学的に許容される媒体とは、水性の媒体を意味する。本発明の被覆コアの直径は、約10 $\mu$ m～約2000 $\mu$ m、具体的には約50 $\mu$ m～約1000 $\mu$ m、より具体的には約150 $\mu$ m～約500 $\mu$ mの範囲である。より微細な被覆コアは、口中でのざらつきを回避するのに役立ち、従ってより好ましい。本発明のコアは、1種以上の薬学的に許容される賦形剤（例えば、結合剤）、及び任意の1種以上のオスモゲントを含んでいてよい。

20

## 【0059】

本発明の有効成分としては、主に胃で吸収される任意の有効成分が挙げられ、これは、腸よりも胃で溶解性が高く、腸ではほとんど吸収されないか、若しくは分解され、又は胃で局所的に作用する。有効成分は、抗糖尿病薬、抗生物質、抗菌薬、鎮痛薬、抗アレルギー薬、抗不安薬、抗喘息薬、抗がん薬、抗うつ薬、制吐薬、抗炎症薬、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬、鎮咳薬、抗ウイルス薬、免疫抑制薬、利尿薬、抗片頭痛薬、心血管治療薬、交感神経作動薬、コリン作用薬（cholinomimetic）、アドレナリン作用薬、抗ムスカリン薬、鎮痙有効成分、骨格筋弛緩薬等、治療の分類に属してよい。本発明の有効成分は、遊離塩基の形態、薬学的に許容される塩の形態、又はプロドラッグで存在することができる。有効成分の具体的な例としては、メトホルミン、アシクロビル、ガバペンチン、プレガバリン、トリメタジジン、ファロペネム（feropenem）、カルビドopa、レボドopa、メチルドopa、ベラパミル、プロプラノロール、カルベジロール、アテノロール、アルブテロール、ピルブテロール、ニフェジピン、ニモジピン、ニカルジピン、アムロジピン、プラゾシン、アロプリノール、メトプロロール、オクスプレノロール、バクロフェン、スマトリプタン、ベナゼプリル、エナラプリル、リシノプリル、カプトプリル、キナプリル、モエキシプリル（moxipril）、インドラプリル、オリンダプリル、レチナプリル、スピラプリル、シラザプリル、ペリンドプリル、ラミプリル、ゾフェノプリル、ホシノプリル、ニトロフランチン、バラシクロビル、アジスロマイシン、イノシン、ジダノシン、プラノベクス、トリバピリン、ビダラビン、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、セレギリン、ミダゾラム、炭酸リチウム、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、ビフェンチジン、ニフェンチジン、ロキサチジン、制酸薬（例えば、炭酸マグネシウム、炭酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウムおよびスクラルファート）、カルベノキサロン（carbenoxalone）、ミソプロストール、ピレンゼピン、テレンゼピン、ビスマス塩、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、アモキシシリン、セファレキシン、アスコルビン酸、葉酸、ビタミンE、フロセミド、トピラミド（topiramide）、ヒドロクロロチアジド、オルリスタット、アルフゾシン、アミオダロン、セリプロロール、クロルプロチキセン、シプロヘブタジン、ダサチニブ、デシプラミン、ジピリダ

30

40

50

モール、ジソピラミド、ドネペジル、ハロペリドール、ヒドララジン、イマチニブ、エト  
 ポシド、リドカイン、マプロチリン、ミフェプリストン、ニロチニブ、オルフェナドリン  
 、パリペリドン、プラモキシシン、プロシクリジン、プロメタジン、プロパフェノン、シロ  
 ドシン、テラゾシン、チオリダジン、トリヘキシフェニジル、トリメトプリム、プロゲス  
 テロン、タクロリムス、エストラジオール、ブデソニド、ノルゲストレル、アレンドロネ  
 ート、ベタメタゾン、ビペリデン、エルゴタミン、エストラムスチン、メルファラン、メ  
 トスクシミド、ミトタン、フェノキシベンザミン、アミロリド、アザチオプリン、プロモ  
 クリプチン、クロルプロパミド、クロルタリドン、コルチゾン、ダナゾール、ジフルニサル  
 ル、フェノフィブラート、フルドロコルチゾン、イスラジピン、ロペラミド、マプロチリ  
 ン、メチルテストステロン、ナブメトン、ノルトリブチリン、オクスカルバゼピン、ピロ  
 キシカム、プロベネシド、プロピルチオウラシル、タモキシフェン、トリアゾラム、トリ  
 ヘキシフェニジル、トリミブラミン、カルシトニン、ブトコナゾール、エコナゾール、ア  
 ムリノン、アロキシプリン、アミノグルテチミド、アステミゾール、ベクロメタゾン、ベ  
 ンドロフルアジド、ベキサフィブラート (b e x a f i b r a t e) 、ベザフィブラート  
 、プロモアゼパン、ブスルファン、カンプトテシン、カルビマゾール、シンナリジン、シ  
 サプリド、クラブラン酸、クリオキノール、クロフィブラート、クロチアゼパム、シクリ  
 ジン、ダロジピン、デコキナート、デキサナビノール、デキストロプロボキシフェン (d  
 e x t r o p r o p y o x y p h e n e) 、ジクマロール、ジヒドロコデイン、ドンペリ  
 ドン、エトプロバジン、フェンブフェン、フェンフルアミン、フルナリジン、フルニトラ  
 ゼパム、フルオプロマジン、フルペンチキソール、グリクラジド、イミダプリル (i m i  
 d o p r i l) 、リスリド、マジンドール、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メペンゾ  
 ラート、メサラジン、メタクアロン、メチセルギド、ミアンセリン、ネオスチグミン、ニ  
 クマロン、ニトラゼパム、ノルエチステロン、オクスプレノロール (o x p r e n o l o  
 n) 、オキシフェンサイクリミン、パラメタジオン、フェニンジオン、フェニルブタゾン  
 、ピゾチフェン、プロブコール、プロピシリン、ピランテル、スルファジアジン、スルフ  
 アフラゾール、スルファメラジン、スルファピリジン、スルファサラジン、スルフィンピ  
 ラゾン、スルピリド、テルフェナジン、ゾピクロン、ザレプロン、カルシウム、鉄、炭酸  
 リチウムまたはクエン酸リチウム、炭酸カルシウムまたはクエン酸カルシウム、リボフラ  
 ビン、カプトプリル、ピルブテロール、ビスマスサブサリチラート、ビスマスサブシトラ  
 ート、ミソプロストール、5-フルオロウラシル、ドキシソルビシン、マイトマイシン、セ  
 ムスチン、シスプラチン、メトトレキサート、クラリスロマイシン、メチルナルトレキシ  
 ン、アバカビル硫酸塩、ラミブジン、ジドブジン、アセタゾラミド、アセトアミノフェン  
 、アルベンダゾール、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム、アンブレナビル、アルテ  
 スナート、アトバコン、プログアニル塩酸塩、アトラクリウムベシラート、硫酸バリウム  
 、プロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ビスマスサブサリチラート、ブ  
 ロピオン、カルバマゼピン、カスポファンギン酢酸塩、セファクロル、セファゾリン、セ  
 フタジジム、セフロキシム、クロラムブシル、クロロキン、クロルプロマジン、プロピオ  
 ン酸クロベタゾール、コトリモキサゾール、デキストロアンフェタミン、ダイオキシシン、  
 ジヒドロキシアルテミシニン、ドキシサイクリン、エボプロステノール、プロピオン酸フ  
 ルチカゾン、グリタゾン、ヒドロタルサイト、ヒドロコドン、ヒドロクロロチアジド、ト  
 リアムテレン、ラモトリギン、炭酸リチウム、ロメフロキサシン (l o m e f l o x a c  
 i n e) 、ロサルタンカリウム、メルカプトプリン、メフロキン、メサラジン、モルヒネ  
 、ムピロシンカルシウムクリーム、ナブメトン、ナラトリブタン、ノルフロキサシン、オ  
 フロキサシン (o f l o x a c i n e) 、オンダンセトロン塩酸塩、オキシコナゾール硝  
 酸塩、オキシコドン、パロキセチン塩酸塩、ペフロキサシン (p e f f i o x a c i n e)  
 、ピロキシカム、プラゾシン (p r a z o d i n) 、プロクロルペラジン、プロサクリジ  
 ン塩酸塩、ピリメタミン、レバグリニド、ロフェコキシブ、ロビニロール塩酸塩、ロシグ  
 リタゾンマレイン酸塩、サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、重炭酸ナトリウム  
 、スピロノラクトン、スクシニルコリンクロリド、タペンタドール、チオグアニン、塩酸  
 トポテカン、トラマドール、トラニルシプロミン硫酸塩、オキシバートナトリウム、イソ

10

20

30

40

50

トレチノイン、グアイフェネシン、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート、ラノラジン、又はトリフルオペラジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0060】

任意の有効成分の用量は、本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物で使用される個々の有効成分に依存する。更に、本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、迅速な用量滴定（即ち、所望の治療効果が達成されるまで、推奨される用量範囲及び回数に基づいて、有効成分の用量を調整する）を可能にする。

【0061】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は更に、即放性の有効成分の構成成分を含有して、二相性又はパルス型の放出を有してよい。即放性の構成成分は、粉末、ペレット、ビーズ、球状、顆粒状等の形状で存在してよい。あるいは、即放性の構成成分は、被覆コア上に即放性の被覆の形状で存在してよい。即放性の構成成分は、即時の治療効果と、それに続く長期間にわたって延長された治療効果をもたらすのに役立ち得る。ポリマーの種類及び被覆の重量増加割合に応じて、所望の放出プロファイルを得るために2相の間のずれを調整できる。

【0062】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、異なる種類の放出プロファイルを有する2種以上の異なる有効成分を含んでいてよい。有効成分の1つが徐放性を提供し、一方、別の有効成分が、即放性又は徐放性を提供してよい。

【0063】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、単一の組成物中に存在する2種以上の不適合性の有効成分を更に含んでいてよい。有効成分の1つが被覆コアの形状で存在して、徐放性を提供し、別の不適合性の有効成分が粉末、ペレット、ビーズ、球状、顆粒状の形状で存在して、即放性又は徐放性を提供してよい。

【0064】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、均質であり、過剰投与又は過小投与のいずれの危険性もなく、毎回の使用において所望の用量の有効成分を送達する。

【0065】

本発明の徐胃保持性の徐放性懸濁組成物は、約2～約10の範囲のpHを有する。

【0066】

徐放性の被覆を形成するために使用される放出制御ポリマーは、pH依存性ポリマー、pH非依存性ポリマー、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

【0067】

適切なpH依存性ポリマーの例は、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー（例えば、「オイドラギット」（登録商標）L100及び「オイドラギット」（登録商標）S100）、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー（例えば、「オイドラギット」（登録商標）L100-55及び「オイドラギット」（登録商標）L30D-55）、メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとのコポリマー（例えば、「オイドラギット」（登録商標）E100、「オイドラギット」（登録商標）EPO）、アクリル酸メチルとメタクリル酸とアクリル酸オクチルとのコポリマー、スチレンとアクリル酸とのコポリマー、アクリル酸ブチルとスチレンとアクリル酸とのコポリマー、及びアクリル酸エチル-メタクリル酸コポリマー等のアクリルコポリマー；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スクシネート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート等のヒドロキシアルキルセルロースアセテートスクシネート；ビニルアセテートフタレート；ビニルアセテートスクシネート；セルロースアセテートトリメリテート；ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルブチラートフタレート、及びポリビニルアセトアセタールフタレート等のポリビニル誘導体；ゼイン；シェラック；又はこれらの混合物を含む群から選択される。

## 【0068】

適切なpH非依存性ポリマーの例は、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロース等のセルロースポリマー；メタクリル酸コポリマー等のアクリルコポリマー（例えば、「オイドラギット」（登録商標）RS、「オイドラギット」（登録商標）RL、「オイドラギット」（登録商標）NE30D）；セルロースアセテート；ポリエチレン誘導体（例えば、ポリエチレングリコール及びポリエチレンオキシド）；ポリビニルアルコール；ポリビニルアセテート；ガム（例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、トラガカント、カラギーナン、アルギン酸、アカシアガム、アラビアガム、ジェランガム、及びキサンタンガム）；トリグリセリド；ワックス（例えば、「コンプリトール」（登録商標）、「ルブリタブ」（登録商標）、及び「ゲルシア」（登録商標））；脂質；脂肪酸若しくはそれらの塩／誘導体；ポリビニルアセテートとポリビニルピロリドンとの混合物（例えば、「コリドン」（登録商標）SR）；又はこれらの混合物を含む群から選択される。

10

## 【0069】

本明細書で使用される用語「オスモгент」とは、水及び／又は水性の体液を吸収又は溶解できる全ての薬学的に許容される不活性な水溶性化合物を示す。適切なオスモгент又は薬学的に許容される不活性な水溶性化合物の例は、キシリトール、マンニトール、ソルビトール、アラビノース、リボース、キシロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトース、デキストロース、及びラフィノース等の炭水化物；塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素リチウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、及び三塩基性リン酸ナトリウム等の無機酸の水溶性塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、コハク酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、及びアスコルビン酸ナトリウム等の有機酸の水溶性塩；グリシン、ロイシン、アラニン、メチオニン等の水溶性アミノ酸；尿素若しくはその誘導体；プロピレングリコール；グリセリン；ポリエチレンオキシド；キンタンガム；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；又はこれらの混合物を含む群から選択される。特に、本発明で使用されるオスモгентは、キシリトール、マンニトール、グルコース、ラクトース、スクロース、及び塩化ナトリウムである。

20

30

## 【0070】

本明細書で使用される用語「ゲル形成剤」とは、水と接触するとゲルを形成する薬剤を示す。好ましいゲル形成剤は、ガム（例えば、アルギン酸又はその塩、キサンタンガム、グアーガム、ローカストビーンガム、トラガカント、カラギーナン、アカシアガム、アラビアガム、及びジェランガム）；糖類（例えば、ペクチン又はその誘導体、デキストリン、ポリデキストリン、デキストラン、ポリガラクトツロ酸、キシラン、アラビノキシラン、及びアラビノガラクトタン）；デンプン及びデンプン系ポリマー、又は誘導体（例えば、アルファ化デンプン）；セルロース系ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース）；ポリビニル誘導体（例えば、ポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドン）；キトサン；カルボキシビニルポリマー（例えば、商品名「カーボポール」（登録商標）で市販されているもの）；ポリエチレン誘導体（例えば、ポリエチレングリコール及びポリエチレンオキシド）；タンパク質（例えば、ゼラチン）；並びにこれらの混合物を含む群から選択される。本発明において、ゲル形成剤の量は、組成物の全重量に対して、約0.1%～約40%w/wの範囲であってよい。

40

## 【0071】

本明細書で使用される用語「ガス発生剤」は、胃液と接触すると非毒性のガスを発生する薬剤を示す。好ましいガス発生剤は、炭酸カリウム若しくは重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、グリシン炭酸ナトリウム、炭酸マグ

50

ネシウム、及び炭酸アルミニウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩又は重炭酸塩；並びに、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、及びメタ重亜硫酸ナトリウム等の亜硫酸塩を含む群から選択される。これらの塩は、単独又はガスを発生する組み合わせとして、酸源と組み合わせ使用してよい。酸源は、食用の有機酸、食用の有機酸の塩、又はこれらの混合物であってよい。好ましい酸源としては、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、及びこれらの混合物が挙げられる。本発明において、ゲル形成剤の量は、組成物の全重量に対して、約0.1%～約40% w/wの範囲であってよい。

#### 【0072】

本発明において、ゲル形成剤又はガス発生剤は、胃保持を達成するために単独で存在してよい。あるいは、ゲル形成剤及びガス発生剤の両方の組み合わせを、胃保持を達成するためのラフトシステムを形成するために使用してよい。特に、本発明はラフトシステムを使用する。このシステムにおいて、ゲル形成剤は、胃液と接触するとゲルを形成し、ガス発生剤は、胃に存在する酸性成分と接触するとガスを形成する。このようにして形成されたゲルは、ガスを封入して、胃の内容物上に浮遊し始める。このラフトシステムは、有効成分の所望の徐放性を提供するために、有効成分の徐放性の多層被覆されたコアの迅速及び完全な封入を保証する。このラフトシステムは、ゲル形成剤及びガス発生剤に加えて、システムの強度と完全性をさらに改善するために、アルファ化デンプンのような加工デンプン及び／又はデキストリンを組み込んでよい。本発明は、胃保持性を達成するために低密度ペレットの使用を含んでいてもよい。

#### 【0073】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される賦形剤」とは、医薬組成物で通常使用される賦形剤を示す。薬学的に許容される賦形剤は、金属イオン源、流動促進剤、甘味料、懸濁剤、固結防止剤、湿潤剤、保存剤、緩衝剤、香味料、抗酸化剤、キレート剤、又はこれらの組み合わせを含んでいてよい。

#### 【0074】

アルギン酸ナトリウム又はペクチン等のイオン性のゲル化を示すゲル形成剤に関しては、高い強度のラフトを調製するための架橋剤として作用する、2価又は3価の金属イオン等の金属イオン源を含有していてもよい。カルシウムイオン等の適切な2価の金属イオン源は、炭酸塩、乳酸塩、塩化物、グルコン酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、硫酸塩、酒石酸塩、及びクエン酸塩に由来するものである。アルミニウムイオン等の適切な3価の金属イオン源は、炭酸塩、乳酸塩、グリシン酸塩、若しくはリン酸塩に由来するか、又は水酸化アルミニウムマグネシウム炭酸塩、マгалドレート、水酸化アルミニウムナトリウム炭酸塩、及びアルミニウムケイ酸ナトリウムに由来する。

#### 【0075】

適切な流動促進剤は、シリカ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、コーンスターチ、タルク、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、フマル酸ステアリルナトリウム、水素化植物油、及びこれらの混合物を含む群から選択される。

#### 【0076】

適切な甘味料は、サッカリン若しくはその塩（例えば、ナトリウム、カリウム、又はカルシウム）、シクラメート若しくはその塩、アルパルテム、アリタム、アセスルファム若しくはその塩、ステビオシド、グリチルリチン若しくはその誘導体、スクラロース、又はこれらの混合物を含む群から選択される。

#### 【0077】

適切な懸濁剤は、結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを共処理した噴霧乾燥形態、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びその塩／誘導体、並びに結晶セルロース等のセルロース誘導体；カルボメル；ローカストビーンガム、キサントガム、トラガカントガム、アラビノガラクトタンガム、寒天ガム、

ジェランガム、グアーガム、アプリコットガム、カラヤガム、ステルキュリアガム、アカシアガム、アラビアガム、及びカラギーナン等のガム；ペクチン；デキストラン；ゼラチン；ポリエチレングリコール；ポリビニルアセテート、ポリビニルアルコール、及びポリビニルピロリドン等のポリビニル化合物；キシリトール及びマンニトール等の糖アルコール；コロイド状シリカ；並びにこれらの混合物を含む群から選択される。結晶セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを共処理した噴霧乾燥形態は、商品名「アビセル」（登録商標）RC-591及び「アビセル」（登録商標）CL-611として市販されている。

#### 【0078】

適切な固結防止剤は、コロイド状二酸化ケイ素、三塩基性リン酸カルシウム、粉末状セルロース、トリケイ酸マグネシウム、デンプン、及びこれらの混合物を含む群から選択される。

10

#### 【0079】

適切な湿潤剤は、アニオン性、カチオン性、ノニオン性、及び双性イオン性の界面活性剤、又はこれらの組み合わせを含む群から選択される。好ましい湿潤剤は、ラウリル硫酸ナトリウム；セトリミド；ポリエチレングリコール；ポロキサマー等のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；モノラウリン酸デカグリセリル及びモノミリスチン酸デカグリセリル等のポリグリセリン脂肪酸エステル；モノステアリン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル；モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；モノステアリン酸ポリオキシエチレン等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油；及びこれらの混合物である。

20

#### 【0080】

適切な保存剤は、メチルパラベン及びプロピルパラベン等のパラベン；安息香酸ナトリウム；並びにこれらの混合物を含む群から選択される。

#### 【0081】

適切な緩衝剤は、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸緩衝液、及びこれらの混合物を含む群から選択される。

#### 【0082】

適切な香味料は、ペパーミント、グレープフルーツ、オレンジ、ライム、レモン、マンダリン、パイナップル、ストロベリー、ラズベリー、マンゴー、パッションフルーツ、キウイ、リンゴ、ナシ、モモ、アプリコット、サクランボ、ブドウ、バナナ、クランベリー、ブルーベリー、ブラックカラント、レッドカラント、グーズベリー、リンゴンベリー、クミン、タイム、バジル、カミュー(camille)、バレリアン、フェネル、パセリ、カモミール、タラゴン、ラベンダー、ディル、ベルガモット、サルビア、アロエベラバルサム、スペアミント、ユーカリ、及びこれらの組み合わせを含む、FDAが承認した香味料から選択される。

30

#### 【0083】

適切な抗酸化剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、メタ二亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、没食子酸プロピル、チオ尿素、トコフェロール、β-カロテン、及びこれらの混合物を含む群から選択される。

40

#### 【0084】

適切なキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸又はそれらの誘導体／塩（例えば、エデト酸二ナトリウム）；ジヒドロキシエチルグリシン；グルカミン；酸（例えば、クエン酸、酒石酸、グルコン酸、及びリン酸）；並びにこれらの混合物を含む群から選択される。

#### 【0085】

適切な結合剤は、ポリビニルピロリドン、デンプン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ガム、アクリレートポリマー、及びこれらの混合物を含

50

む群から選択される。

【0086】

有効成分を含む本発明のコアは、本分野で公知の任意の方法（例えば、押出—球状化、湿式造粒、乾式造粒、ホットメルト押出造粒、噴霧乾燥、及び噴霧凝固）によって調製できる。あるいは、有効成分を不活性粒子上に積層してコアを形成できる。

【0087】

更に、有効成分粒子は、放出制御ポリマーで直接被覆して、微粒子又はマイクロカプセルを形成できる。微粒子又はマイクロカプセルは、均質化、溶媒蒸発、コアセルベーション相分離、噴霧乾燥、噴霧凝固、ポリマー沈殿、又は超臨界流体抽出の方法によって調製できる。

10

【0088】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、機能性被覆層の前及び／又は後に適用され得る1種以上のシール被覆層を更に含んでよい。シール被覆層は、1種以上のフィルム形成ポリマー及び被覆添加剤で構成されてよい。

【0089】

フィルム形成ポリマーの例としては、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、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメ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トリメリテート；ポリエチレングリコール等のワックス；「オイドラギット」（登録商標）等のメタクリル酸ポリマーが挙げられる。あるいは、「オパドライ」（登録商標）等の様々な商品名で市販されているフィルム形成ポリマーを含む市販の被覆組成物を使用してもよい。

20

【0090】

本発明で使用される被覆添加剤は、可塑剤、乳白剤、粘着防止剤、着色剤、及びこれらの組み合わせを含む群から選択される。

【0091】

適切な可塑剤は、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、アセチル化トリアセチン、クエン酸トリブチル、三酪酸グリセリル、ジアセチル化モノグリセリド、ナタネ油、オリーブ油、ゴマ油、アセチルクエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、グリセリン、ソルビトール、シュウ酸ジエチル、フタル酸ジエチル、リンゴ酸ジエチル、フマル酸ジエチル、コハク酸ジブチル、マロン酸ジエチル、フタル酸ジオクチル、及びこれらの組み合わせを含む群から選択される。

30

【0092】

適切な乳白剤は、二酸化チタン、二酸化マンガン、酸化鉄、二酸化ケイ素、及びこれらの組み合わせを含む群から選択される。

【0093】

適切な粘着防止剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、モノステアリン酸グリセリル、及びこれらの組み合わせを含む群から選択される。

40

【0094】

適切な着色剤は、FD&C（連邦食品・医薬品・化粧品法）で承認された着色剤；天然着色剤；天然ジュース濃縮物；酸化鉄、二酸化チタン、及び酸化亜鉛等の顔料；並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0095】

被覆は、本分野において公知の任意の従来の被覆技術（例えば、従来のコーティングパンの噴霧被覆、流動床処理装置、浸漬被覆、又は圧縮被覆）を用いて、被覆組成物を溶液／懸濁液／混合物として適用することによって行われてよい。被覆された積層の割合は必要な徐放性に依りて変えなければならない。

【0096】

50

造粒、又は被覆用の溶液若しくは分散液を形成するために使用される適切な溶媒は、水、エタノール、塩化メチレン、イソプロピルアルコール、アセトン、メタノール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

#### 【0097】

本発明の胃保持性の徐放性懸濁組成物は、適切な包装（例えば、ボトル）に包装してよい。懸濁液用の粉末は、適切な包装（例えば、ボトルまたは小袋）に包装してよい。更に、小袋は、単位用量又は複数回用量の小袋として充填され得る。本発明は、2つの成分を含む共包装又はキットをさらに含み、1つの包装又は1つの成分が懸濁液用の粉末を含み、別の包装又は別の成分が薬学的に許容される媒体を含む。

#### 【0098】

本発明を以下の実施例によって更に説明するが、これらは説明のみを目的としており、如何なる方法においても本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

#### 【実施例】

#### 【0099】

実施例 1

#### 【表 1】

| 成分                | 含量 (mg/mL)       |
|-------------------|------------------|
| <b>コア</b>         |                  |
| メトホルミン塩酸塩         | 80.00            |
| 結晶セルロース（粒）        | 56.00            |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 4.00             |
| 精製水               | 適量               |
| <b>徐放性被覆</b>      |                  |
| エチルセルロース          | 54.65～61.48      |
| セバシン酸ジブチル         | 1.35-1.52        |
| アセトン              | 適量               |
| 精製水               | 適量               |
| <b>徐放性ビーズの全重量</b> | <b>196.00 mg</b> |
| メトホルミン塩酸塩         | 20.00            |
| キシリトール            | 450.00           |
| アルギン酸ナトリウム        | 37.5             |
| アルファ化デンプン         | 24.00            |
| 重炭酸ナトリウム          | 20.00            |
| 炭酸カルシウム           | 12.00            |
| メチルパラベン           | 1.80             |
| プロピルパラベン          | 0.20             |
| ストロベリーフレーバー       | 2.000            |
| スクラロース            | 0.50             |
| コロイド状二酸化ケイ素       | 5.00             |
| <b>媒体</b>         |                  |
| 精製水               | 適量～1 ml          |

#### 【0100】

手順：

1. メトホルミン塩酸塩及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを精製水に溶解した。
2. 結晶セルロース（粒）を工程 1 の溶液で被覆した。

3. エチルセルロース及びセバシン酸ジブチルをアセトン及び精製水の混合物に分散させた。

4. 工程2のビーズを工程3の被覆分散液で被覆した。

5. メトホルミン塩酸塩、キシリトール、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、ストロベリーフレーバー、スクラロース、及びコロイド状二酸化ケイ素を混合した。

6. 工程4の被覆ビーズを工程5の混合物と混合して懸濁液用の粉末を得た。

7. 工程6の懸濁液用の粉末を、必要な時に、必要量の精製水で再構成して胃保持性の徐放性懸濁組成物を形成する。

#### 【0101】

インビトロの検討

実施例1によって調製した胃保持性の徐放性懸濁組成物を室温で30日間保管した。インビトロの溶解を、1000mLのリン酸緩衝液（pH6.8）中、37℃で、米国薬局方タイプII装置（100rpm）を使用して、0日及び30日に測定した。放出の検討の結果を第1表に示す。

#### 【0102】

【表2】

**第1表：米国薬局方タイプII装置（媒体：リン酸緩衝液、pH6.8、1000mL、及び100rpm）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（%）**

| 日数     | 0           | 30  |
|--------|-------------|-----|
| 期間（時間） | メトホルミン放出の割合 |     |
| 0.5    | 22          | 21  |
| 1      | 28          | 28  |
| 2      | 63          | 64  |
| 3      | 80          | 81  |
| 4      | 88          | 88  |
| 5      | 92          | 93  |
| 6      | 95          | 94  |
| 8      | 98          | 99  |
| 10     | 99          | 100 |
| 12     | 101         | 102 |

#### 【0103】

上記のインビトロの放出データから、実施例1に従って調製した胃保持性の徐放性懸濁組成物が、30日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである

#### 【0104】

実施例1によって調製した懸濁液用の粉末（工程6まで）を加速条件（即ち、40℃／75％R.H.）で1ヶ月間保管した。1ヶ月後、懸濁液用の粉末を必要量の精製水で再構成して、この胃保持性の徐放性懸濁組成物を30日間室温で保管した。インビトロの溶解を、1000mLのリン酸緩衝液（pH6.8）中、37℃で、米国薬局方タイプII装置（100rpm）を使用して、0日、30日に測定した。放出の検討結果を第2表に示す。

#### 【0105】

【表 3】

第2表：米国薬局方タイプⅠⅠ装置（媒体：リン酸緩衝液、pH6.8、1000mL、及び100rpm）におけるインビトロのメトホルミン放出の割合（%）

| 再構成後の日数 | 0           | 30  |
|---------|-------------|-----|
| 期間（時間）  | メトホルミン放出の割合 |     |
| 0.5     | 21          | 21  |
| 1       | 29          | 29  |
| 2       | 64          | 64  |
| 3       | 79          | 81  |
| 4       | 85          | 87  |
| 5       | 89          | 91  |
| 6       | 91          | 93  |
| 8       | 94          | 97  |
| 10      | 93          | 99  |
| 12      | 98          | 100 |

10

## 【0106】

上記のデータから、加速条件で1ヶ月間保管し、再構成して、室温で30日間保管した、実施例1に従って調製した徐放性粉末が、30日間、実質的に同様のインビトロのメトホルミン放出を提供することが明らかである。結果を図1に示す。

20

## 【0107】

胃保持性の徐放性懸濁液の浸透圧測定

実施例1に従って調製した懸濁液用の胃保持性の徐放性粉末を必要量の精製水で再構成した。この懸濁液を少なくとも20分間手動で振とうした。次いで、この懸濁液をろ過して、精製水で希釈して、オズモマット030-Dを使用して浸透圧を測定した。

## 【0108】

懸濁基剤の浸透圧が、0日で4.320osmol/kg（懸濁基剤）であることが分かった。

30

## 【0109】

懸濁基剤の浸透圧が、7日で4.476osmol/kg（懸濁基剤）であることが分かった。

## 【0110】

上記のデータから、胃保持性の徐放性懸濁組成物の懸濁基剤の浸透圧が7日間同等のままであることが明らかである。

## 【0111】

用量均一性のデータ

100mLに相当する胃保持性の徐放性懸濁液を実施例1に示された処方に従って調製した。この懸濁液を少なくとも20分間手動で振とうし、次いで、7.5mLの10個の試料を目盛り付の注射器で取り出した。各試料のメトホルミン含量をHPLC法で測定した（インターシルODSCラム（250×4.6mm、5μm）；移動相－緩衝液（pH3.5）：アセトニトリル（95：5v/v）；流速1.5mL/分；UV検出233nm）。結果を第3表に示す。

40

## 【0112】

【表 4】

第3表：各懸濁液（7.5 mL）のメトホルミン含量（％）

| 試料番号 | 各懸濁液(7.5mL)の<br>メトホルミン含量（％） |
|------|-----------------------------|
| 1    | 97.0                        |
| 2    | 96.4                        |
| 3    | 96.7                        |
| 4    | 96.5                        |
| 5    | 96.2                        |
| 6    | 97.4                        |
| 7    | 96.3                        |
| 8    | 95.8                        |
| 9    | 95.9                        |
| 10   | 95.5                        |
| 平均値  | 96.4                        |

10

20

【0113】

上記のデータから、実施例1に従って調製した胃保持性の徐放性懸濁組成物が均質であることが明らかである。

【0114】

分析データ

実施例1によって調製した胃保持性の徐放性懸濁組成物の分析試料を、0日及び室温で30日間保管後に測定した。実施例1によって調製した懸濁液用の粉末（工程6まで）を、加速条件（即ち、40℃／75％R.H.）で1ヶ月間保管した。1ヶ月後、懸濁液用の粉末を必要量の精製水で再構成し、次いで分析試料を0日及び室温で30日間保管後に測定した。メトホルミンの分析試料をHPLC法で測定した（インターシルODSカラム（250×4.6mm、5μm）；移動相－緩衝液（pH3.5）；アセトニトリル（95：5v／v）；流速1.5mL／分；UV検出233nm）。結果を第4表に示す。

30

【0115】

【表5】

第4表：メトホルミンの分析

| 条件              | メトホルミンの分析（％） |       |
|-----------------|--------------|-------|
|                 | 0日           | 30日   |
| 初期              | 101.0        | 101.4 |
| 1ヶ月（40℃/75%R.H） | 100.0        | 98.7  |

40

【0116】

上記のデータから、実施例1によって調製した胃保持性の徐放性懸濁組成物が安定であることが明らかである。

【0117】

外相の浸透圧測定

メトホルミン塩酸塩、キシリトール、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、ストロベリーフ

50

レーパー、スクラロース、及びコロイド状二酸化ケイ素を実施例 1 の工程 5 のように混合した。この粉末を必要量の精製水で再構成した。次いで、この懸濁液をろ過して、精製水で希釈して、オズモマット 030-D を使用して浸透圧を測定した。

【0118】

懸濁基剤の浸透圧が  $4.236 \text{ osmol/kg}$  (懸濁基剤) であることが分かった。

【0119】

内相の浸透圧測定

各種濃度のオスモгент (塩化ナトリウム) を有する各種の溶液を実施例 1A～1F に  
よって調製した。これらの溶液の浸透圧をオズモマット 030-D を使用して測定した。

【0120】

【表 6】

| 成分            | 実施例 1A | 実施例 1B | 実施例 1C | 実施例 1D   | 実施例 1E | 実施例 1F |
|---------------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|
| 塩化ナトリウム(mg)   | 30.00  | 60.00  | 120.00 | 180.00   | 240.00 | 300.00 |
| 精製水           | 適量～1ml | 適量～1ml | 適量～1ml | 適量～7.5ml | 適量～1ml | 適量～1ml |
| 浸透圧(osmol/kg) | 0.910  | 1.787  | 3.574* | 5.361*   | 7.148* | 8.935* |

\*希釈溶液の値を使用して推定

【0121】

工程 4 の被覆ビーズ (61.48 mg のエチルセルロース及び 1.52 mg のセバシン酸ジブチル) を実施例 1A～1F による異なる溶液に分散させた。これらの溶液を室温で 7 日間保管した。7 日後、各溶液を、メトホルミン含量について HPLC で分析した。結果を以下の第 5 表に示す。

【0122】

【表 7】

第 5 表：メトホルミン浸出に対する浸透圧の効果

| 実施例 | 溶液の浸透圧 (osmol/kg) | メトホルミン含量 (%) |
|-----|-------------------|--------------|
| 1A  | 0.910             | 67.3         |
| 1B  | 1.787             | 30.3         |
| 1C  | 3.574*            | 2.9          |
| 1D  | 5.361*            | 1.8          |
| 1E  | 7.148*            | 1.7          |
| 1F  | 8.935*            | 1.0          |

\*希釈溶液の値を使用して推定

【0123】

上記のデータから、被覆ビーズから溶液へのメトホルミンの浸出が、実施例 1A～1F から、溶液の浸透圧の上昇につれて減少したことが明らかである。浸出は実施例 1C 以降から著しく減少することがわかる。実施例 1C の浸透圧 (即ち、3.574) を内相の浸透圧としてみなす。

【0124】

浸透圧比 1.185。

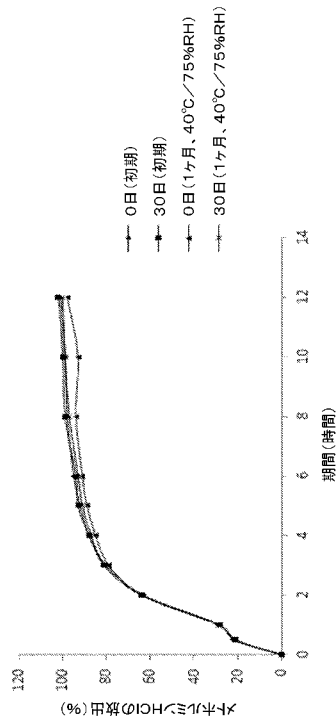
10

20

30

40

【図 1】



【手続補正書】

【提出日】平成27年12月18日 (2015.12.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

本明細書で使用される用語「著しい浸出」とは、有効成分の20%を超える量が被覆コアから溶液に浸出することを意味する。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB15/53208

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 9/08, 9/10, 9/50 (2015.01)

CPC - A61K 9/08, 9/10, 9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8): A61K 9/08, 9/10, 9/107, 9/14, 9/50, 9/51 (2015.01)

CPC: A61K 9/08, 9/10, 9/107, 9/14, 9/50, 9/51; USPC: 424/689

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSeer; Google; Google Scholar; IP.com; PubMed; EBSCO; Sun Pharmaceutical, Kumar, Shear, Jain, Singh, gastroretentive, extended release, liquid, composition, suspension, Metformin, core, sphere, particle, release controlling, polymer, suspension base, in-vitro, dissolution, profile, seven days, osmolality, ratio, osmogen, seed, microcrystalline cellulose, sphere, dibasic calcium phosphate, bead,

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No.                                 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| X         | US 2013/0237543 A1 (BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC.) 12 September 2013; figure 28; paragraphs [0015], [0074], [0083], [0099]-[0102], [0104], [0106], [0109], [0206], [0364], [0415]-[0416]                                                                                                                 | 1-2, 7, 17/1-2, 17/7, 21, 27                          |
| Y         | EP 1140 027 B1 (ALZA CORPORATION) 12 October 2005; paragraphs [0006], [0014], [0029], [0031], [0048], [0051], [0052], [0066], [0097], [0115], [0118], [0124], [0132], [0134], [0141], [0155], [0162]-[0163], [0170], [0177]-[0179], [0187], [0197], [0213], [0216], [0219], [0261]; claim 11; figure 14 | 1-3, 4-6, 8-16, 17/1-3, 17/4-6, 17/8-16, 18-23, 24-26 |
| Y         | WO 2005/084638 A2 (PULMATRIX, INC.) 15 September 2005; abstract; page 6, lines 15-20; claim 3                                                                                                                                                                                                           | 4, 17/4, 24                                           |
| Y         | US 2009/0325938 A1 (LICHTER, J et al) 31 December 2009; paragraphs [0008], [0014], [0212], [0247]                                                                                                                                                                                                       | 3, 17/3, 23                                           |
| A         | US 2009/0123538 A1 (ALANI, LL et al) 14 May 2009; entire publication                                                                                                                                                                                                                                    | 1-16, 17/1-16, 18-27                                  |
| A         | US 5,273,760 A (OSHLACK, B et al) 28 December 1993; entire publication                                                                                                                                                                                                                                  | 1-16, 17/1-16, 18-27                                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2015 (15.07.2015)

Date of mailing of the international search report

07 AUG 2015

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

## 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 9/14 (2006.01)   | A 6 1 K 9/14   |             |
| A 6 1 K 47/04 (2006.01)  | A 6 1 K 47/04  |             |
| A 6 1 K 47/12 (2006.01)  | A 6 1 K 47/12  |             |
| A 6 1 K 47/44 (2017.01)  | A 6 1 K 47/44  |             |
| A 6 1 K 47/36 (2006.01)  | A 6 1 K 47/36  |             |
| A 6 1 K 47/32 (2006.01)  | A 6 1 K 47/32  |             |
| A 6 1 K 47/34 (2017.01)  | A 6 1 K 47/34  |             |
| A 6 1 K 47/42 (2017.01)  | A 6 1 K 47/42  |             |
| A 6 1 K 47/14 (2006.01)  | A 6 1 K 47/14  |             |
| A 6 1 K 47/18 (2006.01)  | A 6 1 K 47/18  |             |
| A 6 1 K 47/20 (2006.01)  | A 6 1 K 47/20  |             |
| A 6 1 K 47/16 (2006.01)  | A 6 1 K 47/16  |             |
| A 6 1 K 47/10 (2006.01)  | A 6 1 K 47/10  |             |
| A 6 1 K 9/50 (2006.01)   | A 6 1 K 9/50   |             |
| A 6 1 K 31/155 (2006.01) | A 6 1 K 31/155 |             |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01)   | A 6 1 P 3/10   |             |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72)発明者 シン, ロミ バラット  
インド共和国 ウッタール・プラデーシュ州 2 2 1 0 0 2, ヴァーラーナシー, バディシャー バ  
ーグ, エー 1 4
- (72)発明者 クマール, アシシュ  
インド共和国 ハリヤーナー州 1 2 4 5 0 7, ジャッジャル, バハダーガー, ネルー パーク,  
ガリ No. 4, ハウス No. 7 9 / 1 1
- (72)発明者 ジャイン, パラス ピー.  
インド共和国 マハーラーシュトラ州 4 4 4 7 0 8, アムラーワティ, カンデシュワー, アット  
ポスト テーナンガオン, バドワラ スクエア
- (72)発明者 カウシク, スチトラ  
インド共和国 ウッタラーカンド州 2 4 9 4 0 3, ハリドワール, ラニプール, ビー. エイチ.  
イー. エル., シヴァリク ナガール, エイチ. No. エル 7 8
- (72)発明者 クマール, ヴィナイ  
インド共和国 ハリヤーナー州 1 2 5 0 5 3, ファターハバード, バトゥ マンディ, アナズ  
マンディ, ショップ No. 7 4, シュリ ハザリ ラル パワン クマール

F ターム (参考) 4C076 AA22 AA29 AA31 AA42 AA61 AA94 DD22 DD23 DD24 DD25  
DD26 DD27 DD38 DD40 DD41 DD42 DD43 DD45 DD46 DD47  
DD51 DD54 DD55 DD59 DD66 DD67 EE03 EE06 EE08 EE09  
EE11 EE16 EE23 EE30 EE31 EE32 EE33 EE36 EE37 EE38  
EE42 EE48 EE55 FF07 FF16 FF21 FF35 FF39 FF43 FF51  
FF52 FF54 FF57 FF61 FF70 GG16  
4C206 AA10 HA31 MA02 MA03 MA05 MA43 MA58 MA63 MA72 NA12

ZC35