

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-240435

(P2014-240435A)

(43) 公開日 平成26年12月25日(2014.12.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K 9/52	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/194 (2006.01)	A 6 1 K 31/194	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-194754 (P2014-194754)	(71) 出願人	510301013
(22) 出願日	平成26年9月25日 (2014. 9. 25)		ヴェクタ リミテッド
(62) 分割の表示	特願2011-509043 (P2011-509043)		イスラエル国 5 2 5 0 6 ラマト ガン
	の分割		, アバ ヒレル ストリート 1 6,
原出願日	平成21年5月14日 (2009. 5. 14)		アウレク ハウス, 1 4 ティーエイチ
(31) 優先権主張番号	12/120, 599		フロア
(32) 優先日	平成20年5月14日 (2008. 5. 14)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃酸分泌を阻害するための組成物および方法

(57) 【要約】

【課題】胃酸分泌を阻害するための組成物および方法の提供。

【解決手段】本発明は、胃酸分泌阻害剤として不可逆性の胃H⁺/K⁺-ATPアーゼプロトンポンプ阻害剤 (P P I) と胃内腔における壁細胞活性化剤として1種または複数の低分子カルボン酸とを含む新規経口組成物に関する。予想外なことに、本発明の組成物は、胃内での P P I の抗酸活性を増強することができる。本発明はさらに、このような組成物を哺乳動物において胃酸分泌を低減させるために使用する方法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書に記載された発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、胃内での放出用の形態であり P P I と共同して胃酸分泌を低減させるのに十分な量である 1 種または複数の低分子のモノカルボン酸、ジカルボン酸またはトリカルボン酸と共に、プロトンポンプ阻害剤を含む胃酸分泌阻害用の新規経口組成物に関する。本発明はさらに、このような組成物を哺乳動物において胃酸分泌を低減させるために使用する

10

【背景技術】

【0002】

多くの病状は、胃酸分泌を抑制する必要性を特徴とする。そのような病状としては、ゾリンジャー/エリソン症候群 (Z E S)、胃食道逆流症 (G E R D)、消化性潰瘍疾患、十二指腸潰瘍、および食道炎等が挙げられるが、これらに限定されない。消化性潰瘍等の病状は、重篤な合併症を発症することもあり、先進工業国における極めて一般的な疾患のうちのいくつかに相当する。

【0003】

現在、G E R D および消化性潰瘍疾患の治療に採用されている主な療法としては、例えばヒスタミン H 2 受容体拮抗剤またはプロトンポンプ阻害剤 (P P I) を使用することにより、胃の酸性度を低下させる作用剤等が挙げられる。P P I は、壁細胞からの酸分泌を担う壁細胞 H ⁺ / K ⁺ A T P アーゼプロトンポンプを阻害することによって作用する。P P I、例えばオメプラゾール、および薬学的に許容されるその塩は、例えば、特許文献 1、特許文献 2 および特許文献 3 に開示されている。

20

【0004】

P P I 剤は、通常腸溶性コーティングされた顆粒の中に入れて投与される、酸に不安定なプロドラッグであり、弱塩基である。P P I は、小腸で吸収された後、酸を分泌している壁細胞の酸性媒質中に選択的に蓄積する。該プロドラッグは壁細胞の酸性媒質中の酸性環境によって活性なスルフェンアミドに変換され、このスルフェンアミドは壁細胞 H ⁺ / K ⁺ A T P アーゼポンプを結合して阻害する活性剤である。したがって、P P I が活性なプロトン化型に変換されるには、壁細胞の予めの活性化が必要とされる。この壁細胞の予めの活性化は、通常、ガストリン依存的な壁細胞活性化を誘導する食事摂取によって達成される。実際に、P P I が血流によって壁細胞に到達するときに確実に壁細胞が活性化されるようにするために、患者は、P P I を食事摂取の 1 時間前に服用するように指示される。

30

【0005】

P P I の効力については十分に実証されているが、P P I には注目すべき制限がある。P P I が活性型に変換されるには、壁細胞の予めの活性化が必要である。この壁細胞の予めの活性化は、通常、食物で達成される。したがって、壁細胞の予めの活性化と P P I の血中への吸収とを同時に生じさせるために、P P I を食物の摂取前に服用しなければならない。さらに、P P I は、薬理作用の開始が比較的遅く、酸の抑制が最大に達して症状が軽減されるまでに数日を要することもあり、応需型の G E R D 療法におけるその有用性は制限されている (S a c h s G、E u r J G a s t r o e n t e r o l H e p a t o l . 2 0 0 1 年、1 3 巻 S u p p l 1、S 3 5 ~ 4 1 頁) 。

40

【0006】

さらに、1 日 1 回の P P I 投与では胃酸を 2 4 時間抑制することができず、一方、1 日 2 回の P P I の投与でも G E R D 患者に胸やけの痛みをもたらす夜間の酸の漏出が生じる (T y t g a t G N、E u r J G a s t r o e n t e r o l H e p a t o l . 2 0 0 1 年、1 3 巻 S u p p l 1、S 2 9 ~ 3 3 頁 ; S h a k e r R . ら、A m .

50

J. of Gastroenterology、98巻(7号)、2003年)。したがって、特に夜間の、PPIを介した活性の改良は、胃腸病学における周知の課題となっている(Scarpignato C.ら、Dig. Dis 2006年、24巻、11~46頁。

【0007】

マレイン酸およびコハク酸は、4炭素のジカルボン酸として化学的に特徴付けられ、胃酸分泌の強力な刺激剤として公知である(Teyssenら、J. Clin Invest. 1999年 103巻(5号)、707~713頁)。Teyssenらは、発酵によって製造される醸造酒(例えば、ビールおよびワイン)における胃酸分泌の刺激作用を試験した。興味深いことに、醸造酒から抽出されたマレイン酸およびコハク酸はヒトにおいて胃酸の分泌量を刺激することが見出され、これはビール、シャンパン、ワイン、およびペントガストリン(酸分泌を誘発する強力な外因性刺激物質)によって生じるのと同様であったが、ガストリンがその作用を媒介するわけではなかった。

10

【0008】

特許文献4には、3.5mg/kgの用量のコハク酸およびクエン酸の混合物が、薬物投与40分後に空の胃で測定した胃液のpHにおける有意な低下によって反映されるように、イヌにおいて胃酸分泌を誘発できることが開示されている。この特許にはさらに、コハク酸およびクエン酸が、健康なヒト志願者において酸の分泌を刺激することが開示されている。

20

【0009】

Pokrovskiyら(Physiologicheskiiy Z'urnal 10巻、1567~1573頁、1973年)も、ミトコンドリア呼吸系(クレブス回路)に關与する、ピルビン酸、コハク酸、アルファ-ケトグルタル酸、リンゴ酸またはグルコース等の分子がカエル粘膜のex vivoモデルにおいてプロトン分泌を刺激し得ることを開示している。

【0010】

Phillipsの特許文献5、特許文献6、および特許文献7(合わせて「Phillips特許」)には、PPI、少なくとも1種類の緩衝剤および特異的な壁細胞活性化剤からなる経口組成物を使用して、酸によって引き起こされた胃腸障害を治療する医薬組成物および方法が開示されている。Phillips特許に開示されている壁細胞活性化剤としては、例えば、チョコレート、炭酸水素ナトリウム、カルシウム、ペパーミント油、スペアミント油、コーヒー、茶およびコーラ、カフェイン、テオフィリン、テオプロミンならびにアミノ酸残基等が挙げられる。

30

【0011】

胃酸分泌の阻害が必要とされる病状に対する有効な治療を開発することにより、積年望まれていた必要性が満たされるであろう。PPIは広範に用いられているが、PPIの効力を増大させる、例えば、夜間の酸の漏出を制御する長い効果、より少ない用量でのより大きい効果、および食事に依存しない投与等の必要性が依然として存在している。本明細書中に開示している出願人らの発明は、積年望まれていたこれらの必要性の多くを満たしている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】欧州特許第05129号明細書

【特許文献2】欧州特許第124495号明細書

【特許文献3】米国特許第4,255,431号明細書

【特許文献4】米国特許第5,559,152号明細書

【特許文献5】米国特許第6,489,346号明細書

【特許文献6】米国特許第6,645,988号明細書

【特許文献7】米国特許第6,699,885号明細書

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、胃酸分泌の阻害における活性が増強された、PPIに基づく組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

好ましい一実施形態では、本発明は、薬学的有効量の、(i)コハク酸粒子またはその任意の塩と、(ii)腸溶性コーティングされたプロトンポンプ阻害剤(PPI)とを活性成分として含む複数単位医薬組成物に関し、該コハク酸粒子は、胃内で放出され、該PPIと共同して胃酸分泌を低減させるのに十分な量であり、かつ該腸溶性PPIと該コハク酸粒子とは、該複数単位組成物中で物理的に隔離されている。一実施形態では、コハク酸粒子は内部のカプセル内に封入され、この内部のカプセルは、腸溶性コーティングされたPPIを含有する外部のカプセル内に封入される。他の一実施形態では、腸溶性コーティングされたPPIは内部のカプセル内に封入され、この内部のカプセルは、コハク酸粒子を含有する外部のカプセル内に封入される。腸溶性PPIとコハク酸粒子との間の物理的な隔離は、製剤中の2種類の成分間の相互作用を防止し、したがって、製剤安定性を向上させるので有利である。

10

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

20

(項目1)

薬学的有効量の、(i)コハク酸粒子またはその任意の塩と、(ii)腸溶性コーティングされたプロトンポンプ阻害剤(PPI)とを活性成分として含む複数単位医薬組成物であって、前記コハク酸粒子が前記PPIと共同して胃酸分泌を低減させるのに十分な量で胃内で放出され、かつ前記腸溶性コーティングされたPPIと前記コハク酸粒子とが前記複数単位組成物中で物理的に隔離されている複数単位医薬組成物。

(項目2)

前記コハク酸粒子が内部のカプセル内に封入され、前記内部のカプセルが、前記腸溶性コーティングされたPPIを含有する外部のカプセル内に封入される、項目1に記載の組成物。

30

(項目3)

前記腸溶性コーティングされたPPIが内部のカプセル内に封入され、前記内部のカプセルが、前記コハク酸粒子を含有する外部のカプセル内に封入される、項目1に記載の組成物。

(項目4)

前記コハク酸粒子が200~600mgの間の量であり、かつ前記PPIが20~80mgの量のオメプラゾールである、項目1に記載の組成物。

(項目5)

前記PPIが10~160mgの量である、項目1に記載の組成物。

(項目6)

1種または複数の消化管運動促進剤、アルギン酸塩または抗生物質をさらに含む、項目4に記載の組成物。

40

(項目7)

前記消化管運動促進剤が、エリスロマイシン誘導體、バクロフェン、メトクロプラミド、ドンペリドン、エリスロマイシン、ミテムシナル、シサプリド、モサプリド、テガセロッドおよびオクトレオチドから選択される、項目6に記載の組成物。

(項目8)

前記コハク酸粒子またはその塩と前記PPIとの間の比が約20:1~約2:1である、項目1に記載の組成物。

(項目9)

前記コハク酸粒子またはその塩と前記PPIとの間の比が約10:1~約5:1である

50

、項目 8 に記載の組成物。

(項目 10)

前記コハク酸粒子またはその塩のうち少なくとも 50% が胃内で放出される、項目 1 に記載の組成物。

(項目 11)

胃酸分泌を低減させることを必要としているヒト対象において胃酸分泌を低減させる方法であって、前記ヒト対象に、薬学的有効量の、(i)コハク酸粒子またはその任意の塩と、(ii)腸溶性コーティングされたプロトンポンプ阻害剤 (PPI) とを活性成分として含む複数単位医薬組成物を投与する工程を含み、前記コハク酸粒子が胃内で放出され、前記 PPI と共同して胃酸分泌を低減させるのに十分な量であり、かつ前記腸溶性コーティングされた PPI と前記コハク酸粒子とが前記複数単位組成物中で物理的に隔離されている方法。

10

(項目 12)

前記ヒト対象が、夜間の胃食道逆流症 (GERD) 症状、逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) に関連した病状、非潰瘍性消化不良、胃食道逆流症、ガストリノーマ、急性上部消化管出血、ストレス潰瘍、*Helicobacter pylori* 感染症、ゾリンジャー - エリソン症候群 (ZES)、ヴェルナー症候群、および全身性肥満細胞症からなる群から選択される障害または症状を有する、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記コハク酸粒子が 200 ~ 600 mg の間の量であり、かつ前記 PPI が 20 ~ 80 mg の量のオメプラゾールである、項目 11 に記載の方法。

20

(項目 14)

前記 PPI が 10 ~ 160 mg の量である、項目 1 の項目 11 に記載の方法

(項目 15)

前記コハク酸粒子またはその塩と前記 PPI との間の比が約 20 : 1 ~ 約 2 : 1 である、項目 11 に記載の方法。

(項目 16)

前記コハク酸粒子またはその塩と前記 PPI との間の比が約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 である、項目 15 に記載の組成物。

30

(項目 17)

第 1 の単位および第 2 の単位を含有する医薬組成物であって、前記第 1 の単位が 1 種または複数の低分子カルボン酸またはその任意の塩を含み、かつ前記第 2 の単位が腸溶性コーティングされたプロトンポンプ阻害剤 (PPI) を含み、前記低分子カルボン酸と腸溶性コーティングされた PPI とが物理的に隔離されており、前記第 1 の単位が前記低分子カルボン酸のうち少なくとも 50% を対象の壁細胞を活性化するのに十分な量で胃内で放出し、前記低分子カルボン酸が前記 PPI と共同して胃内での胃酸分泌を低減させる医薬組成物。

(項目 18)

前記低分子カルボン酸のうち少なくとも 70% が胃内で放出され、かつ前記低分子カルボン酸がコハク酸粒子またはその任意の塩である、項目 17 に記載の組成物。

40

(項目 19)

前記コハク酸粒子が内部のカプセル内に封入され、前記内部のカプセルが、前記腸溶性コーティングされた PPI を含有する外部のカプセル内に封入される、項目 18 に記載の組成物。

(項目 20)

前記腸溶性コーティングされた PPI が内部のカプセル内に封入され、前記内部のカプセルが、前記コハク酸粒子を含有する外部のカプセル内に封入される、項目 18 に記載の組成物。

(項目 21)

50

前記コハク酸粒子が 200 ~ 600 mg の間の量である、項目 17 に記載の組成物。

(項目 22)

前記コハク酸粒子またはその塩と前記 P P I との間の比が約 30 : 1 ~ 約 2 : 1 である、項目 17 に記載の組成物。

(項目 23)

前記コハク酸粒子またはその塩と前記 P P I との間の比が約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 である、項目 22 に記載の組成物。

(項目 24)

胃酸分泌を低減させることを必要としているヒト対象において胃酸分泌を低減させる方法であって、前記ヒト対象において胃酸分泌を低減させるのに十分な量で項目 17 に記載の組成物を前記ヒト対象に投与する工程を含む方法。

10

(項目 25)

(i) 壁細胞を活性化する 1 種または複数の低分子カルボン酸、またはその任意の塩と (ii) 腸溶性コーティングされた不可逆性の胃 H⁺ / K⁺ - A T P アーゼプロトンポンプ阻害剤 (P P I) とを活性成分として含む医薬組成物であって、前記低分子カルボン酸と前記 P P I との間の比が約 20 : 1 ~ 約 2 : 1 であり、前記低分子カルボン酸が対象の胃内腔にある壁細胞を活性化するのに十分な量で胃内で実質的に放出され、前記カルボン酸分子が前記 P P I と共同して胃内での胃酸分泌を低減させる医薬組成物。

(項目 26)

前記低分子カルボン酸の P P I に対する比が約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 であり、かつ前記低分子カルボン酸がコハク酸粒子またはその任意の塩である、項目 25 に記載の組成物。

20

(項目 27)

胃酸分泌を低減させることを必要としているヒト対象において胃酸分泌を低減させる方法であって、前記ヒト対象において胃酸分泌を低減させるのに十分な量で項目 25 に記載の組成物を前記ヒト対象に投与する工程を含む方法。

(項目 28)

(i) 遅延放出性の形態で壁細胞を活性化する 1 種または複数の低分子カルボン酸、またはその任意の塩と (ii) 腸溶性コーティングされた不可逆性の胃 H⁺ / K⁺ - A T P アーゼプロトンポンプ阻害剤 (P P I) とを活性成分として含む医薬組成物であって、前記低分子カルボン酸が胃内での遅延放出用の形態であり、前記低分子カルボン酸が壁細胞を活性化するのに十分な量で胃内で実質的に放出され、かつ前記放出が、前記壁細胞の活性化を小腸内での前記 P P I の吸収と同時に生じさせて前記 P P I の有効性を増大させるために、胃内で十分に遅延され、前記低分子カルボン酸が前記 P P I と共同して胃内での胃酸分泌を低減させる医薬組成物。

30

(項目 29)

前記放出を血中での前記 P P I の吸収と同時に生じさせるために、前記低分子カルボン酸の胃内での前記放出が 10 ~ 80 分の間で遅延される、項目 28 に記載の医薬組成物。

(項目 30)

前記低分子カルボン酸がコハク酸またはその任意の塩である、項目 29 に記載の医薬組成物。

40

(項目 31)

前記コハク酸またはその塩が 200 ~ 600 mg の間の量である、項目 30 に記載の組成物。

(項目 32)

前記低分子カルボン酸のうち少なくとも 70 % が胃内で放出される、項目 28 に記載の組成物。

(項目 33)

前記低分子カルボン酸と前記 P P I との間の比が約 30 : 1 ~ 約 2 : 1 である、項目 28 に記載の組成物。

(項目 34)

50

前記低分子カルボン酸と前記 P P I との間の比が約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 である、項目 3 3 に記載の組成物。

(項目 3 5)

胃内の壁細胞のうち少なくとも 50 % が前記低分子カルボン酸によって活性化され、少なくとも 100 mg が胃内で放出される、項目 2 8 に記載の組成物。

(項目 3 6)

胃酸分泌を低減させることを必要としているヒト対象において胃酸分泌を低減させる方法であって、前記ヒト対象において胃酸分泌を低減させるのに十分な量で項目 2 8 に記載の組成物を前記ヒト対象に投与する工程を含む方法。

【0015】

例えば、本発明のいずれの組成物も、200 ~ 600 mg の間の量の該コハク酸粒子を含有していてもよく、かつ該 P P I は 20 ~ 80 mg の量のオメプラゾールであってもよい。他の実施形態では、該組成物中の P P I は、10 ~ 160 mg の量である。さらに、他の実施形態では、コハク酸粒子の量は、少なくとも 65 mg (すなわち 65 ~ 600 mg 以上) である。

【0016】

本発明のいずれの組成物も、1種または複数の消化管運動促進剤 (prokinetic agent)、アルギン酸塩または抗生物質をさらに含有することができる。非限定的な例として、該消化管運動促進剤は、エリスロマイシン誘導体、バクロフェン、メトクロプラミド、ドンペリドン、エリスロマイシン、ミテムシナル、シサプリド、モサプリド、テガセロッドまたはオクトレオチドであってもよい。

【0017】

本発明の種々の実施形態では、コハク酸粒子またはその塩と P P I との間の (mg での) 比は、約 60 : 1 ~ 約 2 : 1 であり、例えば、約 30 : 1 ~ 約 2 : 1、約 20 : 1 ~ 約 2 : 1、または約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 等である。

【0018】

コハク酸粒子またはその塩のうち少なくとも 50 % は、胃内で放出されることが好ましい。

【0019】

本発明は、一般には、小腸内での放出用の遅延放出性の形態である置換ベンゾイミダゾール H⁺ / K⁺ - A T P アーゼプロトンポンプ阻害剤 (P P I) と、胃内での放出用の形態であって該 P P I と共同して胃酸分泌を低減させるのに十分な量である 1 種または複数の飽和もしくは不飽和の低分子のモノカルボン酸、ジカルボン酸またはトリカルボン酸、これらの塩または誘導体とを含む組成物に関する。P P I と併用するのに好ましい酸は、ミトコンドリア呼吸系 (クレブス回路) に関与する、低分子のモノカルボン酸、ジカルボン酸またはトリカルボン酸である。予想外なことに、本発明の組成物は、胃内での P P I の抗酸活性を増強することができる。薬理的刺激物質として本発明のカルボン酸分子を用いた壁細胞のプロトンポンプの活性化により、P P I 療法において食物との入念なタイミングに治療上依存することがなくなる。これにより、就寝前の食事が禁止されている G E R D 患者に対する有効な就寝時刻の投与が可能となる。本組成物は、胃内での酸分泌の抑制が必要とされる慢性または急性の障害を患う対象を治療するために使用することができる。

【0020】

本発明の置換ベンゾイミダゾールプロトンポンプ阻害剤は、胃壁細胞内の H⁺ / K⁺ - アデノシントリホスファターゼ (A T P アーゼ) プロトンポンプの活性を阻害する化合物である。P P I は、プロドラッグ型では電離しておらず、そのため、壁細胞の細胞膜を通過することができる。電離していない P P I は、壁細胞に到達すると、活性化した壁細胞の酸を分泌している部分である分泌細管内に移動する。この細管内に閉じ込められた P P I はプロトン化され、したがって、プロトンポンプのアルファサブユニット中のシステイン残基とジスルフィド共有結合を形成することができ、それによってプロトンポンプを不

10

20

30

40

50

可逆的に阻害する活性なスルフェンアミド型に変換される。

【0021】

本発明は、胃内での放出用の形態である、ミトコンドリア呼吸系（クレブス回路）に關与する低分子のモノカルボン酸、ジカルボン酸またはトリカルボン酸の分子が、胃酸分泌の阻害におけるプロトンポンプ阻害剤の活性を増強することができるという、発明者の驚くべき発見に基づいている。理論に拘束されるものではないが、こうした分子は、胃内での壁細胞の活性化を促進し、したがって、PPIによる該ポンプの阻害を最大限にする。

【0022】

本発明の組成物は、胃酸分泌を低減させることを意図したPPIに基づく公知の組成物を超える利点を示す。PPI摂取後の食事をもはや必要としないので、本組成物は食事に依存しない方法で胃内での抗酸活性を示す。したがって、本組成物の複合活性剤は、就寝時刻および就寝時刻数時間前に食物を摂取しないように指示されるGERD患者における就寝時刻のPPI投与に有効な液剤を提供する。

10

【0023】

本発明の組成物は、胃内での放出用の形態であってPPIと共同して胃酸分泌を低減させるのに十分な量である任意の低分子のモノカルボン酸、ジカルボン酸またはトリカルボン酸、これらの塩または誘導体を含んでもよい。好ましいカルボン酸は、クレブス回路に關与する、低分子の飽和もしくは不飽和のモノカルボン酸、ジカルボン酸またはトリカルボン酸である。最も好ましい低分子ジカルボン酸は、マレイン酸、コハク酸またはクエン酸等の飽和もしくは不飽和のジカルボン酸またはトリカルボン酸、あるいはこれらの任意の誘導体または塩である。本発明の範囲にさらに含まれるのは、クレブス回路に關与する他の低分子のカルボン酸分子、例えば、ピルビン酸、 α -ケトグルタル酸、スクシニルCoA、フマル酸、またはオキサロ酢酸等である。

20

【0024】

本発明の組成物は経口組成物であることが好ましいが、胃内での放出用の経口の形態である酸分子との併用でのPPIの非経口投与（静脈内投与または頬側投与等）も本発明の範囲に含まれる。本発明の活性成分は、単回経口剤形中に製剤化することもでき、固形剤形が好ましい。この場合、低分子カルボン酸の作用と血中でのPPIの吸収とを同時に生じさせるために、小腸内でのPPIの放出と胃内での低分子カルボン酸の放出を調節する。したがって、一実施形態では、PPIと本発明の低分子カルボン酸とを、多層錠、発泡錠、散剤、ベレット剤、顆粒剤、複数のビーズを含む硬ゼラチンカプセル剤および軟ゼラチンカプセル剤、（中でコハク酸等の低分子カルボン酸粒子とPPIとが物理的に隔離される）カプセル内カプセル剤として製剤化する。同様に、液剤、乳剤、泡沫剤および懸濁剤等の液体の剤形が用いられてもよい。

30

【0025】

一実施形態によると、本発明の固形剤形は、小腸内での放出用の腸溶性pH依存的放出ポリマーまたは非腸溶性時間依存的放出ポリマーのいずれかでコーティングされたPPI粒子と、胃内での放出用の形態である本発明の低分子カルボン酸粒子とを含有するカプセル剤または多層錠である。胃内での低分子カルボン酸の活性を小腸の近位部でのPPIの吸収と確実に同時に生じさせるために、該単回経口剤形は、胃内での放出時間を延長させる時間依存的放出ポリマーでコーティングされた低分子カルボン酸ビーズを含んでもよい。特に、胃内での低分子カルボン酸の放出の遅延は、カルボン酸の活性と血中でのPPIの吸収とを同時に生じさせることを可能にする。胃内での低分子カルボン酸の放出を延長または遅延させるのは、固形形態の低分子カルボン酸（例えば、結晶粉末）および/または低分子カルボン酸のポリマーコーティングを用いることにより、かつ/または最終的な製剤の特性（例えば、基質またはカプセルからの低分子カルボン酸の放出）により達成することができる。

40

【0026】

本発明の各活性成分を別個の剤形中に製剤化することもできる。例えば、本発明の低分子カルボン酸を経口懸濁液中、または胃内での放出用の形態であるカプセル剤、錠剤、も

50

しくは発泡錠等の固形剤中に製剤化することもでき、かつ P P I を別個の固形剤中に、好ましくは、小腸内での放出用の腸溶性 pH 依存的放出ポリマーまたは非腸溶性時間依存的放出ポリマーを用いたビーズを含むカプセル剤または錠剤中に製剤化することもできる。この別個の剤形は、1 種類の剤形中に低分子カルボン酸のビーズを含有し、別の 1 種類の剤形中に P P I のビーズを含むキットとして提供することもできる。この場合、低分子カルボン酸は、P P I との併用で、これらの生理活性が少なくともいくらかは経時的に重なるように投与する。P P I と低分子カルボン酸は、同時にかつ / または連続して投与することができる。

【0027】

該 P P I は、静脈内投与、頬側投与および皮下注射等の非経口投与に適する剤形中に製剤化することもできる。したがって、P P I を経粘膜（頬側）送達用に製剤化することもでき、低分子カルボン酸を別個の剤形または単回単位剤形のいずれかにおいて、胃内での放出用の形態である経口（錠剤、カプセル剤）送達用に製剤化することもできる。

10

【0028】

一実施形態では、本発明は、第 1 の単位および第 2 の単位を含む医薬組成物を目的とする。第 1 の単位は、通常、1 種または複数の低分子カルボン酸、またはその任意の塩を含み、かつ第 2 の単位は、腸溶性コーティングされたプロトンポンプ阻害剤（P P I）を含み、該低分子カルボン酸と腸溶性コーティングされた P P I とは物理的に隔離される。第 1 の単位は、該低分子カルボン酸のうち少なくとも 50 % を、対象、好ましくはヒト対象の壁細胞を活性化するのに十分な量で胃内に放出して、該カルボン酸分子が該 P P I と共同して胃内での胃酸分泌を低減させるように設計されていることが好ましい。例えば、該低分子カルボン酸のうち少なくとも 70 % は胃内で放出され、該カルボン酸分子はコハク酸粒子またはその任意の塩である。

20

【0029】

いくつかの実施形態では、コハク酸粒子は内部のカプセル内に封入され、この内部のカプセルは、腸溶性コーティングされた P P I を含有する外部のカプセル内に封入される。他の実施形態では、腸溶性コーティングされた P P I は内部のカプセル内に封入され、この内部のカプセルは、コハク酸粒子を含有する外部のカプセル内に封入される。

【0030】

非限定的な例として、本発明の医薬組成物中に少なくとも 65 mg（すなわち、65 ~ 600 mg 以上）または 200 ~ 600 mg の間のコハク酸粒子を用いることができる。

30

【0031】

本発明の種々の実施形態では、該コハク酸粒子またはその塩と該 P P I との間の（mg での）比は約 60 : 1 ~ 約 2 : 1 であり、例えば、約 30 : 1 ~ 約 2 : 1、約 20 : 1 ~ 約 2 : 1、または約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 等である。

【0032】

当業者は、第 1 の単位および第 2 の単位を有するこうした医薬組成物を用いて、ヒト対象において胃酸分泌を低減させるのに十分な量である該組成物をヒト対象に投与することにより、それを必要とするヒト対象において胃酸分泌を低減させることができることを理解するであろう。

40

【0033】

他の一実施形態では、本発明は、(i) 1 種または複数の低分子カルボン酸、または壁細胞を活性化するその任意の塩と (ii) 腸溶性コーティングされた不可逆性の胃 H⁺ / K⁺ - ATP アーゼプロトンポンプ阻害剤（P P I）とを活性成分として含む医薬組成物を目的とし、該低分子カルボン酸と該 P P I との間の（mg での）比は、約 60 : 1 ~ 約 2 : 1 であり、好ましくは約 30 : 1 ~ 約 2 : 1 または約 20 : 1 ~ 約 2 : 1、より好ましくは約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 である。該低分子カルボン酸は、対象の胃内腔にある壁細胞を活性化するのに十分な量で胃内に実質的に放出されているので有利である。

【0034】

当業者は、この医薬組成物を用いて、ヒト対象において胃酸分泌を低減させるのに十分

50

な量である該組成物をヒト対象に投与することにより、それを必要とするヒト対象において胃酸分泌を低減させることができることを理解するであろう。

【0035】

実例となるさらに他の一実施形態では、本発明は、(i) 1種または複数の低分子カルボン酸、または遅延放出性の形態で壁細胞を活性化するその任意の塩と(ii) 腸溶性コーティングされた不可逆性の胃H⁺/K⁺-ATPアーゼプロトンポンプ阻害剤(PPi)とを活性成分として含む医薬組成物を目的とし、該カルボン酸分子は胃内での遅延放出の形態である。この実施形態では、該低分子カルボン酸は、壁細胞を活性化するのに十分な量で胃内に実質的に放出されているが、この放出は、壁細胞の活性化を小腸内での該PPiの吸収と同時に生じさせて該PPiの有効性を増大させるために胃内で十分に遅延される。この実施形態では、低分子カルボン酸の胃内での放出は、この放出を血中でのPPiの吸収と同時に生じさせるために、10~80分の間で遅延されることが好ましく、低分子カルボン酸のうち少なくとも50%(例えば、少なくとも70%)は胃内で放出されることが好ましい。該低分子カルボン酸と該PPiとの間の比は、約20:1~約2:1であることも好ましい。胃内の壁細胞のうち少なくとも50%が該低分子カルボン酸によって活性化され、少なくとも100mgが胃内で放出されることが好ましい。

10

【0036】

いくつかの実施形態では、該カルボン酸分子はコハク酸またはその任意の塩である。例えば、該コハク酸またはその塩は、200~600mgの間の量である。他の実施形態では、コハク酸またはその任意の塩の量は、少なくとも65mg(すなわち65~600mg以上)である。

20

【0037】

該低分子カルボン酸と該PPiとの間の(mgでの)比は、約60:1~約2:1であり、好ましくは、約30:1~約2:1または約20:1~約2:1、より好ましくは、約10:1~約5:1である。

【0038】

当業者は、このような医薬組成物を用いて、ヒト対象において胃酸分泌を低減させるのに十分な量である該組成物をヒト対象に投与することにより、それを必要とするヒト対象において胃酸分泌を低減させることもできることを理解するであろう。

【0039】

他の一実施形態では、本発明は、胃酸分泌の抑制が必要とされる障害または胃酸分泌の抑制によって通常治療される障害を患う対象を治療する方法を目的とする。この方法は、本明細書中に記載の本発明の医薬組成物、例えば胃内で実質的に放出される形態である1種または複数の低分子カルボン酸との併用で遅延放出性のPPiを含む組成物を対象に投与する工程を含む。

30

【0040】

本発明の組成物は、胃酸分泌の阻害が必要とされる哺乳動物において病状を予防または治療するために使用することもできる。該哺乳動物は、ヒトであることが好ましい。本発明の組成物は、病状を治療することとそうした病状の発生のリスクを症状の発生前に最小限に抑えることとの双方に有効である。

40

【0041】

本発明の医薬組成物は、胃酸分泌の抑制によって治療される多数の病状に使用することができる。そうした病状としては、ゾリンジャー/エリソン症候群(ZES)、胃食道逆流症(GERD)、夜間の酸の漏出、食道炎、消化性潰瘍疾患、十二指腸潰瘍、非静脈瘤性上部消化管出血等の消化管出血、ストレスに関連した粘膜出血、出血性消化性潰瘍、胃炎および胃糜爛、消化不良、ならびにNSAIDによって誘発される胃疾患等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

例えば、種々の実施形態では、コハク酸粒子は200~600mgの間の量であり、かつPPiは20~80mgの量のオメプラゾールである。他の実施形態では、該組成物中

50

に存在する P P I は、10 ~ 160 mg の量である。

【0043】

コハク酸粒子またはその塩と P P I との間の (mg での) 比は、約 60 : 1 ~ 約 2 : 1 であり、例えば、約 30 : 1 ~ 約 2 : 1、約 20 : 1 ~ 約 2 : 1、または約 10 : 1 ~ 約 5 : 1 等である。

【0044】

本発明は医薬キットも含み、経口医薬キットが好ましい。該キットは、通常、薬学的有効量の、(i) 1種または複数の本発明の低分子カルボン酸と、(ii) 置換ベンゾイミダゾール H⁺ / K⁺ - ATP アーゼプロトンポンプ阻害剤とを活性成分として含む。一実施形態では、各活性成分を別個の単位剤形中に製剤化する。該キットを使用して、対象に該活性成分を投与することにより、胃酸分泌の抑制が必要とされる対象において障害を治療または予防することができる。1種または複数の低分子カルボン酸は、通常、P P I の投与の前または後に同時に投与する。該キットは、胃内に存在する細菌に対して有効な抗生物質、詳細には、Helicobacter sp 感染症に関連した潰瘍の治療用の抗生物質 (1種または複数) または抗細菌物質をさらに含んでもよい。該キットは、消化管運動促進剤、アルギン酸塩、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) および他の逆流防止剤 (例えば、パクロフェン) をさらに含んでもよい。

10

【0045】

当業者は、本明細書に記載の組成物のいずれにおいても、本発明の低分子カルボン酸を胃内での放出用の即時放出製剤中、または P P I 活性とよりよく同時に生じさせるために胃内での遅延放出製剤中もしくは延長放出製剤中に製剤化してもよいことを理解するであろう。

20

【0046】

これらの実施形態およびさらなる実施形態は、下記の発明を実施するための形態および実施例から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0047】

【図1】図1は、コハク酸がラットにおいて胃酸分泌を誘発することができることを示す。

【図2】図2は、パントプラゾール (Panto) をコハク酸 (SA) と共に投与した結果、パントプラゾール単独と比較して、胃液試料の pH 値がより高くなることを示す。

30

【図3】図3は、パントプラゾールをコハク酸と共に (panto + SA) 投与した結果、パントプラゾール単独 (Panto) と比較して、胃内での胃酸分泌量の値がより低くなることを示す。

【図4】図4は、コハク酸およびマレイン酸 (MA) の双方が胃酸分泌に対するパントプラゾールの効果を促進し得ることを示す。

【図5】図5は、幽門結紮ラットに投与した場合、コハク酸が胃酸分泌を誘発することができることを示す。

【図6】図6は、単回カプセル剤および自由流動性散剤に対して、カプセル内カプセル製剤中に製剤化したコハク酸の溶出プロファイルを示す。

40

【図7】図7は、OMP 40 mg / SA 300 mg の組合せが、OMP 20 mg / SA 300 mg および OMP 20 mg と比較して、24時間の pH 調節について統計的に有意な優位性を表すことを示す。

【図8】図8は、OMP 40 mg / SA 300 mg の組合せが、OMP 20 mg / SA 300 mg および OMP 20 mg と比較して、夜間の pH 調節について統計的に有意な優位性を表すことを示す。

【発明を実施するための形態】

【0048】

本発明の組成物は、食物摂取の時間を定める必要性なく胃酸分泌の阻害における P P I の効力を増大させる固有の組合せの活性剤を提供する。P P I の効力は、本発明のカルボ

50

ン酸分子による壁細胞のプロトンポンプの活性化によって増大する。

【0049】

一実施形態では、カルボン酸分子、例えばコハク酸は、胃内の壁細胞のうち少なくとも50%、好ましくは胃内の壁細胞のうち少なくとも70%、より好ましくは胃内の壁細胞のうち少なくとも80%を活性化する。

【0050】

本発明の組成物は、胃酸分泌の阻害が必要とされる哺乳動物において病状または症状を予防または治療するために使用することができる。本発明の組成物は、病状を治療することとそうした病状の発生のリスクを発生前に最小限に抑えることとの双方に有効である。そうした病状としては、例えば、逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非静脈瘤性上部消化管出血等の消化管出血、ストレスに関連した粘膜出血および出血性消化性潰瘍等が挙げられる。さらに、本発明の組成物は、胃酸阻害効果が望まれる他の胃腸障害の治療または予防のために、例えば、(低用量のアスピリンを含む)非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)療法を受けている患者において、非潰瘍性消化不良を有する患者において、症候性の胃食道逆流症(GERD)および夜間の酸の漏出を有する患者において、ならびにガストリノーマを有する患者において、使用することもできる。これらは、術前および術後の状態にある急性上部消化管出血を有する患者において、胃酸の吸引をなくし、かつストレス潰瘍を予防および治療するために、集中治療の状態にある患者にも使用することができる。さらに、これらは、ヘリコバクター感染症およびそれに関する疾患の治療において有用となり得る。治療に十分に適する他の病状としては、ゾリンジャー-エリソン症候群(ZES)、ヴェルナー症候群、および全身性肥満細胞症等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

本発明の組成物は、特に、胃食道逆流症(GERD)患者を治療する際に使用することができる。GERDは、胃の内容物の異常な酸逆流の臨床的な症状発現であり、主に食道内が酸性になり、食道粘膜の刺激または損傷の原因となっている。場合によっては、酸逆流が食道を超えて咽頭内へと広がり、そこからその酸性逆流物が咽頭、喉頭、肺、歯、耳または洞における損傷を引き起こし得ることが次第に理解されてきている(例えば、Chandra, 2004 Aliment Pharmacol Ther, 20巻、969~974頁、2004年を参照されたい)。逆流は、胃と食道との間にある逆流を防止する正常な障壁の損傷によって生じると考えられている。GERDの標準的な症状としては、胸やけおよび酸の逆流等が挙げられる(例えば、Chenら、J Clin Gastroenterol, 42巻、13~17頁、2008年を参照されたい)。夜間に胸やけおよび他のGERD症状を経験することにより、一般に、睡眠からの覚醒、覚醒状態の増加および睡眠の質の全体的な悪化を含む睡眠障害も引き起こされる(例えば、Chandra, 2004 Aliment Pharmacol Ther, 20巻、969~974頁、2004年を参照されたい)。睡眠中には、酸の接触に対する食道粘膜の反応が実質的に変化し、これにより、患者が酸逆流現象に対して迅速な生理反応を引き起こすことができなくなる。夜間の酸逆流は、一般に、後に睡眠障害を伴う夜間の胸やけ、吐、咳および喘鳴に関連している。

【0052】

PPIとの併用で活性な化合物は、1種または複数の低分子のモノカルボン酸、ジカルボン酸またはトリカルボン酸、または活性のあるこれらのあらゆる誘導体もしくは塩であることが好ましい。好ましい酸分子は、クレブス回路に關与する低分子カルボン酸である。具体的な好ましい酸分子は、本発明の壁細胞活性化剤として使用できる飽和脂肪族および不飽和のジカルボン酸である。低分子脂肪族ジカルボン酸は、以下の一般式で表される

：
 $\text{HO}_2\text{C} - (\text{CH}_2)_n - \text{CO}_2\text{H}$ (式中、 $n = 0 \sim 5$)。具体的な低分子の飽和脂肪族ジカルボン酸は、シュウ酸($n = 0$)、マロン酸($n = 1$)、コハク酸($n = 2$)、グルタル酸($n = 3$)、アジピン酸($n = 4$)およびピメリン酸($n = 5$)である。本発明の

10

20

30

40

50

壁細胞活性化剤として用いるのに好ましい脂肪族ジカルボン酸は、2～6個の炭素原子を有する脂肪族ジカルボン酸であり、コハク酸のように4個の炭素原子を有するものがより好ましい。本発明によって用いるのに好ましい不飽和ジカルボン酸は、4炭素のマレイン酸およびフマル酸である。遊離ジカルボン酸の代わりに、対応するジカルボン酸の誘導体または塩、例えばジカルボン酸のエステル、アミド、ハロゲン化物、またはジカルボン酸の無水物もしくは塩を用いることもできる。本発明の範囲にさらに含まれるのは、ミトコンドリア呼吸系（クレブス回路）に関与する、例えばピルビン酸、クエン酸、フマル酸、
- ケトグルタル酸、スクシニル Co A またはオキサロ酢酸等の低分子のカルボン酸分子である。

【0053】

本発明の組成物は、胃内での放出用の形態であって P P I との併用で過度の有害な副作用なく治療効果を達成するのに有効な量である1種または複数の低分子カルボン酸またはその類似体を含む。該組成物中に存在するコハク酸等の低分子カルボン酸の標準的なおよその量は、好ましくは1～2500mgの量であり、より好ましくは10～1000mg、最も好ましくは200～600mgである。他の実施形態では、存在する低分子カルボン酸の量は、少なくとも65mg（すなわち、65～600mg以上）である。

10

【0054】

本発明の組成物は、コハク酸等の低分子カルボン酸が胃内での放出用の形態であるように設計されている。種々の実施形態では、低分子カルボン酸のうち少なくとも50%が胃内で放出され、好ましくは、低分子カルボン酸のうち少なくとも70%が胃内で放出され、より好ましくは、低分子カルボン酸のうち少なくとも90%が胃内で放出される。

20

【0055】

種々の実施形態では、少なくとも100mgの低分子カルボン酸、例えば、コハク酸、が胃内で放出され、好ましくは、少なくとも150mgの低分子カルボン酸が胃内で放出され、より好ましくは、少なくとも200mgの低分子カルボン酸が胃内で放出される。好ましい非限定的な一実施形態では、少なくとも300mgのコハク酸が胃内で放出され、胃内でのコハク酸の放出を小腸内での P P I の放出および吸収と同時に生じさせるために、遅延される方法で放出されることが好ましい。

【0056】

薬学的に許容される低分子カルボン酸の任意の塩を本発明に用いることもできる。そうした塩の例は、詳細には、ナトリウム塩、二ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩およびカリウム塩ならびにナトリウム六水和物等のこれらの公知の水和物である。

30

【0057】

好ましい一実施形態では、本発明の組成物は、1種または複数の脂肪族トリカルボン酸、好ましくはクエン酸を1種または複数のジカルボン酸との組合せで含む。該組成物中に存在する1種または複数のトリカルボン酸のおよその標準量は、好ましくは1～1000mgの量であり、より好ましくは10～1000mg、最も好ましくは50～200mgである。

【0058】

本発明の組成物は、胃 H⁺ / K⁺ - A T P アーゼプロトンポンプの不可逆性の阻害剤として作用する P P I をさらに含む。本発明に用いる P P I は、H⁺ / K⁺ - A T P アーゼ阻害活性を有する任意の置換ベンゾイミダゾール化合物であってもよい。本発明の目的では、「P P I」という用語は、H⁺ / K⁺ - A T P アーゼの阻害剤としての薬理活性を有する任意の置換ベンゾイミダゾールを意味するものとし、中性の形態または塩の形態であるオメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、ドントプラゾール、パープラゾール（s - オメプラゾールマグネシウム）、ハベプラゾール、ランソプラゾール、パリプラゾール、テナトプラゾールおよびレミノプラゾール、これらの単一の鏡像異性体もしくは異性体または他の誘導体あるいは鏡像異性体のアルカリ塩を含むが、これらに限定されない。

40

【0059】

50

本発明に用いることのできる胃 H^+ / K^+ -ATPアーゼプロトンポンプ阻害剤の例は、例えば、プロトンポンプ阻害剤として有効な新規チアジアゾール化合物を記載の米国特許第6,093,738号に開示されている。欧州特許第322133号および第404322号にはキナゾリン誘導体が開示されており、欧州特許第259174号にはキノリン誘導体が記載されており、WO91/13337および米国特許第5,750,531号にはピリミジン誘導体がプロトンポンプ阻害剤として開示されている。適切なプロトンポンプ阻害剤は、例えば、EP-A1-174726、EP-A1-166287、GB2163747ならびにWO90/06925、WO91/19711、WO91/19712、WO94/27988およびWO95/01977にも開示されている。

【0060】

非限定的な一実施形態では、コハク酸等の低分子カルボン酸、またはその塩と、PPIとの間の(mgでの)比は、約60:1~約2:1であり、例えば約30:1~約2:1または約20:1~約2:1であり、好ましくは約10:1~約5:1である。より好ましくは、低分子カルボン酸、またはその塩とPPIとの間の比は、8:1~6:1であり、例えば7.5:1である。好ましい一実施形態によると、本発明に用いるPPIは、腸溶性コーティングされたものである。

【0061】

本発明の組成物は、経口投与に適していることが好ましい。本発明の経口組成物中のPPI粒子は、腸溶性コーティングされていることが好ましい。オメプラゾール等のPPIを含む腸溶性コーティングされた粒子の調製は、例えば米国特許第4,786,505号および第4,853,230号に開示されている。

【0062】

本発明の組成物は、過度の有害な副作用なしに薬理効果または治療的改善を達成するのに有効な量であるPPIを含む。治療的改善としては、胃のpHの上昇、消化管出血の減少、または症状の改善もしくは消失等が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい一実施形態によると、PPIの典型的な日用量は変動し、患者の個別の要件および治療する疾患等の多様な要因に依存するであろう。一般に、PPIの日用量は、1~400mgの範囲内、例えば10~160mgであろう。該組成物中に存在する好ましいおよびその標準量のPPIは、典型的には約20~80mgのオメプラゾール、約30~60mgのランソプラゾール、約40~80mgのパントプラゾール、約20~40mgのラベプラゾール、ならびに薬理的に等価な用量の以下のPPI：ハベプラゾール、パリプラゾール、ドントプラゾール、ランソプラゾール、パープラゾール(s-オメプラゾールマグネシウム)、テナトプラゾールおよびレミノプラゾールである。

【0063】

本発明の活性成分は、全活性成分を含有する単回経口剤形中に製剤化することが好ましい。本発明の組成物は、固形または液体のいずれの形態中にも製剤化することができる。液体製剤と比較して向上した固形製剤の安定性およびより良好な患者のコンプライアンスを考慮して、固形製剤が好ましいことに注意する。

【0064】

一実施形態では、PPI粒子および1種または複数の低分子カルボン酸を、多層錠、懸濁錠、発泡錠、散剤、ペレット剤、顆粒剤、または複数のビーズを含むカプセル剤もしくはカプセル内カプセルの形態で互いに物理的に隔離されているカプセル剤等の単回固形剤形中に製剤化する。

【0065】

本明細書中で用いているように、「カプセル内カプセル(Cap in CapまたはCap in Cap)」という用語は、互換可能に、腸溶性コーティングされたPPI顆粒または低分子カルボン酸(すなわちコハク酸)で充填された外部のカプセル内に組み込まれた、低分子カルボン酸(すなわちコハク酸)または腸溶性コーティングされたPPIのいずれかの顆粒またはペレットで充填された内部のカプセルのことをいう。非限定的な例として、当業者は、内部のカプセルの大きさがサイズ「5」~サイズ「0」の範囲で変化

10

20

30

40

50

してもよく、一方、外部のカプセルの大きさがサイズ「1」～サイズ「000」の範囲で変化してもよいことを理解するであろう。

【0066】

他の一実施形態では、活性剤を、全活性成分を含有する懸濁剤または使用前に再構成させる乾燥懸濁剤等の単回液体剤形中に製剤化することもできる。

【0067】

本組成物中の酸に不安定な P P I 粒子は、酸性の胃液との接触を回避するために、腸溶性コーティングされた遅延放出顆粒剤として製剤化することが好ましい。しかし、P P I 活性とよりよく同時にさせるために、本発明の低分子カルボン酸は、胃内での放出用の即時放出製剤中、または胃内での遅延放出製剤もしくは延長放出製剤中のいずれかに製剤化
10
することもできる。例えば、結果として血中での吸収が遅延される腸溶性コーティングされた P P I 粒子を用いる場合には、胃内での低分子カルボン酸の放出が遅延または延長されることが望ましいこともある。特定の一実施形態では、血中での P P I の吸収が好ましくは 60 ~ 120 分の間で遅延され、低分子カルボン酸の放出が P P I の吸収と同時に生じるように低分子カルボン酸粒子が胃内で放出されるように、P P I 粒子を腸溶性コーティング層でコーティングする。この低分子カルボン酸粒子の胃内での放出は、10 ~ 80 分遅延されることが好ましく、10 ~ 30 分がより好ましい。

【0068】

本発明に用いるのに適切な腸溶性コーティングされたポリマーの非限定的な例は、酢酸
20
フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸コポリマー、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、セルロースアセテートトリメリテート、および上記のうち任意の混合物である。市販されている適切な腸溶性物質は、例えば、商標 E u d r a g i t L 100 - 55 のもとで販売されている。このコーティングは、基質上にコーティングされるスプレーであってもよい。

【0069】

非腸溶性コーティングされた時間依存的放出ポリマーとしては、例えば、胃液からの水の吸収を介して胃内で膨張して、それによって粒子の大きさを増大させて厚いコーティング層を生じさせる 1 種または複数のポリマー等が挙げられる。この時間依存的放出コーティングは、一般に、外部の水性媒体の pH とは独立した浸食特性および / または拡散特性
30
を有する。したがって、該活性成分は、胃内での該粒子の拡散または以下の緩徐な浸食によって粒子から徐々に放出される。

【0070】

液体が該剤形の表面と相互作用する結果として生じる胃内でのポリマーの浸食特性は、主にポリマー分子量および薬剤 / ポリマー比によって決まる。胃内での低分子カルボン酸の放出を約 10 分 ~ 約 60 分の間で確実に遅延させるために、該ポリマーの分子量は約 10^5 ~ 約 10^7 グラム / mol の範囲内であることが推奨される。

【0071】

適切な非腸溶性時間依存的放出コーティングは、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシ
40
プロピルメチルセルロース (H P M C)、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体および / または非腸溶性形態の E u d r a g i t 商標ポリマー等のアクリルポリマーのようなフィルム形成化合物である。他のフィルム形成物質を、単独で、または各々との組合せもしくは上記に挙げたうちの 1 種類との組合せで使用することもできる。これらの他のフィルム形成物質としては、一般に、ポリ (ビニルピロリドン)、ゼイン、ポリ (エチレングリコール)、ポリ (エチレンオキシド)、ポリ (ビニルアルコール)、ポリ (酢酸ビニル)、およびエチルセルロース、ならびに薬学的に許容される他の親水性または疎水性のフィルム形成物質等が挙げられる。これらのフィルム形成物質は、ビヒクルまたは、代替的に、溶媒系として水を用いて、基質コアに適用することもできる。フィルム形成のビヒクルとして利用するために、水 - アルコール系を用いることもできる。

【0072】

10

20

30

40

50

本発明の時間依存的放出コーティングを作製するのに適切な他の物質の例としては、これらに限定されるものではないが、キトサンおよび関連誘導体、例えばN-塩化トリメチレンキトサンまたはキトサンエステル、例えばコハク酸キトサンおよびフタル酸キトサン等、水溶性多糖類ガム、例えばカラギーナン、フコイダン、ガティガム、トラガカント、アラビノガラクトン、ペクチン、およびキサンタン等；多糖類ガムの水溶性塩、例えばアルギン酸ナトリウム、トラガカンチンナトリウム (sodium tragacanthin)、およびガティガムナトリウム (sodium gum ghattate) 等；アルキル部分が直鎖または分岐の1~7個の炭素である水溶性ヒドロキシアルキルセルロース、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロース等；合成水溶性セルロースに基づくフィルム形成物質、例えば、メチルセルロースおよびそのセルロース誘導体のヒドロキシアルキルメチルセルロース、例えば、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシブチルメチルセルロースからなる群から選択される1種等；他のセルロースポリマー、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム等；ならびに当業者に公知の他の物質等が挙げられる。この目的のために用いることができる他のフィルム形成物質としては、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキシド、ゼラチンとポリビニルピロリドンとの混合物、ゼラチン、グルコース、サッカリド、ポビドン、コポビドン、ポリ(ビニルピロリドン)-ポリ(ビニルアセテート)コポリマー等が挙げられる。

【0073】

特定の一実施例では、本発明の組成物を、硬ゼラチンカプセル内に含有される複数のビーズを含む単回剤形として製剤化する。このカプセルは、腸溶性コーティングされたPPIを含むビーズまたは時間依存的放出ポリマーでコーティングされたPPIを含むビーズ、および胃内での放出用にヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはアルギン酸塩のいずれかでコーティングされていてもよい1種または複数の低分子カルボン酸を含むビーズから選択されるビーズの混合集団を含有する。カルボン酸放出の速度は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの厚さおよび浸食速度によって決まる。胃内での低分子カルボン酸の放出を延長または遅延させるのは、固形形態の低分子カルボン酸(例えば、結晶粉末)および/または低分子カルボン酸のポリマーコーティングを用いることにより、かつ/または最終的な製剤の特性(例えば、基質またはカプセルからの低分子カルボン酸の放出)により達成することができる。

【0074】

さらに他の一実施例では、本発明の組成物を、第1の層に腸溶性コーティングされたPPIを含み、第2の層に胃内での放出用のヒドロキシプロピルメチルセルロースでコーティングされた低分子カルボン酸を含む圧縮コーティング錠または二層錠として製剤化する。

【0075】

さらなる実施例では、本発明の組成物を、室温より高温では液体であるが冷却すると半固体を形成し、そのため、硬ゼラチンカプセル内に充填可能な脂質基剤(非水性、速放性)中に可溶化されたPPIを中に含む硬ゼラチンカプセル内に充填された2層の非水性半固形物として製剤化することもできる。

【0076】

さらなる一実施例では、本発明の組成物を、(低分子カルボン酸の例として)コハク酸の顆粒またはペレットで充填された内部のカプセルが腸溶性コーティングされたPPI顆粒で充填された外部のカプセル内に組み込まれるように製剤化することもできる(カプセル内カプセル製剤)。こうした製剤は、最初に外部のカプセルからPPI顆粒を放出させて、内部のカプセルからコハク酸の顆粒またはペレットを遅延放出させることを可能にする。例えば、内部のカプセルの大きさはサイズ「5」~サイズ「0」の範囲で変化してもよく、外部のカプセルの大きさはサイズ「1」~サイズ「000」の範囲で変化してもよい。適切なカプセルの大きさを選択することは、当分野で日常的なレベルの技能の範囲内

である。

【0077】

さらに他の一実施例では、本発明の組成物を、PPIの顆粒またはペレットで充填された内部のカプセルがコハク酸の結晶粉末、顆粒またはペレットで充填された外部のカプセル内に組み込まれるように製剤化することもできる。

【0078】

本発明の各活性成分は、低分子カルボン酸をPPIと別個の剤形で、しかし結合させて投与する、複数の経口剤形中に製剤化することもできる。例えば、低分子カルボン酸を、経口懸濁液中、またはカプセル剤、錠剤、懸濁錠、もしくは発泡錠等の固形剤形中に製剤化してもよく、PPIを、別個の固形剤形、好ましくは、カプセル剤または錠剤中に含有される腸溶性コーティングされたビーズまたは時間依存的放出ビーズ中に製剤化してもよい。

10

【0079】

複数の経口剤形を用いる際には、低分子カルボン酸を、PPIの前に、PPIと同時に、またはPPIの後に投与することができる。連続投与では、PPIが投与または活性化される際に低分子カルボン酸が何らかの生理作用を及ぼす限り、低分子カルボン酸とPPIとの投与の間に、いくらかの（例えば、数分または数時間でさえ）実質的な遅延があってもよい。好ましい一実施形態では、投与されるPPIは、腸溶性コーティングされているかまたは時間依存的に放出される形態である。この実施形態によると、低分子カルボン酸が胃内でまだ活性のある間に、小腸の近位部で吸収されたPPIを $H^+ / K^+ - ATP$ アーゼポンプを阻害するのに確実に利用できるようにするために、PPIの投与は、低分子カルボン酸の投与の10～60分前に行うことが好ましい。

20

【0080】

必要に応じて、例えば、胃内容排出に耐える大きさまで胃内で迅速に展開する剤形を用いることにより、胃内での低分子カルボン酸の保持時間を延長することができる。こうしたシステムは、より長時間その安定性を維持し、小さな断片に分解されるまで、胃から全く排出されないであろう。Caldwell (Caldwell, L. J., Gardner, C. R., Cargill, R. C. (1988年)、米国特許第4,767,627号)は、硬ゼラチンカプセルで包みその中に挿入した、浸食性ポリマーで作製して薬剤を入れた十字形の装置を記載している。経口投与後にそのゼラチンの殻が崩壊して、包まれた装置が開放されて出てくる。これは、最小1.6cm、最大5cmの大きさなので、ポリマーが浸食されてシステムが胃から通過できるほど十分に小さくなるまで胃から幽門を通過することはないであろう。

30

【0081】

該低分子カルボン酸の胃内での保持時間を延長する他のアプローチは、ヒトへの投与に都合のよい大きさであるポリ(エチレンオキシド)(Polyox)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)等の親水浸食性のポリマーシステムを用いることである。液体を吸収すると、このシステムは、胃での延長保持を促進するであろう大きさまで短時間で膨張して、含有されている薬剤の胃内での持続的放出を可能にする。

【0082】

本発明の活性成分は、薬学的に許容される不活性なビーズ中に組み込まれていてもよい。この場合、ビーズ上にコーティングする前に、薬剤(1種または複数)をさらなる成分と混合することもできる。成分としては、単独または混合で、結合剤、界面活性剤、充填剤、崩壊剤、アルカリ添加物または他の薬学的に許容される成分等が挙げられるが、これらに限定されない。結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース、ポリビニルピロリドン、糖、デンプン、ならびに粘着性を有する他の薬学的に許容される物質等が挙げられる。適切な界面活性剤としては、薬学的に許容される非イオン性またはイオン性の界面活性剤等が挙げられる。適切な界面活性剤の例は、ラウリル硫酸ナトリウムである。

40

50

【0083】

該粒子は、従来の技術により、摂取用にひとかたまりにまとめた形態にすることもできる。例えば、該粒子は、公知のカプセル化方法およびカプセル化物質を用いて「硬充填カプセル剤」として封入することもできる。カプセル化物質は、カプセル剤が摂取された後に該粒子が胃内で迅速に分散するように、胃液に溶出性の高いものでなければならない。

【0084】

他の一実施形態では、本発明の活性成分を圧縮錠中に詰める。「圧縮錠」という用語は、一般に、1回の圧縮によってまたは予め軽く圧縮した後に最終的な圧縮によって調製する、簡素な、コーティングしていない経口摂取用の錠剤のことをいう。こうした固形形態は、当技術分野で周知のように製造することができる。錠剤形態としては、例えば、1種または複数のラクトース、マンニトール、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ならびに他の添加剤、着色剤、賦形剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、香味剤、および薬学的に適合する担体等を挙げることができる。製造方法は、確立されている4つの方法、(1)乾燥混合法、(2)直接圧縮法、(3)粉碎法、および(4)非水性顆粒化法のうちの1つ、またはその組合せを用いることができる。Lachmanら、*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986年)を参照されたい。こうした錠剤はフィルムコーティングを含んでいてもよく、これらのフィルムコーティングは経口摂取するとすぐにまたは賦形剤と接触するとすぐに溶解することが好ましい。

10

20

【0085】

他の代替実施形態では、本発明の組成物を懸濁錠および発泡錠等の圧縮形態中に製剤化して、水または他の賦形剤と反応するとすぐに経口投与用に該組成物の水性形態が得られるようにする。これらの形態は、小児および高齢者ならびに錠剤を嚥下または咀嚼するよりもはるかに受け入れやすい他の人々に投薬するのに特に有用である。本発明の医薬錠剤または他の固形剤形は、最低限の振盪または攪拌で、そのアルカリ剤を崩壊させる。

【0086】

本明細書中で用いている「懸濁錠」という用語は、水中に入れると急速に崩壊し、容易に分散して正確な用量の活性成分を含有する懸濁液を生成する圧縮錠のことをいう。錠剤の急速な崩壊を達成するために、クロスカルメロースナトリウム等の崩壊剤を製剤に添加することもできる。崩壊剤は、単独または微結晶性セルロースとの組合せのいずれかで圧縮錠製剤中に混合することもでき、微結晶性セルロースは、圧縮するのが困難な錠剤材料の圧縮率を改善する能力があることで周知である。単独のまたは他の成分と共に加工された、微結晶性セルロースは、圧縮錠用の一般的な添加物であり、圧縮するのが困難な錠剤材料の圧縮率を改善する能力があることで周知である。これは、Avicelの商標のもとで市販されている。

30

【0087】

上記の成分に加えて、上記の経口剤形は、適切な量の他の物質、例えば、当医薬技術分野において従来型の賦形剤、滑沢剤、結合剤、顆粒化助剤、着色剤、香味剤および流動促進剤等を含有していてもよい。これらの付加的な物質の量は、望ましい製剤に望ましい効果を付与するために十分な量となるであろう。経口の剤形を製剤化するために使用できる薬学的に許容される担体および添加剤の具体的な例は、*Handbook of Pharmaceutical Excipients*、*American Pharmaceutical Association* (1986年)に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0088】

PPIの非経口投与の場合、PPIは、薬学的に許容されるピヒクルまたは担体を用いた組成物中で、静脈内注射、皮下注射または筋肉内注射のいずれかによって投与することができる。注射による投与の場合、血液に対して等張な溶液を作製するのに十分な量の薬学的に許容される塩またはグルコースだけでなく、緩衝液または保存剤等の他の溶質も含

50

有していてもよい無菌水性ビヒクルの溶液中で該活性成分を用いることが好ましい。該医薬組成物を液剤または懸濁剤の形態に製剤化する際には、当分野で慣習的に使用されているあらゆる賦形剤を用いることができる。適切な賦形剤の例は、水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステルである。塩化ナトリウム、グルコースまたはグリセロールを、等張液を調製するのに十分な量で治療剤に添加することもできる。この治療剤は、通常の溶解助剤、緩衝液、および保存剤、ならびに任意選択で、着色剤、芳香剤、香味剤、甘味剤、および当技術分野で公知の他の薬理活性剤をさらに含有していてもよい。

【0089】

他の好ましい一実施形態では、本発明の組成物は、1種または複数の消化管運動促進剤または運動促進剤およびアルギン酸塩をさらに含む。本発明に用いる消化管運動促進剤もしくは運動促進剤または他の逆流防止剤は、例えば、エリスロマイシン誘導体、バクロフェン、メトクロプラミド、ドンペリドン、エリスロマイシン、ミテムシナル、シサプリド、モサプリド、テガセロッドおよびオクトレオチドである。本発明に用いるアルギン酸塩は、例えば、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウムおよびアルギン酸マグネシウムである。

10

【0090】

本組成物は、胃内に住む細菌に対して有効な抗生物質、特に、*Helicobacter* *sp* 感染症（例えば、*Helicobacter pylori*）に関連した潰瘍の治療用の抗生物質（1種または複数）または抗細菌剤をさらに含んでもよい。こうした抗生物質としては、例えば、アモキシシリン、クラリスロマイシンもしくは他のマクロライド、メトロニダゾールおよび関連抗生物質、テトラサイクリン、キノロン、リファブチンまたはフラゾリドン等が挙げられる。

20

【0091】

本発明の特定の実施形態をより完全に例示するために、以下の実施例を示す。しかし、これらは決して、本発明の幅広い範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。当業者は、本発明の範囲から逸脱することなく本明細書中に開示の原理の多数の変形および改変を容易に考案できる。

【実施例】

【0092】

（実施例1：ラットにおけるコハク酸ナトリウム経口投与後の胃酸分泌の刺激）

胃管栄養法を用いて15mg/kgのコハク酸ナトリウム（Na-SA）をラットに（経口）投与した。30分後、これらのラットをケタミン/ドミトールで麻酔し、幽門を結紮した。さらに60分後、胃内腔から胃液を採取した。NaOHを用いた滴定により、酸分泌量を測定した。m当量のHClで示される酸の総分泌量は、試料体積と酸濃度を乗算することによって算出した。結果は、各実験群からの12匹の動物の平均±標準誤差として示している。図1に示すように、幽門結紮ラットにおいて、コハク酸ナトリウムの経口投与によって胃酸分泌が有意に増強された。

30

【0093】

（実施例2：コハク酸は、胃酸分泌に対するパントプラゾールの阻害効果を増強することができる）

40

パントプラゾールによる胃酸分泌の阻害に対するコハク酸の効果を試験するために、意識のある幽門結紮ラットの実験モデルを用いた。この実験モデルは、意識のある動物における胃酸分泌に対する薬剤の効果についての解析を可能にし、かつ胃酸分泌に対する麻酔の影響を回避する。パントプラゾールを、単独（10mg/ml）と、コハク酸（15mg/ml）との組合せで、経口胃管栄養法によって投与した。水をプラセボとして投与した。15分後、動物を、幽門結紮処置を行い腹部を閉じるのに十分である短時間（5分）、麻酔ガス装置を用いて麻酔した。次いで、動物を、さらに90分間ケージに戻し入れ、その後、殺した。食道の周囲を結紮し、胃を摘出して胃の内容物を採取した。遠心分離後、胃酸分泌量および胃液試料のpHを測定した。データは、胃酸分泌量およびpH値の平

50

均 ± 標準偏差として示している。動物の数は、各実験群において 4 ~ 8 匹である。

【 0 0 9 4 】

図 2 からわかるように、パントプラゾール (p a n t o) をコハク酸 (S A) と共に投与した結果、パントプラゾール単独と比較して、胃液試料の pH 値がより高くなった。図 3 は、パントプラゾールをコハク酸と共に投与した結果、パントプラゾール単独と比較して、胃内での胃酸分泌量の値がより低くなることをさらに示している。これらの結果により、コハク酸は胃酸分泌の阻害におけるパントプラゾールの効力を増大させることが示される。図 4 に示すように、マレイン酸 (1 4 . 7 m g / k g) も、胃酸分泌に対するパントプラゾール (3 m g / k g) の阻害効果を増強した。

【 0 0 9 5 】

コハク酸が胃内腔に対する局所作用を介して胃酸分泌を誘発する可能性を、幽門の結紮後にコハク酸ナトリウムを投与した動物において試験した。これらの条件において、コハク酸ナトリウムは、胃内で局所作用を及ぼすことができる。図 5 に示すように、結紮後に投与した場合には、コハク酸ナトリウムは、おそらく胃内腔に対する局所作用を介して、酸分泌を誘発することができる。

【 0 0 9 6 】

(実施例 3 : ヒト被験者における、オメプラゾールのみと比較した、コハク酸 (6 0 0 または 3 0 0 m g) と組み合わせたオメプラゾール (4 0 m g) の胃酸分泌の阻害に対する効果)

この臨床試験は、夜間の胃酸分泌の阻害についてオメプラゾールのみと比較した、就寝時刻に投与したコハク酸 (6 0 0 m g) と組み合わせたオメプラゾール (4 0 m g) 処置の効果を比較することを目的とした。H . p y l o r i 陰性である健康なヒト志願者 (n = 9) に、コハク酸 (6 0 0 m g カプセル剤中) と共にオメプラゾール (P r i l o s e c (登録商標) 4 0 m g) を食事なしで就寝時刻に 6 日間投与した。コハク酸は、オメプラゾール投与の 1 時間後に投与した。1 日目および 5 日目に、pH プローブを使用して胃の pH を測定した。pH プローブは、胃の遠位部に挿入し、下部食道括約筋の 2 0 c m 下に留置した。オメプラゾール投与前とその後の 2 4 時間に、胃の pH のベースライン測定を実施した。pH モニタリング中に標準食を与えた。1 日目および 5 日目に、オメプラゾールの P K 解析用の血液試料を採取した。少なくとも 1 4 日間の休薬期間の後に、同じ被験者にオメプラゾール 4 0 m g を単独で投与した。下記の表 1 に、7 名のヒト被験者で得られた結果をまとめている。結果は、処置の 1 日目および 5 日目における、オメプラゾール 4 0 m g 単独に対する、オメプラゾール 4 0 m g およびコハク酸 6 0 0 m g の就寝時刻投与後の夜間に胃の pH が 4 を超えている時間の平均 (n = 7) 百分率として示している。これらの結果により、コハク酸 6 0 0 m g と組み合わせてオメプラゾール 4 0 m g を用いた処置では、オメプラゾール 4 0 m g 単独と比較して、夜間に pH が 4 を超えている時間の割合がより高くなったことが示唆される。

【 0 0 9 7 】

【 表 1 】

表 1 : オメプラゾール 40mg 単独に対し、オメプラゾール 40mg およびコハク酸 600mg を就寝時刻に投与した後の胃の pH が 4 を超えている時間の平均 (n = 7) 百分率。

処置	12:00-2:00 AM	2:00-4:00 AM	4:00-6:00 AM
	(pH>4の時間 %)	(pH>4の時間 %)	(pH>4の時間 %)
オメプラゾール 40 mg 酸 600 mg- 1日目	18.98	41.48	74.87
オメプラゾール 40 mg	29.57	32.72	52.30
オメプラゾール 40 mg 酸 600 mg- 5日目	51.77	70.05	83.61
オメプラゾール 40 mg	52.31	53.11	64.94

さらなる臨床試験では、健康なヒト志願者に、オメプラゾールおよび S A カプセル剤を就寝時刻に同時投与した : 処置 T 1 - オメプラゾール 4 0 m g および S A 6 0 0 m g ; 処置 T 2 - オメプラゾール 4 0 m g および S A 3 0 0 m g ; 処置 T 3 - オメプラゾール 2 0

10

20

30

40

50

mg および SA 300 mg。この試験には、1日目（第1回投与）、3日目（第3回投与）、および5日目（第5回投与）の胃のpH測定が含まれていた。下記の表2に、この試験の結果をまとめている。午後10時00分に、試験投薬を空の胃に行い、pH測定値を24時間記録した。第1回投与後、第3回投与後および第5回投与後に、SAおよびオメプラゾールの投与後の胃のpHが4を超えている百分率時間を算出した。以下に示すように、オメプラゾールおよびSAのカプセル剤の共投与は、第1回投与の時点で、24時間全体の解析および夜間のみの方について、（胃のpH > 4である時間%に関して）1時間の時間差を超えて優れていた。

【0098】

SA 300 mg およびオメプラゾール 40 mg で得られた値は、オメプラゾール 40 mg 単独よりも優れていた。興味深いことに、SA 300 mg およびオメプラゾール 40 mg の第3回投与後に得られた結果は、SA 300 mg およびオメプラゾール 40 mg の第5回投与後の結果と類似している。このデータより、オメプラゾールおよびSAのカプセル剤の共投与は、PPIを用いた現在の治療（通常7日目）より早期に定常状態に達する方法を提供することが暗示される。

【0099】

【表2】

表2: オメプラゾール40mg単独に対し、オメプラゾール(40mgまたは20mg)およびコハク酸(600mgまたは300mg)を就寝時刻に同時投与した後の胃のpHが4を超えている時間の平均百分率。

処置	40mg オメプラゾール	40mg オメプラゾール + 600mg SA (T1)	40mg オメプラゾール + 300mg SA (T2)	20mg オメプラゾール + 300mg SA (T3)
pH>4の時間 % (24時間全体)	第1回投与: 41% 第5回投与: 64%	第1回投与: 56% 第3回投与: 74% 第5回投与: 76%	第1回投与: 61% 第3回投与: 86% 第5回投与: 87%	第1回投与: 38% 第3回投与: 64% 第5回投与: 55%
pH>4の時間 % (夜間のみ)	第1回投与: 25% 第5回投与: 49%	第1回投与: 28% 第3回投与: 53% 第5回投与: 52%	第1回投与: 34% 第3回投与: 71% 第5回投与: 75%	第1回投与: 21% 第3回投与: 58% 第5回投与: 28%

（実施例4：カプセル製剤中のコハク酸（600mg）は、ヒト被験者において、胃酸分泌（GAO）を誘発することに対する遅延効果を示す）

液剤に対し、カプセル剤で投与したコハク酸単独（600mg）の胃酸分泌量に対する効果を、一晚断食した後のヒト被験者において評価した。H. pylori 陰性であり、通常に酸を分泌している（10～60m当量/時間の最高酸分泌量で定義される）9名の適格な被験者に、オープン用量設定対試験での試験投薬による処置を行った。以下の2種類の異なる経口製剤でコハク酸を投与した：液剤（水160mLに溶解した600mgのコハク酸を経鼻胃管を通して胃内に投与した）およびカプセルの形態である固形剤（カプセルあたり600mgの単回用量を水160mLと共に経口的に投与した）。胃酸分泌量は、胃内に留置した経鼻胃管を用いて、コハク酸に対する25分間の曝露の終了時およびコハク酸の吸引後の短い時間間隔（コハク酸吸引後さらに90分間）で胃酸の試料を連続的に採取することによって測定した。

【0100】

下記の表3に示すように、カプセル剤中のコハク酸（SA）600mgは、SAの投与から30～60分間で最高胃酸分泌量を示したのに対し、液剤中のSAは、投与から0～30分間で最高の効果を示した。したがって、投与から90分間に測定されたように、カプセル剤中のSAは、液剤と比較して、胃酸分泌量に対する遅延した効果を示した。これらの結果により、液剤の代わりにSAのカプセル剤を用いることによって、胃酸分泌に対するSAの効果を遅延させることができることが示唆される。

【0101】

【表3】

表3: 液剤に対してカプセル剤中に製剤化した600mgのSAによって誘発された(m当量のHClでの)平均(n=9)胃酸分泌量(GAO)

	GAO(m当量HCl) SAから0~30分 (平均±標準誤差)	GAO(m当量HCl) SA投与から30~60分 (平均±標準誤差)	GAO(m当量HCl) SA投与から60~90分 (平均±標準誤差)
600 mg SA カプセル剤中	4.47±1.7	8.12±0.98	3.40±1.19
600 mg SA 液剤中	9.05±2.17	5.24±1.95	1.47±1.03

(実施例5: 単回カプセル剤および自由流動性散剤に対して、カプセル内カプセル製剤中に製剤化したコハク酸の溶出プロファイル)

この溶出試験は、37℃、pH 1.2、0.1NのHCl、1000ml中で、パドルによって75RPMで混合して行った。2、4、6、10、20および30分後に、試料採取を行った。試料を濾過して水に1:1で希釈し、コハク酸定量のためにHPLCによって解析した。溶出試験は、以下のそれぞれの群で6個のカプセル剤について繰り返し行った: 群a: 自由流動性の散剤としての300mgのコハク酸(カプセルなし); 群b: サイズ「3」のカプセル内に含まれる300mgのSA(単回カプセル剤); 群c: 20mgのオメプラゾール顆粒も含有しているサイズ「00」のカプセル内に挿入されるサイズ「3」のカプセル内に含まれる300mgのコハク酸(カプセル内カプセル剤)。当業者は、カプセル内カプセル製剤の内部のカプセルの大きさはサイズ「5」~サイズ「0」のカプセルの範囲で変化してもよく、外部のカプセルの大きさはサイズ「1」~サイズ「000」のカプセルの範囲で変化してもよいことを理解するであろう。

【0102】

図6および表4は、これら3種類の製剤についての溶出の結果を示す。自由流動性のSAは、完全溶出の標準である。単回カプセル剤中に製剤化した場合、SAの溶出は、(自由流動性の散剤と比較して)最高で15分遅延する。カプセル内カプセル製剤中の場合には、SAの溶出は、最高で25分遅延する。これらの結果により、カプセル内カプセル製剤は、模擬された胃の環境においてSAの遅延放出を可能にすることが示される。

【0103】

【表4】

表4: 種々の製剤中のコハク酸の溶出プロファイル

時間(分)	放出されたSA % 散剤	放出されたSA % 単回カプセル剤	放出されたSA % カプセル内カプセル剤
2	77.2	2.5	1.3
4	91.4	22	2.7
6	95.4	57.3	25.6
10	96.1	83.7	67.6
20	96.3	96.5	88.6
30	96.4	100.5	96.6

(実施例6: プロトンポンプ阻害剤(PPi)およびコハク酸を含む経口製剤) 硬ゼラチンカプセル剤

・ 硬ゼラチンカプセル剤は、コハク酸(SA)およびPPiの混合顆粒集団を含有していてもよい。SA顆粒は、胃内での放出用の即時放出性または遅延放出性の製剤であり、PPiは、腸溶性コーティングされた顆粒または時間依存的放出コーティング(遅延放出性)として製剤化する。顆粒は、カプセルあたり40mgのPPiおよび600または300mgのSAに相当する量で硬ゼラチンカプセル内に充填することができる。

A) 即時放出性SA製剤:

- ・ 腸溶性コーティング(Eudragit)または時間依存的放出コーティング(HPMC)された40mgのPPi顆粒
- ・ 600または300mgのSA顆粒
- ・ 賦形剤

B) 遅延放出性 S A 製剤 :

- ・ 腸溶性コーティングまたは時間依存的放出コーティングされた 40 mg の P P I 顆粒
- ・ (H P M C コーティングされた) 600 または 300 mg の S A 顆粒
- ・ 賦形剤

遅延放出性 S A 製剤の場合、S A 溶液を、流動層装置中で不活性なビーズ上に噴霧する。乾燥後、この S A ビーズをヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) でさらにコーティングして、最終的な顆粒を形成させる。S A 酸放出の速度は、H P M C 層の厚さおよび浸食速度によって決まる。S A は、投与 10 分後にコーティングされたビーズから放出されるように意図される。

10

【0104】

錠剤またはカプレット剤

該医薬組成物は、錠剤またはより好ましくはカプレット剤の形態であってもよい。該カプレット剤は、カプレット製剤に圧縮される、S A (上記のように、胃内での即時放出性または遅延放出性) と、腸溶性コーティングまたは時間依存的放出コーティングされた (圧縮圧力下で安定な) P P I と、多種多様な従来の錠剤化助剤との混合顆粒集団を含有する。

【0105】

硬ゼラチンカプセル内小型錠 (胃に保持される剤形)

P o l y o x W S R N 6 0 と H P M C K 1 0 0 M との組合せを用いて、S A を顆粒化する。これらの顆粒を、ラクトースおよび H P M C とさらに組み合わせ、その後、胃に保持されることが可能となるのに十分な大きさまで急速に膨張する能力を有する小型錠に圧縮する。ポリマー基質は、胃内への S A の放出を調節する。

20

【0106】

該 S A 小型錠を、腸溶性コーティングされた P P I ペレットと混合し、硬ゼラチンカプセル内に充填する。ゼラチンのカプセル本体の崩壊後、P P I ペレットは胃から十二指腸に通過し、そこで腸溶性コーティングが溶解することになる。S A 小型錠は胃内に残り、その内容物を、制御放出性の胃に保持される様式で徐々に放出する。

【0107】

カプセル内カプセル (C a p - i n - C a p) 製剤

コハク酸または腸溶性コーティングされた P P I のいずれかの顆粒またはペレットで充填した内部のカプセルを、腸溶性コーティングされた P P I 顆粒またはコハク酸で充填した外部のカプセル内に組み込む。

30

【0108】

内部のカプセルはサイズ「5」～サイズ「0」の範囲で大きさを変えることができ、外部のカプセルはサイズ「1」～サイズ「000」の範囲で大きさを変えることができる。

【0109】

圧縮コーティング錠

錠剤の内部コアは、胃内での剤形の制御放出性および迅速な膨張を目的としたヒドロゲルの混合物と組み合わせた S A からなる。膨張したコアは、胃に保持される特性を有する。キサンタンガム (x a n t a n g u m) 、ジェランガムのようなガムの混合物を、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたは H P M C 等のセルロース誘導体と共に、適用することもできる。

40

【0110】

該コアは、適切な充填剤と共に、(圧縮圧力下で安定な) 腸溶性コーティングされた P P I ペレットからなる外層でさらにコーティングされ、この外層は、消化直後に崩壊して直ちに P P I を放出する。最終製品は、制御放出性の S A の内部コアと、腸溶性コーティングまたは時間依存的放出コーティングされた P P I を有する外層とからなる錠剤である。

【0111】

50

パルス放出剤形

硬ゼラチンカプセル剤を以下のもので充填する。

【0112】

a) 塩化ナトリウム（浸透圧剤、カプセル内に水を誘引する）と共に組み合わせた H P M C K 1 0 0 M および ビタミン E - T P G S と組み合わせた、S A 顆粒。

【0113】

b) P o l y o x W S R N 6 0、カルボキシメチルセルロースのようなヒドロゲルの混合物を有する膨張層。

【0114】

c) 腸溶性コーティングまたは時間依存的放出コーティングされた P P I 顆粒。

10

【0115】

カプセル本体は、エチルセルロースまたは酢酸セルロース等の非溶出性コーティング層でコーティングする。消化後、中央の層が水和して膨張し、胃内への腸溶性コーティングされた P P I ペレットの放出を刺激するであろう。S A は、カプセル本体内に残ることになり、胃に保持される制御放出性の剤形として作用することになるが、その放出はヒドロゲル層によって調節される。

【0116】

経口懸濁液用散剤

経口懸濁液用散剤は、S A 顆粒と腸溶性コーティングまたは時間依存的放出コーティングされた P P I 顆粒とからなる。S A 顆粒は、（上記のような）胃内での放出用の即時放出性または遅延放出性の製剤であってもよい。P P I は、腸溶性コーティングまたは時間依存的放出コーティングされた顆粒（遅延放出性）として製剤化する。該組成物は、水で構成されるように個別の包みに入って提供される。散剤は、水と混合すると、均一な液体懸濁剤になる。

20

【0117】

注射用製剤

P P I 液体溶液は、リン酸緩衝食塩水に溶解することによって調製する。P P I の溶出用のリン酸緩衝生理食塩水溶液を調製するために、濃縮（20倍）したリン酸緩衝食塩水（P B S）の溶液を希釈して1倍の溶液を得る。20倍のP B S 溶液は、適量の水に以下の試薬を溶解して1, 0 0 0 m l の溶液を作製することによって調製する：塩化ナトリウム、1 6 0 グラム；塩化カリウム、4 . 0 グラム；リン酸水素ナトリウム、2 3 グラム；リン酸二水素カリウム、4 . 0 グラム；および任意選択でフェノールレッド粉末、0 . 4 グラム。次いで、このP B S 溶液を、1 5 ポンドの圧力で1 5 分間オートクレーブ処理することによって滅菌し、P P I の溶出前に無菌水をさらに添加して1倍の濃度に希釈する。静脈内投与用の剤形を調製するために、P P I を0 . 2 m g の濃度で1倍のP B S に溶解して、得られた溶液（2 0 0 m l）を静脈内投与の際に用いる密封可能な半透明のプラスチック袋に分注する。これらの工程は、無菌条件下で実施する。

30

【0118】

（実施例7：カプセル内カプセル製剤の安定性試験）

カプセル内カプセル製剤を用いて安定性試験を実施した。カプセル内カプセル製剤は、以下のものからなる：

40

1) 外部のカプセル - オメプラゾール 2 0 m g または 4 0 m g と内部のカプセルとを含むサイズ「0 0」の硬ゼラチンカプセル

2) 内部のカプセル - コハク酸 3 0 0 m g を含むサイズ「3」の硬ゼラチンカプセル。

【0119】

オメプラゾール（O M P）の含有量の異なるカプセル内カプセル製剤を用いて、以下の2つの試験を実施した：

製剤 1 - O M P 4 0 m g および S A 3 0 0 m g

製剤 2 - O M P 2 0 m g および S A 3 0 0 m g

カプセル内カプセルのカプセル剤は、管理条件下（2 5 ± 2、相対湿度（「R H」

50

) $60 \pm 5\%$) で最高6ヶ月間まで保管した。代表試料を、特定の時点で外観、同定、アッセイおよび溶出について試験した。製剤中の各活性成分を試験して解析した。表5および6は、詳細とそれぞれ製剤1および製剤2についての結果とをまとめたものである。結果は、活性成分ごとに別々に示している。

【0120】

これらの結果は、カプセル内カプセル製剤の利点について以下のさらなる証拠を提供する：

- ・各活性成分の化学的性質および物理的性質が完全なままである
- ・腸溶性コーティングされたオメガラゾール顆粒の徐放性が維持されている
- ・適合性の問題がない
- ・カプセル内カプセルに製剤化したカプセル剤は、患者のコンプライアンスを向上させ

得る

以下の表に溶出方法（酸耐性および緩衝液段階）を説明する：

【0121】

【表8】

パラメーター	酸耐性	緩衝液段階
媒質	0.1N 塩酸	0.1N塩酸の後にpH6.8のリン酸緩衝液
装置	USP I (バスケット)	
RPM	100	
量	900 mL	
温度	$37 \pm 0.5^\circ\text{C}$	
時間	2時間	2時間45分
手順	溶出を2時間実施し、溶出媒体を流し出して、沈殿物を250mLの三角フラスコに移す。0.1NのNaOHを100mL添加する。5mLを取り、移動相で25mLに希釈し、解析する。	0.1NのHCl中での溶出を2時間実施する。2時間後、注意深くHCl媒体を流し出して、pH6.8のリン酸緩衝液を900mL添加する。装置を45分間作動させる。5mLを取り、0.25NのNaOHを1mL添加して、混合し、注入する。

【0122】

10

20

30

【表 5】

表5: オメプラゾール40mgおよびコハク酸300mgのカプセル剤;
RT条件(25°C±2°C、RH60±5%)における安定性の結果。

コハク酸NF

試験	詳細	結果- T=0	結果- T=5M	結果- T=6M
同定	標準クロマトグラムに一致 (RT標準±0.5分)	一致	一致	一致
アッセイ(%w/w)	標識量の90~110%	98.8	102.0	101.6
0.1NのHcl中での溶出	15分間で標識量のうち 70%(Q)以上	95.7	100.0	101

10

オメプラゾールNF

試験	詳細	結果- T=0	結果- T=5M	結果- T=6M
同定	標準クロマトグラムに一致 (RT標準±0.5分)	一致	一致	一致
アッセイ(%w/w)	標識量の90~110%	98.3	97.9	99.5
溶出 酸耐性段階 (120分)	10%以下のオメプラゾールが 溶出した 15%を超えるオメ プラゾールが溶出した個別の カプセルはなかった	4.0	2.2	2.6
溶出 緩衝液段階 (30分間)	30分間で標識量のオメプラ ゾールのうち70%(Q)以上	90.0	91.0	91.0

20

【0123】

【表 6】

表6: オメプラゾール20mgおよびコハク酸300mgのカプセル剤;
RT条件(25°C±2°C、RH60±5%)における安定性の結果。

コハク酸NF

試験	詳細	結果- T=0	結果- T=5M	結果- T=6M
同定	標準クロマトグラムに一致 (RT標準±0.5分)	一致	一致	一致
アッセイ(%w/w)	標識量の90~110%	98.8	101.6	99.4
0.1NのHcl中での溶出	15分間で標識量のうち 70%(Q)以上	95.7	100.0	100.0

30

オメプラゾールNF

試験	詳細	結果- T=0	結果- T=5M	結果- T=6M
同定	標準クロマトグラムに一致 (RT標準±0.5分)	一致	一致	一致
アッセイ(%w/w)	標識量の90~110%	103.6	100.4	99.8
溶出 酸耐性段階 (120分)	10%以下のオメプラゾールが 溶出した 15%を超えるオメ プラゾールが溶出した個別の カプセルはなかった	8.4	5.8	5.0
溶出 緩衝液段階 (30分間)	30分間で標識量のオメプラ ゾールのうち70%(Q)以上	86.0	89	91

40

(実施例8: 臨床試験における、単回カプセル剤中のOMPのみと比較した、SA(300mg)とのカプセル内カプセル製剤形態中のOMP(20mgまたは40mg)の胃酸分泌の阻害に対する効果。)

50

H. pylori 陰性である36名の健康なヒト志願者に、カプセル内カプセルのカプセル剤として製剤したOMP 20 mg / SA 300 mg またはOMP 40 mg / SA 300 mg を食事なしで就寝時刻に投与し、OMP 20 mg を朝食前の空の胃に投与した。これらの薬剤は、3通りの無作為化クロスオーバー試験で試験した。すべての被験者は、正常にOMPを代謝しており、採用時に酸性の胃の媒質を示していた。それぞれの処置を1日1回、連続した5日間行い、各処置の間に21～25日の休薬期間を設けた。5回目の投与後（5日目）に、24時間の胃内pHモニタリングを実施した。

下記の表7に、この臨床試験の結果をまとめている。

【0124】

【表7】

表7:

処置	24時間			夜間*		
	時間 % pH <3	時間 % pH >4	時間 % pH >5	時間 % pH <3	時間 % pH >4	時間 % pH >5
OMP 40 mg / SA 300 mg	16.9	65.7	39.1	15.1	52.8	43.5
OMP 20 mg / SA 300 mg	34.6	49.1	25.1	47.4	38.8	26.1
OMP 20 mg	31.2	47.6	21.6	65.5	27.2	11.5

* 12 am-8 am

図7に示すように、OMP 40 mg / SA 300 mg では、OMP 20 mg / SA 300 mg およびOMP 20 mg と比較して、24時間のpH調節について統計的に有意な優位性が示される。さらに、図8に示すように、OMP 40 mg / SA 300 mg では、OMP 20 mg / SA 300 mg およびOMP 20 mg を超えて、夜間のpH調節について統計的に有意な優位性が示される。これらの結果により、SAでH⁺ / K⁺ ATPアーゼを刺激することによって、オメプラゾールとSAとを組み合わせた製剤は、OMP 20 mg のみよりも夜間および昼間の胃のpH調節に優れているより有効な就寝時刻投与を可能にすることが示唆される。

【0125】

結果として、OMP / SAの組合せは、24時間の効果を損なうことなく、夜間の酸逆流症状に対する有効な治療法としての役割を果たし得る。

【0126】

当業者は、本発明が以上の詳細な図表や記述によって限定されるものではないことを理解するであろう。むしろ、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義される。

10

20

30

【 図 1 】

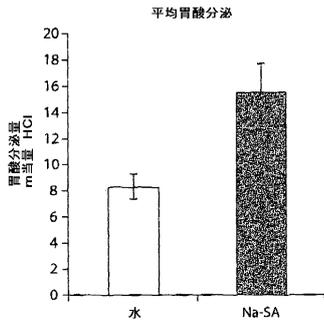


Fig. 1

【 図 2 】

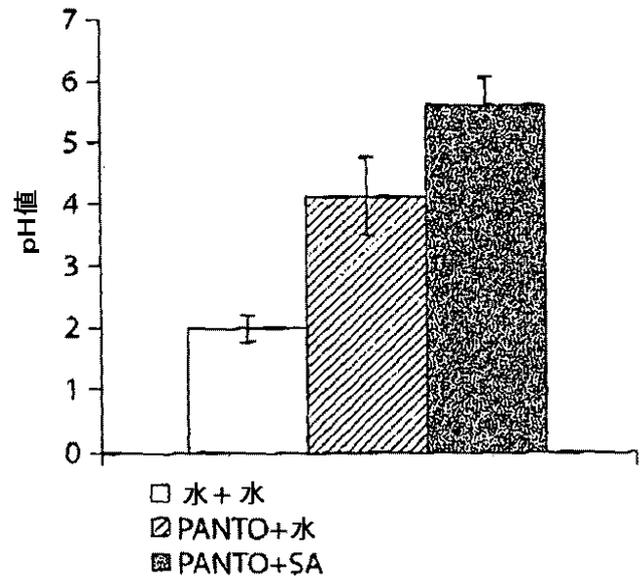


Fig. 2

【 図 3 】

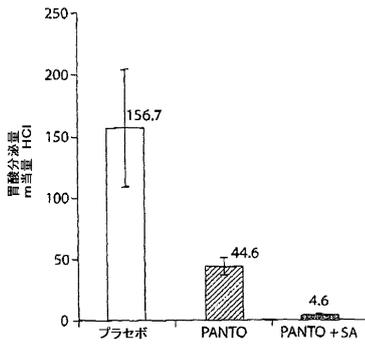


Fig. 3

【 図 5 】

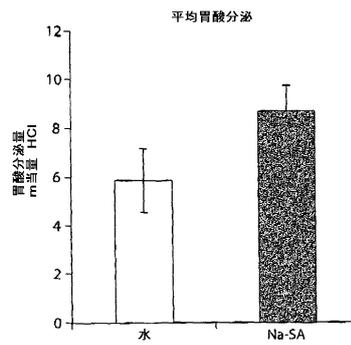


Fig. 5

【 図 4 】

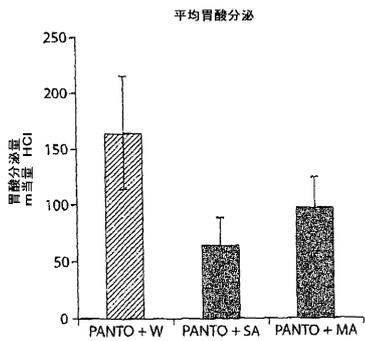


Fig. 4

【 図 6 】

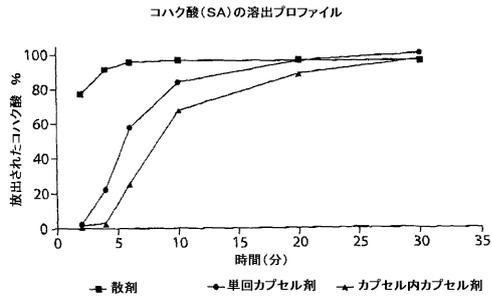


Fig. 6

【 図 7 】

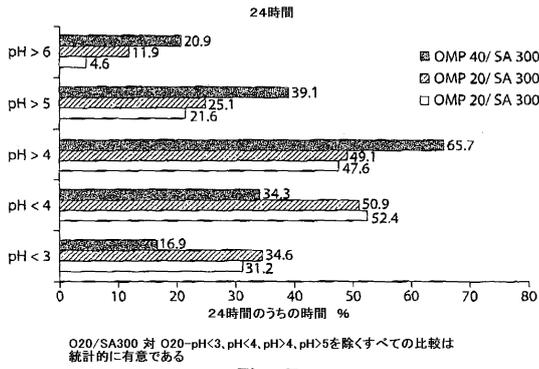


Fig. 7

【 図 8 】

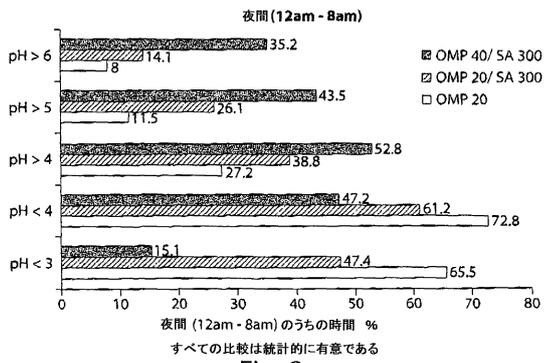


Fig. 8

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アレクセイ コスタディノフ

イスラエル国 7 6 2 8 1 レホヴォト, アーロニ ストリート 1 5 エー

(72)発明者 タル アタロット

イスラエル国 4 0 6 0 0 テル モンド, ハジフォニ ストリート 1

(72)発明者 ミハエル ナヴェー

イスラエル国 4 7 1 0 0 ラマツト - ハシャロン, ハサイファン ストリート 4 3

F ターム(参考) 4C076 AA22 AA31 AA41 AA53 AA94 BB01 CC16 DD23 DD59 EE23
 EE30 EE32
 4C084 AA19 MA02 MA23 MA35 MA37 MA41 MA52 NA05 ZA66 ZA68
 ZC75
 4C086 AA01 AA02 AA10 MA03 MA05 MA23 MA35 MA37 MA41 MA52
 NA05 ZA66 ZA68 ZC75
 4C206 AA01 AA02 AA10 DA36 MA03 MA05 MA14 MA55 MA57 MA61
 MA72 NA05 ZA66 ZA68 ZC75

【外国語明細書】

2014240435000001.pdf