

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5563735号  
(P5563735)

(45) 発行日 平成26年7月30日(2014.7.30)

(24) 登録日 平成26年6月20日(2014.6.20)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K 9/52
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36

請求項の数 5 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-516521 (P2007-516521)	(73) 特許権者	509022185
(86) (22) 出願日	平成17年6月1日(2005.6.1)		タケダ ファーマシューティカルズ ユー
(65) 公表番号	特表2008-503455 (P2008-503455A)		. エス. エー. インコーポレイティド
(43) 公表日	平成20年2月7日(2008.2.7)		アメリカ合衆国、イリノイ・60015、
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/019028		デИАーフイールド、ワン・タケダ・パー
(87) 国際公開番号	W02006/009602		クウエイ
(87) 国際公開日	平成18年1月26日(2006.1.26)	(74) 代理人	100103920
審査請求日	平成20年5月19日(2008.5.19)		弁理士 大崎 勝真
(31) 優先権主張番号	60/580, 265	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成16年6月16日(2004.6.16)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P P I 多回剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

P P I を含む剤形であって、前記 P P I は、初回および 2 回目の用量として前記剤形から放出され、前記初回および 2 回目の用量の各々は、前記 P P I の血漿中レベルを少なくとも 1 0 0 n g / m l の閾値濃度に上昇させるのに十分な前記 P P I 量を含み、前記初回および 2 回目の用量は、P P I の個別のパルスとして前記剤形から放出され、前記 2 回目の用量が、前記初回の用量よりも前記 P P I を少なくとも 1 0 % 多く含む剤形。

【請求項 2】

前記初回の用量が放出され始めて 2 時間から 2 0 時間後に、前記 2 回目の用量が放出され始める、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 3】

前記初回の用量が放出され始めて 3 時間から 1 6 時間後に、前記 2 回目の用量が放出され始める、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 4】

前記初回の用量が放出され始めて 4 時間から 1 2 時間後に、前記 2 回目の用量が放出され始める、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 5】

前記 P P I の各パルスの用量が、少なくとも 3 0 分間、前記閾値濃度を超える血漿中濃度を維持するのに十分である、請求項 1 に記載の剤形。

【発明の詳細な説明】

10

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、プロトンポンプ阻害剤に関し、特に、プロトンポンプ阻害剤の複数回用量を含む剤形に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

プロトンポンプ阻害剤（すなわち「PPI」）は、H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>アデノシン三リン酸を阻害することによって、胃酸分泌を抑制する医薬化合物群である。H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>アデノシン三リン酸とは、胃の内壁に見られる壁細胞に存在する酵素である。H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>アデノシン三リン酸は、「アシッドポンプ」または「プロトンポンプ」とさまざまに称されており、PPIの例には、ランソプラゾール、オメプラゾールおよびパントプラゾールが含まれる。PPIは酸性環境で急速に分解するため、一般に、PPIを含む剤形は、胃の酸性環境からPPIを保護するように設計されている。具体的には、かかる剤形は、PPIが1回投与される際に、PPIを吸収することができる小腸上部で放出されるように設計されている。

10

## 【0003】

PPIの血漿中濃度のピーク値は、通常、摂取後1～3時間以内に生じ、かかる薬物の半減期は一般に短く、たいてい2時間未満である。PPIに付随する、血漿中濃度のピーク値および半減期が比較的速いにもかかわらず、これらの比較的短い薬物動態学的半減期に関係なく、持続した治療効果が得られる。実際に、PPIの治療効果は、これらの薬物の血清中濃度に直接的に相関するわけではない。したがって、PPI治療中の患者は、一般に、たいてい朝食前に、日用量のPPIを含む剤形を1回服用するように要求されるだけである。これらの薬物の治療効果は、その他の点で期待されるよりも長く持続するが、残念ながら、PPI治療中の患者の中には、プロトンポンプの分泌活性が元に戻るという夜間抑制減弱（nocturnal breakthrough）事象を経験する者もいる。結果として、胃内酸性度は上昇し、および増大した酸に伴う不快感が再発する。

20

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

残念ながら、現在のところ、PPIに伴う夜間抑制減弱現象に対する液剤は存在しないと思われる。したがって、1日1回ベースで投与しながら、丸1日の治療効果を確実に提供できる、PPIを含む剤形が必要とされている。

30

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明は、初回および2回目の用量として該剤形から放出される、PPIを含む剤形を提供する。PPIの各投与量は、PPIの血漿中レベルを少なくとも100ng/mlに上昇させるのに十分な量で存在する。PPIは、事前に選択された期間によって分けられる薬物の個別のパルスとして、該剤形から放出されることができる。また、初回および2回目の用量は、少し遅れるか、全く遅れずに分けられることが可能であり、その結果、事前に選択された期間にわたって連続的なPPIの放出を提供する。本発明はまた、上記剤形を用いて胃腸障害を治療する方法を提供する。

40

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0006】

現在のPPI剤形および投与計画に伴う、いわゆる夜間抑制減弱事象を緩和する試みにもかかわらず、PPI治療に一般に伴うこの不快な現象を経験する、著しい数の患者を、うまく手助けするための手段はいまだに存在しない。思いがけなく、および驚いたことに、PPIの有効濃度を確立するために、これらの薬物の薬物動態特性を適切に使用することを通じて、抑制減弱現象を緩和することができることを発見した。特に、初回1日1回投与後および夜間前に、時折PPIを単に追加投与するだけでは十分でないことを見出した。抑制減弱現象を軽減するための適切な手段は、患者におけるPPI濃度の機能であ

50

る。本出願者らは、これらの薬物には閾値濃度が存在し、治療効果を得る前に、PPIの2回目の用量において、かかる閾値濃度を越える必要があることを発見した。その上、初回および2回目の用量は、夜間抑制減弱事象を軽減するために、1日1回の服用が可能な1回分の経口投与剤形で投与されることができる。

【0007】

したがって、本発明は、PPIの各投与量が、治療効果を得するのに十分な量、およびその結果、夜間抑制減弱現象を軽減するのに十分な量であるような、PPIの初回の用量およびPPIの2回目の用量を含む、投与計画および剤形を提供する。いずれのPPIも本発明において使用するのに適しており、PPIの例には以下のものが含まれるが、これらに限るものではない。すなわち、オメプラゾール(米国特許第4508905号に開示されており、本明細書中に参考として援用されている)、ランソプラゾール(米国特許第4628098号に開示されており、本明細書中に参考として援用されている)、パントプラゾール(米国特許第4758579号に開示されており、本明細書中に参考として援用されている)、テナトプラゾール(米国特許第4808596号に開示されており、本明細書中に参考として援用されている)およびイロプラゾール(*iloprazole*)(米国特許第5703097号に開示されており、本明細書中に参考として援用されている)ならびに前述のもののいずれの塩またはエナンチオマーである。

【0008】

初回または2回目の用量のどちらか一方におけるPPI量の閾値は、PPIの血漿中濃度を少なくとも100ng/mlに上昇させる必要がある。好ましくは、初回および2回目の用量における薬物の量は、血漿中濃度を200ng/mlを超え、より好ましくは300ng/mlを超え、さらに好ましくは400ng/mlを超え、最も好ましくは500ng/mlを超えて上昇させるのに十分な量である。当分野において発表されている臨床文献および技能に基づいて、当業者は、患者の血漿中レベルを上記閾値に上昇させるために、PPIの初回および2回目の用量において含まれる必要のある、特定のいずれのPPIのミリグラム量も容易に割り出すことができる。

【0009】

本発明の利点は、薬物放出の固有の機序を有する、特別な種類の剤形に限るものではない。例えば、変更された薬物放出が上記閾値基準を満たすような、PPIを放出するのに適したいずれの剤形を用いても、夜間抑制減弱事象を軽減する際により一層の効果を得ることができる。閾値レベルを発見したことを考慮すると、PPIの送達方法は、当業者にとって自由に選択できる問題である。

【0010】

しかし、一般的な問題として、変更された薬物放出には2種類が存在する。具体的には、制御放出または長期放出およびパルス放出がある。制御放出剤形として一般に用いられる製剤には3種類が存在し、この剤形にはマトリックスシステム、浸透圧ポンプおよび膜制御システム(レザパーシステムとも称される)が含まれる。これらのシステムはそれぞれ、下記に今まで以上に詳しく説明されている。かかる剤形の詳細な論議は、(i) *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*, ed. D. L. Wise, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (2000) および (ii) *Treatise on controlled drug delivery, fundamentals, optimization, and applications*, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1992) にも見い出すことができる。

【0011】

マトリックスシステムは、当分野においてよく知られている。マトリックスシステムにおいて、薬物は、ポリマー中および場合によって従来の賦形剤中に均一に分散されている。このいわゆる混合剤は、錠剤を製造するために、通常加圧下で圧縮される。薬剤は、拡散および浸食によって、この錠剤から放出される。マトリックスシステムは、水溶性の親

10

20

30

40

50

水性ポリマーまたは水不溶性の疎水性ポリマー（ロウを含む）などの医薬として許容できるポリマーを通常用いる。適切な水溶性ポリマーの例には、ポリビニルピロリジン、ヒドロキシプロピルセルロース、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、酢酸ビニルコポリマー、多糖類（例えばアルギン酸塩、キサンタンガムなど）、ポリエチレンオキシド、メタクリル酸コポリマー、無水マレイン酸/メチルビニールエーテルコポリマーならびにこれらの誘導体およびこれらの混合物が含まれる。適切な水不溶性ポリマーの例には、アクリレート；エチルセルロースまたはセルロースアセテートなどのセルロース誘導体；ポリエチレン、メタクリレート、アクリル酸コポリマーおよび高分子量のポリビニルアルコールが含まれる。適切なロウの例には、脂肪酸およびグリセリドが含まれる。

10

**【0012】**

本発明の組成物はまた、医薬として許容できる賦形剤を通常含む。当分野においてよく知られているように、医薬賦形剤は、固体剤形に決まって取り入れられる。これは、製造工程を簡単にするために、および剤形の能力を改良するために、通常行われる。一般の賦形剤には、希釈剤または充填剤、潤滑剤、結合剤などが含まれる。

**【0013】**

希釈剤またはフィラーは、例えば個々の用量の塊を打錠成形に適した大きさに増やすために加えられ得る。適切な希釈剤には、例えば、粉糖、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、乳糖、マンニトール、カオリン、塩化ナトリウム、乾燥デンプンおよびソルビトールなどが含まれる。

20

**【0014】**

潤滑剤は、種々の理由のために、製剤に取り入れられる。潤滑剤は、圧縮および噴出中に、造粒物とダイ壁との間の摩擦を低減する。これは、例えば、造粒物が打錠機に付着するのを防ぎ、および造粒物が打錠機から噴出するのを容易にする。適切な潤滑剤の例には、タルク、ステアリン酸、植物油、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛およびステアリン酸マグネシウムが含まれる。

**【0015】**

流動促進剤も、造粒物の流動特性を改善する目的のために、通常、製剤に取り入れられ得る。適切な流動促進剤の例には、タルク、二酸化ケイ素およびトウモロコシデンプンが含まれる。

30

**【0016】**

結合剤も製剤に取り入れられる可能性がある。結合剤は、剤形の製造が造粒工程を使用する場合には、通常利用される。適切な結合剤の例には、ポビドン、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロースなどのセルロースガム、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、ヒドロキシセルロース、ゼラチン、デンプンおよび 化デンプンが含まれる。

**【0017】**

製剤に取り入れられ得るその他の賦形剤には、製薬業界において一般に使用される、保存剤、酸化防止剤または医薬として許容できる他のいずれの賦形剤も含まれる。

**【0018】**

製剤に使用される賦形剤の量は、マトリックスシステムにおいて通常使用される賦形剤の量に相当する。賦形剤、フィラーおよび増量剤などの総量は、剤形の約10重量%から約80重量%まで、通常さまざまである。

40

**【0019】**

マトリックス製剤は、当分野においてよく知られている標準手法を用いて、一般に調製される。通常、マトリックス製剤は、ポリマー、フィラー、薬物および他の賦形剤を乾式混合し、次いでこの混合物を、アルコールを用いて適切な造粒物が得られるまで造粒することによって調製される。造粒は、当分野において知られている方法によって行われる。湿顆粒は、流動層乾燥装置内で乾燥され、ふるい分けされ、およびすりつぶされて適した大きさにされる。潤滑剤は、乾燥顆粒と混合され、最終的な製剤を得る。

50

## 【0020】

浸透圧ポンプシステムにおいて、錠剤コアは、少なくとも1つのオリフィスを有する半透膜で包まれている。半透膜は水に透過性であるが、薬物には不透過性である。該システムは体液に曝露されると、水が半透膜を透過して、浸透性賦形剤および活性薬物を含む錠剤コアに到る。剤形内部の浸透圧は上昇し、圧力を等しくしようとするために、薬物がオリフィスを通して放出される。

## 【0021】

より複雑なポンプにおいて、錠剤コアは、内部に多数のコンパートメントを含む。例えば、第1のコンパートメントは薬物を含むことができ、第2のコンパートメントはポリマーを含むことができ、このポリマーは、液体と接触する際に膨張する。摂取後、このポリマーは、薬物を含むコンパートメントに所定の速度で膨張し、該剤形から薬物を所定の速度で放出させる。かかる剤形は、ゼロ次の放出プロフィールが所望される場合に使用されることが多い。

## 【0022】

浸透圧ポンプは、当分野においてよく知られており、文献にも記載されている。米国特許第4088864号、第4200098号、および第5573776号はすべて、本明細書中に参考として援用されているが、浸透圧ポンプおよびこれらを製造するための方法について記載している。オメガラゾールなどの化合物を含む浸透圧ポンプは、米国特許第5178867号に記載されており、この内容は本明細書中に参考として援用されている。

## 【0023】

一般的ガイドラインとして、浸透圧ポンプは、浸透活性薬物の錠剤を（または浸透不活性薬物を浸透活性薬物もしくは浸透圧剤と組み合わせた錠剤を）圧縮し、次いで該錠剤を、外部の水性液体には透過性である薬物および/または浸透圧剤の通過に対しては不透過性の半透膜で、コーティングすることによって通常形成される。1個または複数個の送達オリフィスは、半透膜壁にドリルで穴を開けられる可能性がある。また、該壁を貫通したオリフィス（1個または複数個）は、浸出可能な増孔剤を該壁中に取り入れることによって *in situ* で形成される。作用中、外部の水性液体は、半透膜壁を通して吸収され、薬物および/または塩と接触して、薬物の溶液または懸濁液が形成される。次いで、新たな液体が半透膜を通して吸収されると、薬物の溶液または懸濁液はオリフィスを通して送り出される。

## 【0024】

先に述べたように、浸透圧ポンプは、識別可能な多数のコンパートメントを含むことができる。第1のコンパートメントは、上記の薬物を含むことができ、および第2のコンパートメントは、膨張性の親水性ポリマーの層からなる、拡大可能な駆動部材を含むことができる。これが、薬物によって占有された容積を減じる働きをし、その結果、制御された速度で長期間にわたり、該装置から薬物を送達する。また、該コンパートメントは薬物の用量を分けて含む可能性がある。

## 【0025】

半透膜のための代表的な物質には、当分野で浸透膜および逆浸透膜として知られている半透性ポリマーが含まれる。かかる半透性ポリマーには、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、酢酸寒天、アミローストリアセテート、ベータグルカンアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、ポリアミド、ポリウレタン、スルホン化ポリスチレン、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メチルカルバメート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートジメチルアミノアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートクロロアセテート、セルロースジパルミテート、セルロースジオクタノエート、セルロースジカプリレート、セルロースジペンタンレート (*dipentanolate*)、セルロースアセテートバレレート、セルロースアセテ-

10

20

30

40

50

トスクシネート、セルロースプロピオネートスクシネート、メチルセルロース、セルロースアセテート p - トルエンシルホネート、セルロースアセテートブチレート；米国特許第 3 1 7 3 8 7 6 号、第 3 2 7 6 5 8 6 号、第 3 5 4 1 0 0 5 号、第 3 5 4 1 0 0 6 号および第 3 5 4 6 1 4 2 号に開示されているような、ポリアニオンおよびポリカチオンの共沈によって形成される、選択的に架橋された半透性ポリマー；L o e b および S o u r i r a j a n によって米国特許第 3 1 3 3 1 3 2 号に開示されているような半透性ポリマー；少し架橋されたポリスチレン誘導体、架橋されたポリ（スチレンスルホン酸ナトリウム）、ポリ（ビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロリド）；米国特許第 4 1 6 0 0 2 0 号に開示されているような、1 以下の置換度および 5 0 % 以下のアセチル含量を有するセルロースアセテート、1 ~ 2 の置換度および 2 1 ~ 3 5 % のアセチル含量を有するセルロースジアセテート、2 ~ 3 の置換度および 3 5 ~ 4 4 . 8 % のアセチル含量を有するセルローストリアセテートが挙げられる。

10

## 【 0 0 2 6 】

このポンプ中に存在する浸透圧剤は、薬物自体が浸透活性を十分に有するわけではない場合に用いられることがあるが、浸透圧剤は、ポンプに入り込んだ液体に溶けやすい、浸透有効化合物であり、外部の液体と半透性の壁を介して浸透圧勾配を示す。本目的に対して有用な、浸透有効な浸透圧剤には、硫酸マグネシウム、硫酸カルシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、d - マンニトール、尿素、ソルビトール、イノシトール、ラフィノース、スクロース、グルコース；セルロースポリマーなどの親水性ポリマー；これらの混合物などが含まれる。浸透圧剤は、たいてい過剰量で存在し、粒子、粉末、顆粒などのいずれの物理的形狀でも存在することができる。本発明に適した浸透圧剤の、大気中における浸透圧は、0 a t m を超えて一般に約 5 0 0 a t m 以下、またはこれ以上である。

20

## 【 0 0 2 7 】

拡大可能な駆動部材は通常、水および水性体液と相互作用し、膨張または拡大して平衡状態に達する、膨張性の親水性ポリマーである。該ポリマーは、水中で膨張能力を示し、ポリマー構造の内部で、吸収した水の大部分を保持する。該ポリマーは、かなり高い程度にまで膨張または拡大し、たいてい 2 ~ 5 0 倍の体積に増大する。該ポリマーは、架橋されていても、または架橋されていなくてもよい。膨張性の親水性ポリマーは、現在、1 つの好ましい実施形態において、少し架橋されている。かかる架橋は、共有結合性のイオン結合、または水素結合によって形成されている。該ポリマーは、植物性、動物性または化学合成由来のものであり得る。本目的に適した親水性ポリマーには、3 0 , 0 0 0 から 5 , 0 0 0 , 0 0 0 までの分子量を有するポリ（ヒドロキシアシルメタクリレート）；カップカラギーナン、1 0 , 0 0 0 から 3 6 0 , 0 0 0 までの分子量を有するポリビニルピロリドン；アニオン性およびカチオン性のヒドロゲル；ポリマー電解質複合体；低アセテート残基を有し、グリオキサール、ホルムアルデヒドまたはグルタルアルデヒドで架橋され、2 0 0 から 3 0 , 0 0 0 までの重合度を有するポリ（ビニルアルコール）；メチルセルロースの混合物；架橋された、寒天およびカルボキシメチルセルロース；水不溶性、水膨張性のコポリマー（無水マレイン酸の、スチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンまたはイソブチレンとの、精巧に分離されたコポリマーを分散させることによって製造され、このコポリマーは、コポリマー中の無水マレイン酸 1 モルにつき、0 . 0 0 1 から約 0 . 5 モルの飽和した架橋剤で架橋されている）；N - ビニルラクタムの水膨張性ポリマーなどが含まれる。

30

40

## 【 0 0 2 8 】

本明細書において使用される「オリフィス」という表現は、浸透圧システムから薬物を放出するのに適した手段および方法を含む。この表現は、機械的手法によって半透膜に開けられている、1 個または複数個の開口またはオリフィスを含む。また、これは、半透膜中にゼラチンプラグなどの浸食できる成分を取り入れることによって形成されることができ、半透膜が薬物の通過に対して十分に透過性である場合には、膜中の孔は、血漿中閾

50

値を満たすのに十分な量で、PPIを放出するのに十分であり得る。かかる場合には、「通路」という表現は、たとえ穴または他のオリフィスがここに開けられていないとしても、膜壁内の細孔を指す。浸透通路ならびに通路の最大および最小寸法の詳細な説明は、米国特許第3845770号、第3916899号に開示されており、この開示内容は本明細書中に参考として援用されている。

#### 【0029】

本発明の浸透圧ポンプは、標準手法によって製造される。例えば、1つの実施形態において、該通路に隣接するコンパートメントの、ある領域に納められ得る薬物および他の成分は、薬剤が占有することになるコンパートメント領域の内部寸法に相当する、固体の所有寸法に圧入される。または、薬物および他の成分および溶媒は、ボールミル、カレンダー、攪拌機もしくはロールミルにかけるなどの従来の方法によって、混合され、固体もしくは半固体の形にされ、次いで、事前に選択された形状に加圧される。次に、親水性ポリマー層は、同様の方法で薬剤層と接触して配置され、この2層は半透性の壁に取り囲まれる。薬剤および親水性ポリマーの層状化は、従来2層加圧手法によって加工されることが可能である。壁は、この加圧された形状を、金型成形するか、壁形成物質を吹付けるか、または壁形成物質に浸漬することによって適用できる。壁を適用するために使用できる、別の、および現在では好ましい手法は、エアサスペンション手法である。この手法は、壁が薬剤-親水性ポリマー複合物に適用されるまで、加圧された薬剤および乾燥親水性ポリマーを、空気および壁形成組成物の流れに浮遊させることおよびタンブリングすることを含む。エアサスペンション手法については、米国特許第2799241号；J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pp. 451~459, (1979)に記載されている。他の標準的な製造手法は、Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pp. 62~70 (1969)；およびMack Publishing Company, Easton, PA. から出版のRemingtonによるPharmaceutical Sciences, Fourteenth Edition, pp. 1626~1678 (1970)に記載されている。

#### 【0030】

レザパーシステムもまた、当分野においてよく知られている。この手法は、一般に、マイクロカプセル化、ビーズ技術またはコーティング錠とも称される。薬物の小粒子は、医薬として許容できるポリマーでカプセル化される。このポリマーおよびこの相対量は、レザパーから胃腸管までの薬物拡散に対する所定の抵抗を示す。したがって、薬物は、徐々にビーズから胃腸管へと放出され、化合物の所望の持続放出を提供する。

#### 【0031】

これらの剤形は、当分野においてよく知られている。米国特許第5286497号および第5737320号の両方は、本明細書中に参考として援用されているが、かかる製剤およびこれらの製造方法について記載している。米国特許第5354556号、第4952402号および第4940588号はすべて、本明細書中に参考として援用されているが、具体的には、持続放出性の剤形を製造するために、かかる技術を使用することを検討している。しかし、さらなる指針として、ペレット剤は、場合によっては従来賦形剤と合わさって、薬剤のコアを用いて形成される。このコアは、次いで、1種または複数種の、医薬として許容できるポリマーでコーティングされる。多くの場合、コーティングポリマーは、大部分を占める、医薬として許容できる水不溶性ポリマー、および小部分を占める、医薬として許容できる水溶性ポリマーの混合物である。

#### 【0032】

中心コアは、当分野において知られているいくつかの技術によって調製することができる。通常、薬物は、従来結合剤を用いて、不活性な担体に結びつけられる。不活性な担体は、通常、デンプン球または砂糖球である。薬物は、不活性な担体に結びつけられる前に、この取扱いの便宜を図るため、および最終的な剤形の特性を改良するために、通常、従来賦形剤と混合される。これらの賦形剤は、マトリックスシステムに対する上記のものと全く同じである。これらの賦形剤の量は、幅広く変更することができるが、従来量

10

20

30

40

50

で用いられることになる。次いで、中心コアは、結合剤を利用して、散剤混合物を固体担体に結びつけることによって製造される。これは、医薬ビーズを製造するための、当分野において知られている手段によって達成されることができる。適切な手段は、従来のコーティングパン、自動コーティング機またはロータリー式造粒機の利用を含む。これらの中心コアの製造については、さらに詳細に、Pharmaceutical Pelletization Technology, ed. I. Ghebre-Sellassie, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1989)に記載されている。

#### 【0033】

レザバースシステムの第2の主要素は、ポリマーコーティングである。上記のように、ポリマーコーティングは、ビーズにこれらの放出特性を付与することに関与する。ポリマーコーティングは、当分野において知られている方法および技術を用いて、中心コアに適用できる。適切なコーティング装置の例には、流動層コーティング装置およびパンコーティング装置が含まれる。適用技術については、さらに詳細に、i) Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1997); および ii) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 3, ed. H. A. Lieberman, L. Lachman and J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. New York, New York pp. 77~287、(1990)に記載されている。

#### 【0034】

適切なポリマーの例には、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート(低、中または高分子量)、セルロースアセテートプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、セルローストリアセテート、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、ポリ(オクタデシルアクリレート)、ポリ(エチレン)、低密度ポリ(エチレン)、高密度ポリ(エチレン)、ポリ(プロピレン)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリ(ビニルイソブチルエーテル)、ポリ(ビニルアセテート)、ポリ(塩化ビニル)もしくはポリウレタン、またはこれらの混合物が含まれる。

#### 【0035】

ビーズが調製されると、これらは当分野において知られているように、カプセルに充填されることもある。また、これらは当分野における従来の手法を用いて、錠剤に加圧されることもある。

#### 【0036】

パルス放出システムは、改変された放出剤形の他の広義のカテゴリーであるが、これもまた当分野においてよく知られている。パルス放出システムは、一般に、所定の期間または放出部位によって分けられた、第1薬物放出および第2薬物放出を伴う。パルス放出システムは、即時放出および長期放出の組合せを含むことも可能である。多回製剤形態は、パルス放出剤形に適している。

#### 【0037】

例えば、浸透圧ポンプはまた、パルス性薬物放出の目的に適しており、米国特許第5017381号および第5011692号に記載されているが、これらの両方は、本明細書中に参考として援用されている。一般に、薬物を含む浸透圧ポンプは、形成され、次いで薬物の層で上塗りされ、1つはコーティング層から、およびもう1つは浸透圧ポンプからの、2種類の薬物放出を提供する。

10

20

30

40

50



## 【0038】

粒子または顆粒システムも、薬物のパルス放出を提供する目的のために提案されている。米国特許第6228398号（本明細書中に参考として援用されている）は、薬物のパルス放出のための、かかるシステムの使用について教示している。かかるシステムは、パルス放出を得るための粒子を含む薬物の別個のポピュレーションを通常使用する。このポピュレーションは、時間または場所において異なる点で薬物を放出するために、上記のもののような、異なるコーティングポリマーを用いる。例えば、異なる溶出pHを有するポリマーが、この目的のために一般に使用される。したがって、パルス放出を得るために、1つの顆粒ポピュレーションは、pH6で溶解し始めるポリマーでコーティングされる可能性があり、もう1つの顆粒ポピュレーションは、pH6.5で溶解し始めるポリマーで

10

## 【0039】

言うまでもなく、本発明に従って使用されるいずれの剤形も、米国特許第6849346号、第5026560号、第5045321号、第4786505号、および第6849346号（これらはすべて本明細書中に参考として援用されている）に記載されているもののような、腸溶コーティングまたは緩衝系を、PPIを保護する目的のために用いることが可能であることが理解される。

## 【0040】

本発明の組成物は、錠剤、丸剤またはカプセル内にルースに充填し得る顆粒剤の形態で、経口投与されることができる。錠剤は、当分野において知られている手法によって調製され、PPI化合物の治療有効量および、かかる手法によって錠剤を形成するのに必要であるような賦形剤を含むことができる。さらに、錠剤および丸剤は、PPIを保護するために、上記のものなどの腸溶コーティングおよび緩衝系を用いて調製できる。錠皮は、医薬として許容される色素で着色されることもある。コーティング液中の色素および他の賦形剤の量は、変更することができ、長期放出錠剤の能力に影響を与えないものである。コーティング液は、一般に、フィルムを形成するポリマーを含み、かかるポリマーには、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースエステルまたはセルロースエーテル（セルロースアセテートもしくはエチルセルロース

20

30

## 【0041】

当業者であれば、上記教示を考慮に入れて、同様に上記教示の閾値濃度に従って放出されるPPIを含む、経口投与剤形を容易に調剤することが可能である。したがって、例えば、制御放出製剤または長期放出製剤が用いられる場合に、薬物が放出される期間中に血漿中濃度閾値を満たすように、薬物は放出される必要がある。したがって、長期放出製剤が本発明に従って用いられる場合に、PPIの初回および2回目の用量の連続した放出が存在し、好ましくは、PPIの初回および2回目の用量の放出が組み合わせられた少なくとも一部の期間中、PPIの血漿中レベルは閾値濃度を超えて維持される。また、パルス放出剤形が用いられる場合に、薬物の初回および2回目パルスは、独立して、閾値濃度を超えて血漿中レベルを増加させるのに十分である必要がある。

40

## 【0042】

特定のいずれの患者に対する具体的な治療的有效投与量は、種々の要因によって決まり、かかる要因には、治療される障害および該障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；用いられる特定の化合物の、投与期間および排泄率；治療期間；用いられる特定の化合物と組み合わせ使用されるか、または同時に使用される薬物；ならびに当医療分野において

50

通常の技術者には既知の、他の要因が含まれる。例えば、所望の治療効果を達成するために必要な濃度よりも低いレベルで、化合物の投与を開始すること、および所望の効果が達成されるまで、投与量を徐々に増やすことは、十分に当分野の範囲内である。

【0043】

本発明の製剤は、個々の患者の臨床状態、投与部位および投与方法、投与計画ならびに医師に知られている他の要因を考慮に入れて、適切な医療行為に従って、投与され、服用させられる。しかし、さらなる指針として、パルス放出剤形が用いられる場合には、各パルスに対する薬物負荷量は、独立におよび通常5 mgから300 mgの間、より一般的には20 mgから200 mgの間である。長期放出剤形が用いられる場合には、かかる製剤中のPPIの、組み合わせられた初回および2回目の用量に対する典型的な薬物負荷量は、50 mgから1000 mg、より一般的には75 mgから500 mgの範囲内である。

10

【0044】

胃腸管の下方部において吸収が減少する理由から、PPIの2回目の用量は初回の用量よりも多いようなPPIを有する剤形を負荷することが好ましいということも発見されている。したがって、パルス放出剤形において、2回目の用量は初回の用量よりも少なくとも10%多く、より好ましくは、2回目の用量は初回の用量よりも少なくとも50%多く、さらに好ましくは、2回目の用量は初回の用量よりも少なくとも100%から200%多く、および最も好ましくは、2回目の用量は初回の用量よりも少なくとも200%から900%多い。本発明の持続放出剤形において、増加させた2回目の用量は、上記の全薬物負荷量に反映される。

20

【0045】

PPIがパルスで送達される場合には、初回の用量が放出され始める時と、2回目の用量が放出され始める時との間の期間は、時間量を変化させることによって隔てることが可能である。好ましくは、用量の放出の開始は、2時間から20時間、より好ましくは3時間から16時間、および最も好ましくは4時間から12時間隔てられる。言うまでもなく、かかる剤形から放出されるパルスはいずれも、閾値濃度を達成し、少なくとも30分間、好ましくは1時間から2時間、より好ましくは2時間から8時間の間、かかる閾値を超える血漿中濃度を維持する必要がある。パルスを隔てる時間がない場合、またはPPIの放出が長期または連続した形で送達される場合には、放出時間も変更可能であるが、放出は、好ましくは4時間から8時間、より好ましくは3時間から12時間、最も好ましくは2時間から20時間にわたって提供される。さらに、この放出の間に、少なくとも4時間、より好ましくは少なくとも6時間、さらに好ましくは少なくとも8時間、最も好ましくは少なくとも12時間、閾値レベルを超える血漿中濃度を保持することが好ましい。

30

【0046】

このようにして、本明細書における目的のための「治療の有効量または治療の有効投与量」は、当分野において知られているような考慮すべき事項によって、容易に決定されることができる。該量は、改善を達成するために有効である必要がある。かかる改善の例には以下のものが含まれるが、これらに限るものではない。すなわち、胃のpHの上昇、胃腸の出血の軽減、輸血の必要性の低減、生存率の向上、より早い回復、および/または症状の改善/消失ならびに当業者によって適切な処置として選択されるような他の指標である。

40

【0047】

本明細書において使用される「医薬として許容できる」には、ヒトおよび下等動物の組織と接触しても、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、適切な医学的判断の範囲内で使用するのに適しており、妥当な利益/リスク比に見合う部分または化合物が含まれる。

【0048】

言うまでもなく、本発明に従って調剤される剤形は、所与の製剤由来の適切なpKパラメータを決定するために、動物および/またはヒトのモデルを用いて、実験的に試験できることは理解される。

50

## 【 0 0 4 9 】

該製剤は、P P I が使用適用されているいずれかの疾病を経験しているような、P P I 治療を必要としている患者に投与されることができる。例えば、胃酸逆流症、胃食道酸逆流症、消化性潰瘍または十二指腸潰瘍、ゾリンジャーエリソン症候群などの胃腸障害を経験している患者は、かかる障害を軽減するために、本発明の製剤をかかす患者に投与することによって、治療されることができる。有利なことに、本明細書において提供される剤形は、夜間抑制減弱事象の可能性を減じるので、結果として夜間抑制減弱事象を緩和するための方法をも提供する。

## 【 0 0 5 0 】

以下の実施例は、本発明をさらに例示するために示されるものであるが、本発明を限定することを目的としたものではない。

## 【実施例】

## 【 0 0 5 1 】

( 実施例 1 )

## 閾値レベルモデリング

ランソプラゾールのヒトにおける以下の単回用量静脈内投与から得られた血漿中濃度データについて、P P I が有効である上記閾値濃度を確定するために、モデリングした。まず初めに、投与後（絶食状態下で）5 時間にわたって測定した胃の pH を、血漿中濃度の関数としてプロットした。しかし、胃の pH と薬物の血漿中濃度との直接的な関連性は立証することができなかった。実際に、これらのパラメータを用いてデータをプロットすることにより、反時計回りのループが得られた。次いで、薬物濃度と薬効との有用な関連性を図で表すために、薬効コンパートメントモデルを使用した。それゆえに、P K コンパートメントが、個々の薬効コンパートメントに関連づけられているようなモデルが提案された。このモデルによって、P K コンパートメントに関連づけられている小型薬効コンパートメントを使用して、胃内 pH と濃度との間の傾向を図で表すことに成功したことが証明された。同一の静脈内のデータを用いて、薬理効果をシグモイド E m a x モデルを使用してモデリングし、P K は 2 種類のコンパートメントモデルを使用してモデリングした。このモデリングにより、ランソプラゾールの薬物動態特性を最初に立証し、次いで、薬物血漿中濃度と胃内 pH との関連性を立証し、薬力学的パラメータの推定値を得た。このモデリングにより、図 1 に示すグラフが提供された。このグラフにおいて、薬効コンパートメント濃度（この濃度は、定常状態での血漿中濃度と同一であると仮定されている。）は x 軸上に、および胃の pH は y 軸上にある。モデリングの図解によって示されているように、薬効（基準線よりも高くなっている）は、およそ 1 0 0 n g / m l を超える濃度で始まり、およそ 4 5 0 n g / m l を超える濃度で横ばい状態になる。したがって、基準線から所望の薬理効果の最小推移を得る目的のためには、およそ 1 0 0 n g / m l の閾値濃度を得る必要があると判断された。

## 【 0 0 5 2 】

( 実施例 2 )

## 吸収部位の検討

これは、健常成人男性 8 例における、第 1 相、非盲検、非無作為化、4 期間、単回投与の、クロスオーバー試験であった。ランソプラゾール遅延放出カプセル剤（3 0 m g ）由来のランソプラゾール顆粒を粉碎して、重炭酸ナトリウム、デンプンおよび放射性標識と混合したものを含む、即席で準備された製剤を、遠隔制御カプセルによって被験者に投与した。この遠隔制御カプセルは、粉末薬、放出機序、および外部信号を受信する磁気レーサーを保有することができる、消化されない殻からなる。1 期、2 期および 3 期の間に遠隔信号を受けて、カプセルは、この内容物を胃腸管内の事前に指定された部位に放出した（下記表 1 を参照のこと）。デンプンおよび放射性標識を有する、ランソプラゾール遅延放出 3 0 m g カプセル剤を、4 期中に経口投与し、および生物学的利用能の参照として使用した。

## 【 0 0 5 3 】

放射性標識として、塩化インジウム - 111 ( $^{111}\text{In} - \text{chloride}$ ) を、遠隔制御カプセルの内部に充填されている被験製剤中に使用した。各被験者にはまた、2つ目の放射性同位体、すなわちテクネチウム - 99m DTPA ( $^{99\text{m}}\text{Tc} - \text{DTPA}$ ) を投与した。この放射性同位体は、Intelisite Companionカプセルを飲み込むために使用する水の中に添加しておいた。放射性同位体は吸収されないので、胃腸管を通過する製剤の進捗状況は、薬剤摂取後、頻繁に画像を捕らえるガンマカメラを使用してモニターした。水中の放射性同位体は、薬物放出の標的部位を図で表すために、胃腸管の輪郭を描いた、すなわち「地図を描いた」。各被験者は、各投与期間中に(固定シーケンス)下記表1に示すように、単回経口投与された。

【0054】

【表1】

表1

期間	部位	製剤
1	盲腸/結腸	遠隔制御カプセル中、重炭酸ナトリウム(90.0mg)と混合したランソプラゾール(30mg)粉末
2	遠位小腸	遠隔制御カプセル中、重炭酸ナトリウム(90.0mg)と混合したランソプラゾール(30mg)粉末
3	近位小腸	遠隔制御カプセル中、重炭酸ナトリウム(90.0mg)と混合したランソプラゾール(30mg)粉末
4	参照(胃)	ランソプラゾール(30mg)遅延放出カプセル

【0055】

この試験は、各期間におけるカプセル投与の間に、7日間の最低限の回復期間を設ける4投与期間で構成された。被験者は皆、各期間中3日までの間、拘束された；拘束は、薬物が遠隔制御カプセルから放出された後、24時間続いた。ランソプラゾールの区域的な吸収および薬物動態を測定するために、薬物放出に次いで、連続的に血液サンプルを採取した。

【0056】

血液サンプルを得たのは、各期間の試験1日目の、投与前、ならびに被験薬が遠隔制御カプセルから放出される直前(0時間目)ならびにランソプラゾールが胃腸管の選択された区域において放出された後、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、12、16および24時間目であった。ランソプラゾールの薬物動態を評価するための血液サンプルを、ランソプラゾール30mg遅延放出カプセルの投与に次いで、遠隔制御カプセルと同時点で採取した。薬物動態サンプルについてのタイミングは、遠隔制御カプセル投与に対する胃腸管における放出時間に関連しているか、または遅延放出カプセルに対する投与時間に関連していた。

【0057】

近位小腸、遠位小腸、または結腸に送達されたランソプラゾールの、ランソプラゾール遅延放出カプセルと比較した相対的な生物学的利用能を、遅延放出カプセルのものに対する、種々の胃腸管部位についてのAUCの比として算出した。これに加えて、遠位小腸および結腸に送達されたランソプラゾールの、近位小腸と比較した相対的な生物学的利用能を算出した。

【0058】

ランソプラゾールについての遠位小腸からの吸収率および吸収度は、近位小腸に対して得られたものに比べて少なかったが、吸収は同程度であった。ランソプラゾールが直接結腸に送達された場合、吸収度は減少し、結腸からのランソプラゾールの、ランソプラゾール遅延放出カプセルと比較した相対的な生物学的利用能は、およそ10%から60%の間であった。

【0059】

10

20

30

40

50

本発明は、詳細におよび具体的な実施形態を参照して記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、かかる実施形態に種々の変更および改変できることは、当業者には明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図1】実施例1において使用されるモデリング手法から導かれたグラフである。

【図1】

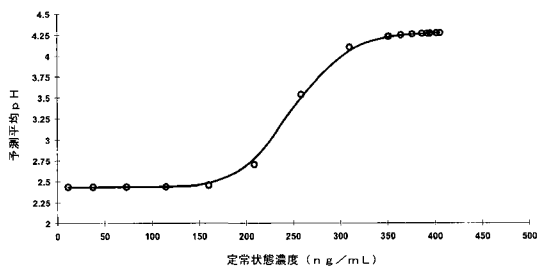


Fig. 1

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01) A 6 1 K 31/4439

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 タネジヤ, ラジネーシユ

アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティービル、ペンブルーク・ロード・8 2 1

(72)発明者 ベイキリーネジヤド, マジツド

アメリカ合衆国、ウイスコンシン・5 3 1 5 8、プリザン・プレリー、メドウランズ・サークル・6 7 1 0

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表2 0 0 1 - 5 2 6 2 1 3 ( J P , A )

特表2 0 0 2 - 5 0 1 8 9 5 ( J P , A )

V. K. SHARMA, et al., Oral pharmacokinetics of omeprazole and lansoprazole after single and repeated doses as intact capsules or as suspensions in sodium bicarbonate, *Aliment Pharmacol Ther*, 2 0 0 0 年, Vol. 14, 887-892

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8

A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9

A 6 1 K 4 5 / 0 0