

(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2015-134776

(P2015-134776A)

(43) 公開日 平成27年7月27日(2015.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/10	

審査請求 有 請求項の数 5 O L 外国語出願 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2015-21882 (P2015-21882)	(71) 出願人	509022185 タケダ ファーマシューティカルズ ユー . エス. エー. インコーポレイティド アメリカ合衆国、イリノイ・60015、 ダイアフィールド、ワン・タケダ・パー クウェイ
(22) 出願日	平成27年2月6日(2015.2.6)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(62) 分割の表示	特願2011-179648 (P2011-179648) の分割	(72) 発明者	ラジネーシュ・タネジヤ アメリカ合衆国、イリノイ・60048、 リバティビル、ペムブルック・ロード・8 21
原出願日	平成15年7月2日(2003.7.2)	Fターム(参考)	4C076 AA22 BB40 CC16 FF16 FF25 FF68
(31) 優先権主張番号	10/190,242		
(32) 優先日	平成14年7月3日(2002.7.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸不安定性薬物の液体剤形

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 嚥下不能な患者にとっても服用され得る、ランソプラゾールを含む液体医薬製剤の提供。

【解決手段】 腸溶性コーティングを被せたランソプラゾール(登録商標)を含む微粒子(500~900 $\mu$ m)及び5.0未満のpHに維持することのできる酸性賦形剤、及び液体ビヒクルを含み、経鼻胃管を介して投与可能であり、前記経鼻胃管のオリフィスは直径2mm未満である液体医薬製剤。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

( a ) 腸溶コーティングを被せた酸不安定性薬物を含む微粒子及び ( b ) 6 . 0 未満の pH を有する液体ビヒクルを含む医薬組成物。

**【請求項 2】**

微粒子が 1 0 0 ~ 9 0 0  $\mu$  m の大きさである請求の範囲第 1 項に記載の組成物。

**【請求項 3】**

酸不安定性薬物がプロトンポンプ阻害剤である請求の範囲第 1 項に記載の組成物。

**【請求項 4】**

プロトンポンプ阻害剤がランソプラゾール ( 登録商標 ) である請求の範囲第 3 項に記載の組成物。 10

**【請求項 5】**

液体が 5 0 m l 未満の容量を有する請求の範囲第 1 項に記載の組成物。

**【請求項 6】**

腸溶性プロトンポンプ阻害剤の微粒子及び 6 . 0 未満の pH を有する液体ビヒクルを含む組成物を胃腸疾患患者に投与することを含む胃腸疾患患者の治療方法。

**【請求項 7】**

a ) 腸溶コーティングを被せた酸不安定性薬物を含む微粒子を収容した第 1 容器及び b ) 液体ビヒクルを収容した第 2 容器からなり、前記した第 1 または第 2 容器は更に酸性賦形剤を含むキット。 20

**【請求項 8】**

酸不安定性薬物がプロトンポンプ阻害剤である請求の範囲第 7 項に記載のキット。

**【請求項 9】**

プロトンポンプ阻害剤がランソプラゾール ( 登録商標 ) である請求の範囲第 8 項に記載のキット。

**【請求項 1 0】**

微粒子が 1 0 0 ~ 9 0 0  $\mu$  m の大きさである請求の範囲第 7 項に記載のキット。

**【請求項 1 1】**

第 2 容器中に収容されている液体の容量が 5 0 m l 未満である請求の範囲第 7 項に記載のキット。 30

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は液体剤形に関し、特に酸不安定性薬物の液体剤形に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

多くの医薬化合物が酸性環境で分解を受けやすい。例えば、抗生物質 ( 例えば、エリスロマイシン )、プロトンポンプ阻害剤 ( P P I ) ( 例えば、ランソプラゾール ( 登録商標 ) またはオメプラゾール ( 登録商標 ) ) 及びペンクレアチンは酸性環境で分解し、よって “ 酸不安定性である ” と称されている化合物である。酸不安定性医薬化合物の経口デリバリーは、胃 pH が非常に酸性 ( 通常、pH 約 1 . 5 ~ 1 . 9 ) であるので難しい。そのような条件下では、酸不安定性薬物は通常保護されていないと分解し、摂取のためには容易に利用され得ない。 40

**【0 0 0 3】**

pH 感受性のために、酸不安定性薬物は通常該薬物を酸性の胃環境から保護する形態で投与されている。腸溶コーティングは、恐らく酸不安定性薬物を胃分解から保護するために最も広く使用されている方法である。腸溶コーティング法は、通常薬物粒子または酸不安定性薬物を含有する薬剤全体の周りに胃環境の低 pH に導入されたとき溶解しないコーティングを用いてバリアーを形成している。腸溶コーティングは上部小腸で見られるような 6 以上の pH では通常溶解する。この場合、酸不安定性薬物は十分に分解せず、吸収さ 50

れ得る環境に遊離される。残念ながら、腸溶性組成物は液体として処方することが難しく、よって小児患者、嚥下困難な患者、または危篤状態で栄養補給のために経鼻胃管または胃ろう管（“NG管”と総称する）を取り付けている患者のような嚥下不能な患者にとっては服用しがたい。

#### 【0004】

上記にもかかわらず、酸不安定性薬物の液体剤形を処方する試みがなされてきた。例えば、米国特許第5,840,737号明細書は、PPIの腸溶性ペレットを含有する市販カプセルの内容物を炭酸水素ナトリウム緩衝液の溶液中に溶解させることを推奨している。実際、この方法では医者がカプセルを開けて腸溶性PPIを緩衝液中に放出させなければならない。カプセルの内容物及び緩衝液を混合したら、pHが比較的の高い緩衝液中で腸溶コーティングが溶解するようにその混合物を約20～30分間攪拌または混合する。腸溶コーティングが溶解したならば、PPIは緩衝液中でかなり安定であり、患者に投与することができる。しかしながら、このとき実際に使用する緩衝液の容量がかなり多量で、胃にガスが発生し、よっておくびが生ずる恐れがある。おくびは、緩解のためにPPIが意図される疾患の1つである胃食道逆流症（GERD）を患っている患者にとって好ましくない。また、使用される緩衝液は通常組成物の製造コストを増加させる別の成分である。更に、経口で投与する場合上記溶液の味は不快である。腸溶コーティング層の非溶解成分が例えば相互に付着したりNG管の壁に付着する恐れがある粘着性小球体を形成する傾向があるので、腸溶性PPIから腸溶コーティング層を完全に溶解するために十分な注意を払わなければならない。

10

20

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0005】

【特許文献1】米国特許第5,840,737号明細書

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

従って、活性成分の効果を維持し、低容量の液体で患者に容易に投与され且つ味のよい酸不安定性薬物の液体剤形が要望されている。

#### 【課題を解決するための手段】

30

#### 【0007】

本発明によれば、酸不安定性薬物の効果を維持し、簡単に使用され、比較的小容量で投与され得る酸不安定性薬物の液体組成物が提供される。前記組成物は一般的には、腸溶コーティングを被せた酸不安定性薬物を含む微粒子及び6.0未満のpHを有する液体ビヒクルを含む。前記組成物の成分はキットの形態で別々に提供され得る。前記した組成物及びキットは酸不安定性薬物が適用される疾患を患っている患者を治療するために使用され得る。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0008】

本発明は、一般的に処方しやすく、コスト効率的な酸不安定性薬物の液体組成物を提供する。前記組成物は、簡単に嚥下したりNG管を介して投与される比較的少量で提供され得、酸不安定性薬物の完全用量を患者に与えるために濯いだり洗い流したりする必要はあったとしても殆どない。その結果、患者に対して上記したように患者によっては禁忌であり得る不必要な液体を与えない。加えて、本明細書に記載の組成物は比較的簡単に調製され得る。

40

#### 【0009】

一般的に、本発明の組成物は、腸溶性酸不安定性薬物の微粒子及び腸溶コーティングを溶解しないpH、通常6.0未満のpHを有する液体ビヒクルを含む。前記微粒子は通常腸溶コーティングにより保護した酸不安定性薬物を含む。本発明の使用では任意の酸不安定性薬物が適当であり、その中には特定の抗生物質（例えば、エリスロマイシン）、プロ

50

トンポンブ阻害剤（PPI）（例えば、ランソプラゾール（登録商標）、オメプラゾール（登録商標）またはパントプラゾール）及びペククレアチンが含まれるが、これらに限定されない。前記薬物は、腸溶コーティングを被せる前に他の活性乃至不活性成分と一緒に処方してもよい。例えば、前記組成物中に活性薬物の完全性を維持するためにI族金属またはII族金属の塩（例えば、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸カルシウムまたは炭酸水素ナトリウム）のような安定剤を使用してもよい。タルクのような充填剤、スクロース、マンニトール及び微晶質セルロースのような糖や他の賦形剤も前記組成物の一部であり得る。

#### 【0010】

微粒子は、治療有効量の酸不安定性薬物をも含む。本明細書中、「治療有効量」は、医学的処置に適用される妥当な損益比で所望疾患を治療するのに必要な例えば組成物、化合物または処方物の十分量を意味する。他の医薬品のように、本発明の医薬組成物の総1日用量は健全な医学的判断の範囲で患者の担当医により決定されると理解されたい。特定患者に対する特定の治療有効量レベルは、治療対象の疾患及びその疾患の重篤度；使用する特定化合物の活性；使用する特定組成物；患者の年齢、体重、全身健康状態、性別及び食事；投与時間、投与ルート及び使用する特定化合物の排泄率；治療期間；使用する特定化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物；及び医学界の当業者に公知の他の要因を含めた各種要因に依存する。例えば、化合物を所望治療効果を達成するのに必要な量よりも少ない用量投与することから始めて所望効果が得られるまで用量を漸増させることは当業者の技量の範囲内である。

10

20

#### 【0011】

本発明の組成物は、各患者の臨床状態、投与の部位及び方法、投与スケジュール及び医学家に公知の他の要因を考慮して健全な医学的実地に従って投与、服用される。

#### 【0012】

本発明の目的のための治療有効量は、当業界で公知の要件により容易に決定され得る。その量は改善を達成するために有効でなければならない。前記改善には、胃pHの上昇、胃腸出血の減少、輸血の必要の低下、生存率の向上、より迅速な快復及び/または症状の改善/消失、並びに当業者が適当な尺度として選択するような他の指標が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0013】

当業者は認識しているように、微粒子は複数のコーティングを含み得る。腸溶コーティングに加えて追加コーティングは腸溶コーティング層を施す前のコア処方物に対して適用され得る。追加コーティングは一般的には腸溶コーティング材料と反応する恐れがある場合に酸不安定性薬物を保護するために使用される。この場合、追加コーティングは酸不安定性薬物コアと腸溶コーティングの間に存在させ得る。この目的で一般的に使用される材料には、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）が含まれるが、これらに限定されない。微粒子に追加コーティング層を使用することは主として酸不安定性薬物の組成及び使用する腸溶コーティング材料に基づいた当業者の選択事項である。追加コーティングの使用は、サブコーティングを有する腸溶性微粒子とサブコーティングを持たない類似の組成の微粒子の両方について安定性を調べることに

30

40

#### 【0014】

腸溶コーティング及び腸溶コーティングを施す方法は当業界で公知である。腸溶コーティングは一般的には6.0未満のpHを有する環境において溶解しない成分からなる。通常、本発明の腸溶コーティングは液体組成物及び胃環境のpHで酸不安定性薬物を保護する。公知の腸溶コーティング材料が本発明で使用するのに適しており、その中にはステアリン酸、パルミチン酸及びベヘン酸のような化合物のポリマー；及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマーやセルロースアセテートトリメリートのようなポリマーが含まれ得る。

50

## 【0015】

微粒子は、使用する顆粒化及び篩分け方法に基づいて多種多様な形態をとり得るが、通常大半は球形であり、100～900 $\mu$ m、より好ましくは100～700 $\mu$ m、最も好ましくは200～500 $\mu$ mの大きさを有する。

## 【0016】

本発明に従って使用され得る液体ビヒクルは本質的に6.0未満のpHを有していてもよく、6.0未満のpHとすべく液体ビヒクルに酸性賦形剤のような追加成分を添加してもよい。液体のpHを6.0以下に維持するためにクエン酸やアスコルビン酸が適している。通常、液体ビヒクルのpHは6.0未満、好ましくは5.5未満、より好ましくは5.5未満、最も好ましくは5.0未満である。

10

## 【0017】

本発明の組成物の性質の故に、液体ビヒクルの使用容量は大きく変更可能である。液体ビヒクルの使用容量に上限はないが、上記した実際的な要件から組成物の容量は低くしなければならない。有利には、本発明の組成物は比較的低容量で投与され得る。通常、液体ビヒクルの使用容量は50ml未満、好ましくは25ml未満、最も好ましくは10ml未満である。多くの場合、液体ビヒクルの容量は少なくとも0.5ml、より好ましくは少なくとも2.0ml、最も好ましくは少なくとも5.0mlである。

## 【0018】

組成物はいろいろの構成をとり得る。例えば、微粒子は、参照により本明細書に含まれるとする米国特許第5,464,632号明細書及び同第6,299,904号明細書に記載されているような速溶解性錠剤に処方され得る。前記錠剤は、該錠剤を水に入れたときに微粒子及び酸性賦形剤が遊離するように酸性賦形剤をも含み得る。その結果、酸性賦形剤により微粒子をも含有する6.0未満のpHを有する液体が生ずる。或いは、微粒子及び6.0未満のpHを有する液体ビヒクルを含む組成物を製造するためにはサッシェ処方物も適当である。サッシェでは通常、本発明の目的のために酸不安定性薬物の腸溶性微粒子及び酸性賦形剤増粘剤を含む乾燥成分が包装されている。速溶解性錠剤と同様に、サッシェ処方物は少量の水に入れるだけで微粒子及び6.0未満のpHを有する液体ビヒクルを含む組成物を形成し得る。勿論、矯臭剤、界面活性剤、甘味剤及び他の公知の賦形剤のような他の成分も組成物に添加してもよい。

20

## 【0019】

本発明の組成物は組成物の成分を別々に包装した容器を含むキットとして提供され得る。例えば、キットは水のバイアルと腸溶性微粒子及び酸性賦形剤のような組成物の乾燥成分を含有する錠剤とを含み得る。錠剤を用意されている水中に移すと液体組成物が形成される。勿論、組成物は別々の成分として存在させ得るが、これらの別々の成分は投与前に上記したようなpHを有する液体ビヒクル中に微粒子を含む液体組成物を形成するように混合されなければならない。キットの場合、このキットは乾燥成分及び液体成分を適切に混合するための使用説明書を添付し得る。また、10分未満、好ましくは5分未満、最も好ましくは2分未満に乾燥成分が液体成分中に完全に分散することが好ましい。

30

## 【0020】

好ましくは、本発明のPPIを含む組成物は、胃酸逆流症、胃食道逆流症、胃潰瘍や十二指腸潰瘍のような酸関連胃腸疾患、ゾリンジャー-エリソン症候群、または胃腸疾患を緩解するためにPPIが適用される他の胃腸疾患を患っている患者に対して投与される。本発明の組成物はNG管を付けた患者に対して特に適している。微粒子は、患者が確実に処方医薬品の完全用量を服用する目的で濯がなくても患者のNG管を介して自由に且つ比較的完全に流れることが知見された。よって、胃腸疾患の治療方法はPPIを含む本発明の組成物を胃腸疾患を患っているような治療を要する患者に対して投与することを含む。

40

## 【0021】

本発明を更に説明するために下記実施例を提示する。これらの実施例は本発明を限定するものではない。

## 【実施例1】

50

## 【0022】

小オリフィスを介する微粒子の通過

本実験では、Lansoprazole（登録商標）速溶解性錠（“LFD T”；イリノイ州レークフォレストに所在のTAP Pharmaceutical Products Inc.）からのランソプラゾール（登録商標）微粒子が直径2mm未満のオリフィスを通過し得ることを立証する。LFD T錠は、ランソプラゾール（登録商標）の腸溶性微粒子（直径約350 $\mu$ m）を含む。前記錠剤は酸性賦形剤として水30mlのpHを5.0未満に下げのに十分なクエン酸をも含む。

## 【0023】

LFD T（30mg）をプランジャーを外した20cc注射器中に入れた。プランジャーを元に戻し、針を取った。注射用滅菌水（SWFI）（約5cc）を注射器に入れた。確実にLFD Tが溶解し、懸濁液が形成されるように注射器を約45秒間やさしく振とうした。注射器の内容物を空のフラスコに注入した。残留内容物について注射器を調べた。フラスコの内容物をHPLCにより分析した。HPLC分析によれば、薬物の95%以上がフラスコ中に回収されていた。このことは、LFD Tからの微粒子が注射器のオリフィスを自由に通過したことを示している。

10

## 【実施例2】

## 【0024】

微粒子組成物の各種酸性液体ビヒクル中での安定性

本実施例では、腸溶性微粒子の各種液体ビヒクル中での安定性を立証する。本実験で用いた液体ビヒクルはSWFI及びリンゴジュースであった。LFD T錠を各液体ビヒクル中に溶解したら、懸濁液をNaCl（2.0g）及びHCl（7ml）/水（1000ml）を含有する擬似胃液（SGF）に添加した。微粒子の活性成分ランソプラゾール（登録商標）を保護する能力を経時的に調べた。

20

## 【0025】

SWFI（5.0ml）をLFD T錠を収容している10ml注射器に引き入れた。注射器を軽くたたき、約45秒間やさしく撹拌した。次いで、注射器の内容物をSGF（50.0ml）を収容したフラスコに移した。追加のSWFI（5.0ml）を注射器に入れ、簡単に撹拌した後、内容物をSGFを収容したフラスコに入れた。次いで、フラスコを5分間間隔でやさしく撹拌しながら30分間静置した。30分後、2N NaOH（5.0ml）を添加し、フラスコの内容物をpH10緩衝液（H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>でpH調節した、60：40：1 水：アセトニトリル（ACN）：トリエチルアミン（TEA））で100mlに希釈した。高pH緩衝液及びNaOHを添加したらpHが上昇して、ランソプラゾール（登録商標）微粒子の腸溶コーティングが溶解し、ランソプラゾール（登録商標）が安定な高pH緩衝液中にランソプラゾール（登録商標）が遊離した。フラスコからの溶液（5.0ml）を更にpH10希釈剤（25.0ml）で希釈した。次いで、希釈したサンプルを0.45 $\mu$ mフィルターを介して濾過した。最初の濾液2.0mlは捨て、残りの濾液1.5mlサンプルをランソプラゾール（登録商標）の存在についてHPLCにより試験した。

30

## 【0026】

SWFIをpH3.9のリンゴジュースに変えた以外は上記手順を繰り返した。

40

## 【0027】

上記サンプルのHPLC分析により、SWFIまたはリンゴジュース中の懸濁液の30分後それぞれ微粒子中のランソプラゾールの96.6%及び96.3%が回収されたことが判明した。よって、微粒子の腸溶コーティングは酸性環境中で安定であった。

## 【実施例3】

## 【0028】

微粒子の酸性液体ビヒクル中での安定性

本実施例では、LFD Tを水に溶解し、20、30及び60分間維持したときに（LFD T中に存在する）ランソプラゾール（登録商標）の微粒子が安定であることを立証する

50

。

## 【0029】

SWFI (10.0 ml) を3個の30 ml 容量のビーカーの各々に入れた。LFDT をSWFI を収容した各ビーカーに入れた。20分後、SWFI 中のLFDT を収容した1個のビーカーを37 に加温した0.1 N HCl (490 ml) を収容したフラスコに注いだ。ビーカー及びフラスコの内容物を混合する前に、0.1 N HCl (10 ml) をフラスコから取りだし、LFDT を収容したビーカーを濯ぐために使用した。この手順を40分及び60分後に他のフラスコに対して繰り返した。

## 【0030】

ビーカーの内容物を加温した0.1 N HCl を収容したフラスコに添加した後、サンプルを75 rpmで回転するように設定したモーター上の櫛を用いて常に攪拌しながら37 で60分間インキュベートした。インキュベート後、フラスコの内容物(25 ml) を取り出し、次いで2 N NaOH (25 ml) をフラスコに添加した。これにより、フラスコのpHはpH 0 - 1.4 pH ing 紙で測定して11 ~ 12に上昇していた。2 N NaOH を添加したら、櫛の回転数を200 rpmに上げ、更に60分間サンプルを混合した。2 N NaOH の添加により腸溶コーティングは溶解し、ランソプラゾール(登録商標)が安定な環境が生じた。次いで、フラスコの10 ml アリコートを取り出し、45 µm フィルターを介して濾過した。最初の濾液2 ~ 3 ml は捨て、残りの濾液をHPLC 分析のために使用した。HPLC を用いて、最終フラスコから回収されたランソプラゾール(登録商標)の量を測定した。回収されたランソプラゾール(登録商標)の%を試験期間にわたり下表1に示す。

## 【0031】

## 【表1】

表1

0.1N HCl中1時間前のSWFI中での時間 (分)	残存する ランソプラゾール <sup>(R)</sup> の%  LFDT
20	92
40	90
60	88

## 【0032】

表1に示すように、LFDT 組成物は酸と接触させる前に水に曝されている長い時間ランソプラゾール(登録商標)を保護した。

## 【実施例4】

## 【0033】

## LFDTの酸緩衝能

本実施例は、水及びLFDT を含有する溶液のpH に対する水容量の影響を調べるために設計した。

## 【0034】

LFDT 錠(1錠) をSWFI (1、2、3、4、5、10、20及び30 ml) を収容したバイアルに分配した。LFDT が完全に崩壊するまでバイアルをやさしく攪拌した。次いで、LFDT が完全に崩壊してから2 ~ 3分後にバイアルのpH をペンシルエポキシ電極を備えたAccumet Model 915 pHメーターを用いて測定した。各種懸濁液の崩壊時間及びpH を下表2に示す。

## 【0035】

【表 2】

表2

SWFIの容量 (ml)	崩壊までの時間(秒)	pH
1	60	3.77
2	45	3.84
3	45	3.95
4	35	3.99
5	40	4.01
10	45	4.06
20	40	4.13
30	35	4.18

10

20

【0036】

LFD T錠は、生じた懸濁液のpHを4.5以下に維持しながら各種容量のSWFI中に溶解し得る。

【実施例5】

【0037】

液体剤形のNG管投与

本実験では、NG管を介してLFD Tからの微粒子を通過するために使用される液体の容量を分析した。

【0038】

LFD T錠を2つのそれぞれ35ml容量の先端にカテーテルを取り付けた注射器に分配した。1つの注射器にはリンゴジュース(10ml)、別の注射器には蒸留水(10ml)を添加し、両方の注射器を振とうした。次いで、注射器の内容物を、実際の患者におけるNG管の曲度及び長さを真似るように構成した別々のNG管に移した。NG管を流れる液体の内容物をNG管の対向端部に取り付けたフラスコ中に集めた。次いで、注射器を懸濁液(すなわち、リンゴジュースまたは蒸留水)(10ml)で1回濯いだ。濯いだ液も上記したようにNG管に移し、フラスコに集めた。従って、全部で20mlの液体をNG管を介して移した。

30

【0039】

NG管から集めた20mlサンプルを2N NaOH(1.0ml)と合わせ、十分に混合した後更に0.1N NaOH(30ml)をサンプルに添加した。次いで、フラスコの内容物をACNで100mlに希釈し、十分混合した。次いで、この溶液(10.0ml)をpH10希釈剤( $H_3PO_4$ でpH10.0に調節した、HPLC級水2400ml, HPLC級ACN1600ml, HPLC級TEA40ml)で50.0mlに希釈した。次いで、この溶液の一部を0.45 $\mu$ mフィルターを介して濾過した。最初の濾液2mlは捨て、次の濾液1.5mlをHPLCのために集めてNG管の端部で回収したランソプラゾール(登録商標)の量を調べた。HPLC分析の結果を下表3に示す。

40

【0040】

50

【表 3】

表3

試験サンプル	胃ろう管サイズ	懸濁ビヒクルの 総容量	蒸留水を用いて管を 介して回収された ランソプラゾール <sup>(R)</sup> の%	リンゴジュースを用いて 管を介して回収された ランソプラゾール <sup>(R)</sup> の%
LFDT錠	12 F	20 mL	100.1	97.9

10

## 【0041】

表3に示すように、LFDT微粒子をそれぞれ水及びリンゴジュースを用いて12F NG管を介して投与したときにランソプラゾール（登録商標）の100.1%及び97.9%が回収された。これらの結果から、胃ろう管を介して微粒子を投与する効果が立証される。

## 【0042】

本発明を特定の実施態様を参照して詳細に説明してきたが、本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく前記実施態様に各種の変化や修飾を加えることができることは当業者に自明である。

20

## 【手続補正書】

【提出日】平成27年3月6日(2015.3.6)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 腸溶コーティングを被せたランソプラゾール（登録商標）を含む微粒子（ここで前記微粒子は500～900μmの大きさである）；

(b) 液体ビヒクル；および

(c) 医薬製剤のpHを5.0未満に維持することができる酸性賦形剤

を含む液体医薬製剤であって、

経鼻胃管を介して投与可能であり、前記経鼻胃管のオリフィスは直径2mm未満である

、  
前記液体医薬製剤。

【請求項2】

液体が少なくとも0.5mlから50ml未満の容量を有する、請求項1に記載の製剤

。  
【請求項3】

腸溶コーティングを被せたランソプラゾール（登録商標）の微粒子（ここで前記微粒子は500～900μmの大きさである）、5.0未満のpHを有する液体ビヒクルおよび医薬組成物のpHを5.0未満に維持することができる酸性賦形剤を含む液体医薬組成物であって、

直径2mm未満のオリフィスを通り得る可なり、胃腸疾患を患っている患者を治療する医薬を製造するための、前記液体医薬組成物。

## 【請求項 4】

a) 腸溶コーティングを被せたランソプラゾール(登録商標)を含む微粒子を収容した第1容器(ここで前記微粒子は500~900 $\mu$ mの大きさである); および

b) 液体ビヒクルを収容した第2容器、  
を含む液体製剤用の医薬キットであって、

前記した第1または第2容器は更に酸性賦形剤を含み、前記産生賦形剤は製剤のpHを5.0未満に維持することができ、前記製剤は経鼻胃管を介して投与可能であり、前記経鼻胃管のオリフィスは直径2mm未満である、

前記医薬キット。

## 【請求項 5】

第2容器中に収容されている液体ビヒクルの容量が少なくとも0.5mlから50ml未満である、請求項4に記載のキット。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08 MA02 MA05 MA16 MA55 NA10  
ZA66 ZA68

【外国語明細書】

2015134776000001.pdf