

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5845172号  
(P5845172)

(45) 発行日 平成28年1月20日(2016.1.20)

(24) 登録日 平成27年11月27日(2015.11.27)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 9/50	(2006.01)
A 61 K 9/30	(2006.01)
A 61 K 47/38	(2006.01)
A 61 K 47/32	(2006.01)
A 61 K 47/34	(2006.01)
	A 61 K 9/50
	A 61 K 9/30
	A 61 K 47/38
	A 61 K 47/32
	A 61 K 47/34

請求項の数 68 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-508818 (P2012-508818)
(86) (22) 出願日	平成22年5月3日(2010.5.3)
(65) 公表番号	特表2012-525444 (P2012-525444A)
(43) 公表日	平成24年10月22日(2012.10.22)
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/033389
(87) 国際公開番号	W02010/127345
(87) 国際公開日	平成22年11月4日(2010.11.4)
審査請求日	平成25年5月2日(2013.5.2)
(31) 優先権主張番号	61/174,780
(32) 優先日	平成21年5月1日(2009.5.1)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/174,788
(32) 優先日	平成21年5月1日(2009.5.1)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	512000167 アデア ファーマスティカルズ, インコ ーポレイテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8648, ローレンスヴィル, レノックス ドライブ 1200
(74) 代理人	110001302 特許業務法人北青山インターナショナル
(72) 発明者	ヴェンカテッシュ, ゴーピ, エム. アメリカ合衆国 オハイオ州 45377 , ヴァンダリア, ウォールドスマスウェイ 780

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高および低用量薬物の組み合わせを含む口腔内崩壊錠組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

第一の群である高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子および第二の群である高用量薬物含有粒子を含む医薬組成物において、前記第一の群である高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子は：

- (a) 高用量薬物を含むコア；
- (b) 前記コア上に配置され、低用量薬物を含む第一のコーティング；および、
- (c) 前記コア上に配置され、水不溶性ポリマーを含む第二のコーティング；

を含み、

前記第二の群である高用量薬物含有粒子は：

- (i) 前記高用量薬物を含む第二のコア；および
- (ii) 前記第二のコア上に配置された水不溶性ポリマーを含む第四のコーティングであって、前記第四のコーティングの前記水不溶性ポリマーは前記第二のコーティングの前記水不溶性ポリマーと同一か異なる第四のコーティング；

を含む医薬組成物。

## 【請求項 2】

前記医薬組成物中における高用量薬物の低用量薬物に対する重量比が、少なくとも 20 : 1 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

前記高用量薬物含有コアが、高用量薬物の粒子を含み、前記第二のコーティングが、水

10

20

不溶性ポリマーを含む放出調節コーティングである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記低用量薬物コーティングが、さらにバインダーを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記バインダーが、薬理学的に許容される水溶性ポリマーである、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記バインダーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、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、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポリサッカリド、およびこれらの混合物から成る群より選択される薬理学的に許容される水溶性ポリマーである、請求項 4 に記載の医薬組成物。10

【請求項 7】

前記第二のコーティングが、さらに可塑剤を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記可塑剤が、フタレートを含まないものである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記可塑剤が、グリセロール、グリセロールエステル、アセチル化モノ - またはジグリセリド、グリセリルモノステアレート、グリセリルトリアセテート、グリセリルトリブチレート、フタレート、ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、ジメチルフタレート、ジオクチルフタレート、シトレーント、アセチルクエン酸トリブチルエステル、アセチルクエン酸トリエチルエステル、トリブチルシトレーント、アセチルトリブチルシトレーント、トリエチルシトレーント、グリセロールトリブチレート、セバケート、ジエチルセバケート、ジブチルセバケート、アジペート、アゼレート、ベンゾエート、クロロブタノール、ポリエチレングリコール、植物油、フマレート、ジエチルフマレート、マレート、ジエチルマレート、オキサレート、ジエチルオキサレート、スクシネート、ジブチルスクシネート、ブチレート、セチルアルコールエステル、マロネート、ジエチルマロネート、ヒマシ油、およびこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。20

【請求項 10】

前記第二のコーティングが、前記高用量薬物および / または前記低用量薬物の味を実質的にマスキングする、請求項 1 に記載の医薬組成物。30

【請求項 11】

前記第二のコーティングが、胃溶性ポリマーまたは胃溶性細孔形成剤をさらに含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記水不溶性ポリマーが、水不溶性セルロースエーテル、エチルセルロース、水不溶性セルロースエステル、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸 - メタクリル酸メチルコポリマー、およびこれらの混合物から成る群より選択され ; ならびに、前記胃溶性細孔形成剤が、マルトリン (maltrin) 、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、Eudragit (登録商標) E 100 、Eudragit (登録商標) EPO 、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、AEA (登録商標) 、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル、およびメタクリル酸メチルを主体とするターポリマー、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カルシウムサッカリド (calcium saccharide) 、コハク酸カルシウム、酒石酸カルシウム、酢酸第二鉄、水酸化第二鉄、リン酸第二鉄、炭酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、およびこれらの混合物から成る群より選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。40

【請求項 13】

前記第二のコーティングが、前記高用量薬物の放出を実質的に調節する、請求項 1 に記載の医薬組成物。50

**【請求項 14】**

前記第二のコーティングが、水溶性ポリマーまたは腸溶性ポリマーをさらに含む、請求項13に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

前記水不溶性ポリマーが、水不溶性セルロースエーテル、エチルセルロース、水不溶性セルロースエステル、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、およびこれらの混合物から成る群より選択され；前記水溶性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースから成る群より選択され；ならびに、前記腸溶性ポリマーが、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリ酢酸ビニルフタレート、pH-応答性メタクリル酸/メタクリル酸メチルコポリマー、シェラック、およびこれらの混合物から成る群より選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

前記第二のコーティングが、前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置される、請求項13に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

前記第一のコーティング上に配置される第三のコーティングをさらに含み、ここで、前記第三のコーティングは、前記第二のコーティングの水不溶性ポリマーと同一または異なるものである水不溶性ポリマーを含む、請求項16に記載の医薬組成物。

**【請求項 18】**

前記第三のコーティングが、前記低用量薬物の味を実質的にマスキングする、請求項17に記載の医薬組成物。

**【請求項 19】**

前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置される第三のコーティングをさらに含み、ここで、前記第三のコーティングは、前記水不溶性ポリマーと同一または異なるものである水不溶性ポリマー、および第二のコーティングを含む、請求項10に記載の医薬組成物。

**【請求項 20】**

前記第三のコーティングが、前記高用量薬物の味を実質的にマスキングする、請求項19に記載の医薬組成物。

**【請求項 21】**

前記第三のコーティングが、胃溶性ポリマーまたは胃溶性細孔形成剤をさらに含む、請求項20に記載の医薬組成物。

**【請求項 22】**

前記第一のコーティング上に配置される香味コーティングをさらに含み、ここで、前記香味コーティングは、甘味剤を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項 23】**

前記甘味剤が、スクラロース、ラクチトール、マルチトール、ソルビトール、およびこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項22に記載の医薬組成物。

**【請求項 24】**

前記第二のコーティングが、前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置される、請求項22に記載の医薬組成物。

**【請求項 25】**

前記第二のコーティングが、前記高用量薬物の放出を実質的に調節し、ならびにベヘン酸グリセリル、ステアリン酸、および硬化ヒマシ油から成る群より選択される水不溶性または疎水性ワックスを含む、請求項24に記載の医薬組成物。

**【請求項 26】**

前記高用量薬物が、非オピオイド鎮痛薬を含み、前記低用量薬物が、オピオイド鎮痛薬

10

20

30

40

50

を含み；または、前記高用量薬物が、ビグアニジンを含み、前記低用量薬物が、スルホニルウレアを含み；または、前記高用量薬物が、ニコチン酸を含み、前記低用量薬物が、スタチンを含み；または、前記高用量薬物が、うっ血除去薬もしくはヒスタミンアンタゴニストを含み、前記低用量薬物が、ヒスタミンアンタゴニストもしくはうっ血除去薬を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記第二のコーティングが、前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置され、前記第二のコーティングが、前記高用量薬物の放出を実質的に調節する、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記第一のコーティング上に配置される第三のコーティングをさらに含み、ここで、前記第三のコーティングは、前記第二のコーティングの水不溶性ポリマーと同一もしくは異なるものである水不溶性ポリマーを含むか、または前記第三のコーティングは、香味コーティングを含み；および、前記第三のコーティングは、前記低用量薬物の味を実質的にマスキングする、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記高用量薬物が、非ステロイド系抗炎症薬であり、前記低用量薬物が、オピオイド鎮痛薬である、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記高用量薬物が、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、メロキシカム、ジクロフェナクカリウム、エトドラク、スリンダク、インドメタシン、およびセレコキシブから成る群より選択され：ならびに、前記低用量薬物が、ヒドロコドン、オキシモルフォン、ブブレノルフィン、フェンタニル、およびヒドロモルホンから成る群より選択される、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記高用量薬物が、アセトアミノフェンを含み、前記低用量薬物が、ヒドロコドンを含む、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記第一のコーティング上に配置され、甘味剤を含む香味コーティングをさらに含み、ここで、前記第二のコーティングは、前記コアと前記第一のコーティングとの間に配置される、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記第二のコーティングが、エチルセルロースを含み、ならびに前記第三のコーティングが、スクロース、および所望される場合はバインダーを含む、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記高用量薬物が、メトホルミンであり、前記低用量薬物が、グリビジド、グリブリド、グリメピリド、レパグリニド、ナテグリニド、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、およびトログリタゾンから成る群より選択される、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項35】

前記高用量薬物が、ニコチン酸であり、前記低用量薬物が、ロバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、シンバスタチン、メバスタチン、ロスバスタチン、およびプラバスタチンから成る群より選択される、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項36】

前記高用量薬物が、プソイドエフェドリン塩酸塩もしくは硫酸塩、フェキソフェナジンから成る群より選択され、前記低用量薬物が、セチリジン、ロラチジン(loratadine)、およびフェニレフリンから成る群より選択される、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記第四のコーティングが、水溶性ポリマーまたは腸溶性ポリマーをさらに含む、請求

10

20

30

40

50

項1に記載の医薬組成物。

【請求項38】

前記第四のコーティングの前記水不溶性ポリマーが、水不溶性セルロースエーテル、エチルセルロース、水不溶性セルロースエステル、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、およびこれらの混合物から成る群より選択され；前記水溶性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、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、およびヒドロキシプロピルセルロースから成る群より選択され；ならびに、前記腸溶性ポリマーが、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ポリ酢酸ビニルフタレート、pH-応答性メタクリル酸/メタクリル酸メチルコポリマー、シェラック、およびこれらの混合物から成る群より選択される、請求項37に記載の医薬組成物。

10

【請求項39】

前記第四のコーティングが、胃溶性細孔形成剤をさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項40】

前記水不溶性ポリマーが、水不溶性セルロースエーテル、エチルセルロース、水不溶性セルロースエステル、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、およびこれらの混合物から成る群より選択され；ならびに、前記胃溶性細孔形成剤が、マルトリン、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、Eudragit (登録商標) E100、Eudragit (登録商標) EPO、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、AEA (登録商標)、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル、およびメタクリル酸メチルを主体とするターポリマー、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カルシウムサッカリド、コハク酸カルシウム、酒石酸カルシウム、酢酸第二鉄、水酸化第二鉄、リン酸第二鉄、炭酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、およびこれらの混合物から成る群より選択される、請求項39に記載の医薬組成物。

20

【請求項41】

請求項1に記載の組成物、および1もしくは2つ以上の薬理学的に許容される賦形剤を含む、剤形。

30

【請求項42】

請求項29に記載の組成物、および1もしくは2つ以上の薬理学的に許容される賦形剤を含む、剤形。

【請求項43】

前記剤形が、崩壊剤、ならびに糖アルコールおよび/またはサッカリドを含む速分散性顆粒剤をさらに含むことで口腔内崩壊剤(ODT)を形成する、請求項41, 42のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項44】

速分散性顆粒剤の薬物含有マイクロ粒子に対する重量比が、5/1から1/1の範囲である、請求項43に記載の剤形。

40

【請求項45】

前記ODTが、USP<701>崩壊試験、に従って試験した場合に、30秒以内で実質的に崩壊する、請求項43に記載の剤形。

【請求項46】

前記ODTが、USP装置1(バスケット@、100rpm)または装置2(パドル@、50rpm)を用いて、pH1.2のバッファー900mL中で溶解性試験を行った場合に、前記高用量薬物の総量の少なくとも75%、および前記低用量薬物の少なくとも75%を30分以内に放出する、請求項43に記載の剤形。

【請求項47】

ODTの形態であり、500mgのアセトアミノフェンおよび5mgの酒石酸水素ヒド

50

口コドンを含み、ここで、前記ODTは、アセトアミノフェンのCmaxが80～125%である6115ng/mL、酒石酸水素ヒドロコドンのCmaxが80～125%である20.14ng/mL、アセトアミノフェンのAUCが80～125%である19920ng・時間/mL、および酒石酸水素ヒドロコドンのAUCが80～125%である141ng・時間/mLである、請求項4\_3に記載の剤形。

【請求項4\_8】

ODTの形態であり、300mgのアセトアミノフェンおよび10mgの酒石酸水素ヒドロコドンを含み、ここで、前記ODTは、アセトアミノフェンのCmaxが80～125%の3915ng/mL、酒石酸水素ヒドロコドンのCmaxが80～125%の40.53ng/mL、アセトアミノフェンのAUCが80～125%の12794ng・時間/mL、および酒石酸水素ヒドロコドンのAUCが80～125%の280ng・時間/mLである、請求項4\_3に記載の剤形。 10

【請求項4\_9】

前記崩壊剤が、クロスボビドン、デンブ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ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、およびこれらの混合物から成る群より選択され、ならびに前記糖アルコールまたはサッカリドが、マンニトール、キシリトール、マルトール、マルチトール、ソルビトール、ラクトース、スクラロース、マルトース、およびこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項4\_3に記載の剤形。

【請求項5\_0】 20

前記高用量/低用量薬剤含有マイクロ粒子の平均粒子サイズが400μm未満であり、前記速分散性顆粒剤の平均粒子サイズが300μm未満であり、前記崩壊剤ならびに糖アルコールおよび/またはサッカリドの平均粒子サイズが30μm未満である、請求項4\_3に記載の剤形。

【請求項5\_1】

請求項1に記載の医薬組成物を作製するための方法であって：

(1)高用量薬物を含むコアを作製する工程；

(2)工程(1)の前記高用量薬物含有コアを低用量薬物層でコーティングし、それによつて高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を形成させる工程；

(3)工程(1)の前記高用量薬物含有コア、および/または工程(2)の前記高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を、水不溶性ポリマーを含む第二のコーティングでコーティングして第一の群である高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を形成する工程； 30

(4)前記高用量薬物を含む第二の群のコアを作製する工程であつて、工程(1)および(4)の前記高用量薬物含有コアが同一か異なる工程；

(5)前記工程(4)の高用量薬物含有コアの第二の群を水不溶性ポリマーを含む第四のコーティングでコーティングする工程であつて、工程(3)および工程(5)の前記水不溶性ポリマーが同一か異なり、第二の群である高用量薬物含有粒子を形成する工程；および

(6)工程(3)の前記第一の群である高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を、工程(5)の前記第二の群である高用量薬物含有粒子と混合する工程； 40

を含む方法。

【請求項5\_2】

前記コーティング工程(3)が、工程(2)の高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を、水不溶性ポリマーを含む味マスキング層でコーティングすることを含む、請求項5\_1に記載の方法。

【請求項5\_3】

前記コーティング工程(3)が、工程(1)の高用量薬物含有コアを、水不溶性ポリマーを含む持続放出コーティングでコーティングすることを含む、請求項5\_1に記載の方法。

【請求項5\_4】 50

前記工程(1)が、前記高用量薬物の粒子の粉碎、および所望される場合は行ってもよい篩い；前記高用量薬物の粒子の、少なくとも1つの薬理学的に許容される賦形剤と共に行う造粒；ポリマー・バインダーと共に制御された球形成(spheronization)を行うことによる高用量薬物コアの作製；不活性コア上への前記高用量薬物の層形成；または、前記高用量薬物および少なくとも1つの薬理学的に許容される賦形剤の押し出し加工および球形成、を含む、請求項5\_1に記載の方法。

【請求項5\_5】

前記コーティング工程(2)が、低用量薬物、薬理学的に許容される溶媒、および所望される場合はバインダー、を含む低用量薬物溶液でコーティングすることを含む、請求項5\_1に記載の方法。

10

【請求項5\_6】

前記コーティング工程(2)が、流動床コーティングで行われる、請求項5\_5に記載の方法。

【請求項5\_7】

前記コーティング工程(3)が、水不溶性ポリマーおよび薬理学的に許容される溶媒を含むポリマー溶液によるコーティングを含む、請求項5\_1に記載の方法。

【請求項5\_8】

前記コーティング工程(3)が、流動床コーティングまたはコアセルベーションで行われる、請求項5\_7に記載の方法。

【請求項5\_9】

工程(1)の高用量薬物含有コアおよび/または工程(2)の高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を、シーラントコーティングでコーティングすることをさらに含む、請求項5\_1に記載の方法。

20

【請求項6\_0】

工程(1)の高用量薬物含有コアを、水不溶性ポリマーを含む第二の味マスキング層でコーティングすることをさらに含み、ここで、各味マスキング層の前記水不溶性ポリマーは、同一または異なるものである、請求項5\_2に記載の方法。

【請求項6\_1】

工程(2)の高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を、香味コーティングでコーティングすることをさらに含む、請求項5\_3に記載の方法。

30

【請求項6\_2】

請求項4\_1に記載の剤形を作製する方法であって：

(1)前記高用量薬物を含むコアを作製する工程：

(2)工程(1)の高用量薬物含有コアを、水不溶性ポリマー、薬理学的に許容される溶媒、および所望される場合は可塑剤、を含む持続放出コーティングでコーティングする工程；

(3)工程(2)の持続放出コーティングされた高用量薬物含有コアを、低用量薬物、薬理学的に許容される溶媒、および所望される場合はバインダー、でコーティングし、それによって高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を形成させる工程；

(4)工程(3)の高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を、水不溶性ポリマーおよび薬理学的に許容される溶媒を含む味マスキングコーティングで；または、甘味剤、薬理学的に許容される溶媒、および所望される場合はバインダー、を含む香味コーティングでコーティングする工程；

40

(5)前記高用量薬物を含む第二の群のコアを作製する工程であって、工程(1)および(5)の前記高用量薬物含有コアが同一か異なる工程；

(6)前記工程(5)の高用量薬物含有コアの第二の群を味マスキング層でコーティングすることにより、味マスク高用量薬物含有コアを形成する工程；

(7)工程(4)の味マスキングされたまたは香味コーティングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子および工程(6)の味マスキングされた高用量薬物含有コアを、少なくとも1つの薬理学的に許容される賦形剤と混合する工程；および、

50

(8) 錠剤またはカプセル剤を形成する工程、  
を含む、方法。

【請求項 6 3】

(i) 各々の平均粒子サイズが 30  $\mu\text{m}$  未満である崩壊剤、ならびに糖アルコール、および / またはサッカリドを造粒し、それによって平均粒子サイズが 300  $\mu\text{m}$  未満である速分散性微粒剤を形成する工程；

をさらに含み、

ここで：

工程 (7) が、工程 (4) の味マスキングされた高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子、工程 (6) の味マスキングされた高用量薬物含有コアおよび工程 (i) の速分散性微粒剤を混合することをさらに含み；ならびに、

工程 (8) が、工程 (7) の混合物を圧縮して 錠剤を形成し、当該錠剤が口腔内崩壊剤 (ODT) であることを含む、

請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

請求項 3 0 に記載の医薬組成物の治療効果量を含む、疼痛の治療薬剤。

【請求項 6 5】

請求項 3 4 に記載の医薬組成物の治療効果量を含む、高血糖症の治療薬剤。

【請求項 6 6】

請求項 3 5 に記載の医薬組成物の治療効果量を含む、心血管疾患の治療薬剤。

20

【請求項 6 7】

請求項 3 5 に記載の医薬組成物の治療効果量を含む、高コレステロール血症の治療薬剤

。

【請求項 6 8】

請求項 3 6 に記載の医薬組成物の治療効果量を含む、室内または屋外アレルギーの治療薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

30

本願は、いずれも 2009 年 5 月 1 日出願の、米国仮出願第 61/174,780 号および第 61/174,788 号の優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

中程度から重度の疼痛は、ヒドロコドンなどのオピオイド鎮痛薬で効果的に治療することができる。しかし、多くのオピオイドが習慣性であるため、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェンなどの非オピオイド鎮痛薬とオピオイドとを組み合わせることで、より低用量のオピオイド鎮痛薬での効果的な疼痛制御を可能とし、乱用のリスクを軽減することができる。糖尿病（高血糖症）、心血管疾患、および統合失調症などの他の医学的状態も、薬物の組み合わせによって効果的に治療される。しかし、複数の剤形を投与する必要があることにより、患者コンプライアンスの問題や投与用量のミスなどの問題が生ずる可能性がある。

40

【0003】

そのような問題を防止するための 1 つのアプローチとしては、投与すべき異なる剤形の数を最小限に抑え、薬物の組み合わせが正しい相対用量で確実に投与されることを目的として、複数の薬物を単一の剤形にまとめることである。例えば、Vicodin (登録商標) は、重度の疼痛を制御することを意図した、5 mg の酒石酸水素ヒドロコドンおよび 500 mg のアセトアミノフェンを含有する即放 (IR) 錠である。しかし、必要とされる 1 : 100 の重量比でヒドロコドンとアセトアミノフェンとの均質なブレンド（例：各國の監督機関によって要求される、6 % またはそれ未満の RSD を有する内容物の均一性

50

)を再現可能に調製することは非常に困難である。従って、均一に再現可能な形で高用量薬物と低用量薬物とを単一の剤形にまとめる方法が求められている。

#### 【0004】

2種類の最も広く用いられている経口剤形は、錠剤とカプセル剤である。しかし、このような剤形はいくつかの欠点を有している。例えば、錠剤の飲み込みに問題を抱えている人は、全体の50%であると推定されている（非特許文献1参照）。高齢者もしくは小児にとっての錠剤もしくはカプセル剤を飲み込むこと、または、錠剤もしくはカプセル剤を飲み込むことができないか、もしくは飲み込む意思のない患者への投薬は、特に困難である。さらに、従来の錠剤またはカプセル剤は、通常は水と一緒に投与される必要があり、それは常に可能であったり、または好都合であったりするわけではない。このことが、低い、または場合によってはまったくない治療コンプライアンスへと繋がり、それが結果として治療の効果に悪影響を及ぼすことになる。口腔内崩壊錠（ODT）の剤形は、そのような問題に対処するために導入されたものであり、それは、ODTが頬側口腔内で迅速に溶解または崩壊し、得られた薬物のスラリーまたは懸濁液は、患者による飲み込みがより容易であるからである。そのような剤形はまた、水と一緒に投与される必要がないため、より好都合である。

10

#### 【0005】

ODT剤形は、患者の口腔内で崩壊するため、崩壊したODTは好ましい味でなければならない。例えば、ODT中の1もしくは2つ以上の薬物が苦い味である場合、ODTを構成する薬物含有粒子は、例えば薬物の口腔内での放出を防ぐためにポリマー膜で薬物含有粒子をコーティングすることにより、味マスキングを施す必要がある。しかし、味マスキングの主たる欠点は、効果的に味マスキングされたマイクロ粒子からの1もしくは複数の薬物の溶解が遅くなるということである。薬物が苦いほど、より厚い味マスキングコーティングが必要となり、従って、味マスキングされた薬物含有粒子からの薬物の放出が遅くなる。従って、薬物含有粒子を効果的に味マスキングするプロセスそのものが、薬物の放出を著しく遅延させ、同時に、胃腸管での薬物の全身吸収が遅延されてしまう。

20

#### 【0006】

いくつかの場合において、薬物放出の遅延は、 $T_{max}$ が1時間未満であり、迅速に作用を発現する従来の錠剤または発泡錠を主体とするIR剤形と生物学的に同等であることを例とする、薬物の参照指定（reference listed）即放（IR）剤形と生物学的に同等であることが意図されるODT剤形にとって、特に問題である。そのような生物学的に同等である即放ODT製品の場合、味マスキング層が、薬物の放出速度を大きく低下させないことが不可欠である。2もしくは3つ以上の薬物の組み合わせを含有するODT組成物の場合（例：高用量／低用量薬物製剤）、合剤ODTの異なる薬物成分が、その薬物の苦味の度合いに応じて異なるレベルの味マスキングを必要とし得ることから、この問題は特に深刻である（すなわち、苦味レベルの低い薬物はほとんどまたはまったく味マスキングの必要がない場合があり、苦味の強い薬物はしっかりした味マスキング層を必要とする場合がある）。さらに事態を複雑にすることには、味マスキング層は、溶解性の高い薬物よりも溶解性の低い薬物の放出速度を低下させる。特定の場合では、持続放出コーティングされた高用量薬物粒子と組み合わせて味マスキングされた低用量薬物粒子を含むODT組成物がより望ましい場合がある。

30

#### 【0007】

加えて、ODTは、口腔内で唾液と接触すると迅速に崩壊し、同時に、包装、保管、輸送、販売、および最終使用の過程での磨耗に耐えるのに十分な硬度と強度を錠剤に提供し、ならびに許容される感覚刺激特性（例：上述のように味が好ましく、およびなめらかな（ざらつきのない）口当たりを示す）および許容される薬物動態特性（すなわち、迅速な作用発現、 $C_{max}$ 、参照指定薬物に類似のAUC特性）も提供するものである必要がある。これらすべての特性を達成することは、多くの場合非常に困難であり、それは、溶解性の高いおよび／または苦味の強い薬物ほど、適切な味マスキングのためには厚い味マスキング層が必要となり得るものであり、このことが、必要とされる迅速な薬物放出を得る

40

50

ことを困難とし得るからである。

【0008】

従って、少なくとも高用量および低用量薬物を含み、特にODTの形態である臨床上効果的な医薬組成物の作製は非常に困難であり、数多くの異なる、そして多くの場合競合する要求事項のバランスを取る必要がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Seager, Journal of Pharmacol., and Pharm. 50, pages 375-382, 1998

10

【発明の概要】

【0010】

1の態様では、本発明は、複数の放出調節コーティングされた高用量／低用量薬物含有マイクロ粒子を含む医薬組成物に関し、ここで、この薬物含有マイクロ粒子は：

(a)高用量薬物を含むコア；

(b)コア上に配置された低用量薬物を含む第一のコーティング；および、

(c)コア上に配置された第二のコーティングであって、水不溶性ポリマーを含む放出調節コーティング（例：味マスキングおよび／または長期／持続放出特性を得るための、味マスキングまたは持続放出コーティング）

を含む。

20

【0011】

別の態様では、本発明は、複数の味マスキングされた非オピオイド鎮痛薬／オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を含む医薬組成物に関し、ここで、この薬物含有マイクロ粒子は：

(a)非オピオイド鎮痛薬などの高用量薬物を含むコア；

(b)高用量薬物含有コア上に配置されたオピオイド鎮痛薬などの低用量薬物を含む層；および、

(c)高用量薬物コアならびに高用量／低用量薬物含有コア上に配置された少なくとも1つの放出調節コーティング層（例：味マスキングまたは持続放出コーティング層）であって、ここで、少なくとも1つの味マスキングまたは持続放出コーティング層は、水不溶性ポリマー、または水不溶性ポリマーと水溶性ポリマー、腸溶性ポリマー、もしくは胃溶性細孔形成剤の1つ以上との組み合わせを含む、放出調節コーティング層、

を含む。

30

【0012】

さらなる別の態様では、本発明は、複数の高用量／低用量薬物含有マイクロ粒子を、高用量薬物含有マイクロ粒子と組み合わせて含む医薬組成物に関し、ここで、この薬物含有マイクロ粒子は：

(a)高用量薬物を含むコア；

(b)高用量薬物含有コア上に配置された所望される場合は含まれてよいシーラントコーティング；

40

(c)高用量薬物含有コア上に配置された持続放出コーティング層；

(d)持続放出コーティング層上に配置された低用量薬物層；

(e)低用量薬物層上に配置されたシーラントコーティング；および、

(f)シーラントコーティング上に配置された味マスキング層；

を含み、

ここで、持続放出コーティング層は、1もしくは2つ以上の水溶性または腸溶性ポリマーと所望される場合は組み合わせてよい水不溶性ポリマーを含み；それによって、高用量薬物含有マイクロ粒子に味マスキングおよび／または持続放出特性が付与され；ならびに、低用量薬物含有マイクロ粒子上に配置された味マスキング層は、胃溶性ポリマーまたは胃溶性細孔形成剤と所望される場合は組み合わせてよい水不溶性ポリマーを含む。

50

## 【0013】

さらに別の態様では、本発明は、複数の放出調節コーティングされた高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子を含む医薬組成物に関し、ここで、この薬物含有マイクロ粒子は：

- (a) 高用量薬物を含むコア；
- (b) 高用量薬物含有コア上に配置された所望される場合は含まれていてよいシーラントコーティング；
- (c) シーラントコーティング層上に配置された味マスキングコーティング層；
- (d) 味マスキングコーティング層上に配置された低用量薬物層；
- (e) 低用量薬物層上に配置されたシーラントコーティング；および、
- (f) シーラントコーティング上に配置された香味層；

を含む。 10

## 【0014】

なおさらなる別の態様では、本発明は、本発明の医薬組成物の1つ、速分散性微粒剤、および、所望される場合は含まれていてよい、放出調節コーティング層でコーティングされた高用量薬物含有コアを含む高用量薬物含有粒子の第二の群、の組み合わせを含むODT剤形に関する。

## 【0015】

さらなる態様では、本発明は、本明細書で開示される医薬組成物を作製するための方法に関し、その方法は：

- (1) 高用量薬物を含むコアを作製する工程；
  - (2) 工程(1)の高用量薬物含有コアを低用量薬物層でコーティングし、それによって高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子を形成させる工程；および、
  - (3) 工程(1)の高用量薬物含有コア、および / または工程(2)の高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子を、水不溶性ポリマーを含むコーティング層でコーティングし、それによって、味マスキングされ、放出制御された高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子を形成させる工程、
- を含む。

## 【0016】

さらなる態様では、本発明は、本明細書で開示されるODT医薬組成物を作製するための方法に関し、その方法は：

- (1) 平均粒子サイズが  $30 \mu m$  以下である糖アルコール、サッカリド、またはこれらの混合物、および超崩壊剤を含む速分散性微粒剤を作製する工程；
- (2) 高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子を、高用量薬物含有マイクロ粒子および速分散性微粒剤と共に含むブレンドを作製する工程、および、
- (3) このブレンドを圧縮して口腔内崩壊錠とする工程、  
をさらに含む。

## 【0017】

さらなる態様では、本発明は、疾患または病状の影響下にある患者を治療する方法に関し、その方法は、本発明の高用量薬物と低用量薬物とを含有する組成物の治療効果量を、それを必要とする患者に投与することを含む。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0018】

【図1】図1は、高用量薬物含有コア、ならびに味マスキングされた低用量 / 高用量薬物含有マイクロ粒子を含む、放出調節コーティングされたマイクロ粒子の1つの態様の概略図を示す。

【図2】図2は、バイロットPK(薬物動態)研究において見られた、酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン錠のアセトアミノフェンに対する血漿中濃度 - 時間プロファイルを示す。

【図3】図3は、バイロットPK(薬物動態)研究において見られた、酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン錠の酒石酸水素ヒドロコドンに対する血漿中濃度 - 時間プロ

20

30

40

50

ファイルを示す。

【図4】図4は、パイロットPK(薬物動態)研究において見られた、アセトアミノフェンODT対Panadol(登録商標)のアセトアミノフェンに対する血漿中濃度-時間プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書で引用されるすべての文書は、その全体があらゆる点で参照することで本明細書に組み入れられる。いずれの文書の引用も、それが本発明に関する先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきではない。

【0020】

本発明は、複数の本明細書で述べる放出調節コーティングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を含む医薬組成物に関する。本発明の組成物は、以下の1もしくは2つ以上の仕様を満たす、高用量薬物/低用量薬物合剤含有経口剤形を提供する：

- 味マスキングされたおよび/または持続放出コーティングされたマイクロ粒子であって、ここで、低用量薬物は高用量薬物含有マイクロ粒子上に層形成され、米国薬局方の要求事項を満たすブレンド均質性を有する、マイクロ粒子；

- 高用量および低用量薬物の溶解性ならびに苦味の違いに関係なく、効果的に味マスキングされたマイクロ粒子；

- ある態様では、さらに速分散性顆粒剤を含み、それによって、口腔内で唾液と接触すると迅速に崩壊するODT剤形が提供され、味マスキングされた薬物粒子を含有するなめらかで飲み込み易い懸濁液が形成されること；

- 飲み込み終わるまで後味を残さないなめらかな口当たりを提供するために(すなわち、薬物の放出がほとんどないかまたは最小限であり、ざらつき感やチョークのような味がない(non-chalky taste))、平均粒子径が約400μm以下である薬物粒子；

- 胃に到達すると、味マスキングされた即放薬物粒子からの迅速で実質的に完全な用量の放出が提供され、それによって、対応する1もしくは複数の即放参照指定医薬品と生物学的に同等である可能性が高められるか、または高用量薬物の目的とする放出プロファイルが1日1回もしくは2回の投与レジメンに適したものとされること；ならびに、

- HDP Eボトルへの包装および/もしくはバルクとしての輸送に適する、または販売および最終使用のための包装された錠剤として適する許容される錠剤強度および脆碎性を示す堅牢な錠剤製剤を提供すること。

【0021】

本明細書で用いる「薬物」、「活性」、または「活性医薬成分」の用語は、薬理学的に許容され、治療効果のある化合物、その薬理学的に許容される塩、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)、多形、ならびに/またはエステルを含む。本発明の種々の態様の説明で薬物に言及する場合、特に断りのない限り、その言及は、基本薬物(base drug)、その薬理学的に許容される塩、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)、多形、ならびに/またはエステルを包含する。

【0022】

本明細書で用いる「層」または「コーティング」の用語は、同義である。例えば、シーラント層、薬物層などの用語は、シーラントコーティング、薬物コーティングなどと同義である。

【0023】

「口腔内崩壊錠」または「ODT」の用語は、投与後、噛む必要なしに患者の口腔内で迅速に崩壊する錠剤を意味する。崩壊の速度は様々であり得るが、投与後直ちに飲み込むことを意図している従来の固体剤形(例:錠剤もしくはカプセル剤)、または咀嚼固体剤形の崩壊速度よりも速い。本発明の口腔内崩壊組成物は、膨潤、溶解、またはそれ以外でODT組成物の崩壊または溶解を促進する薬理学的に許容される成分を含有してよい。そのような成分としては、クロスポビドンなどの医薬崩壊剤、マンニトールなどの水溶性糖アルコール、ラクトースなどのサッカリド、またはこれらの混合物、ポビドンなどの水溶

10

20

30

40

50

性バインダー、胃に進入すると薬物を放出することができる溶融性固体（例：ポリエチレングリコール、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸、硬化ヒマシ油などの疎水性ワックス）を挙げることができる。本発明の口腔内崩壊組成物は、錠剤、ミニ錠剤、カプセル剤、もしくは単用量サッシェ剤、または再構成用の乾燥粉末剤の形態であってよい。

#### 【0024】

本明細書で用いる「約」の用語は、数的な量を意味し、「厳密に」を含む。例えば、「約60秒」は、厳密に60秒、ならびに60秒に近い数値（例：50秒、55秒、59秒、61秒、65秒、70秒など）を含む。

#### 【0025】

特に断りのない限り、本明細書で述べる種々のコーティングまたは層の量（「コーティング重量」）は、コーティング前の粒子またはビーズの初期重量と比較した、乾燥コーティングによって提供された粒子またはビーズの重量増加パーセントとして表される。従って、10%コーティング重量は、粒子の重量を10%増加させる乾燥コーティングを意味する。

10

#### 【0026】

本明細書で用いる「即放」またはIRの用語は、約50%と等しいかもしくはそれより多い、または約75%より多い、または約90%より多い、または約95%より多い量の薬物が、剤形の投与後約2時間以内に、より詳細には約1時間以内に放出されることを意味する。

#### 【0027】

20

「実質的に崩壊する」という用語は、崩壊のレベルが、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または約100%のODT組成物の崩壊に達することを意味する。

#### 【0028】

本明細書で用いる「放出調節」コーティングの用語は、比較的迅速に薬物を放出するそのようなコーティングを持たない製剤（すなわち、「即放」組成物）と比較して、薬物の放出を遅延、持続、長期間化、防止、および／またはそれ以外で延長するコーティングを包含する。「放出制御」の用語は、「持続放出」、「長期放出」、「遅延放出」、および「時限パルス放出（timed, pulsatile release）」を包含する。「ラグ時間（lag-time）」コーティングの用語は、特定のタイプの「放出制御」コーティングを意味し、ここで、ラグ時間コーティングは、投与後の薬物の放出を遅延させる。「放出制御」の用語はまた、「放出調節」と交換可能にも用いられる。「放出制御粒子」の用語は、本明細書で述べる1もしくは2つ以上の放出制御特性を示す粒子を意味する。「放出制御粒子」の用語はまた、本明細書で述べる1もしくは2つ以上の放出制御コーティングでコーティングされた薬物含有粒子も意味する。

30

#### 【0029】

IR粒子の味マスキング層（存在する場合）へ言及する際の「実質的に味をマスキングする」の用語は、患者の口腔内での苦い味の薬物の放出を実質的に防止する味マスキング層の能力を意味する。薬物の味を「実質的にマスキングする」味マスキング層は、通常、患者の口腔内で薬物の約10%未満を放出するものであり、他の態様では、薬物の約5%未満、約1%未満、約0.5%未満、約0.1%未満、約0.05%未満、約0.03%未満、約0.01%未満である。本発明の組成物の味マスキング層の味マスキング特性は、インビボにて（例：本技術分野で公知である従来の官能試験を用いて）またはインビトロにて（例：本明細書で述べる溶解試験を用いて）測定することができる。当業者であれば、薬物の味を「実質的にマスキングする」味マスキング層に伴う薬物放出の量が、本明細書で明確に開示される範囲に限定されず、知覚される薬物の苦味および組成物中の他の香味剤の存在などのその他の因子に応じて様々であり得ることは認識されるであろう。

40

#### 【0030】

層に言及する際の「実質的に放出を調節する」の用語は、放出調節特性を提供する層の能力を意味し、すなわち、本明細書で述べるように、比較的迅速に薬物を放出するそのよ

50

うなコーティングを持たない製剤（すなわち、「即放」組成物）と比較して、薬物の放出を遅延、持続、長期間化、防止、および／またはそれ以外で延長する能力である。

#### 【0031】

本明細書で述べる「持続放出」（S R）の用語は、測定可能なラグ時間なしに、薬物含有コア粒子から薬物をゆっくり放出する特性を意味する。「持続放出コーティング」または「S R コーティング」の用語は、持続放出特性を示すコーティングを意味する。「持続放出粒子」の用語は、持続放出特性を示す薬物含有粒子を意味する。1つの態様では、持続放出コーティングは、水不溶性ポリマーを含み、および所望される場合は、水溶性ポリマーを含んでよい。S R コーティングは、所望される場合は、可塑剤、またはコーティングの「持続放出」特性に干渉しないその他の成分を含有してよい。

10

#### 【0032】

本明細書で述べる「時限パルス放出」（T P R）の用語は、所定のラグ時間後の薬物の放出調節特性を意味する。「時限パルス放出コーティング」または「T P R コーティング」の用語は、時限パルス放出特性を示すコーティングを意味する。「時限パルス放出粒子」の用語は、時限パルス放出特性を示す薬物含有粒子を意味する。ある態様では、例えば少なくとも1つの水不溶性ポリマーと少なくとも1つの腸溶性ポリマーとの組み合わせ（例：エチルセルロースとハイプロメロースフタレートとの組み合わせ）で粒子をコーティングすることにより、少なくとも約2時間から約10時間のラグ時間が得られる。T P R コーティングは、所望される場合は、可塑剤、またはコーティングの「時限パルス放出」特性に干渉しないその他の成分を含有してよい。

20

#### 【0033】

本明細書で述べる「放出調節コーティング薬物含有マイクロ粒子」の用語は、効果的な味マスキングおよび／または長期／持続放出特性を達成するために、1もしくは2つ以上の機能ポリマーでコーティングされた薬物含有マイクロ粒子全般（例：結晶、顆粒、制御された球形成（spheronization）によって作製されたペレット、または薬物層を有する粒子／ビーズ）を意味する。高用量／低用量薬物含有マイクロ粒子に関しては、この用語は、本明細書で述べる放出調節コーティングされた高用量／低用量薬物含有マイクロ粒子を意味する。

#### 【0034】

「血漿中濃度・時間プロファイル」、「C<sub>max</sub>」、「AUC」、「T<sub>max</sub>」、および「排出半減期」の用語は、企業用 FDA ガイダンス：生物学的同等性（FDA Guidance to Industry: Bioequivalence）に定められる、一般的に容認された意味を有する。

30

#### 【0035】

特に断りのない限りにおいて、パーセントおよび比率はすべて、全組成物に対する重量で算出される。

#### 【0036】

「上に配置される」の用語は、第一の物質上に第二の物質が堆積されることを意味し、ここで、第二の物質は、第一の物質と物理的に直接接觸していても、していないてもよい。従って、第一と第二の物質の間に介在物質が存在することも可能であるが、必須ではない。

40

#### 【0037】

併用薬物療法は、2もしくは3つ以上の薬物の投与によって有利に治療される疾患または病状の治療においてますます有用になってきている。例えば、疼痛治療においては、低用量のオピオイド鎮痛薬を、比較的高用量の非オピオイド鎮痛薬（例：N S A I D）と組み合わせて投与することが有益であり、これによって中程度から重度の疼痛を効果的に治療しながらも、潜在的に習慣性であるオピオイド薬の投与量が低減される。その他の適応症（例：糖尿病）については、薬物の組み合わせが相乗効果的に相互作用を起こして、いずれかの薬物を個別に投与した場合と比較して、臨床的有益性を高めることができる。しかし、各々が単一の薬物を含有する複数の剤形を投与する必要があることから、患者コンプライアンスの低下、各薬物を適切な用量で投与する際のミスなどの問題が生ずる場合が

50

ある。従って、そのような状況では、2つ（もしくは3つ以上）の薬物を組み合わせた単一の剤形を作製し、それによって2つ（もしくは3つ以上）の剤形ではなく単一の剤形の投与を可能とすることが有益である。しかし、薬物の1つが、1もしくは2つ以上のその他の薬物と比較して比較的高濃度で存在する場合、そのような組み合わせの医薬製剤を作製することは困難である場合があり；実際問題として、高用量薬物と低用量薬物の両方が、再現可能な形で、それぞれの正しい用量で提供されるように、高用量薬物と低用量薬物との均一な混合物を得ることは困難である。

#### 【0038】

本発明は、各々が（1もしくは複数の）高用量薬物および（1もしくは複数の）低用量薬物の両方を含有する、複数の味マスキングされた高用量／低用量薬物含有マイクロ粒子を含む医薬組成物に関する。味マスキングされた高用量／低用量薬物含有マイクロ粒子のコアが、高用量薬物を含み、低用量薬物は、高用量薬物含有コア上に配置された低用量薬物層中に提供される。

#### 【0039】

適切なコア組成物は、高用量薬物自体の粒子（例：溶液からの高用量薬物の再結晶もしくは析出、または高用量薬物の粉碎および篩い分けにより、所望される粒子サイズおよび粒子サイズ分布の高用量薬物含有粒子が得られるように形成される）を含む。別の選択肢として、コアは、1もしくは2つ以上の薬理学的に許容される賦形剤（例：ラクトース、マンニトール、微結晶セルロースなど）、および所望される場合は含まれていてよいバイインダーと組み合わせて高用量薬物の粒子を含む、湿式または乾式造粒によって作製される顆粒を含むものであってもよい。さらに他の態様では、コアは、高用量薬物（例：本明細書で述べる適切な薬理学的に許容される賦形剤と組み合わせて）を含む、押出しおよび球形成された粒子を含むものであってよく、または、高用量薬物ペレットは、ベクターコーポレーション（Vector Corporation）製の Granurex VEC-35 もしくは VEC-40 による制御された球形成によって作製され、これらのペレットは、目的とする薬物放出プロファイルを1日1回もしくは2回の投与レジメンに適したものとするポリマーまたはポリマーブレンドでコーティングされる。さらに他の態様では、コアは、薬物層を有するビーズを含み、すなわち、高用量薬物および所望される場合は含まれていてよいバイインダーで層形成された不活性コア（例：糖球（sugar spheres）、微結晶セルロース、マンニトール-微結晶セルロース、二酸化ケイ素など）である。さらなる態様では、コアは、高用量薬物を薬理学的に許容される賦形剤と組み合わせて含み、粒子径が約2～5mmの範囲である「ミニ錠剤」に圧縮成形されたものであってよい。特定の態様では、コアは、高用量薬物の粒子を含む。多くの態様では、コアの平均粒子サイズは、約500μm未満、または約400μm未満、または約300μm未満、または約200μm未満である。

#### 【0040】

例えば、心血管疾患、糖尿病、中程度から重度の疼痛、胃腸障害などを含む疾患状態または病状の治療に効果的である薬理学的に許容されるいずれの高用量／低用量合剤をも本発明の特定の態様に従って選択して、所望されるインピトロ／インピボ薬物放出プロファイルを示す放出調節コーティングされた高用量／低用量薬物含有マイクロ粒子の1もしくは2つ以上の群を含む医薬組成物を作製することができる。

#### 【0041】

本組成物の高用量薬物および／またはその他の成分と適合する薬理学的に許容されるポリマーバインダーのいずれも、高用量薬物含有コアの作製に用いてよい（例：顆粒の形成、薬物層を有するビーズの形成などに用いられるバインダー）。適切なポリマーバインダーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、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、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、ポリサッカリド、アラビアガム、アルギン酸、カンテン、カラゲナンカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、液状グルコース、グアーガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

10

20

30

40

50

、メチルセルロース、ペクチン、P E G、ポビドン、アルファ化デンプンなどから成る群より選択されるポリマーが挙げられる。

【 0 0 4 2 】

高用量薬物含有コアは、低用量薬物層で直接コーティングしてよく、またはまずシーラント層をコーティングしてもよい。適切なシーラント層は、親水性水溶性ポリマーを含む。適切な親水性ポリマーの限定されない例としては、親水性ヒドロキシプロピルセルロース（例：K l u c e l（登録商標）L F）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはハイプロメロース（例：O p a d r y（登録商標）C l e a rまたはP h a r m a c o a t（商標）6 0 3）、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー（例：B A S F 製K o l l i d o n（登録商標）V A 6 4）、および低粘度エチルセルロースを例とするエチルセルロースが挙げられる。多くの態様では、特に高用量薬物含有コアが高用量薬物の粒子である場合、本発明の組成物は、コア上に直接コーティングされるシーラント層を必要としない。

【 0 0 4 3 】

シーラント層は、約 1 % から約 1 0 % のコーティング重量で適用してよく、例えば、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、または約 1 0 % であり、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む。

【 0 0 4 4 】

ある態様では、本発明の組成物は、投与後に患者の口腔内で崩壊することを意図している（例：本明細書で述べるO D T 剤形）。そのような態様では、高用量薬物および／または低用量薬物が不快な知覚特性（例：苦味）を有する場合、高用量薬物含有コアおよび／または低用量薬物含有層は、例えば高用量薬物含有コアおよび／または低用量薬物含有層を味マスキング層でコーティングすることによって味マスキングが施され、患者が高用量および／または低用量薬物の味を知覚することを防止する。例えば、本発明の組成物は、高用量薬物含有コアと低用量薬物含有層との間に配置された本明細書で述べる単一の味マスキング層、低用量薬物含有層上に配置された本明細書で述べる単一の味マスキング層、または高用量薬物含有コアと低用量薬物含有層との間、および低用量薬物含有層上にそれぞれ配置された 2 つの味マスキング層を含んでよい。味マスキング層は、高用量薬物含有コア上および／または低用量薬物含有層上に直接コーティングしてよく、または、例えば静電気帯電および／もしくは粒子摩擦を最小限に抑えるかまたは防止するために、高用量薬物含有コアおよび／または低用量薬物含有層をまずシーラント層（例：本明細書で述べるもの）でコーティングし、続いて味マスキングポリマーのコーティングを行ってよい。本発明の組成物が 2 もしくは 3 つ以上の味マスキング層を含む場合、味マスキング層は、本明細書で述べる味マスキング層組成物のいずれからも独立して選択してよい。

【 0 0 4 5 】

適切な味マスキング層は、水不溶性ポリマー、または水不溶性ポリマーと胃溶性細孔形成剤との組み合わせを含んでよい（例：胃溶性で薬理学的に許容される有機、無機、またはポリマー物質）。

【 0 0 4 6 】

味マスキング層は、高用量薬物含有コアおよび／または低用量薬物含有層上へ、流動床コーティングまたはコアセルベーションを例とする適切ないかなる方法でコーティングしてもよい。例えば、味マスキングポリマーコーティングは、約 3 % から約 5 0 % の重量増加（コーティングおよび乾燥後）が得られるようにコアに堆積させてよく、約 3 %、約 5 %、約 7 %、約 1 0 %、約 1 2 %、約 1 5 %、約 1 7 %、約 2 0 %、約 2 2 %、約 2 5 %、約 2 7 %、約 3 0 %、約 3 5 %、約 4 0 %、約 4 5 %、または約 5 0 % を含み、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む。

【 0 0 4 7 】

適切な水不溶性ポリマーの限定されない例としては、エチルセルロース、酢酸セルロース、三酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、中性メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー（例：E u d r a g i t R L、R S、およびN E 3 0 D など

10

20

30

30

40

50

)、およびこれらの混合物が挙げられる。1つの態様では、水不溶性ポリマーは、エチルセルロースを含む。別の態様では、水不溶性ポリマーは、80/20トルエン/エタノールの5%溶液中にてウベローデ粘度計により25で測定した平均粘度が10cps(例: Ethocel Standard 10 Premium)または約100cps(Ethocel Standard 100 Premium)であるエチルセルロースを含む。

#### 【0048】

本明細書で述べるように、ある態様では、1もしくは複数の味マスキング層は、独立して、水不溶性ポリマー(本明細書で述べる)と胃溶性細孔形成剤との組み合わせを含む。細孔形成剤は、ポリマーおよび非ポリマーの薬理学的に許容される胃溶性物質を含む。非ポリマーの胃溶性細孔形成剤の限定されない例としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、水酸化第二鉄、リン酸第二鉄、水酸化マグネシウム、リン酸マグネシウムなどの薬理学的に許容される無機物質；カルシウムサッカリド(calcium saccharide)、コハク酸カルシウム、酒石酸カルシウム、クエン酸マグネシウム、酢酸第二鉄などの薬理学的に許容される非ポリマーの有機物質；マルトリン(maltrin)、Eudragit(登録商標)の商品名で入手可能であるメタクリル酸アミノアルキルコポリマー(E100またはEPOのタイプ)、三共株式会社、東京(日本)、から入手可能であるAEA(登録商標)を例とするポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどを含む薬理学的に許容される胃溶性ポリマー；およびこれらの混合物が挙げられる。1つの態様では、胃溶性ポリマーは、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル、およびメタクリル酸メチルを主体とするターポリマーである。別の態様では、このターポリマーは、平均分子量が150,000であり、メタクリル酸メチル、メタクリル酸N,N-ジメチルアミノエチル、およびメタクリル酸ブチルのモノマー比は、1:2:1であり、ならびにこれらの混合物である。

#### 【0049】

水不溶性ポリマーの胃溶性細孔形成剤に対する比率は、約95/5から約50/50の範囲であり、約90/10、約85/15、約80/20、約75/25、約70/30、約65/35、約60/40、または約55/45を含む。

#### 【0050】

水不溶性ポリマーおよび胃溶性細孔形成剤を含む味マスキング層のコーティング重量は、約5%から約30%、または約5%~25%、約5%~20%、約5%~15%、約5%~10%、約10%~30%、約10%~25%、約10%~20%、約10%~15%、約15%~30%、約50%~25%、約15%~20%、約20%~30%、約20%~25%、もしくは約25%~30%の範囲である。

#### 【0051】

水不溶性ポリマーの胃溶性ポリマーに対する比率は、約9/1から約1/1の範囲であり、約6/3から約2/1の範囲を含む。他の態様では、水不溶性ポリマーの胃溶性ポリマーに対する比率は、約95/5、約90/10、約85/15、約80/20、約75/25、約70/30、約65/35、約60/40、約55/45、または約50/50であり、これらの間のすべての値、範囲、およびサブ範囲を含む。

#### 【0052】

ある態様では、水不溶性ポリマーおよび胃溶性ポリマーの組み合わせを含む味マスキング層は、約10重量%から約40重量%のコーティング重量を有し、約12%から約30%、約15%から約25%、および約20%から約30%の範囲を含む。他の態様では、水不溶性および胃溶性ポリマーの組み合わせを含む味マスキング層のコーティング重量は、約10%、約12.5%、約13%、約15%、約17%、約18%、約20%、約22%、約24%、約25%、約27%、約30%、約35%、または約40%であり、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む。

#### 【0053】

種々の態様では、高用量薬物の放出を調節する目的で、高用量薬物含有コア上に長期放

10

20

30

40

50

出コーティング層を提供することが望ましい。高用量薬物含有コア上に配置された長期放出コーティングは、水不溶性ポリマーを含むことによって持続放出 (S R ) コーティングを提供してよく；腸溶性もしくは水溶性ポリマーと組み合わせて水不溶性ポリマーを含むことによって時限パルス放出 (T P R ) コーティングを提供してもよい。さらに他の態様では、長期放出コーティングは、腸溶性ポリマーを含んで高用量薬物含有粒子上に配置され、それによって遅延放出 (D R ) コーティングが提供される。

#### 【0054】

ある態様では、長期放出コーティングは、可塑剤の必要なしに適切な特性（例：長期放出特性、機械特性、およびコーティング特性）を提供する。例えば、可塑剤を含まないエチルセルロースは、味マスキングのために相分離を介しての溶媒コアセルベーションによる薬物含有コアのコーティングに用いられ、及び／または、例えば適切な溶媒から適用して、持続放出特性を提供することができる。また、ポリ酢酸ビニル (P V A )、アクリレート／メタクリレートエステルの中性およびカチオン性コポリマー（例：N E 3 0 D およびE P O ）、ワックスなどを含むコーティングも、可塑剤なしに適用することができる。

10

#### 【0055】

適切な腸溶性ポリマーの限定されない例としては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット、ポリ酢酸ビニルフタレート、p H - 応答性メタクリル酸／メタクリル酸メチルコポリマー（例：E u d r a g i t（登録商標）L、S、およびF S ポリマー）、シェラック、およびこれらの混合物が挙げられる。特定の態様では、非ポリマー ワックスおよび脂肪酸組成物などの非ポリマーの腸溶性物質を、それらが腸溶性ポリマーに対応するp H 応答性の溶解性を有する場合、腸溶性ポリマーの代わりに用いてよい。このような腸溶性ポリマーは、溶媒混合物中の溶液として、または水性分散液として用いてよい。用いてよいいくつかの市販物質としては、ロームファーマ (Rohm Pharma) 製のE u d r a g i t (L 1 0 0 、 S 1 0 0 、 L 3 0 D ) の商品名で販売されているメタクリル酸コポリマー、イーストマンケミカル社 (Eastman Chemical Co. ) 製のセラセフェート（セルロースアセテートフタレート）、F M C コーポレーション (FMC Corp. ) 製A q u a t e r i c（セルロースアセテートフタレート水性分散液）、および信越株式会社 (Shin Etsu K.K. ) 製A q o a t（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシネット水性分散液）である。

20

#### 【0056】

水不溶性ポリマーおよび腸溶性ポリマーの組み合わせを含む長期放出コーティングのコーティング重量は、約10から60%、より詳細には約30%から60%の範囲であり、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、または約55%を含み、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む。水不溶性ポリマーの腸溶性ポリマーに対する比率は、約10：1から1：2、より詳細には約2：1から1：1までの間で様々であってよく、約9：1、約8：1、約7：1、約6：1、約5：1、約4：1、約3：1、約2：1、または約1：1を含む。

30

#### 【0057】

他の態様では、長期放出層は、水溶性ポリマーと組み合わせた水不溶性ポリマー（本明細書で述べる）の組み合わせを含む。適切な水溶性ポリマーの限定されない例としては、ポリビニルピロリドン（例：P o v i d o n e K - 2 5 ）、ポリエチレングリコール（例：P E G 4 0 0 ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

40

#### 【0058】

水不溶性ポリマーの水溶性ポリマーに対する比率は、約95/5から約50/50の範囲であり、約95/5、約90/10、約85/15、約80/20、約75/25、約70/30、約65/35、約60/40、約55/45、または約50/50の比率を含み、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む。他の態様では、水不溶性ポリマーおよび水溶性ポリマーの組み合わせを含む味マスキング層が高用量薬物含有コア上に堆

50

積されるコーティング重量は、約3重量%、約5重量%、約7重量%、約10重量%、約12重量%、約15重量%、約17重量%、約20重量%、約22重量%、約25重量%、約27重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、および約50重量%であり、これらの間のすべての値、範囲、およびサブ範囲を含む。

#### 【0059】

ある態様では、本発明は、少なくとも1つの治療薬、またはその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、および／もしくはエステル；水不溶性ポリマー（例：エチルセルロース）、腸溶性ポリマーおよび所望される場合は水不溶性ポリマー（例：約9：1から約5：5の比率のエチルセルロースとハイプロメロースフタレート）を含む、第一のコーティング上に配置される所望に応じた第二のコーティング、を含む放出調節コーティングされた高用量薬物コアを含む医薬組成物に関する。 10

#### 【0060】

放出調節または味マスキング層は、可塑化されていても、されていなくてもよい。例えば、薬物含有粒子は、可塑剤の必要なしに相分離を介する溶媒コアセルベーションにより、または流動床コーチャーを用いて適切な薬理学的に許容される溶媒から、エチルセルロースで味マスキングしてよい。流動床コーチャー内のEudragit NE30Dなどの種々のポリマーまたは種々の疎水性ワックスを含む放出調節コーティングは、通常は可塑剤を必要としない。

#### 【0061】

可塑剤の使用が望ましいまたは好都合である場合、適切な可塑剤の限定されない例としては、グリセロールおよびそのエステル（例：市販のMyvacet（登録商標）9-45を含むアセチル化モノまたはジグリセリド）、グリセリルモノステアレート、グリセリルトリニアセテート、グリセリルトリプチレート、フタレート（例：ジプチルフタレート、ジエチルフタレート、ジメチルフタレート、ジオクチルフタレートなど）、アセチルクエン酸トリブチルエステル、アセチルクエン酸トリエチルエステル、トリブチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエチルシトレート、グリセロールトリブチレート；ジエチルセバケート、ジブチルセバケート、ジブチルアジベート、ジブチルアゼレート、ジブチルベンゾエート、クロロブタノール、ポリエチレングリコール、植物油、ジエチルフマレート、ジエチルマレート、ジエチルオキサレート、ジブチルスクシネート、ジブチルブチレート、セチルアルコールエステル、マロネート（例：ジエチルマロネートなど）、ヒマシ油、ポリソルベート、N-ブチルベンゼンスルホンアミド、N-メチルピロリドン、およびこれらの混合物が挙げられる。ある態様では、非フタレート系可塑剤を用いることが望ましい。本発明の種々の態様では、水不溶性ポリマーの量に対する味マスキング層中の可塑剤の量は、約3重量%から約30重量%の範囲である。別の態様では、可塑剤の量は、水不溶性ポリマーに対して10重量%から約25重量%の範囲である。さらに他の態様では、水不溶性ポリマーの重量に対する可塑剤の量は、約3%、約5%、約7%、約10%、約12%、約15%、約17%、約20%、約22%、約25%、約27%、および約30%であり、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む。当業者であれば、1もしくは複数のポリマー、およびコーティング系の性質（例：水または溶媒ベース、溶液または分散液ベース、および完全な固体）に基づいて可塑剤の種類を選択することは公知である。特定の態様では、可塑剤はヒマシ油である。 20 30 40

#### 【0062】

ある態様では、味マスキング層は、味マスキングされた粒子の凝集を低減するために、粘着防止剤をさらに含んでよい。適切な粘着防止剤としては、タルクおよび／またはステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

#### 【0063】

1つの態様では、味マスキングポリマーコーティングは、エチルセルロース（EC-10）などの可塑化された水不溶性ポリマーを、約5～50重量%のコーティング重量で含む。

#### 【0064】

ある態様では、放出調節（持続放出および／または味マスキングされた）高用量薬物含有コアは、例えば、味マスキングされたコアの磨耗もしくは凝集を最小限に抑えるために、または別の選択肢として、コア中の高用量薬物と、例えば低用量薬物層中の低用量薬物との接触を防止するために、シーラント層でコーティングされる。シーラント層の組成およびコーティング重量は、本明細書で述べる。

【0065】

低用量薬物層は、高用量薬物含有コア上、またはシーラントコーティングされたコア上、および／もしくは味マスキングされたコア上に直接配置される。低用量薬物の高用量薬物含有コア上へのコーティングは、適切ないかなる方法で行なってもよく、例えば、低用量薬物の溶液（薬理学的に許容される溶媒中）を、本明細書で述べるポリマー／バインダーと所望される場合は組み合わせて用いる、パンコーティングまたは流動床コーティングである。例えば、低用量薬物コーティング溶液は、適切な溶媒（例：水、アセトンもしくはアルコールなどの薬理学的に許容される有機溶媒、または水性有機溶媒）を含んでよく、その中に低用量薬物および所望される場合はバインダー（例：ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）が溶解される。

10

【0066】

得られた高用量薬物／低用量薬物含有マイクロ粒子は次に、必要に応じて、追加のシーラント層（本明細書で述べる）、および／または味マスキング層（やはり本明細書で述べる）でコーティングしてよい。従って、ある態様では、最終的な高用量薬物／低用量薬物含有マイクロ粒子は、高用量薬物含有コア（本明細書で述べる）を含み、これが、所望に応じてのシーラントコーティング、味マスキング層（例：水不溶性ポリマー、または水溶性もしくは胃溶性ポリマーと組み合わせて水不溶性ポリマーを含む）、低用量薬物層、所望に応じての第二のシーラント層、および第二の味マスキング層（例：水不溶性ポリマー、または水溶性もしくは胃溶性ポリマーと組み合わせた水不溶性ポリマーを含む）でコーティングされている。

20

【0067】

高用量薬物／低用量薬物含有マイクロ粒子は、所望される場合は、1もしくは2つ以上のシーラント層を含んでいてよく、ここで、これらのシーラント層は、その組成が同じであっても異なっていてもよく、同じコーティング重量でコーティングしても、異なるコーティング重量でコーティングしてもよい。同様に、高用量薬物／低用量薬物含有マイクロ粒子が、2つの味マスキング層を含む場合、これら2つの味マスキング層は、その組成が同じであっても異なっていてもよく、および／または、同じコーティング重量でも異なるコーティング重量でもよい。例えば、内側の味マスキング層が水不溶性ポリマーを含んでよく、外側の味マスキング層が、水不溶性ポリマーと水溶性ポリマーおよび／または胃溶性ポリマーとの組み合わせを含んでよい、などである。

30

【0068】

他の態様では、香味コーティング層（本明細書で述べる甘味剤および／または香味剤を含んでよい）を、低用量薬物含有層上に配置してよく（例：味マスキング層の代わりに）、それによって高用量薬物／低用量薬物含有マイクロ粒子が、例えば、所望に応じてのシーラントコーティング、味マスキング層（例：水不溶性ポリマー、または水溶性もしくは胃溶性ポリマーと組み合わせて水不溶性ポリマーを含む）、低用量薬物層、所望に応じての第二のシーラント層、および香味コーティング層でコーティングされた高用量薬物含有コア（本明細書で述べる）を含むことになる。

40

【0069】

香味コーティング層は、香味剤およびバインダーの組み合わせを含む。適切なバインダーとしては、本明細書で述べるものが挙げられる。香味剤としては、スクラロース、サッカリン、アスパルテーム、ネオテーム、アセスルファムカリウム、サッカリン酸ナトリウム、ネオヘスペリジン、ラクチトール、マルチトール、ソルビトール、およびこれらの混合物などの水溶性甘味剤、または別の選択肢として、ストロベリーチェリー、ペッパーミント、ストロベリー、及びこれらの混合物などの香味剤が挙げられる。1つの態様では、

50

バインダーは、ヒドロキシプロピルセルロースであり、香味剤は、スクラロースである。

【0070】

香味コーティング層のコーティング重量は、約1重量%から約10重量%の範囲であつてよく、コーティングされたコアの重量の約3.0%から約8%、約5%から約7.5%、および約5%から約10%の範囲、または約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、もしくは約10%を含み、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む。

【0071】

本明細書で述べるように、味マスキングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子は、味マスキング層に加えて種々の層を含んでよい（例：所望に応じてのシーラント層など）。従って、味マスキング層は、高用量薬物含有コア上に直接配置してよく、またはシーラント層を、高用量薬物含有コアと味マスキング層との間に挿入してもよい。他の態様では、低用量薬物含有層が、カチオン性ジメチルアミノエチルメタクリレートコポリマーなどの胃溶性ポリマーと組み合わせて水不溶性ポリマーを含む味マスキング層でコーティングされる。別の態様では、低用量薬物層上に配置された味マスキング層は、水不溶性ポリマーを含み、水溶性または胃溶性ポリマーを含まない。別の選択肢としての態様では、水溶性甘味剤を含む香味コーティング層（例：約1%から約10%のコーティング重量）が、低用量薬物層上に直接配置されるか、または低用量薬物層上に配置されたシーラント層（例：約1%から約10%のコーティング重量のヒドロキシプロピルセルロース）上に配置される。本発明の高用量薬物/低用量薬物含有マイクロ粒子は、U.S.P.装置1（バスクット@、100RPM）またはU.S.P.装置2（パドル@、50RPM）を用いて、900mLの媒体（pH 1.2、pH 5.8、pH 6.8、またはpH 7（水））中、37で行われる溶解性試験にて、高用量および低用量薬物の迅速な溶解を示すものである。

【0072】

本明細書で述べるように、放出調節コーティングされた本発明の高用量薬物/低用量薬物含有マイクロ粒子を含む医薬組成物は、その他の方法（例：高用量薬物を含む粒子を、低用量薬物を含む粒子の第二の群とブレンドすることによる）では、特に高用量薬物の低用量薬物に対する比率が約20/1またはそれより高い場合（例：約20/1、約25/1、約30/1、約35/1、約40/1、約45/1、約50/1、約60/1、約70/1、約80/1、約90/1、約100/1など）にその達成が困難である、U.S.P.の要求事項に従うブレンド均質性ならびに用量単位の均一性を提供する。

【0073】

高用量薬物および低用量薬物は、患者の病状または疾患の治療のために組み合わせて用いることが意図されるいずれの薬物を含んでもよい。例えば、本発明の医薬組成物は、中程度から重度の疼痛の治療のための、1もしくは2つ以上のオピオイド鎮痛薬（酒石酸水素ヒドロコドン、オキシモルフォン、ブブレノルフィン、フェンタニル、ヒドロモルホン）と組み合わせた非オピオイド鎮痛薬（例：アセトアミノフェン、ならびにアスピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、メロキシカム、ジクロフェナクカリウム、エトドラク、スリンダク、インドメタシン、セレコキシブなどの非ステロイド系抗炎症薬）などの、高用量および低用量薬物の組み合わせを含有してよい。同様に、真性糖尿病の治療に適する（血中グルコースレベルを下げるによる）高用量および低用量薬物の抗糖尿病薬の組み合わせとしては、少なくとも1つのスルホニルウレア（例：グリビジド、グリクラジド、グリブリド、グリキドン、グリクロピラミド、グリメピリド）、メグリチニド（例：レパグリニド、ナテグリニド）、またはチアゾリジンジオン（例：ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン）と組み合わせた少なくとも1つのビグアニド（例：メトホルミン）が挙げられる。別の選択肢として、低用量薬物（例：ロバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、シンバスタチン、メバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン）と組み合わせた高用量薬物（例：ニコチン酸）は、心血管疾患に罹患しているか、またはそのリスクを有する人のコレステロール（超低密度リポタンパク質）およびトリグリセリドのレベルを低下させるのに有用である。プソイドエフェドリン

10

20

30

40

50

塩酸塩、ブソイドエフェドリン硫酸塩、またはフェキソフェナジンなどの高用量薬物と、セチリジン、ロラチジン (loratadine)、およびフェニレフリンなどの低用量薬物との組み合わせは、室内および屋外アレルギーの治療に有用である。特定の態様では、疼痛治療の場合、低用量薬物は、治療効果量の酒石酸水素ヒドロコドンであり、高用量薬物は、治療効果量のアセトアミノフェンである。別の特定の態様では、高血糖症の治療の場合、高用量薬物は、治療効果量のメトホルミンであり、低用量薬物は、治療効果量のロセグリタゾン (rosiglitazone) である。

【0074】

1つの態様では、本発明の医薬組成物は、ナイアシン (ニコチン酸) を高用量薬物として含んでよく、これは、即放 (I.R.) プロファイルを有する味マスキングされた高用量薬物粒子として製剤され、スタチンおよび味マスキングコーティングによる層が形成される。別の選択肢として、ナイアシンを、持続放出 (S.R.) コーティングされた高用量薬物粒子として製剤し、放出調節医薬組成物を作製してもよい。

【0075】

本発明の医薬組成物は、高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子を含む。別の選択肢としての態様では、本発明の医薬組成物は、高用量薬物含有マイクロ粒子の第二の群をさらに含んでよい。この高用量薬物含有マイクロ粒子は、例えば、約 15 % から約 35 % を例とするコーティング重量にて水不溶性ポリマーでコーティングされた高用量薬物含有コア (本明細書で述べる) を含み、それによって、持続放出 (S.R.) 高用量薬物含有粒子が提供される。高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子と S.R. 高用量薬物含有粒子との組み合わせは、迅速な低用量薬物放出プロファイル、および延長された高用量薬物放出 (放出調節) プロファイルを示す。

【0076】

本発明の医薬組成物を用いて、錠剤、カプセル剤、および O.D.T. などの経口剤形を作製することができる。錠剤は、本発明の医薬組成物を適切な薬理学的に許容される賦形剤と組み合わせ、続いて得られた混合物を圧縮して錠剤を形成させることで作製することができる。別の選択肢として、本発明の医薬組成物 (および所望に応じて賦形剤) をカプセルに充填することもできる。

【0077】

特定の態様では、本発明の医薬組成物を速分散性微粒剤と組み合わせて、口腔内崩壊錠 (O.D.T.) を形成することができる。O.D.T. は、投与後 (嚥まずに) 唾液との接触後 (すなわち、口腔内で)、または模擬唾液との接触後 (例: U.S.P. <701> 崩壊試験、に従っての試験)、約 60 秒以内に口腔内で実質的に崩壊するように設計された錠剤である。特定の態様では、O.D.T. は、約 30 秒以内に実質的に崩壊する。患者の口腔内で O.D.T. が崩壊することにより、ざらついた口当たりや後味のない、なめらかで飲み込み易い懸濁液が提供され、同時に、O.D.T. 中に含有される薬物について、対応する参照指定薬物 (R.L.D.) と生物学的に同等である薬物動態プロファイル (例: 血漿中濃度対時間のプロファイル) も提供される。

【0078】

本発明の O.D.T. は、速分散性微粒剤と組み合わせて本発明の医薬組成物を含む。速分散性微粒剤は、米国特許公開公報第 2006/0078614 号、第 2006/0105038 号、第 2005/0232988 号、または第 2003/0215500 号 (これらの各々は、その全体があらゆる点において参考することで本明細書に組み入れられる) の記載に従って、崩壊剤を平均粒子サイズが約 30  $\mu\text{m}$  以下である糖アルコールおよび / またはサッカリドと共に造粒することで作製することができる。造粒は、例えば、高せん断造粒機により、造粒液としての水約 20 ~ 25 % と共にを行い、必要に応じて、湿式粉碎および乾燥を行って、例えば平均粒子サイズが約 300  $\mu\text{m}$  以下である (例: 約 175 ~ 300  $\mu\text{m}$ ) 速分散性微粒剤を作製することができる。

【0079】

速分散性微粒剤中における崩壊剤の糖アルコール、サッカリド、またはこれらの混合物

10

20

30

40

50

に対する比率は、約 90 / 10 から約 99 / 01 の範囲であり、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 であり、これらの間のすべての値、範囲、およびサブ範囲を含む。

【 0080 】

速分散性微粒剤の味マスキングされた薬物含有粒子に対する比率は、約 5 / 1 から約 1 / 1 の範囲であり、約 5 / 1、4 / 1、3 / 1、2 / 1、1 / 1 を含み、これらの間のすべての値、範囲、およびサブ範囲を含む。

【 0081 】

ODT 剤形に組み込まれた、味マスキングされた高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子は、患者の口腔内で ODT が崩壊した後になめらかで飲み込み易い懸濁液を生ずるよう十分に小さい粒子サイズを有する必要もある。本発明の医薬組成物が ODT 剤形として提供されるほとんどの態様では、味マスキングされた高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子の平均粒子サイズは約 400  $\mu\text{m}$  以下であり、ある態様では、約 300  $\mu\text{m}$  以下である。

10

【 0082 】

本明細書で述べる ODT 剤形はまた、微結晶セルロースおよび噴霧乾燥マンニトール（圧縮可能希釈剤）、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン（超崩壊剤）、着色剤、ならびに所望される場合は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（顆粒内部に混合されるか、またはダイスおよびポンチ表面の潤滑化のために外部に用いられる潤滑剤）など、崩壊錠剤製剤に通常用いられる薬理学的に許容される賦形剤も含んでよい。

20

【 0083 】

本発明の医薬組成物を含有する、ODT 剤形を含めた錠剤剤形は、取り扱い、輸送、および / またはプッシュスルーブリスター パックへのパッケージングに耐える十分な耐久性を持たせる目的で、低い脆碎性を有するものであり、例えば、約 1 % 未満である（例：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 % 未満などであり、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む）。

【 0084 】

速分散性微粒剤のための適切な崩壊剤の限定されないリストには、クロスポビドン（架橋 PVP）、デンブ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ナトリウム、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含まれる。ODT 中の崩壊剤の量は、通常、約 1 重量 % から約 10 重量 % の範囲であり、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、または約 10 % を含み、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲を含む。特定の態様では、速分散性微粒剤のための崩壊剤は、クロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから成る群より選択される。より特定の態様では、速分散性微粒剤のための崩壊剤は、クロスポビドンである。

30

【 0085 】

適切な糖アルコールの限定されないリストには、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、およびこれらの組み合わせが含まれる。特定の態様では、糖アルコールは、マンニトールである。適切なサッカリドの限定されないリストには、ラクトース、スクロース、マルトース、およびこれらの混合物が含まれる。特定の態様では、サッカリドは、ラクトースである。ODT 中の糖アルコールおよび / またはサッカリドの量は、約 30 重量 % から約 70 重量 % の範囲であり、例えば、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、または約 70 % を含み、これらの間のすべての範囲およびサブ範囲が含まれる。

40

【 0086 】

薬理学的に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、バイン

50

ダー、潤滑剤などが挙げられる。その他の薬理学的に許容される賦形剤としては、酸性化剤、アルカリ化剤、保存剤、酸化防止剤、緩衝剤、キレート剤、着色剤、錯化剤、乳化剤及び／または可溶化剤、香味剤および香料、湿潤剤、甘味剤、加湿剤などが挙げられる。

#### 【0087】

適切な充填剤、希釈剤、および／またはバインダーの例としては、ラクトース（例：噴霧乾燥ラクトース、-ラクトース、-ラクトース、Tabletose（登録商標）、種々のグレードのPharmatose（登録商標）、Microtose（登録商標）、またはFast-Flow（登録商標））、微結晶セルロース（種々のグレードのAvicel（登録商標）、Ceolus（登録商標）、Elcema（登録商標）、Vivace（登録商標）、Ming Tai（登録商標）、またはSolka-Flow（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：ダウケミカル製のMethocel E、F、およびK、信越株式会社製のMetolose SH）、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースおよびその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、およびコメデンプンを含む）、リン酸カルシウム（例：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、コラーゲンなどが挙げられる。

10

#### 【0088】

適切な希釈剤の例としては、例えば、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶セルロース、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、糖などが挙げられる。

20

#### 【0089】

適切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、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびその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、デンブ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、カルボキシメチルデンプン（例：Primoge 1（登録商標）およびExplotab（登録商標））などが挙げられる。

30

#### 【0090】

流動促進剤および潤滑剤の具体例としては、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、またはその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、軽質鉱油、PEG、ベヘン酸グリセリル、コロイド状シリカ、硬化植物油、コーンスター、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、アルキル硫酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

#### 【0091】

他の賦形剤としては、例えば、香味剤、着色剤、味マスキング剤、pH調節剤、緩衝剤、保存剤、安定化剤、酸化防止剤、加湿剤、湿気調節剤、界面活性剤、懸濁剤、吸收促進剤、放出調節のための剤などが挙げられる。

40

#### 【0092】

本発明はまた、本明細書で述べる医薬組成物および剤形を作製する方法にも関する。1つの態様では、高用量／低用量薬物含有マイクロ粒子は：

(a) 本明細書で述べる高用量薬物（例：アセトアミノフェン、ジクロフェナクカリウムなどの非オピオイド鎮痛薬）を含むコアを作製する工程；

(b) この高用量薬物含有コア上に低用量薬物層（例：酒石酸水素ヒドロコドンなどの本明細書で述べる低用量薬物を含む）をコーティングする工程；

(c) 工程(a)の高用量薬物含有コアを、少なくとも1つの味マスキングおよび／ま

50

たは放出調節コーティング層でコーティングし、工程 (b) の高用量 / 低用量薬物含有粒子を、少なくとも 1 つの味マスキング層または香味層でコーティングする工程、  
を含む方法によって作製される。

【0093】

コアを作製する工程 (a) は、本技術分野で公知のいかなる方法によって行ってもよく；例えば、不活性ビーズ（例：糖、微結晶セルロース、マンニトール - 微結晶セルロース、二酸化ケイ素など）に、薬物および所望に応じてポリマーバインダーを含む溶液で層形成することによる（例：流動床またはパンコーティングにより）。別の選択肢として、コアは、所望される粒子サイズ（例：100 ~ 250  $\mu\text{m}$  を含む、約 50 ~ 500  $\mu\text{m}$ ）の薬物結晶を含んでもよく、それは、適切な溶媒からの薬物の結晶化、または薬物結晶の所望される粒子サイズへの粉碎によって作製される。さらに他の態様では、コアは、制御された球形成によって作製されたペレットを含んでもよい。

10

【0094】

特定の態様では、高用量薬物（例：非オピオイド鎮痛薬、または抗糖尿病薬）を含む微粒剤を、従来の高せん断もしくはプラネタリ（planetary）造粒プロセスによって作製してよく、または高用量薬物含有ペレットを、従来の造粒 - 押出し - 球形成プロセスによって作製してよく、これは、例えばアセトアミノフェン、ポリマーバインダー、および 1 もしくは 2 つ以上の充填剤 / 希釈剤を含む。

【0095】

工程 (b) は、味マスキングされた高用量薬物含有コアを、本明細書で述べる薬物層形成溶液を用いて（例：低用量薬物の溶液および所望に応じてバインダーを含む）低用量薬物でコーティングすることを含む。低用量薬物層は、例えば流動床、パンコーティング、コアセルベーションなど、適切ないかなる方法を用いて適用してもよい。

20

【0096】

工程 (c) は、高用量薬物含有コアおよび / または低用量薬物含有層を、味マスキング層でコーティングすることを含む。ある態様では、味マスキング層は、高用量薬物含有コア上に直接コーティングされるか、または、シーラント層が高用量薬物含有コア上にコーティングされ、その後に低用量薬物含有層および / もしくは味マスキング層によるコーティングが行われる。同様に、シーラント層は、低用量薬物含有層上にコーティングされ、その後に、本明細書で述べる味マスキング層または香味層（例：甘味剤および / または香味剤、ならびに所望に応じてヒドロキシプロピルセルロースなどのポリマーバインダーを含み、溶液または懸濁液として適用される）によるコーティングを行ってよい。味マスキング層は、水不溶性ポリマー、または水溶性もしくは胃溶性ポリマーと組み合わせた水不溶性ポリマー（および所望に応じてバインダー）を含み、例えば、エチルセルロース（約 10 % のコーティング重量での Ethocel Standard 100 Premium）、または約 25 % のコーティング重量でのエチルセルロースと胃溶性ポリマー（例：Eudragit E 100）との組み合わせなどの本明細書で述べるいずれかの組成物である。

30

【0097】

低用量薬物層を堆積させた後、得られた粒子を、所望される場合はシーラントコーティング（本明細書で述べる）でコーティングし、続いて味マスキング層または香味層（本明細書で述べる）でコーティングしてよい。例えば、低用量薬物層上（または、低用量薬物層上に堆積されたシーラントコーティング上）に適用された味マスキング層は、水不溶性ポリマー（例：エチルセルロース）、または水不溶性ポリマーおよび水溶性もしくは胃溶性ポリマーの組み合わせ（例：Eudragit E 100 と組み合わせたエチルセルロース）を含んでよい。別の選択肢として、味マスキング層の代わりに香味層を、低用量薬物層上、または低用量薬物層上に適用された保護シーラント層上に適用してもよい。

40

【0098】

特定の態様では、本方法は、高用量薬物含有コア上に、または高用量薬物含有コア上に堆積されたシーラント層上に、溶媒コアセルベーションによって味マスキング層を直接コ

50

ーティングすることを含み、ここで、味マスキング層は、水不溶性エチルセルロース (Ethocel Standard 100 Premium) を含み、コーティング重量は約 6 % である。他の態様では、本方法は、水不溶性エチルセルロース (Ethocel Standard 10 Premium) を、水溶性ヒドロキシプロピルセルロースと 7 : 3 の比率で組み合わせて、または胃溶性 Eudragit E100 と 8 : 7 の比率で組み合わせて、約 20 % のコーティング重量にて、流動床コーティングによりコーティングすることを含む

【0099】

別の特定の態様では、本方法は、低用量薬物含有層上に、または低用量薬物含有層上に配置されたシーラント層上に、溶媒コアセルベーションによって味マスキング層を直接コーティングすることを含み、例えば、約 6 % のコーティング重量での水不溶性エチルセルロース (Ethocel Standard 100 Premium) による。他の態様では、本方法は、水不溶性エチルセルロース (Ethocel Standard 10 Premium) を、水溶性ヒドロキシプロピルセルロースと 7 : 3 の比率で組み合わせて、または胃溶性 Eudragit E100 と 8 : 7 の比率で組み合わせて、コーティングされた粒子の総重量に対して約 20 重量 % のレベルにて、流動床コーティングによりコーティングすることを含む。味マスキングコーティングは、例えば米国特許公開公報第 2006 / 0078614 号および第 2006 / 0105038 号に記載のようにして作製、および適用することができる。

【0100】

さらに別の特定の態様では、本方法は、低用量薬物含有層を、親水性ヒドロキシプロピルセルロースを含むシーラント層で、約 5 % のコーティング重量にてコーティングし、次いで、スクラロースなどの甘味剤を含む味マスキング層で、約 5 重量 % のコーティング重量にてコーティングすることを含む。

【0101】

次に、本発明の味マスキングされた高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子を含む最終的な剤形は、製薬技術の分野で公知の種々の方法で作製することができ、適切な量の味マスキングされた高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子を、例えばゼラチンカプセル、または懸濁液の保存に適する容器、サッシェなどに充填すること、などである。他の態様では、本発明の味マスキングされた高用量 / 低用量薬物含有マイクロ粒子は、適切な薬理学的に許容される賦形剤と組み合わされて、錠剤へと圧縮成形される。本発明の医薬組成物を含む錠剤は、内部潤滑剤（例：ステアリン酸マグネシウム）を含有していてよく、または外部潤滑プロセスを用いて錠剤へと圧縮成形してもよく、この場合、潤滑剤は、圧縮用ブレンドに組み込まれるのではなく、ダイスの表面およびポンチ表面にスプレーされる。本発明の医薬組成物を含む経口剤形（例：錠剤、ODT）の作製に用いることができる外部潤滑および圧縮の方法は、例えば、米国特許第 5,996,902 号および米国特許第 6,776,361 号に記載されている。

【0102】

最終的な剤形が ODT である場合、本方法は、崩壊剤、および糖アルコール、サッカリド、またはこれらの混合物を含む速分散性微粒剤を作製する工程であって、ここで、崩壊剤、糖アルコール、および / またはサッカリドの各々の平均粒子径は 30  $\mu\text{m}$  以下である、工程；次に、この速分散性微粒剤を、味マスキングされた高用量 / 低用量薬物含有微粒剤、および所望に応じてその他の薬理学的に許容される賦形剤と共に、例えばミキサーまたは V - ブレンダー内で混合する工程；ならびに、最後に、この速分散性微粒剤と味マスキングされた高用量 / 低用量薬物含有微粒剤とのブレンドを ODT へと圧縮し、例えば、外部潤滑処理された錠剤プレスを用いて所望される錠剤特性（例：適切な硬度、< 0.6 % の脆碎性、短い崩壊時間、および迅速な溶解）を有する ODT を提供する工程、をさらに含む。速分散性微粒剤は、米国特許公開公報第 2006 / 0078614 号、第 2006 / 0105038 号、第 2006 / 0105039 号、および第 2005 / 0232988 号に開示される手順に従って作製することができる。

10

20

30

40

50

## 【0103】

特定の態様では、速分散性微粒剤および味マスキングされた薬物含有マイクロ粒子は、なめらかな口当たりを得るために、約4/1から2/1の比率で存在してよい。速分散性微粒剤は、各々の平均粒子径が約30μm以下であるクロスポビドンXL-10などの崩壊剤と、糖アルコール、またはサッカリド、またはこれらの組み合わせとを、水またはアルコール-水混合物と共に、従来のまたは高せん断造粒機で造粒し、流動床装置またはトレイ乾燥オーブン(tray drying oven)内で乾燥して平均粒子サイズが約400μm以下(好ましくは約300μm以下)の顆粒を作製することにより、本明細書で述べるようにして作製することができる。

## 【0104】

10

最終的な剤形は、本発明の味マスキングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子の単一の群を、賦形剤、速分散性微粒剤などと組み合わせて含んでよく、または、高用量薬物含有粒子と組み合わせた味マスキングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子の組み合わせ、もしくは別の選択肢として異なる味マスキングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子の2つ以上の群、を含有してもよい。高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子の異なる群の比率、または高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子と高用量薬物含有粒子との比率を様々に変化させて、高用量および低用量薬物の適切な用量を提供することができる。

## 【0105】

20

別の選択肢として、最終的な剤形は、本発明の味マスキングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子の単一の群を、賦形剤、速分散性微粒剤などと組み合わせて含んでよく、または、放出調節(例:味マスキングまたは持続放出)コーティングされた高用量薬物含有マイクロ粒子と組み合わせた味マスキングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子の組み合わせ、もしくは別の選択肢として異なる味マスキングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子の2つ以上の群、を含有してもよく、ここで、持続放出コーティングされた高用量薬物含有マイクロ粒子は、低用量薬物層形成の前に適用される、所望される場合は水溶性または腸溶性ポリマーと組み合わせてよい水不溶性ポリマーを含む。高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子の異なる群の比率、または高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子と味マスキングされたもしくは持続放出コーティングされた高用量薬物含有粒子との比率を様々に変化させて、高用量および低用量薬物成分の適切な用量を提供することができる。

## 【0106】

30

本明細書で述べる方法によって作製される本発明の経口剤形は、RLDを模倣するインピボでの血漿中濃度および放出プロファイルを提供する。特定の態様によると、本発明の医薬組成物は、アセトアミノフェン、乾燥微粒剤/ペレットに弹性を付与するポリマー/バインダー、親水性充填剤/希釈剤、ならびに所望に応じて香味剤、甘味剤、および/もしくは崩壊剤、を含有する微粒剤または押し出し/球形成によるペレットを含む。

## 【0107】

40

特定の態様では、本発明は、1日2回もしくは1回の投与レジメンに適する薬物放出特性を有する、非オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子と組み合わせた非オピオイド鎮痛薬/オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子の少なくとも1つの群を含む本発明の組成物に関し、ここで、非オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子群の1もしくは2つ以上が、水不溶性ポリマー、腸溶性ポリマー、または水不溶性ポリマーと組み合わせた腸溶性ポリマーを含む1もしくは2つ以上のコーティング層を有する非オピオイド鎮痛薬含有マイクロ粒子を含む。

## 【0108】

ほとんどの態様では、本発明の味マスキングされた医薬組成物は、以下の特性を示す:

1)組成物が口腔内に入れられてから3分間、より特には2分間、特定の態様では60秒間、さらに他の態様では飲み込むまで、後味を残さない許容される味マスキング性;

2)米国薬局方の要求事項に従う、ブレンドの許容される均質性;および、

50

3) 胃に入った際の迅速で実質的に完全な用量の放出、すなわち、米国薬局方装置1(バスケット@、100 rpm)または米国薬局方装置2(パドル@、50 rpm、900 mLの溶解媒体中、37±0.5にて)を用いる溶解性試験を行った場合、全用量の75%以上を30分以内に放出。

【0109】

本発明の特定の態様に従って作製されたODTは、以下の特性を示し得る：

- 1) 米国薬局方で定める剤形の許容される均一性を示す；
- 2) 口腔内で唾液と接触して崩壊し、味マスキングされたマイクロ粒子を含むなめらかで飲み込み易い懸濁液を形成する；
- 3) 飲み込んだ後に後味を残さない(ざらつき感やチョークのような口当りがない)；
- 4) 胃に入ると、迅速で実質的に完全な全用量の放出を行う；または、
- 5) 米国薬局方装置1(バスケット@、100 rpm)または装置2(パドル@、50 rpm)を用いて、900 mLのバッファー中で溶解性試験を行った場合、ODTは、全用量の75%以上を約30分以内に放出する。

【0110】

別の特定の態様では、本発明の医薬組成物は、高用量薬物としてアセトアミノフェン、および低用量薬物として酒石酸水素ヒドロコドンを含む。経口投与後、アセトアミノフェンは、迅速に、およびほぼ完全にGI管から吸収される。ピーク血漿中濃度は、30~60分以内に達成され(通常の治療投与後、血清タンパク質への結合は約25%)、血漿中半減期は、正常で健康な患者の場合1~2.5時間の間である。約8時間後には、薬物のわずかな痕跡を検出できるのみとなる。

【0111】

治療効果量の味マスキングされた高用量/低用量薬物含有マイクロ粒子を含む本発明の医薬組成物は、種々の疾患または病状の治療に効果的である。例えば、アスピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、メロキシカム、ジクロフェナクカリウム、エトドラク、スリンダク、インドメタシン、セレコキシブ、またはこれらの混合物などの非ステロイド系抗炎症薬の治療効果量を、酒石酸水素ヒドロコドン、オキシモルフォン、ブブレノルフィン、フェンタニル、ヒドロモルホン、またはこれらの混合物などのオピオイド鎮痛薬と組み合わせて含む(例：アセトアミノフェンとヒドロコドンとの組み合わせ)本発明の医薬組成物は、急性、慢性、もしくは術後の疼痛の軽度から中程度の疼痛の緩和、または癌など末期的病状の疼痛の抑止に効果的である。

【0112】

特定の態様では、本発明の医薬組成物は、治療効果量のアセトアミノフェンを、治療効果量のヒドロコドンまたはその塩、例えば酒石酸水素ヒドロコドンと組み合わせて含む。具体的な態様では、本発明の医薬組成物は、500 mgのアセトアミノフェンおよび5 mgの酒石酸水素ヒドロコドン、または300 mgのアセトアミノフェンおよび100 mgの酒石酸水素ヒドロコドンを含む。本発明のアセトアミノフェン/ヒドロコドン含有組成物は、Vicodin(登録商標)、Panadol(登録商標)、およびXodol(登録商標)などの公知のアセトアミノフェン/ヒドロコドン組成物と生物学的に同等である。500 mgのアセトアミノフェン/5 mgの酒石酸水素ヒドロコドンを含む本発明の組成物では、アセトアミノフェンのC<sub>max</sub>が、80~125%である6115 ng/mL、酒石酸水素ヒドロコドンのC<sub>max</sub>が、80~125%である20.14 ng/mL、アセトアミノフェンのAUCが、80~125%である19920 ng·時間/mL、および酒石酸水素ヒドロコドンのAUCが、80~125%である141 ng·時間/mLである。300 mgのアセトアミノフェン/10 mgの酒石酸水素ヒドロコドンを含む本発明の組成物では、アセトアミノフェンのC<sub>max</sub>が、80~125%である3915 ng/mL、酒石酸水素ヒドロコドンのC<sub>max</sub>が、80~125%である40.53 ng/mL、アセトアミノフェンのAUCが、80~125%である12794 ng·時間/mL、および酒石酸水素ヒドロコドンのAUCが、80~125%である280 ng·時間/mLである。

10

20

30

40

50

## 【0113】

同様に、治療効果量のナイアシンをアトルバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、シンバスタチン、メバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、またはこれらの混合物などのスタチンと組み合わせて含む本発明の医薬組成物は、心血管疾患に罹患しているかまたはそのリスクを有する患者においてコレステロール（超低密度リポタンパク質）およびトリグリセリドのレベルを低下させるのに効果的である。

## 【0114】

同様に、治療効果量のメトホルミンをグリビジド、グリブリド、グリメピリド、レバグリニド、ナテグリニド、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾンなどの薬物と組み合わせて含む（例：メトホルミンとロシグリタゾンの組み合わせ）本発明の医薬組成物は、例えば糖尿病患者において、高血糖症の治療に効果的である。

10

## 【0115】

最後に、治療効果量のブソイドエフェドリン塩酸塩、ブソイドエフェドリン硫酸塩、またはフェキソフェナジンをセチリジンまたはロラチジン（loratadine）などの薬物と組み合わせて含む本発明の医薬組成物は、室内または屋外アレルギーの治療に効果的である。

## 【実施例】

## 【0116】

## 1. A I R ビーズ（薬物ロード：およそ 5 % の酒石酸水素ヒドロコドン）：

酒石酸水素ヒドロコドン（81.1 g）を、ヒドロキシプロピルセルロース（8.1 g、Nissō HPC-L-FP）のアセトン／水（1453/782）溶液へゆっくり添加し、よく混合して溶解した。60～80 メッシュの糖球（1500 g）を、G1att 流動床コーティング（7" 底部スプレー Wurster insert）、7 13/16" カラム、カラム高さ 25 mm、「C」空気分配プレート（'C' air distribution plate）、および 200 メッシュ生成物保持スクリーンを装備した G1att GPCG 3 中、以下の条件下にて薬物層形成剤にてコーティングした。

20

入口部空気温度：70 ± 5；生成物温度：45 ± 5；霧化空気圧力 2.43 バール；ポートサイズ：1.0 mm；流速：2 g / 分、段階的に 15 g / 分まで上昇、空気フロー：25 % フラップ。薬物層形成に續いて、ヒドロキシプロピルセルロースのシーラントコーティング溶液（457/51 アセトン／水の 32.4 g）を、薬物層形成したビーズ上へ 2 % のコーティング重量でスプレーした。乾燥させた即放（IR）ビーズを 50 および 80 メッシュスクリーンで篩いに掛け、使用可能な総収率 88.4 % を得た。

30

## 【0117】

## 1. B 味マスキングしたビーズ（薬物ロード：およそ 3.5 % の酒石酸水素ヒドロコドン）：

上記実施例 1. A の I R ビーズ（140 g）を、溶媒コアセルベーションにより、30 % のコーティング重量にてエチルセルロース（ダウケミカルズ製 Ethocel Standard Premium 100）でコーティングした。エチルセルロース（60 g）およびポリエチレン（40 g、イーストマンケミカルズ製 Polene C-10）を、300 RPM の攪拌速度にて、2000 g のシクロヘキサン中に溶解／懸濁した。タンクを 80 まで加熱してエチルセルロースを溶解し、その後、タンクを 30 未満まで冷却して、味マスキングされた酒石酸水素ヒドロコドンマイクロカプセルを得た。このマイクロカプセルをデカントによって分離し、次にろ過し、新しいシクロヘキサンで洗浄し、ドラフト内で風乾した。

40

## 【0118】

## 1. C 流動床コーティングによる味マスキングされたマイクロ粒子：

上記実施例 1. A で述べたように作製した I R ビーズ（1001.3 g）を、80/20 アセトン（3086 g）/水（771 g）に溶解した、ジアセチル化モノグリセリド（Myvacet 9-45；30.0 g）および食物規定に準ずる（kosher）ステアリン酸マグネシウム（30.0 g）で可塑化したエチルセルロース（Ethocel Standard Premium 10 cps、以降 EC-10 と称する）/Eudrag

50

int E 100 (188.6 g ずつ) の溶液で、30%のコーティング重量にてコーティングした。コーティングプロセスの過程で、約10%、15%、20%、および25%のコーティング重量にてサンプルを取り、溶解試験を施して、コーティングレベルの溶解特性および感覚刺激特性に対する影響を評価した。コーティングされたビーズを、Glatt GPCG 3にて10分間60°で乾燥/硬化し、篩いに掛けて凝集物を除去した。

【0119】

1. D 標準アセトアミノフェンマイクロカプセル (PE004) :

コビジエン (Covidien) 製アセトアミノフェン造粒機 (粒子サイズ: 45~80 メッシュまたは177~350 μm) を用いて工業スケールで作製したアセトアミノフェンマイクロカプセルを、上記実施例1.B で述べたものに類似の方法を用いて、200ガロン、500ガロン、または1000ガロンシステムを用い、およびこのプロセスのためのコンピュータで算出したレシピ (例: 10%コーティングにおける200ガロンシステムのための量 - アセトアミノフェン: 94.1 kg; Ethocel 100: 10.5 kg、Epolene: 2.1 kg、およびシクロヘキサン: 146.0 ガロンまたは547.5 L) を用いてコーティングした。<30°までの制御された冷却を行った後、マイクロカプセル床を真空ろ過に掛け、シクロヘキサンで洗浄して残留ポリエチレンを洗い流す。このマイクロカプセルを流動床乾燥機に移し、乾燥手順を施し、4~6時間の乾燥を行って、シクロヘキサンレベルを1000 ppm以下に減少させた。

【0120】

1. E 速分散性微粒剤 :

速分散性微粒剤は、マンニトールなどの糖アルコールおよび/またはラクトースなどのサッカリド、ならびにクロスポビドンなどの崩壊剤を含む。速分散性微粒剤中の糖アルコールおよび/またはサッカリド、ならびに崩壊剤は、通常、約99:1から約90:10の比率で存在する (糖アルコールおよび/またはサッカリド:崩壊剤)。例えば、本発明に従う種々の実施例にて開示されるODT製剤に用いられる速分散性微粒剤は、平均粒子サイズが約15 μmであるD-マンニトールの95部、およびクロスポビドン (Crosspolvidone XL-10) の5部を、高せん断ミキサー (例: ベクターコーポレーション (Vector Corporation) 製GMX 600) で造粒液としての水と共に造粒し、湿潤物を流動床乾燥機 (例: Glatt GPCG 200またはFluid Air FA 0300) で乾燥し、そして篩い/粉碎を行うことにより、平均粒子サイズが400 μm未満である顆粒を得ることによって作製した。別の選択肢として、湿潤粉碎顆粒は、トレイ乾燥オーブンで乾燥値の減少が1重量%未満となるように乾燥する。

【0121】

1. F 酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェンODT、5 mg / 500 mg :

上記実施例1.B で述べるようにして作製したビーズ (172.4 g) (コーティング重量30%) ; 上記実施例1.D で作製した標準アセトアミノフェンマイクロカプセル (PE004、531.9 g)、および上記実施例1.E からの速分散性微粒剤 (803.4 g) を、クロスポビドン (XL-10、80.0 g)、スクラロース (5.6 g)、およびストロベリー香味剤 (6.7 g) を含むブレンドと共にブレンドし、その後、Carver 錠剤プレスを用いて1メートルトンの圧縮力にて圧縮し、およそ1600 mg の重量である5 mg / 500 mg 酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェン口腔内崩壊錠 (直径19 mm) を得た。

【0122】

実施例2 :

2. A 酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェンマイクロ粒子 (薬物ロード: 3%) :

酒石酸水素ヒドロコドン (47.5 g) を、ヒドロキシプロピルセルロース (5.3 g、Nisso HPC-L-FP) の50/50 アセトン/水 (452 g ずつ) 溶液へゆっくり添加し、よく混合して溶解した。6%のEC-100コーティングを有する実施例1.D のアセトアミノフェンマイクロカプセル (PE004) (1500.0 g) を、

10

20

30

40

50

G l a t t 流動床コーダー G l a t t G P C G 3 により、薬物層形成製剤でコーティングした。薬物層形成に続いて、ヒドロキシプロピルセルロースのシーラントコーティング溶液 (447/50 アセトン / 水中の 31.7 g) を、薬物層形成したビーズ上へ 2 % のコーティング重量でスプレーした。乾燥させた I R ビーズを 35 および 80 メッシュスクリーンで篩いに掛け、使用可能な総収率 99.0 % を得た。

【0123】

2. B 味マスキングされた酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェンマイクロ粒子 :

上記実施例 2. A で述べたように作製した I R 粒子 (1100.0 g) を、80/20 アセトン (3294 g) / 水 (848 g) に溶解した、ジアセチル化モノグリセリド (Myvacet 9-45、7 %) および食物規定に準ずるステアリン酸マグネシウム (7 %) で可塑化したエチルセルロース (E C - 10 ; 43 %) / E u d r a g i t E 1 0 0 (43 %) の溶液で、30 % の重量増加にてコーティングした。コーティングプロセスの過程で、約 5 %、10 %、15 %、20 %、および 25 % のコーティング重量にてサンプルを取り、溶解試験を施して、コーティングレベルの溶解特性ならびに感覚刺激特性に対する影響を評価した。コーティングされたビーズを、G l a t t G P C G 3 にて同じ温度設定で乾燥し、篩いに掛けて凝集物を除去し、使用可能な総収率 98.9 % を得た。

【0124】

2. C 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン O D T、10 mg / 300 mg :

上記実施例 2. B の 20 % E C - 10 / E 1 0 0 コーティング物 (酒石酸水素ヒドロコドンロード 15 % である酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェンビーズの 10.0 1 %) ; 上記実施例 1. D の標準アセトアミノフェンマイクロカプセル (P E 0 0 4、35.46 %) 、および上記実施例 1. E の速分散性微粒剤 (48.76 %) を、クロスボビドン (X L - 10、5.0 %) 、スクラロース (0.35 %) 、およびストロベリー香味剤 (0.42 %) を含むプレブレンドと共にブレンドし、その後、C a r v e r 錠剤プレスを用いて 1 メートルトンの圧縮力にて圧縮し、およそ 900 mg の重量である 10 mg / 300 mg 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン口腔内崩壊錠 (直径 15 mm) を得た。

【0125】

2. D 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン O D T、5 mg / 500 mg :

上記実施例 2. B の 30 % コーティングビーズ (10.78 %) 、上記実施例 1. D の標準アセトアミノフェンマイクロカプセル (P E 0 0 4、33.24 %) 、および上記実施例 1. E の速分散性微粒剤 (37.71 %) を、微結晶セルロース (A v i c e l P H 1 0 1、12.5 %) 、クロスボビドン (X L - 10、5.0 %) 、スクラロース (0.35 %) 、およびストロベリー香味剤 (0.42 %) を含むプレブレンドと共にブレンドし、その後、各圧縮前にステアリン酸マグネシウムをスプレーすることでダイス / ボンチ表面を潤滑処理するための外部潤滑システム (M a t s u i E x - L u b システム) を備えた H a t a ロータリー錠剤プレスを用いて圧縮して、およそ 1600 mg の重量である 5 mg / 500 mg 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン口腔内崩壊錠 (直径 17 mm) を得た。

【0126】

実施例 3 :

3. A 味マスキングされたアセトアミノフェンマイクロ粒子 :

アセトアミノフェン (コビジエン製、顆粒グレード (A 1 0 0) ; 2000.0 g) を、アセトン (1359.5 g) / イソプロピルアルコール (672.7 g) / 水 (770.8 g) 中に均質に懸濁した、ポリエチレングリコール (P E G 4 0 0 ; 42.9 g) および食物規定に準ずるステアリン酸マグネシウム (28.6 g) で可塑化したエチルセルロース (10 c p s ; 114.3 g) / E u d r a g i t E 1 0 0 (100.0 g) の溶液で、G l a t t G P C G 3 (7" 底部スプレー・ウルスターインサート、およびボ

ートサイズ1.00mmのノズル)により、12.5%の重量増加にてコーティングした。乾燥した粒子を35および80メッシュスクリーンで篩いに掛け、凝集物/微粉を除去した(使用可能な収率:93.6%)。

【0127】

3.B 低効力酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェン:

酒石酸水素ヒドロコドンを、G1att GPCG 3流動床コーテーで薬物層形成製剤(組成は、表1-低効力を参照)をスプレーすることにより、アセトアミノフェン(顆粒A100)上に層形成した。薬物の層形成に続いて、シーラントコーティング溶液を、薬物層形成した粒子上に2%のコーティング重量でスプレーし、続いて、40/35/15/10の比率のEC-10/E100/PEG400/Mgステアレートにより、上記の実施例3.Aで開示する方法を用いて22%のコーティング重量で味マスキングコーティングした。 10

【0128】

3.C 高効力酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェン:

酒石酸水素ヒドロコドンを、G1att GPCG 3流動床コーテーで薬物層形成製剤(組成は、表1-高効力を参照)をスプレーすることにより、アセトアミノフェン(顆粒A100)上に層形成した。薬物の層形成に続いて、シーラントコーティング溶液を、薬物層形成した粒子上に2%のコーティング重量でスプレーし、続いて、40/35/15/10の比率のEC-10/E100/PEG400/Mgステアレートにより、27%のコーティング重量で味マスキングコーティングした。 20

【0129】

表1: 味マスキングされた低効力(PE382) / 高効力((PE384) 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン(A100)

成分	パーセント		必要量 (g)		
	低効力	高効力	PE380	低効力	高効力
味マスキングされたヒドロコドン / アセトアミノフェン - PE382 (LP)/PE384 (HP) または アセトアミノフェン PE380					
<b>アセトアミノフェン (A100) 上の LP/HP HCB</b>					
アセトアミノフェン 顆粒 (A100)	96.06	90.22		2500.0	2000.0
酒石酸水素ヒドロコドン, NF	1.75	7.00		45.5	155.2
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel LF)	0.196	0.78		5.1	17.2
アセトン, NF				432.7	1474.1
精製水, USP				432.7	1474.1
ヒドロキシプロピルセルロース (Klucel <sup>登録商標</sup> LF)	1.70	1.70		44.2	37.7
ステアリン酸マグネシウム NF	0.30	0.30		7.8	6.7
アセトン NF*				611.6	520.9
精製水 USP *				203.9	173.6
合計	100.0	100.0		2602.6	2216.8
<b>味マスキングコーティング- (固形分 5%)</b>					
LP/HP ヒドロコドン層形成 アセトアミノフェン	78.00	73.00		2000.0	1500.0
アセトアミノフェン 顆粒 (A100)			2000.0		
エチルセルロース NF (Ethocel <sup>登録商標</sup> Standard 10 Premium)	8.80	10.80	114.3	225.6	221.9
メタクリル酸アミノアルキルコポリマー E (Eudragit <sup>登録商標</sup> E 100)	7.70	9.48	100.0	197.4	194.2
ポリエチレングリコール (Carbowax <sup>登録商標</sup> 400)	3.30	4.05	42.9	84.6	83.2
ステアリン酸マグネシウム NF	2.20	2.70	28.6	56.4	55.5
アセトン NF*	微量	微量	1359.5	2684.1	2639.8
イソプロピルアルコール USP*	微量	微量	672.7	1328.2	1306.3
精製水 USP*	微量	微量	770.8	1521.9	1496.8
合計	100.0	100.0	2285.8	2564.0	2054.8

### 【 0 1 3 0 】

3 . D 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン ODT、5 mg / 5 0 0 mg :

上記実施例 3 A の 1 2 . 5 % コーティングアセトアミノフェン、上記実施例 3 B の 2 2 % コーティングヒドロコドン / アセトアミノフェン、上記実施例 1 . E の速分散性微粒剤を、微結晶セルロース (Avicel PH 101)、(Parteck M 200)、クロスボビドン、スクラロース、およびストロベリー香味剤を含むプレブレンドと共にブレンドし、その後、各圧縮前にダイス / ポンチ表面を潤滑処理するための外部潤滑システム (Matsui Ex - Lub システム) を備えた Hatata ロータリー錠剤プレスを用い、18 から 24 kN の圧縮力で圧縮して、およそ 1 6 0 0 mg の重量である 5 mg / 5 0 0 mg 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン口腔内崩壊錠 (直径 17 mm) を得た。

### 【 0 1 3 1 】

3 . E 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン ODT、1 0 mg / 3 0 0 mg :

上記実施例 3 . A の 1 2 . 5 % コーティングアセトアミノフェン、上記実施例 3 . C の 2 7 % コーティングヒドロコドン / アセトアミノフェン、および上記実施例 1 . E の速分

10

20

30

40

50

散性微粒剤を、微結晶セルロース (Avicel PH101)、マンニトール (Parteck M200)、クロスopolidone、スクラロース、およびストロベリー香味剤を含むプレブレンドと共にブレンドし、その後、各圧縮前にダイス / ポンチ表面を潤滑処理するための外部潤滑システム (Matsui Ex-Lubシステム) を備えた Hata オータリー錠剤プレスを用い、10 から 15 kN の圧縮力で圧縮して、およそ 1000 mg の重量である 5 mg / 500 mg 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン口腔内崩壊錠 (直径 17 mm) を得た (詳細については表 2 を参照)。

【0132】

表2: 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン ODT, 5 mg/500 mg 及び 10 mg/300 mg

10

項目	成分	ヒドロコドン / アセトアミノフェン ODTs			
		PF401 (5 mg/500 mg)		PF402 (10 mg/300 mg)	
		%/錠剤	g/パッチ	%/錠剤	g/パッチ
1	味マスキングされた低効力酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン (PE382)	22.89	572.25		
2	味マスキングされた高効力ヒドロコドン / アセトアミノフェン (PE384)			15.66	391.5
3	アセトアミノフェンマイクロ粒子 (PE380)	16.11	402.75	15.60	390.0
4	速分散性顆粒剤	40.15	1003.75	49.70	1242.5
5	マンニトール, USP (Parteck <sup>登録商標</sup> M200)	4.25	106.25	5.00	125.0
6	微結晶セルロース, NF	10.00	250.0	10.00	250.0
7	クロスopolidone, NF (XL-10)	5.25	131.25	5.26	131.3
8	スクラロース, NF	0.35	8.75	0.35	8.8
9	合成ストロベリー香味剤	1.00	25.00	1.00	25.0
10	ステアリン酸マグネシウム	微量	微量	微量	微量
	合計	100.0	2500.0	100.0	2500.0
	錠剤重量(mg)	1600.0		1250.0	

20

30

【0133】

実施例 4

4. A バイロット PK 試験用供給品 :

酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン ODT の 2 つの錠剤強度 - 5 mg / 500 mg および 10 mg / 300 mg を用い、ならびに 3 つの異なる味マスキングされた粒子組成物をこれらの 2 つの強度間で用いた：1) 両 ODT 製剤に用いた、味マスキングコーティング組成物を有するアセトアミノフェン結晶 (A100 - 標準粒子サイズ、すなわち、177 ~ 350  $\mu\text{m}$ )；2) 5 mg / 500 mg の強度に用いた、1.75 重量 / 重量 % の酒石酸水素ヒドロコドン薬物層、およびそれに続く味マスキングコーティングを有するアセトアミノフェン結晶 (標準粒子サイズ)；ならびに 3) 10 mg / 300 mg の強度に用いた、7 重量 / 重量 % の酒石酸水素ヒドロコドン薬物層、およびそれに続く味マスキングコーティングを有するアセトアミノフェン結晶 (標準粒子サイズ)。味マスキングコーティングは、すべての粒子についてその組成は同一であったが、重量 / 重量基準のコーティングの量は、アセトアミノフェン (PE380) の 12.5 % から、5 mg / 500 mg ODT (PF401) に用いた 1.75 % 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン (PE382) の 22 %、10 mg / 300 mg ODT (PF402) に用いた 7 % 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン (PE384) の 27 % まで変化させる。圧縮用ブレンドは、外部潤滑剤としてステアリン酸マグネシウムを用いる Mat 40

50

s u i E x - L u b 潤滑システムを備えた E l i z a b e t h H a t a 錠剤プレスを用いて圧縮し、酒石酸水素ヒドロコドン／アセトアミノフェン ODT とする。各剤形は、特有のブレンドを有しており、異なる錠剤形成パラメータを用いて作製した（詳細については以下の表 3 を参照）。これらの ODT バッチは、実施例 3. A から 3. E で述べるようにして作製した（組成については、表 1 および 2 を参照）。中間および最終生成物を、認定された分析試験法を用いて試験し、健康な志願者によるパイロット PK 研究に用いた。

【 0 1 3 4 】

表3: 酒石酸水素ヒドロコドン／アセトアミノフェン ODT の錠剤形成パラメータ

パラメータ	5 mg/500 mg ODT	10 mg/300 mg ODT
成形型一丸型、平坦面、アール端	17 mm	15 mm
目標錠剤重量 (mg)	1600	1250
下側目標錠剤重量 × 0.985 (mg)	1576	1231
目標錠剤重量 × 1.015 (mg)	1624	1269
ターンテーブル速度範囲 (rpm)	15 (10 - 20)	15 (10 - 20)
充填深さ (mm)	10.94-10.98	5.11
メインポジション (mm)	10.6-11.1	4.44
プレポジション (mm)	6.2-6.4	4.61
フィーダ上のスケール	2 (0 - 4)	2 (0 - 4)
錠剤重量 (mg)	1597	1248.6
硬度範囲 (n)	6.80	6.92-6.95
厚さ範囲 (mm)	47-49	40-42
脆碎性範囲 (%)	0.25-0.31	0.24-0.31

【 0 1 3 5 】

4. B パイロット PK (薬物動態) 研究 :

酒石酸水素ヒドロコドン／アセトアミノフェン ODT、5 mg / 500 mg および 10 mg / 300 mg 用量を、一群あたり 16 人の健康対象を含む 4 群パイロット PK (薬物動態) 研究で試験し、対応する R L D、アボットの V I C O D I N (登録商標) 5 mg / 500 mg、ミカルト (Mikart) の X o d o l (登録商標) 10 mg / 300 mg と比較した。これらの ODT に対するアセトアミノフェンおよび酒石酸水素ヒドロコドンの血漿中濃度対時間のプロファイルを図 2 および 3 に示す。

【 0 1 3 6 】

表4: ヒドロコドン/アセトアミノフェン ODT の PK パラメータ

試験 ODT	RLD IR	活性剤	試験 ODT	RLD	比
5 / 500 mg	Vicodin	アセトアミノフェン	$C_{max}$ (ng/mL)	試験物/RLD	最小値～最大値
			5013.86	6115.49	81.99
			$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng・時間/mL)	試験物/RLD	最小値～最大値
			19205.98	19917.76	96.43
10					
10 / 300 mg	Xodol	アセトアミノフェン	$C_{max}$ (ng/mL)	試験物/RLD	最小値～最大値
			3159.55	3914.16	80.72
			$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng・時間/mL)	試験物/RLD	最小値～最大値
			12196.49	12794.85	95.32
20					
5 / 500 mg	Vicodin	ヒドロコドン	$C_{max}$ (ng/mL)	試験物/RLD	最小値～最大値
			19.708	20.139	97.86
			$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng・時間/mL)	試験物/RLD	最小値～最大値
			141.36	141.40	99.97
30					
10 / 300 mg	Xodol	ヒドロコドン	$C_{max}$ (ng/mL)	試験物/RLD	最小値～最大値
			38.719	40.530	95.53
			$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng・時間/mL)	試験物/RLD	最小値～最大値
			286.33	279.06	102.6
40					

## 【 0 1 3 7 】

図 4 は、一群あたり 24 人の健康な対象を含む別の 3 群パイロット PK 研究で観察されたアセトアミノフェンについての血漿中濃度 - 時間プロファイルを示しており、ここで、アセトアミノフェン ODT 500 mg を、水と共にまたは水なしで、空腹の健康な志願者に投与し、対応する RLD、GSK の Panadol (登録商標) 500 mg と比較した。より小さい粒子サイズ分布 53 ~ 177  $\mu\text{m}$  を有する準微細グレード (semi-fine grade) のアセトアミノフェン (A137) を、溶媒コアセルベーションにより、10 ~ 12 % のコーティング重量にて Ethocel Standard Premium 100 caps で味マスキングした。口腔内崩壊錠を作製するために、これらのマイクロカプセルを、速分散性微粒剤 (上記実施例 1. E で開示するように、マンニトール 25 / クロスポビドン 95 / 5 から作製した PE378)、クロスポビドン、微結晶セルロース、アスパルテーム (甘味剤)、およびストロベリー香味剤と V - ブレンダーでブレンドし、次に外部潤滑システムを装備したロータリー錠剤プレスで圧縮した。これらの錠剤 (組成については表 5 を参照) は、USP 装置 2 (パドル@、75 rpm) を用いて pH 5.8 バッファー中に試験した場合、15 分間で 85 % 以上を放出した (溶解性データについては表 6 を参照)。

## 【 0 1 3 8 】

表5: アセトアミノフェンODTの組成

成分	錠剤あたり%	ODT (mg/錠剤)		量(kg)/バッチ
		250 mg	500 mg	
味マスキングされた(10-12%)アセトアミノフェン(A137)	39.68	277.8	555.5	63.5
速分散性顆粒剤(PE375)	42.12	294.8	589.7	67.4
微結晶セルロース(Avicel PH101)	10.00	70.0	140.0	8.0
クロスボビドンNF(XL-10)	5.00	35.0	70.0	16.0
スクラロースNF	1.60	11.2	22.4	2.56
ストロベリー香味剤	1.60	11.2	22.4	2.56
合計	100.0	700.0	1400.0	160.0

## 【0139】

Panadol (登録商標) と比較したアセトアミノフェンODTのPKパラメータを以下に示す：

レジメン1：アセトアミノフェン(P-300)ODT、水と共に

レジメン2：アセトアミノフェン(P-300)ODT、水なしで

レジメン3：参照錠剤(Panadol (登録商標))、水と共に飲み込む

## 【0140】

PKパラメータ	試験1(ODT)	試験2(ODT)	90%信頼区間	90%信頼区間
	水と共に	W/O水なし	試験T1対RLD	試験T2対RLD
C <sub>max</sub> (ng/mL)	7.240	7.635	90.94-110.25	94.04-114.01
AUC <sub>0-t</sub> (ng・時間/mL)	21.44	21.00	99.61-106.19	98.06-104.53
AUC <sub>0-INF</sub> (ng・時間/mL)	22.43	21.69	99.41-106.33	96.82-103.57

## 【0141】

上記の結果は、試験製品、アセトアミノフェンODT、500mgが、水と共におよび水なしで投与された場合、水と共に飲み込まれた参照製品Panadol (登録商標)、500mgと生物学的に同等であることを確認するものである。複数の速度(50、75、および100rpm)および複数のpHによるインピトロでの溶解(水、pH1.2、4.5、5.8、6.8)データを、実施例3および4の5mg/500mgおよび10mg/300mgのODT錠剤、ならびに実施例4の250mgおよび500mgのODT錠剤のバッチで取得し、比較データセットを表6に示す。顆粒状アセトアミノフェンおよび準微細アセトアミノフェンなどの異なるグレードの薬物を用いて、それぞれ5mg/500mg-10mg/300mg ODT錠剤、および250mg-500mg ODT錠剤のバッチを製造したため、薬物および対応するマイクロカプセルのバッチのいくつかのロットで粒子サイズ分布を測定した。表7に平均粒子サイズ分布データを示す。

## 【0142】

10

20

30

40

表6:ヒドロコドン/アセトアミノフェン IR 錠剤およびODT、ならびにアセトアミノフェン ODT の溶解データ

時間 (分)	PF401EA0001 5 mg/500 mg	PF402EA0001 10 mg/300 mg	Vicodin* 5/500 mg	Xodol 10/300 mg	PF407EA0001A 250 mg	PF408EA0002A 500 mg
0	0	0	0	0	0	0
5	23	28	49	40		
10	53	60	65		87	75
15	75	87	71	84	95	88
30	101	103	76	93		

\* → Vicodin は、0.1N HCl を媒体とする USP 試験 2 によって放出される。

【 0 1 4 3 】

表7: アセトアミノフェン薬物およびマイクロカプセルの粒子サイズ分布

アセトアミノフェン薬物		マイクロカプセル		
グレード	保持粒子 %	コーティング	保持粒子 %	アッセイ% (STD)
<b>顆粒</b>				
(複数バッチの平均)	>80% <425-180 $\mu\text{m}$	6% (500/1000 ガロン)	95% <425-180 $\mu\text{m}$	93±1.37
<b>準微細</b>				
複数バッチの平均	90% <150-53 $\mu\text{m}$	12% (5-ガロン)	87% <250-74 $\mu\text{m}$	87.9
A13709532	89.5% <150-53 $\mu\text{m}$	12% (500-ガロン)	90% <250-74 $\mu\text{m}$	86.8
A13709533	86.2% <150-53 $\mu\text{m}$	10% (500-ガロン)	89.5% <250-74 メッシュ	89.7

【 0 1 4 4 】

アセトアミノフェン / ヒドロコドン ODT 錠剤 ( 5 m g / 5 0 0 m g または 1 0 m g / 3 0 0 m g ODT ) は、 3 種類のマイクロカプセル化アセトアミノフェン薬物粒子のうちの 2 種類 - 顆粒グレードのアセトアミノフェン、および低もしくは高薬物ロードでヒドロコドンにより層形成された顆粒グレードのアセトアミノフェン薬物粒子、を含有しており、いずれもエチルセルロース / E u d r a g i t E P O のコーティングにより味マスキングされている。溶解性および R L D に対する生物学的同等性を向上させ、アセトアミノフェン粒子上に直接層形成する際のヒドロコドンの安定性を高めるために、錠剤製剤に小粒子サイズ分布を持つ薬物物質 ( 例 : 準微細アセトアミノフェン ) を用いて、「小アセトアミノフェンマイクロカプセル」を製造することとした。

【 0 1 4 5 】

酒石酸水素ヒドロコドンを含むマイクロ粒子上に適用された種々の味マスキングコーティングの許容される感覚刺激特性を付与する能力を評価する過程で、甘味剤を含むコーティングとヒドロキシプロピルセルロース ( K l u c e l L F ) を含むシールコーティング層との組み合わせが、酒石酸水素ヒドロコドンの苦味のマスキングに効果的であることが見出された。

【 0 1 4 6 】

実施例 5 :

5 . A 味マスキングされたアセトアミノフェンマイクロ粒子 ( 6 % ) :

アセトアミノフェン ( 8 0 ~ 2 7 0 メッシュまたは 5 3 ~ 1 7 7  $\mu\text{m}$  の粒子サイズのコビジエン製準微細グレード ( A 1 3 7 ) ; 1 8 0 0 . 0 g ) を、 5 - ガロンシステムでの溶媒コアセルベーションにより味マスキングした。 1 0 , 0 0 0 g のシクロヘキサンを満

10

20

30

40

50

たした 5 - ガロンシステムに、エチルセルロース（ダウケミカルズ製 E th o c e l S t a n d a r d P r e m i u m 1 0 0 ; 1 1 4 . 9 g ）、ポリエチレン（ E p o l e n e C - 1 0 ; 5 0 g ）、および薬物をチャージした。このシステムに制御された加熱サイクルを施して 8 0 の温度に到達させ、3 0 0 R P M の速度で内容物を攪拌しながらエチルセルロースを溶解した。その後、システムにコンピュータ制御された冷却サイクルを施して 4 5 分以上かけて < 2 8 とすることで、薬物結晶を平滑なコーティングにより 6 % のコーティング重量でカプセル化し、凝集の形成を回避した。このマイクロカプセルをデカンティングによって分離し、新しいシクロヘキサンで洗浄し、ドラフト内で乾燥した。3 5 メッシュ未満のサイズを有するマイクロカプセルを味マスキング用に回収した（使用可能な収率： 9 8 . 0 % ）。 10

#### 【 0 1 4 7 】

5 . B 味マスキングされた酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェンマイクロカプセル：

酒石酸水素ヒドロコドン（ 5 7 . 4 g ）、アセトアミノフェン（ 準微細グレード A 1 3 7 ; 1 7 4 2 . 6 g ）、エチルセルロース（ 1 5 6 . 5 g ）、ポリエチレン（ 5 0 . 0 g ）を、5 ガロンシステム中にてシクロヘキサンに懸濁させ、実施例 5 . A の手順に従つて、8 重量 % の E C - 1 0 0 コーティングにて H C B / アセトアミノフェンマイクロカプセル化粒子を作製した。酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェンマイクロカプセル化粒子（ 1 5 1 8 . 8 g ）を K l u c e l L F ( 2 8 8 . 6 g ) / ステアリン酸マグネシウム（ 1 5 . 2 g ）でシーラントコーティングし、さらに、エチルセルロース（ E C - 1 0 ） / E u d r a g i t E 1 0 0 / M y v a c e t / ステアリン酸マグネシウムを 2 8 6 . 6 / 2 5 3 . 5 / 3 1 . 8 / 3 5 . 7 の比率で含む第二の味マスキング膜を、 G l a t t G P C G 3 により実施例 3 で述べるようにして 2 5 % のコーティング重量で提供した。 20

#### 【 0 1 4 8 】

5 . C 味マスキングされた酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェンマイクロカプセル：

酒石酸水素ヒドロコドン（ 6 0 . 0 g 、および 6 . 7 g の K l u c e l L F ）を、 G l a t t G P C G 3 により実施例 3 で述べるようにして 8 % のコーティング重量で、アセトアミノフェンマイクロカプセル（ 実施例 5 . A からのコーティング重量 6 % の E C - 1 0 0 を有する準微細 A 1 3 7 ; 1 2 0 5 . 3 g ）上に層形成した。薬物層形成に続いて、 K l u c e l L F ( 2 8 . 0 g ) によるシーラントコーティングをヒドロコドン層形成粒子上にスプレーし、続いて 4 0 / 3 5 / 1 5 / 1 0 の比率の E C - 1 0 / E 1 0 0 / P E G 4 0 0 / M y v a c e t 9 - 4 5 による味マスキングコーティングを、コーティング重量 3 5 % で行った。 30

#### 【 0 1 4 9 】

5 . D 酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン O D T :

上記の実施例 5 . B からの味マスキングされたヒドロコドン / アセトアミノフェンマイクロ粒子または上記の実施例 5 . C からの味マスキングされたヒドロコドン / アセトアミノフェンマイクロ粒子を含む圧縮用ブレンドを、上記の 1 . E からの速分散性微粒剤、ならびに微結晶セルロース、クロスポビドン、スクラロース、およびストロベリー香味剤を含むプレブレンドと組み合わせ、外部潤滑剤としてステアリン酸マグネシウムを用いる M a t s u i E x - L u b 潤滑システムを備えた E l i z a b e t h H a t a 錠剤プレスを用いて圧縮し、酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン O D T 、 5 m g / 5 0 0 m g および 1 0 m g / 3 0 0 m g を得た（組成は表 8 を参照）。 40

#### 【 0 1 5 0 】

表 8: アセトアミノフェン ODT の組成

成分 (mg/錠剤)	ODT, 5 mg/500 mg		ODT 10 mg/300 mg	
	1300-086	1300-088	1300-085	1300-087
味マスキングされたヒドロコドン/アセトアミノフェン(実施例 5.B)	287.4		344.8	
味マスキングされたヒドロコドン/アセトアミノフェン(実施例 5.C)		172.4		344.8
アセトアミノフェンマイクロカプセル(PE378)	378.4	445.4	123.3	123.3
速分散性顆粒剤	496.9	544.9	445.5	445.5
微結晶セルロース(Avicel PH101)	140.0	140.0	110.0	110.0
クロスボビドン NF (XL-10)	70.0	70.0	55.0	55.0
スクラロース NF	4.9	4.9	3.85	3.85
ストロベリー香味剤	22.4	22.4	17.6	17.6
合計	1400.0	1400.0	1100.0	1100.0

## 【 0 1 5 1 】

表 9 は、ODT からの酒石酸水素ヒドロコドンおよびアセトアミノフェンの溶解プロファイルを示す。アセトアミノフェン薬物粒子上のコアセルベーションによる僅かに厚いコーティング (E C - 1 0 0)、またはより厚い流動床コーティング (E C - 1 0 / E 1 0 0) は、薬物の溶解速度に対してほとんど影響を及ぼさないと思われた。

## 【 0 1 5 2 】

表9: 酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェンODTの溶解性データ

時間 (分)	放出された酒石酸水素ヒドロコドン(%)				放出されたアセトアミノフェン(%)			
	ODT (10 mg/300 mg)		ODT (5 mg/500 mg)		ODT (10 mg/300 mg)		ODT (5 mg/500 mg)	
	1300-085	1300-087	1300-086	1300-088	1300-085	1300-087	1300-086	1300-088
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90	101	87	98	54	49	47	51
10	94	104	91	101	91	80	81	81
15	94	104	92	101	102	95	93	92
30	95	104	93	102	105	103	98	98

## 【 0 1 5 3 】

## 実施例 6

## 6 . A アセトアミノフェンのマイクロカプセル化

200 - ガロンの溶媒コアセルベーションシステム (146 kg) に、アセトアミノフェン(準微細グレード A 1 3 7 ; 75.5 kg)、エチルセルロース (E C - 1 0 0 ; 4.8 kg)、E p o l e n e ; 2.1 kg) をチャージし、80 ± 5 R P M で攪拌しながら、200 - ガロンシステムでの溶媒コアセルベーションによってアセトアミノフェンを味マスキングした。コンピュータ制御された「80 まで加熱して保持」のサイクルを用いて 80 の温度に到達させ、コアセルベーションシステム中でエチルセルロースを溶解した。その後、システムに冷却サイクルを施して 45 分以上かけて < 28 とすることで、アセトアミノフェン結晶を平滑なコーティングにより 6 重量 % でカプセル化し、凝集の形成を回避した。このマイクロカプセルを真空ろ過し、シクロヘキサンで洗浄し、流動

10

20

30

40

50

床乾燥機にて3段階の温度(例: 25、35、99)を用いて4から6時間乾燥し、残留シクロヘキサンレベルを1000 ppm未満とした。このマイクロカプセルをUSS 35メッシュの篩いで篩いに掛けた。同一の手順に従い、マイクロカプセルのいくつかのバッチ(バッチサイズ: 80 kg)を、200ガロンシステムで6%のコーティング重量にて作製した。

#### 【0154】

6. B 味マスキングされたヒドロコドン/アセトアミノフェンマイクロ粒子:

酒石酸水素ヒドロコドン(組成およびバッチサイズについては表10を参照)を、ヒドロキシプロピルセルロース(固形分10%)を含む薬物層形成製剤をG1att GPC G 5(9"ウルスター、隔壁間隔25 mm、生成物保持スクリーン200メッシュ、ノズル先端径1.0 mm、「C」底部空気分配プレート;生成物温度: 37 ± 3;注入空気体積: 40 ~ 45 CFM;スプレー速度: 8 ~ 24 ml/分)でスプレーすることで、上記の実施例6. Aからのアセトアミノフェンマイクロカプセル(6% EC-100コーティング; 3375.0 g)上に、酒石酸水素ヒドロコドンロード9.0%で層形成した。ヒドロキシプロピルのシーラントコーティング溶液(5.0%、または50/50アセトン/水に73.68 gを10%固形分で溶解)を薬物層形成した粒子(1400 g)上に、G1att GPC G 3によりコーティング重量5%でスプレーし、続いて以下のプロセス条件を用いて、ヒドロキシプロピルセルロース(1.24%; 80/20スクラロース/ HPCの比率)の水溶液に溶解したスクラロース(5.0%)で味マスキングコーティングを行った: 入口部温度: 57 ± 2; 生成物温度: 37 ± 2; スプレー速度: 8 mL/分; 注入空気体積: 6 CFM。

#### 【0155】

6. C 味マスキングされたヒドロコドン/アセトアミノフェンマイクロ粒子:

酒石酸水素ヒドロコドン(組成およびバッチサイズについては表10を参照)を、上記の実施例6. Bで述べるG1att GPC G 5でヒドロキシプロピルセルロース(固形分10%)を含む薬物層形成製剤をスプレーすることで、上記の実施例6. Aからのアセトアミノフェンマイクロカプセル(6% EC-100コーティング; 3733.3 g)上に層形成した。コーティングに続いて、このマイクロ粒子を、ヒドロキシプロピルセルロースにより、同一ユニット中にて5%でのシーラントコーティングを行い、5分間乾燥して残留水分を減少させ、30および80メッシュの篩いを通して篩いに掛け、過大粒子および微粉を除去した。

#### 【0156】

表10: 5.0% スクラロース /5.0% HPC/ 酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェンマイクロ粒子

成分	パーセント		必要量 (g)	
配合 A	配合 B	配合 A	配合 B	
5.0%スクラロース/5.0%HPCコーティングされたヒドロコドン/アセトアミノフェンマイクロカプセル				
薬物層形成 - ( 固形分 10% )				
マイクロカプセル APAP (A137) (6% コーティング)	80.16	84.24	3375.0	3733.3
酒石酸水素ヒドロコドン, NF	8.02	5.41	337.5	240.0
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel LF)	0.89	0.60	37.5	26.7
アセトン, NF	微量	微量		2400.0
精製水, USP	微量	微量	3375.0	2400.0
HPC シーラントコーティング - ( 固形分 6% )				
ヒドロコドン/アセトアミノフェンマイクロカプセル	89.07	90.25	1400.0	4000.0
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel LF)	4.69	4.75	73.68	210.5
アセトン, NF	微量	微量	614.0	1649.1
精製水, USP	微量	微量	614.0	1649.1
スクラロースコーティング ( 固形分 15% )				
HPC コーティングされたヒドロコドン/アセトアミノフェン	93.76	95.00	1300.0	3400.0
スクラロース, NF	5.00	5.00	69.33	179.0
ヒドロキシプロピルセルロース, NF (Klucel LF)	1.24		17.19	
精製水, USP	微量	微量	490.27	1014.0
合計	100.0	100.0	1386.52	3578.9

## 【 0 1 5 7 】

## 6 . D ヒドロコドン / アセトアミノフェン O D T :

上記の実施例 6 . B からの味マスキングされたヒドロコドン / アセトアミノフェンマイクロ粒子または上記の実施例 6 . C からの味マスキングされたヒドロコドン / アセトアミノフェンマイクロ粒子を含む圧縮用ブレンドを、上記の 1 . E からの速分散性微粒剤、ならびに微結晶セルロース、クロスポビドン、スクラロース、およびストロベリー香味剤を含むプレブレンドと組み合わせ、Elizabeth Hatta 錠剤プレスを用いて圧縮し、酒石酸水素ヒドロコドン / アセトアミノフェン O D T 、 10 mg / 300 mg および 5 mg / 500 mg を得た（組成は表 11 を参照）。ロット番号 1334 - JMC - 142 の O D T は、外部潤滑剤としてステアリン酸マグネシウムを用いて圧縮し、ロット番号 1198 - JMC - 046 および 1198 - JMC - 062 の O D T は、内部潤滑剤としてフル酸ステアリルナトリウム ( P R U V ( 登録商標 ) ) を用いて圧縮した。錠剤特性を表 12 に挙げる。

## 【 0 1 5 8 】

10

20

30

40

表11: 酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェンODT, 5 mg/500 mg および10 mg/300 mg

項目	成分 (mg/ 錠剤)	ヒドロコドン/アセトアミノフェン ODT		
		10 mg/300 mg	10 mg/300 mg	5 mg/500 mg
		1334-JMC-142	1198-JMC-062	1198-046
		mg/ 錠剤	mg/ 錠剤	mg/ 錠剤
1	スクラロース /HPC/9%ヒドロコドン/アセトアミノフェン(実施例6.Bより)	123.11		
	スクラロース /HPC/5.7%ヒドロコドン/アセトアミノフェン(実施例6.Cより)		184.50	92.25
2	アセトアミノフェンマイクロカプセル(10%)	225.88	172.33	476.35
3	速分散性顆粒剤	542.01	443.97	454.10
4	微結晶セルロース, NF	110.00	110.00	140.00
5	マンニトール, USP (Parteck <sup>(登録商標)</sup> M200)		110.00	140.00
6	クロスボビドン	55.00		
	クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)		33.00	42.00
7	スクラロース, NF	13.75	18.70	23.80
8	合成チェリー香味剤	19.25	16.50	17.50
9	クエン酸	11.00		
	ステアリン酸マグネシウム(外部)	微量		
	フマル酸ステアリルナトリウム(PRUV)		11.00	14.00
	合計	1100.0	1100.0	1400.0

【 0 1 5 9 】

表12: 酒石酸水素ヒドロコドン/アセトアミノフェンODTの錠剤特性

ロット番号	圧縮力	重量	厚さ	硬度	脆碎性
<u>ODTs 10-mg/300-mg</u>					
1334-142	13 kN	1102 mg	6.12 mm	41.3 N	0.51%
	14 kN	1101 mg	6.03 mm	46.4 N	0.37%
1198-062	12.5 kN	1099 mg	6.09mm	46.0 N	0.20%
<u>ODTs 5-mg/500-mg</u>					
1198-046	18 kN	1402 mg	6.11 mm	53 N	0.18%
	20 kN	1394 mg	6.03 mm	61 N	0.05%
	22 kN	1390 mg	5.97 mm	67 N	0.17%

10

20

30

40

50

## 【0160】

## 実施例7

## 7. A 味マスキングされたメトホルミンマイクロ粒子：

メトホルミン塩酸塩(1000.0g)を、80/20アセトン(1359.5g)/イソプロピルアルコール(672.7g)/水(770.8g)に溶解した、ポリエチレングリコール(PEG400; 25.9g)および食物規定に準ずるステアリン酸マグネシウム(15.6g)で可塑化したエチルセルロース(Ethocel Standard 10 Premium; 78.5g)/Eudragit E100(75.0g)の溶液で、Glatt GPCG 3により、17.5%のコーティング重量にてコーティングする。乾燥した粒子を35および80メッシュの篩いを用いて篩いに掛け、凝集物/微粉を除去する。25%のコーティング重量による味マスキングされたメトホルミンマイクロカプセルのバッチも作製する。Klucel LFによる5%のシーラントコーティングも適用して、味マスキング膜のカチオン性ポリマーと低用量薬物(例:ロシグリタゾン)との間の相互作用の可能性を排除する。ODT製剤へ直接組み込むために、味マスキングされたメトホルミンマイクロ粒子の別のバッチも、同一の比率および同一の固形分%のコーティング製剤により、25%のコーティング重量で作製する。

## 【0161】

## 7. B 味マスキングされたロシグリタゾン/メトホルミン：

マレイン酸ロシグリタゾンを、Glatt GPCG 3により、上記の実施例5. Bで述べる方法と類似の方法を用いて、上記の実施例7. Aからのシーラントコーティングされたメトホルミンマイクロカプセル上に2.5%のコーティング重量増加で層形成する。薬物層形成に続いて、2重量%Klucel LF溶液のシーラントコーティングを、ロシグリタゾン層形成粒子上にスプレーし、続いて40/35/15/10の比率のEC-10/E100/PEG400/Mgステアレートによる味マスキングコーティングを、コーティング重量20%で行う。

## 【0162】

## 7. C ロシグリタゾン/メトホルミンODT：

上記の実施例7. Bのマレイン酸ロシグリタゾン/メトホルミン塩酸塩マイクロ粒子、上記の実施例7. Aの味マスキングされたメトホルミン塩酸塩マイクロ粒子、上記の実施例1. Eの速分散性微粒剤、ならびに微結晶セルロース、スクラロース、ストロベリー香味剤、およびクロスポビドンを含むプレブレンドを、V-ブレンダーで一緒にブレンドし、これを、圧縮前にポンチおよびダイス表面を潤滑処理するための外部潤滑剤としてステアリン酸マグネシウムを用いるMatsui Ex-Lub潤滑システムを備えたEli zabet Hata錠剤プレスを用いて圧縮し、1mg/500mg、2mg/500mg、4mg/500mg、および4mg/1gのロシグリタゾン/メトホルミンODTを得る。

## 【0163】

これらの実施例は、高用量メトホルミンHC1/低用量マレイン酸ロシグリタゾン(例: 500mg/1mg、500mg/2mg、または500mg/4mg)を含有するマイクロ粒子を含むODT製剤が、許容される錠剤特性(例: 硬度、脆碎性、剤形の均一性、インビトロ/インビボでの短い崩壊時間、迅速な溶解、患者コンプライアンスを大きく向上させる許容される感覚刺激特性)を示すことを実証するものである。加えて、本発明の医薬組成物(およびそれから作製される経口剤形)は、許容される味マスキングを示し、および胃へ到達すると迅速で実質的に完全な用量の放出を行い、それによって、該当する参照即放(IR)製品に対する生物学的同等性が提供される。

## 【0164】

## 実施例8

## 8. A 制御された球形成によるナイアシンマイクロ粒子

ポビドン(PVP K-30; 50g)を、一定の攪拌を続けながら精製水(500g)にゆっくり添加し、固形分10重量/重量%のポリマーバインダー溶液を調製する。ナ

イアシン（またはニコチン酸、ロンザコーポレーション（Lonza Corporation）製；200.0 g）を、V-ブレンダーで10 gのコロイド状シリカ（流動助剤、キャボットコーポレーション（Cabot Corporation）製Cab-O-Sil M-5P）およびポビドン（50 g）とブレンドし、ベクターコーポレーション（Vector Corporation）（アイオワ州、米国）製Granurex GX-35の生成物ボウル（product bowl）中へ投入する。10% PVPバインダー溶液を、制御された速度で回転する物質床にスプレーする。ペレット形成時の最適化プロセスパラメータ - プロセス空気温度：約19～20；生成物温度：16±2；ローター速度：425 RPM；外部空気供給：150 L / 分；スプレー速度：15 RPM（約8 mL / 分）；スリットを通した圧力低下：水中で1.3～11 mm。ペレット乾燥時の最適化プロセスパラメータ - プロセス空気体積：30 CFM；プロセス空気温度：約60；生成物温度：35（乾燥停止まで）；ローター速度：180 RPM；スリット空気体積：10 CFM；処理時間：40分。このようにして作製されたペレットの約65%は、40～80 メッシュの範囲のサイズを有する。

#### 【0165】

##### 8. B SRコーティングされたナイアシンマイクロ粒子

上記の工程8. Aからのナイアシンマイクロ粒子（1600 g）に、90/10 アセトン / 水に溶解したエチルセルロース（Ethocel Standard 10 Premium；180 g）/ TEC（クエン酸トリエチル、可塑剤；20 g）による15%の重量増加でのSRコーティングを提供する。薬物放出試験のために、7.5、10、12.5 重量%のコーティングでのサンプルを取る。30および80 メッシュの篩いを用いて乾燥粒子を篩いに掛け、凝集物 / 微粉を除去する。Kluce 1 LF による2%シールコーティングも適用し、ポリマー / 可塑剤と低用量薬物（例：アトルバスタチン）との相互作用の可能性を排除する。

#### 【0166】

ODT製剤へ直接組み込むために、同一の比率および同一の固形分%でのコーティング製剤により、コーティングされたマイクロ粒子の総重量に対して15%の重量増加にて、別のバッチの味マスキングされたナイアシンマイクロ粒子も作製する。

#### 【0167】

##### 8. C アトルバスタチンでコーティングされたナイアシンマイクロ粒子：

アトルバスタチンカルシウムを、上記の実施例1. Cで述べるように、Glatte G P C G 3により、上記の工程8. Bからのシールコーティングされたナイアシンマイクロ粒子上に4%の重量増加で層形成する。薬物層形成に続いて、2重量%でのKluce 1 LFのシールコーティングを、アトルバスタチン層形成粒子上にスプレーし、続いて40/35/15/10の比率のEC-10/E100/PEG400/Mgステアレートによる味マスキングコーティングを、重量増加20%で行う。

#### 【0168】

##### 8. D アトルバスタチン / ナイアシンSR ODT：

上記の工程8. Cの味マスキングされたアトルバスタチンカルシウム / ナイアシンマイクロ粒子、上記の工程8. Bの味マスキングされたナイアシンマイクロ粒子、上記の工程1. Eの速分散性微粒剤、ならびに微結晶セルロース、スクラロース、ストロベリー香味剤、およびクロスボビドンを含むプレブレンドを、V-ブレンダーで一緒にブレンドし、これを、圧縮前にポンチおよびダイス表面を潤滑処理するための外部潤滑剤としてステアリン酸マグネシウムを用いるMatsui Lubricant Systemを備えたEliザベス・ハタ錠剤プレスを用いて圧縮し、2.5-mg / 500-mg、5-mg / 500-mg、および10-mg / 500-mgのアトルバスタチン / ナイアシンODTを得る。

#### 【0169】

当業者であれば、本明細書で述べる構築、ならびに種々の成分および集合物、または本明細書で述べる製造方法の工程もしくは工程の順序を、本明細書で述べる本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく変更することができる。

【図1】

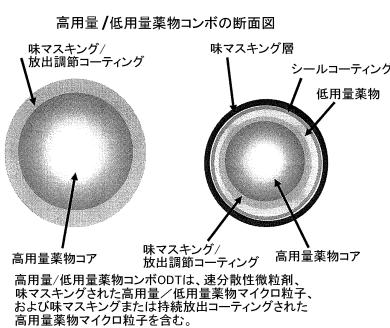


FIG. 1

【図3】

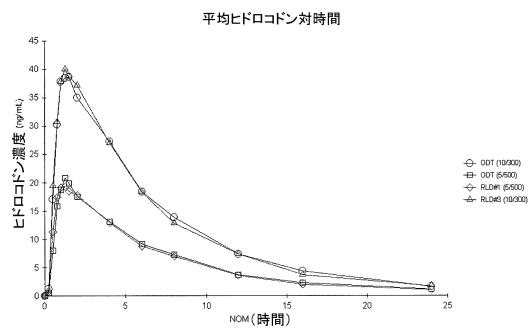


FIG. 3

【図2】

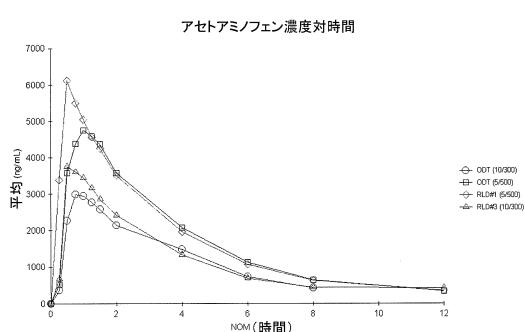
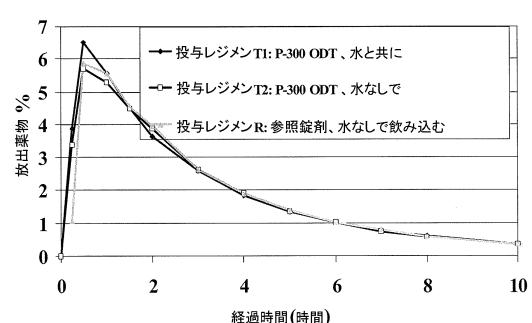


FIG. 2

【図4】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/616 (2006.01)	A 6 1 K 31/616
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/405
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K 31/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/64
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 31/63 (2006.01)	A 6 1 K 31/63
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08

(72)発明者 クレヴェンジャー, ジェイムズ

アメリカ合衆国 オハイオ州 45377, ヴァンダリア, オールドスプリングフィールドロード

1866

(72)発明者 ゴセリン, マイケル

アメリカ合衆国 オハイオ州 45066, ラブランド, パリッシュヒルコート 496

(72)発明者 ライ, ジン - ワーン

アメリカ合衆国 オハイオ州 45066, スプリングボロ, ハーバードライブ 149

審査官 牧野 晃久

(56)参考文献 特表2006-516597 (JP, A)

特開平05-201866 (JP, A)  
特表2009-545560 (JP, A)  
特表2005-522467 (JP, A)  
特表2004-516234 (JP, A)  
特表2001-511444 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 9 / 00 - 9 / 72  
A 61 K 47 / 00 - 47 / 48