

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-513498  
(P2011-513498A)

(43) 公表日 平成23年4月28日(2011.4.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-550837 (P2010-550837)  
 (86) (22) 出願日 平成21年3月11日 (2009. 3. 11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年9月21日 (2010. 9. 21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/036787  
 (87) 国際公開番号 W02009/114606  
 (87) 国際公開日 平成21年9月17日 (2009. 9. 17)  
 (31) 優先権主張番号 61/035, 840  
 (32) 優先日 平成20年3月12日 (2008. 3. 12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 12/209, 285  
 (32) 優先日 平成20年9月12日 (2008. 9. 12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507362111  
 ユーランド, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国, オハイオ州 4 5 3 7 7  
 , バンダーリア, センター ドライブ 8  
 4 5  
 (74) 代理人 100079108  
 弁理士 稲葉 良幸  
 (74) 代理人 100109346  
 弁理士 大貫 敏史  
 (72) 発明者 ペンカテシュ, ゴビ  
 アメリカ合衆国, オハイオ州 4 5 3 7 7  
 , バンダーリア, ワルドスミス ウエイ  
 7 8 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 弱塩基性薬物と有機酸とを含む薬物送達システム

(57) 【要約】

本発明は、医薬組成物、及びかかる組成物の製造方法に関し、この組成物は、複数のTPR粒子とRR粒子とを含み：TPR粒子は、各々、TPR層で被覆されたコアを含み；コアは、SR層により互いに分離された弱塩基性の難溶性薬物と薬学的に許容可能な有機酸とを含み；RR粒子は、各々、弱塩基性の難溶性薬物を含み、United States Pharmacopoeia (USP) 溶出法（装置2 - パドル、50RPM、及び37の二段階溶出媒体（初めに0.1NのHCl中で2時間、その後pH6.8の緩衝液中で試験）を用いて溶出試験を行ったとき、弱塩基性の難溶性薬物の少なくとも約80wt.%を約5分間で放出する。

【選択図】 図6

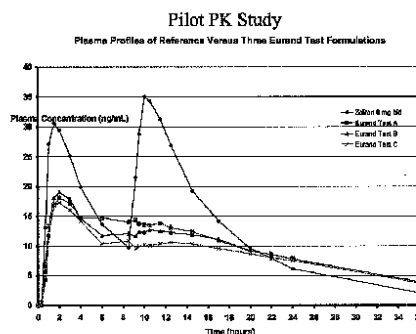


FIG. 6

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

複数の T P R 粒子及び R R 粒子を含む医薬組成物であって、  
前記 T P R 粒子が、各々、T P R 層で被覆されたコアを含み、  
前記コアが、S R 層により互いに分離された弱塩基性の難溶性薬物と薬学的に許容可能な有機酸とを含み、

前記 R R 粒子が、各々、前記弱塩基性の難溶性薬物を含み、United States Pharmacopoeia (USP) 溶出法 (装置 2 - パドル、50 RPM、及び 37 の二段階溶出媒体 (初めに 0.1 N の HCl 中で 2 時間、その後 pH 6.8 の緩衝液中で試験) を用いて溶出試験を行ったとき、前記弱塩基性の難溶性薬物の少なくとも約 80 wt. % を約 5 分間で放出する、  
医薬組成物。

10

## 【請求項 2】

前記コアが、第 1 の不活性ビーズと、有機酸層と、前記 S R 層と、薬物層とを含み、  
前記有機酸層が、前記薬学的に許容可能な有機酸と第 1 の薬学的に許容可能な高分子結合剤とを含み、

前記 S R 層が、第 1 の薬学的に許容可能な不水溶性高分子を含み、

前記薬物層が、前記弱塩基性の難溶性薬物と、第 2 の薬学的に許容可能な高分子結合剤とを含む、

請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 3】

前記 T P R 層が、薬学的に許容可能な不水溶性高分子と腸溶性高分子とを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

前記 R R 粒子が、各々、不活性ビーズと、薬物層であって、前記弱塩基性の難溶性薬物と薬学的に許容可能な高分子結合剤とを含む薬物層とを含み；又は前記 R R 粒子が、各々、前記弱塩基性の難溶性薬物と、薬学的に許容可能な高分子結合剤と、少なくとも 1 つの賦形剤と、少なくとも 1 つの崩壊剤とを含む顆粒を含む、  
請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記 R R 粒子が、各々、第 2 の不活性ビーズと、薬物層であって、前記弱塩基性の難溶性薬物と薬学的に許容可能な高分子結合剤とを含む薬物層とを含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 6】

前記 R R 粒子が、各々、前記弱塩基性の難溶性薬物と、薬学的に許容可能な有機酸と、薬学的に許容可能な高分子結合剤と、少なくとも 1 つの賦形剤とを含む顆粒を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

前記薬学的に許容可能な有機酸が、クエン酸、乳酸、フマル酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、シュウ酸、アスパラギン酸、及びグルタミン酸からなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 8】

前記第 1 の薬学的に許容可能な高分子結合剤と、前記第 2 の薬学的に許容可能な高分子結合剤とが、各々、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンとビニルアルコールとの共重合体、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンの塩化ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンの酪酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンのラウリン酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンのステアリン酸ビニルとの共重合体、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、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、デキストラン、アカシア、デンプン、及びゼラチンからなる群から独立して

50

選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記弱塩基性の難溶性薬物が、セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 受容体拮抗薬を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 受容体拮抗薬が、オンダンセトロン、トロピセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、及びパロノセトロンからなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記弱塩基性の難溶性薬物が、セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 受容体拮抗薬を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 12】

前記セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 受容体拮抗薬が、オンダンセトロン、トロピセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、及びパロノセトロンからなる群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記薬学的に許容可能な不水溶性高分子が、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの中性共重合体、第四級アンモニウム基を含むアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとの共重合体、及びワックスからなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 14】

前記腸溶性高分子が、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの pH 感受性共重合体、及びシェラックからなる群から選択される、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記第 1 の不活性ビーズが、約 25 ~ 30 メッシュの平均粒度を有し、及び前記第 2 の不活性ビーズが、約 45 ~ 60 メッシュ、約 60 ~ 80 メッシュ、及び約 80 ~ 200 メッシュからなる群から選択される平均粒度を有する、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記第 1 の不活性ビーズと前記第 2 の不活性ビーズとが、糖又は微結晶性セルロースを含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。 30

【請求項 17】

前記 T P R 粒子が、各々、前記有機酸層、第 1 の S R 層；前記薬物層；任意のシール層；及び任意の第 2 の S R 層で順番に被覆された 25 ~ 30 メッシュの糖ビーズを含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記有機酸層が、フマル酸とヒドロキシプロピルセルロースとを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記第 1 の S R 層が、エチルセルロースと薬学的に許容可能な可塑剤とを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 20】

前記第 2 の S R 層が存在し、エチルセルロースと薬学的に許容可能な可塑剤とを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記第 1 の S R 層及び前記第 2 の S R 層が、エチルセルロースと薬学的に許容可能な可塑剤とを含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記第 1 の S R 層が、エチルセルロースと薬学的に許容可能な可塑剤とを含み、前記第 50

2のSR層が存在しない、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記任意のシール層が存在し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記TPRビーズ及び前記RRビーズ中の前記弱塩基性の難溶性薬物が、オンダンセトロン、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記TPR粒子が、各々、

フマル酸とヒドロキシプロピルセルロースとを含む前記有機酸層；

エチルセルロースと第1の薬学的に許容可能な可塑剤とを含む前記第1のSR層；

ヒドロキシプロピルセルロースと、オンダンセトロン、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物及び/又はエステルとを含む前記薬物層；

前記任意のシール層が存在するとき、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む前記任意のシール層；

エチルセルロースと、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、第2の薬学的に許容可能な可塑剤とを含む前記TPR層；

を含み、

前記RR粒子が、各々、

オンダンセトロン、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物及び/又はエステルと

、

フマル酸と、

ラクトースと、

微結晶性セルロースと、

クロスポビドンと、

を含む顆粒を含む、

請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記第1の薬学的に許容可能な可塑剤と前記第2の薬学的に許容可能な可塑剤とが、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド及びジグリセリド並びにそれらの混合物からなる群から独立して選択される、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記第1の薬学的に許容可能な可塑剤と前記第2の薬学的に許容可能な可塑剤とが双方ともクエン酸トリエチルであり、前記第2のSR層が存在しない、請求項26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

請求項1に記載の医薬組成物を含むカプセル。

【請求項29】

請求項27に記載の医薬組成物を含むカプセル。

【請求項30】

請求項1に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む嘔吐の治療方法。

【請求項31】

前記投与が1日1回である、請求項30に記載の方法

【請求項32】

請求項27に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、嘔吐の治療方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 3】

前記投与が 1 日 1 回である、請求項 3 2 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本願は、あらゆる目的から全体として参照により本明細書に援用される 2008 年 3 月 12 日出願の米国仮特許出願第 61/035,840 号明細書、及び 2008 年 9 月 12 日出願の米国特許出願第 12/209,285 号明細書に対する優先権を主張する。

## 【背景技術】

10

## 【0002】

薬物が所望の薬理効果を生じるには、体内のその作用部位において適切な濃度で利用可能とならなければならない。この利用能は、薬物の投与量、薬物の吸収速度、組織内での分布（結合性又は局在化）、薬物代謝、及び体内からの排出を含む数多くの要因に影響される。

## 【0003】

経口投与される薬物剤形では、薬物吸収は胃腸管内で起こる。胃腸管を通過する間に、薬物はその剤形から放出され、所望の吸収部位又はその近傍で溶解して利用可能とならなければならない。薬物が剤形から放出されて溶解する速度は、薬物吸収の動態にとって重要である。剤形ひいては薬物は、通過中、例えば pH 約 1.2（絶食時 - 但し胃の pH は摂食後 4.0 の高さまで上昇する）から消化管の他の部分における約 7.4（胆管の pH : 7.0 ~ 7.4 及び腸管の pH : 5 ~ 7）まで異なる様々な pH に曝露される。さらに、消化管の各部における剤形の通過時間は、剤形のサイズ及びそのときの局所条件によって大きく異なり得る。薬物吸収に影響を及ぼす他の要因としては、pKa、溶解度、結晶エネルギー、及び比表面積などの、薬物の物質それ自体としての物理化学的特性、並びに管腔の内容物の特性（pH、表面張力、容積、攪拌及び緩衝能）及び食物の摂取後に起こる変化などの胃腸管それ自体の特性が挙げられる。従って、一定の速度で薬物放出を実現することは、多くの場合に困難である。

20

## 【0004】

従来の経口剤形は「即時放出」剤形として製剤化されることが多く、これは、本質的に、投与後極めて短時間のうちに、例えば数分内に薬物の全用量が剤形から放出される。従って、薬物の血漿中濃度は、典型的には最高濃度まで急激に上昇し、続いて薬物が組織に吸収され、代謝され、及び/又は排泄されるに従い低下する。血漿中濃度は、概して、薬物の特定の物理特性及び代謝特性に基づき特定の薬物を特徴付けるものである。概して、血漿中の薬物濃度が上昇し、最高値に達して低下する間のある一時期、すなわち、薬物の血漿中濃度が、臨床上有効であるために必要な濃度に達するか、又はそれを超えたときに、薬物はその治療効果をもたらす。血漿中濃度が高過ぎれば、望ましくない副作用が起こる可能性があり、薬物の血漿中濃度が臨床的に有効なレベルを下回るまで下がると、治療効果が消失する。

30

## 【0005】

40

このように、副作用を最小限に抑えながら臨床効果をもたらすには、複数回用量の即時放出剤形を投与することで、過度の血漿中濃度に起因する副作用を最小限に抑えながらも、臨床的に有効な血漿中濃度を所要の期間にわたり維持することが必要となり得る。

## 【0006】

特定の病態の治療のために投与用量の回数を最小限に抑えるよう、持続放出剤形すなわち徐放剤形が開発されている。持続放出剤形は、概して、即時放出剤形と比較して長い時間をかけて薬物を放出する。「Remington's Pharmaceutical Sciences」1990 年版、1682 - 1685 頁に記載されるとおり、リザーバ装置及びマトリックス装置などの拡散システム、カプセル封入型溶出システム（例えば、「タイニータイムピル (tiny time pill)」を含む）及びマトリックス

50

溶出システムなどの溶出システム、拡散/溶出システムの組み合わせ、浸透圧システム及びイオン交換樹脂システムを含め、数多くの異なるタイプの経口剤形が開発されている。

【0007】

塩基性薬物及び酸性薬物は、生理的 pH 範囲において、2桁より大きく異なる pH 依存性の溶解度プロファイルを示す。例えば、弱塩基性のセロトニン<sub>5-HT<sub>3</sub></sub>受容体拮抗薬の塩酸オンダンセトロンは、低 pH の胃液中には溶け易いが、pH > 6 では事実上溶けない。従って、溶出速度を制御する1つ又は複数の高分子又は疎水性ワックスを含み、被膜された単体又は複合粒子剤形のマトリックス錠剤などの従来の一剤一回の薬物送達システムは、腸管の比較的高い pH 環境ではオンダンセトロンを放出することができず、従って1日1回の投薬には適さない。

10

【0008】

バイオアベイラビリティを向上させ、患者間及び患者内の差異を低減し、弱塩基性薬物に対する食物の影響を最小限に抑えるため、有機酸が用いられている。徐放性プロファイルをもたらすための弱塩基性薬物を含む複合粒子の剤形は、文献にも記載されている。こうした剤形は、典型的には、薬物を1つ又は複数の有機酸と共に顆粒状又は層状にし、次に得られた粒子を徐放性コーティングで被覆することによって得られる。しかしながら、かかる剤形は、1日1回の投薬には好適ではなく、その理由は、それが十分に高い血漿中薬物濃度を維持できないことと、少なくとも部分的には、有機酸の放出が、弱塩基性薬物の溶出の亢進をもたらすには不十分な長さしか続かないことである。さらに、こうした組成物では、弱塩基性薬物が加工及び保管中に有機酸と様々なレベルの塩を形成することがあり、このことが薬物放出特性に影響し得る。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の医薬組成物は、1日1回の投薬に好適な、弱塩基性の難溶性薬物に関する改良された薬物放出プロファイルを提供する。本発明の医薬組成物は、1日1回の投薬に好適な、長期間にわたり薬物の臨床的に有効な血漿中濃度を提供する時限パルス放出 (TPR) 粒子の集合と組み合わせた、胃腸管内で薬物を急速に放出する急速放出 (RR) 粒子の集合を提供する。

【0010】

30

一実施形態において、本発明の医薬組成物は複数の TPR 粒子と RR 粒子とを含み、ここで TPR 粒子は、各々、TPR 層で被覆されたコアを含む；このコアは、SR 層により互いに分離された弱塩基性の難溶性薬物と薬学的に許容可能な有機酸とを含む；RR 粒子は、各々、弱塩基性の難溶性薬物を含み、United States Pharmacopoeia (USP) 溶出法 (装置 2 - パドル、50 RPM、及び 37 の二段階溶出媒体 (初めに 0.1 N の HCl 中で 2 時間、その後 pH 6.8 の緩衝液中で試験) を用いて溶出試験を行ったとき、弱塩基性の難溶性薬物の少なくとも約 80 wt. % を約 5 分間で放出する。

【0011】

40

他の実施形態において、TPR 粒子は、薬学的に許容可能な有機酸及び薬学的に許容可能な結合剤と；持続放出 (SR) 層 (例えば、場合により薬学的に許容可能な可塑剤で可塑化された、薬学的に許容可能な不溶性高分子を含む) と；弱塩基性の不溶性薬物と薬学的に許容可能な結合剤とを含む薬物層と；任意のシール層 (例えば、水溶性高分子を含む) と；任意の第 2 の SR 層と；TPR 層 (例えば、不溶性高分子と、腸溶性高分子と、任意の薬学的に許容可能な可塑剤とを含む) とで順番に被覆された不活性コア (例えば、糖ビーズ) を含む。

【0012】

さらに他の実施形態において、RR 粒子は、不活性コア (例えば、場合により直径がより小さい糖ビーズ、TPR 粒子の不活性コア) を含む；弱塩基性の難溶性薬物及び薬学的に許容可能な結合剤で被覆されている。

50

## 【0013】

さらに他の実施形態において、RR粒子は、薬学的に許容可能な高分子結合剤と、薬学的に許容可能な有機酸と、少なくとも1つの賦形剤との存在下で造粒された弱塩基性の難溶性薬物を含む。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0014】

【図1A】SRコートをもつ有機酸含有粒子の実施形態の断面を示す。

【図1B】SRコートをもつ有機酸含有コアを含むTPR粒子の実施形態の断面を示す。

【図2】SR粒子（ロット番号1084-060-60/40のEC-10/PEG 400、10wt.%で被覆されたフマル酸含有コアに薬物層を重ねた実施例1のIRビーズ）からの、及び63/22/15の比のEC-10/HP-55/TEC、15wt.%で被覆された実施例6のTPRビーズ（ロット番号1292-034-75/25のEC-10/PEG 400、5wt.%で被覆されたフマル酸含有コアに薬物層を重ねたIRビーズ）からのフマル酸と塩酸オンダンセトロンとの双方についての放出プロファイルを示す。

【図3】実施例2のTPR粒子からの塩酸オンダンセトロンの放出プロファイルを示す。

【図4】35/65の重量比でIRビーズとTPRビーズとを含む実施例3のMRカプセルからの放出プロファイルを示す。

【図5】実施例3のMRカプセルのシミュレーションによるオンダンセトロン血漿プロファイルと、実施例4の予備PK試験で観測された実際の血漿プロファイルと比較する。

【図6】実施例4の予備PK試験で観測された実際の血漿プロファイルと比較する。

【図7】実施例4の予備PK試験で観測されたMRカプセルのIR部分に対応するオンダンセトロン血漿プロファイルと、Zofran（登録商標）初回投与と対比して示す。

【図8】種々の温度の0.1NのHCl中で溶出試験を行ったときの、実施例4のMRカプセル（PF EA 0001）のIR部分のインビトロ放出プロファイルと、Zofran（登録商標）と対比して示す。

【図9】Zofran（登録商標）と、それに対するpH6.8で溶出試験を行ったときの実施例3のIRビーズ（PE 364 EA 0004）、RR（急速放出）薬物の粒子（薬物層をもつビーズ、実施例5.Bのロット番号1117-126）又は顆粒（実施例5.Cのロット番号1117-185）のインビトロ放出プロファイルを示す。

【図10】実施例3のMRカプセル製剤（PF 380 EA 0001、PF 381 EA 0001、及びPF 382 EA 0001）と、それに対する実施例6のMRカプセル製剤（PF 391 EA 0001、PF 392 EA 0001、及びPF 379 EA 0001）からの薬物放出プロファイルを示す。

【図11】実施例7のRR顆粒（急速放出顆粒）とTPRビーズとを含むMRカプセル製剤（PF 391 EA 0001、PF 392 EA 0001、及びPF 379 EA 0001）のオンダンセトロン血漿中濃度-時間プロファイルを示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0015】

2006年1月27日出願の米国仮特許出願第60/762,750号明細書、2006年1月27日出願の米国仮特許出願第60/762,766号明細書、2007年1月29日出願の米国特許出願第11/768,167号明細書、及び2007年1月29日出願の米国特許出願第11/668,408号明細書は、各々、あらゆる目的から全体として参照により本明細書に援用される。

## 【0016】

上記の出願、及び本明細書に引用される他の全ての文献は、あらゆる目的から全体として参照により援用される。いずれの文献の引用も、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解釈されてはならない。

## 【0017】

10

20

30

40

50

用語「弱塩基性の難溶性薬物」は、塩基性薬物、その薬学的に許容可能な塩、多形、溶媒和物、エステル、立体異性体及び混合物を指す。「弱塩基性の」は、酸性pHでは溶解易い乃至やや溶けるが、中性及びアルカリ性pHでは難溶性乃至ほとんど溶けず、且つ約5～14の範囲のpKa値を有する薬物を指す。例えば塩酸オンダンセトロンは - ヒドロキシル第二級アミンを含有し、pKaが7.4である。例示的な弱塩基性薬物についてのpH依存性の溶解度データが、以下の表1に示される。例えば、塩酸オンダンセトロンは、2より低いpHでは溶解易いが、6.8以上のpHでは溶解度は50µm/mL未満である。イロペリドンは、0.1NのHCl（塩酸）に対し約3mg/mLの溶解度を有するが、pH6.8では約30µg/mLの溶解度しか有しない。クロナゼパムは、生理的pHではほとんど溶けない。

10

## 【0018】

表1は、有機酸緩衝液中での弱塩基性薬物の溶解度の亢進を掲載する。3つの異なる群を特定することができる。塩酸オンダンセトロンによって代表されるとおりのA群の薬物は、微量のフマル酸を含む緩衝液に対する弱塩基性薬物の溶解度の劇的な上昇を示す。例えば、わずか0.05mg/mLのフマル酸を含有する緩衝液に対するオンダンセトロンの溶解度約26mg/mLは、緩衝液中のフマル酸濃度が5mg/mLに至るまで上昇しても変化がないままである。イロペリドン、カルベジロール及びラモトリジンによって代表されるB群の薬物については、有機酸の濃度が上昇するにつれて弱塩基性薬物の溶解度が上昇する。さらに、有機酸の可溶化能は大きく異なる。クロナゼパムによって代表されるC群の薬物については、有機酸を添加しても極めて限られた影響しかなく、すなわち、溶解度の亢進は典型的には3倍未満となる。例えば、クロナゼパムの溶解度は、それぞれ、より高い濃度及びより低い濃度のフマル酸を含有するpH2.3及び6.8の緩衝液に対し、約11.6及び6.9µg/mLである。

20

## 【0019】



【表 1】

表 1：弱塩基性薬物の溶解プロファイル

水性緩衝液に対する オンダンセトロン HCl の溶解度		水性緩衝液に対する イロペリドンの溶解度		水性緩衝液に対する クロナゼパムの溶解度	
pH	mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL
1.0	>	1.2	3.90	2.2	0.0114
2.20	23.3	3.01	1.437	2.8	0.0102
3.20	25.7	3.06	0.917	3.2	0.0096
4.20	10.9	4.08	0.681	3.8	0.0092
5.00	3.6	4.46	0.586	4.2	0.0091
5.60	1.7	5.09	0.341	4.8	0.0086
6.20	0.4	6.11	0.117	5.4	0.0084
6.80	0.036	7.02	0.011	6.2	0.008
7.00	0.025				
フマル酸濃度		フマル酸に対するオンダンセトロン HCl の溶解度		フマル酸に対する クロナゼパムの溶解度	
mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL	pH
5.0	2.01	26.9	2.3	0.0116	2.3
2.5	2.14	27.0	2.8	0.0103	2.8
1.0	2.40	26.1	3.2	0.0096	3.2
0.25	2.75	26.2	3.7	0.0098	3.7
0.05	3.49	26.0	5.50	0.29	5.50
0.01	4.05	26.1			
0.0025	4.33				
フマル酸		アスパラギン酸		グルタミン酸	
pH	mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL
2.4	1.15	2.85	9.30	3.07	5.95
2.8	0.72	3.40	5.52	3.41	5.16
3.2	0.46	3.89	3.79	3.80	3.26
4.0	0.19	4.52	1.37	4.40	1.70
5.0	0.19	5.57	0.15	5.50	0.29
6.1	0.03				

## 【 0 0 2 0 】

一実施形態において、「弱塩基性の難溶性薬物」は、約 5 ~ 14 の範囲の  $pK_a$  を有し、且つ 6 . 8 の pH での溶解度が 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下で、且つ pH 6 . 8 における溶解度に対する最適な最高用量の比が約 100 以上である窒素 (N) 含有選択的セロトニン 5 -  $\text{HT}_3$  拮抗薬を指す。他の実施形態において、選択的セロトニン 5 -  $\text{HT}_3$  拮抗薬は、オンダンセトロン、トロピセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、及びパロノセトロンからなる群から選択され、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、エステル、立体異性体、及び混合物を含む。

## 【 0 0 2 1 】

オンダンセトロンは、放射線療法及び / 又は化学療法に伴う悪心及び嘔吐の予防、並びに術後の悪心及び / 又は嘔吐の予防に適用される。Zofran (登録商標) 錠 (オンダンセトロン HCl 二水和物、4、8、及び 24 mg 基本当量) が市販されている。オンダンセトロンは、化学療法には 8 mg が「bid」投与され、放射線療法には 8 mg が「tid」投与される。1 日 1 回投薬の塩酸オンダンセトロンがあれば、それは商業的に望ましく、投薬レジメンが単純化され、患者コンプライアンスが向上するであろう。オンダンセトロンはラセミ化合物として存在し、且つ - ヒドロキシル第二級アミンを含有して、

$pK_a$ が7.4である。オンダンセトロンHClは、pH依存性の溶出プロファイルを示す(pHが上昇すると、溶解度が2~3桁低下する)。オンダンセトロンは胃腸管からよく吸収され、いくらかの初回通過代謝を受ける。排出半減期は、平均約 $3.8 \pm 1$ 時間である。その薬物溶出は、潜在的に溶解度の低下に起因して胃腸管の遠位部における吸収の律速因子となるため、一実施形態に従う1日1回の剤形は、少なくとも2つのビーズ集合 - 一つはIR又はRR粒子集合で、もう一つはTPR粒子集合 - を含み得る。

**【0022】**

用語「TPR粒子」又は「TPRビーズ」は、TPR(「時限パルス放出」)コーティングで被覆された薬物含有粒子、例えば、薬物層を有するビーズ、薬物を含有する顆粒、又は薬物粒子を指す。TPRコーティングは、所定のラグタイム後の薬物の即時放出パルス、又は持続性の薬物放出プロファイルを提供する。用語「ラグタイム」は、薬物含有粒子の投与直後の、粒子から放出される薬物が約10%未満であり、さらに特には実質的にない期間を指す。いくつかの実施形態において、例えば、少なくとも1つの不水溶性高分子と少なくとも1つの腸溶性高分子との組み合わせ(例えば、エチルセルロースとフタル酸ヒプロメロースとの組み合わせ)で粒子を被覆することにより、少なくとも約2~10時間のラグタイムが実現される。TPR層は、場合により可塑剤を含有し得る。

10

**【0023】**

用語「SR層」は、持続放出特性を提供する層、例えば、薬物含有粒子からの薬物の放出を緩徐化し、但し感知され得る「ラグタイム」は提供しない層を指す。SR層又はSRコーティングは、例えば、エチルセルロースなどの不水溶性高分子を含む。

20

**【0024】**

本明細書で使用されるとき、用語「即時放出」すなわちIRは、剤形の投与後約2時間以内、例えば約1時間以内に活性成分の約50%以上(特に口腔内崩壊錠の剤形に取り込むため味マスキングが施されている場合)、いくつかの実施形態では約75%超、他の実施形態では約90%超、及び特定の実施形態に従えば約95%超が放出されることを指す。この用語はまた、設計されたラグタイム後の即時放出パルスによって特徴付けられる時限パルス放出剤形からの活性成分の放出を指すこともある。本明細書で使用されるとき、並びにその具体例において、用語「RR(急速放出)薬物粒子」は、薬物層が重ねられた、45~60メッシュ、他の実施形態では60~80メッシュの球状糖と水溶性ラクトースとフマル酸とを含有する微粒剤を含み、基準薬物製剤と同様の溶出プロファイルを提供する(例えば、オンダンセトロンHClの場合、RR薬物粒子とZofran(登録商標)とが同様の溶出プロファイルを有する)ように設計された前記薬物を含む。

30

**【0025】**

臨床用語の「血漿中濃度 - 時間プロファイル、 $C_{max}$ 、AUC、 $T_{max}$ 、排出半減期」は、それらの一般に認められている意味を有し、従って再定義はしない。特に指示がない限り、割合及び比は全て、全組成物を基準として重量で計算される。

**【0026】**

味マスキングが施されているか否かにかかわらず、IRビーズの溶出試験は、USP装置1(バスケット、100rpm)又は装置2(パドル、50rpm)により37で900mLの0.1NのHCl中で行われ、一方、SRビーズ及びTPRビーズの溶出試験は、USP装置において二段階溶出媒体を用いて行われる(初めに37で700mLの0.1NのHCl中で2時間、その後、200mLのpH調節剤を添加することにより得た $pH = 6.8$ で溶出試験)。特定の時間間隔で抜き取ったサンプルに関して、経時的な薬物/酸放出をHPLCにより測定する。

40

**【0027】**

活性成分の排出半減期に応じて、1日1回の投薬レジメンに好適となる適当な血漿中濃度を提供するため、経口投与して数時間後に薬物放出の開始が始まるべき場合がある。本発明の特定の態様に従えば、薬物放出は、経口投与後約8~10時間に至るまで遅延され得る。

**【0028】**

50

本発明の特定の実施形態が、添付の図1・A及び図1・Bを参照してさらに詳細に説明される。図1・Aにおいて、SRコートを有するコア10は、不活性粒子コア16に被覆された結合剤14中に薬学的に許容可能な有機酸の層を含む有機酸含有粒子上に塗布されたSRコーティング12を含む。不活性粒子コア16と、有機酸被覆層14と、溶解速度制御SR層12とが、SRコートを有する有機酸含有粒子10を構成する。図1・Bには、代表的なTPR粒子が示される。TPRビーズ20は、SRコートを有する酸含有粒子10上に塗布された弱塩基性薬物層28と、保護シールコート26と、主SR層24上に塗布されたラグタイムコーティング22とを含む。本発明の特定の実施形態では、中間のSRパリア層は塗布されず、すなわち、TPR層が、シールコートを有するIR粒子上に直接塗布される。

10

#### 【0029】

弱塩基性薬物は、典型的には高分子結合剤溶液から塗布される。SRコーティングが薬物放出を持続するのに対し、ラグタイムコーティングはラグタイム（放出用量が約10%未満を示し、さらに特には実質的にない期間）を提供する。従ってラグタイムコーティング22と、IRビーズ上の外側のSRコーティング24（存在する場合）と、酸含有コア上の内側のSRコーティング12とが、一体となってTPRビーズからの薬物及び酸の双方の放出特性を制御する。

#### 【0030】

弱塩基性の難溶性薬物は、薬物結晶、非晶質の薬物粒子、顆粒（例えば、1つ又は複数の賦形剤と共に造粒された薬物）又はその組み合わせの形態であってもよい。或いは、薬物は、不活性コアの上か、又は組成物の他の成分、例えば、或いは薬学的に許容可能な有機酸及び/又は1つ若しくは複数のシール剤又は本明細書に定義されるとおりのSR層で被覆された不活性コアの上に層状に重ねられてもよい。一実施形態において、薬物は、不活性コア（例えば、本明細書に記載されるとおりの）であって、初めに薬学的に許容可能な有機酸で被覆され、次にSR層（例えば、本明細書に記載されるとおりの）で被覆された不活性コアの上に層状に重ねられる。他の実施形態において、薬物は、初めに不活性コア上に被覆され、次にSR層及び薬学的に許容可能な酸性層で順番に被覆される。さらに他の実施形態では、薬物それ自体の粒子（例えば結晶質及び/又は非晶質）が、SR層及び薬学的に許容可能な酸性層で順番に被覆される。

20

#### 【0031】

一実施形態において、不活性コアは、球状糖、球状セルロース、球状二酸化ケイ素、球状マンニトール-微結晶性セルロースなどであってもよく、好適な粒度分布を有する（例えば、20~25メッシュの球状糖、及びRR粒子については60~80メッシュの球状糖又は100~200µmの球状セルロース）。

30

#### 【0032】

薬物を不活性コア、又はコートを有する不活性コアの上に層状に重ねるとき、薬物は、好適な溶媒中に溶かし、様々な方法、例えば流動層被覆法を用いて被覆することができる。或いは、薬物は、薬学的に許容可能な結合剤と混和して、コア上に層状に重ねることができる。コートを有する不活性粒子をベースとするコア粒子の調製には、水性溶媒又は薬学的に許容可能な溶媒が用いられ得る。水溶性有機酸又は弱塩基性薬物を不活性粒子又はSRコートを有する酸含有コアと結合するために用いられる不活性結合剤のタイプは重要ではなく、但し、通常は、ポリビニルピロリドン（PVP若しくはポビドン）、ポリビニルピロリドンとビニルアルコールとの共重合体、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンの塩化ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンの酪酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンのラウリン酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンのステアリン酸ビニルとの共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、又はヒプロメロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、デキストランなどの多糖、コーンスターチなどのデンプン、アカシア、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン等の、水、アルコール、アセトン又はその混合物中に溶解又は分散

40

50

し得る水溶性又はアルコール溶性の結合剤を含む。結合剤は、不活性粒子に塗布することが可能な任意の濃度で用いられ得る。典型的には、結合剤は約0.5～10重量%の濃度で用いられる。有機酸又は弱塩基性薬物は、好ましくはこのコーティング製剤中に溶液の形態で存在し得る。薬物濃度は用途によって異なり得るが、典型的には、コーティング製剤の粘度に応じて約5～30重量%の濃度で用いられる。

#### 【0033】

他の実施形態において、粒子は、所望の平均粒度の有機酸（例えば、フマル酸）結晶を含んでもよく、これは、不水溶性高分子（又は不水溶性高分子と水溶性高分子若しくは腸溶性高分子との組み合わせ）で被覆され、次に薬物層で被覆されているため、酸の放出は、粒子からの薬物溶出/放出より緩徐であるか、又はそれと同じ速度であり、従って薬物がなくなる前に酸の放出が完了することは確実に起こらなくなる。

10

#### 【0034】

他の実施形態に従えば、薬物含有コアは、転動造粒か、又は造粒と、それに続く押し出し-球状化若しくはマイクロ錠剤への打錠によって調製され得る。有機酸と、結合剤と、場合により他の薬学的に許容可能な賦形剤（例えば、希釈剤/充填剤）とが、高剪断造粒機、又はGlat GPCG造粒機などの流動層造粒機において共にブレンドされ、造粒されることで、凝集塊が形成され得る。この湿塊を押し出して球状化すると、球状粒子（ペレット）を得ることができる。酸の粒子と、結合剤と、場合により充填剤/希釈剤を含むブレンド又は薬物含有顆粒は、圧縮してマイクロ錠剤（直径約1～1.5mm）にすることで、有機酸含有ペレットを得ることもできる。これらの実施形態では、酸含量は、造粒、押し出し又は圧縮されたコアの総重量を基準として95重量%の高さであり得る。これらの酸含有コアは、SR膜で被覆された後に、薬物が層状に重ねられ、続いて機能性高分子で被覆される。

20

#### 【0035】

本発明のTPR粒子は、薬学的に許容可能な酸を含む層を備え、この層は、SR層により薬物含有層と分離される。SR層は、不水溶性高分子を含む。

#### 【0036】

薬物の溶解度を亢進する薬学的に許容可能な有機酸の代表的なものとしては、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、シュウ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが挙げられる。有機酸の薬物に対する比は、重量で約5：1から1：10まで様々であり、例えば、5：1、4：1、3：1、2：1、1：1、1：2、1：3、1：4、1：5、1：6、1：7、1：8、1：9、及び1：10である。

30

#### 【0037】

有機酸緩衝液の溶解度亢進特性が利用されると同時に、内側の有機酸層と弱塩基性薬物層との間にSR層を有することにより、インサイチュでの酸付加化合物の形成が防止される。SR層は、有機酸の放出を正確に制御することで、TPR粒子中の可溶化酸が不足しているために剤形中に薬物が残ることが確実に起こらないようにする。

#### 【0038】

SR層に有用な不水溶性高分子の代表例としては、エチルセルロース、ポリ酢酸ビニル（例えば、BASFからのKollicoat SR#30D）、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとがベースの中性の共重合体、Eudragit（登録商標）NE、RS及びRS30D、RL又はRL30Dなどのアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステルの第四級アンモニウム基との共重合体が挙げられる。

40

#### 【0039】

SR層の不水溶性高分子は、1つ又は複数の薬学的に許容可能な可塑剤によってさらに可塑化されてもよい。可塑剤の代表例としては、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリ-n-ブチル、フタル酸ジエチル、ヒマシ油、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリドなど、又はその混合物が挙げられる。可塑剤は、使用時は、高分子を基準として約3～30wt.%、より典型的には約10～2

50

5 w t . % を含み得る。可塑剤のタイプ及びその含量は、1つ又は複数の高分子及びコーティング系の性質（例えば、水性又は溶媒ベース、溶液又は分散媒ベース、及び全固形物）に依存する。

【0040】

次に、薬学的に許容可能な酸含有層は、任意の第2のSRコーティング、シールコーティング（例えば、ヒプロメロース）、及び/又は1つ又は複数の水溶性高分子若しくは腸溶性高分子と組み合わせた、薬学的に許容可能な不水溶性高分子（例えば、本明細書に記載されるとおり）を含むTPR層で被覆され得る。

【0041】

本発明に有用な水溶性高分子の代表例としては、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【0042】

本発明に有用な腸溶性高分子の代表例としては、セルロースのエステル及びその誘導体（酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ポリビニルアセテートフタレート、pH感受性メタクリル酸-メタクリル酸メチル共重合体及びシェラックが挙げられる。これらの高分子は、乾燥粉末又は水性分散媒として用いられ得る。用いられ得る市販の材料のなかには、Roehm Pharmaにより製造されるEudragit（登録商標）（L100、S100、L30D）、Eastman Chemical Co.からのCellulose acetate（登録商標）（酢酸フタル酸セルロース）、FMC Corp.からのAquateric（登録商標）（酢酸フタル酸セルロース水性分散媒）及び信越化学工業株式会社からのAquat（登録商標）（酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース水性分散媒）の商標で販売されているメタクリル酸共重合体がある。

【0043】

薬物層を重ねるための有機酸含有コア粒子、すなわち酸を不活性コア（例えば、球状糖）の上に層状に重ねることによる酸含有ビーズ、又は酸含有コアの上若しくは球状糖の上に直接、薬物層を重ねることによるIRビーズを、流動層機器において適切な高分子結合剤溶液から調製するには、水性溶媒又は薬学的に許容可能な溶媒が用いられ得る。また、分散媒又は溶媒系として利用可能な機能性高分子の水溶性分散媒を用いて、酸含有ビーズ、IRビーズ又はSRビーズを被覆するための機能性高分子を溶解してもよい。

【0044】

一般に、薬物層を有する粒子の表面は、バリア膜コーティングの塗布前にプライム処理するか、又は薄いヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（例えば、Pharmacoat 603又はOpadry（登録商標）Clear）の皮膜を塗布することにより異なる膜層を分離することが望ましい。典型的にはHPMCが用いられるが、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）又はより粘度の低いエチルセルロースなどの他のプライマーを用いることもできる。本明細書に記載されるコーティングのいずれも、製薬業界において一般に用いられている任意の被覆技術を用いて塗布することができ、但し、流動層被覆が特に有用である。

【0045】

酸含有コア及びIRビーズの個々のコーティングは、有機酸の薬物に対する相対的な溶解度、薬物の性質、コーティングの組成、及び所要のラグタイムに応じて、約5～50重量%まで様々である。一実施形態において、酸と薬物とを含有するTPR粒子には、酸の放出を約5～20時間にわたり持続させるため、約5～50重量%の可塑化された不水溶性高分子、例えばエチルセルロース（EC-10）のSRコーティングが設けられ得る。他の特定の実施形態において、酸と薬物とを含有する粒子には、約10～50重量%の可塑化されたエチルセルロース及びフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）（HP-55）のTPRコーティングが設けられ得る一方、IRビーズは5～20重量%のエチルセルロース（EC-10）で被覆され、それにより酸の放出と同期し

10

20

30

40

50

た薬物放出が実現される。本発明のさらに別の実施形態において、I R ビーズにはいかなるバリアコーティングも設けられなくともよく、約30～50重量%だけ重量を増加させる約45.5/40/14.5のEC-10/HP-55/可塑剤による外側のTPRコーティングが、ラグタイム後の薬物放出を制御する。被覆層の組成及び個々の高分子重量は、所望の薬物/酸放出プロファイル及び感知され得る薬物放出の前のラグタイムを実現するには、考慮すべき重要な因子である。

#### 【0046】

一実施形態において、本発明の剤形の活性コアは、有機酸、SRコーティングで被覆され、薬物層を重ねられ(I R ビーズ)、さらにバリア又はSRコートをも有し、及び/又はラグタイムコートをも有する不活性粒子を含み得る。コアにおける有機酸及び薬物負荷の量は、薬物、用量、そのpH依存性の溶解度、溶解度の亢進、及び排出半減期に依存し得る。当業者は、コアの被覆に適切な量の薬物/酸を選択するとともに、薬物層を重ね、さらに機能性高分子を被覆する前に、適切な厚さのSRコーティングを塗布することで、酸の放出を計画することができるであろう。酸の放出は、特定の実施形態に従えば、TPRビーズから酸がなくなる前に薬物の放出が確実に完了するよう、薬物の放出と同じ速度で起こる。

10

#### 【0047】

具体的な実施形態において、薬物は、SRコートをも有するフマル酸含有ビーズ(例えば、フマル酸含有層で被覆された糖ビーズ)の上に層状に重ねられる。薬物(例えば、オンドанセトロン)と高分子結合剤(例えば、ポビドン)との溶液が、SRコートをも有するフマル酸含有ビーズの上に被覆され、続いてPharmacoat 603(ヒプロメロース29103cps)又はOpadry(登録商標)Clearなどの親水性ポリマーを含む保護シールコートで被覆されることで、I R ビーズが形成される。一実施形態において、薬物含有I R ビーズは2回被覆されてもよく、不水溶性高分子(例えば、エチルセルロース)単独又は水溶性高分子との組み合わせによる内側のバリアコーティング膜、及び腸溶性高分子と組み合わせた不水溶性高分子のラグタイムコーティング、それにより経口投与後約1～10時間のラグタイムをも有するTPRビーズ(開始が遅延された放出)が得られる。不水溶性高分子と腸溶性高分子とは、約9:1～約1:4の重量比、例えば約3:1～1:1の重量比で存在し得る。コーティングは、典型的には、コートをも有するビーズの約5重量%～約60重量%、例えば約10重量%～約50重量%を含む。さらに別の実施形態に従えば、I R ビーズは、単に前述の量の不水溶性高分子と腸溶性高分子との組み合わせで被覆されてもよい。

20

30

#### 【0048】

最初に薬物が急速放出されることが望ましい場合、本発明の剤形は、TPR粒子とI R 粒子及び/又はRR粒子との組み合わせを含むことができ、ここではI R 粒子及び/又はRR粒子が薬物の最初の急速放出をもたらし、TPR粒子により持続放出がもたらされる。いくつかの実施形態において、本発明の剤形は、TPRビーズとI R ビーズとの組み合わせを含み、及び他の実施形態において、本発明の剤形は、TPR粒子とRR粒子との組み合わせ、又はTPR粒子とI R 粒子とRR粒子との組み合わせを含む。

40

#### 【0049】

本明細書に記載されるとおり、I R 粒子は、投薬後約2時間以内に約50%超の薬物を放出する。RR粒子は、I R 粒子と比較して薬物の放出速度が著しく高い特定のタイプの即時放出粒子であり、例えば、United States Pharmacopoeia(USP)溶出法(装置2-パドル、50RPM、及び37の二段階溶出媒体(初めに0.1NのHCl中で2時間、その後pH6.8の緩衝液中で試験))を用いて溶出試験を行ったとき、薬物の少なくとも約80%を約5分以内に放出する。一実施形態において、RR粒子は、粒度の小さい不活性コア、例えば60～80メッシュの球状糖の上に層状に重ねられた弱塩基性の難溶性薬物を含む。他の実施形態において、RR粒子は、ラクトースなどの少なくとも1つの水溶性賦形剤及びフマル酸などの少なくとも1つの有機酸と共に造粒された薬物を含む。上記のオンドанセトロン含有RR粒子の双方のタイプとも、

50

pH 6.8 の 500 mL の緩衝液中における USP 装置 2 を使用した判別的インビトロ溶出法のもとで、基準薬物製剤 Zofran (登録商標) IR 錠、8 mg と同様の急速な溶出を示す。

【0050】

従って、一実施形態において、本発明の複合粒子医薬組成物は、急速放出薬物粒子（例えば、60～80メッシュの球状糖又は顆粒を含む、薬物層を有するビーズ）と、1つ又は複数のTPR粒子集合とを含む。いくつかの実施形態において、RR及びTPR粒子集合を含有する本発明の複合粒子医薬組成物は、薬物と酸とを同様の速度で放出する。他の実施形態において、かかる組成物は、溶出されない薬物がTPR粒子内に残ることを回避するため、酸が薬物より緩徐に放出される。

10

【0051】

詳細な実施形態において、本発明の複合粒子医薬組成物は、急速放出薬物粒子と、選択的セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤の1つ又は複数のTPRコートを含むビーズ集合とを含み、TPRビーズは、

a) 有機酸含有コア粒子（有機酸結晶、ペレット、ビーズなど）；

b) 酸含有コア粒子上の、不水溶性高分子又は水溶性高分子若しくは腸溶性高分子と組み合わせた不水溶性高分子を含むバリア膜又は持続放出性膜；

c) バリアコートを有する酸含有コア粒子上に層状に重ねられ、場合により保護シールコートが設けられた弱塩基性薬物であって、それにより即時放出（IR）ビーズを形成する、弱塩基性薬物；

20

d) SRビーズを提供する場合、IRビーズ上の、不水溶性高分子又は水溶性高分子と組み合わせた不水溶性高分子を含むSRコーティング膜であって、それによりSRビーズを形成する、SRコーティング膜；及び/又は

e) TPRビーズを提供する場合、ステップdのSRコートを有するビーズ上か、又は直接的にステップcのIRビーズ上の、不水溶性高分子と腸溶性高分子との組み合わせを含むラグタイムコーティング膜であって、それにより時限パルス放出（TPR）ビーズを形成する、ラグタイムコーティング膜；

を含む。

【0052】

本発明の特定の態様に係るTPRビーズ集合の組成は、本明細書に記載される2段階溶出法を用いて薬物及び/又は有機酸の放出について試験したとき、典型的には、少なくとも2時間の所定のラグタイム後に薬物及び有機酸の双方について所望の、又は目標の放出プロファイルを示す。

30

【0053】

pH 6.8での溶解度が約200 µg/mL以下、且つpH 6.8における溶解度に対する最適な最高用量の比が約100以上の選択的セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤の医薬組成物、例えば塩酸オンダンセトロン二水和物は、TPR及びRRビーズ集合を硬ゼラチンカプセルに充填するか、又は従来錠剤に圧縮することにより調製され得る。

【0054】

本発明の特定の態様に従えば、医薬複合粒子剤形は、RR薬物粒子と、第1のTPRビーズ集合と、SRビーズ集合又は第2のTPRビーズ集合とを含み得る。特定の実施形態において、RR薬物粒子と第1のTPRビーズ集合とSRビーズ又は第2のTPRビーズ集合との比は、約10:90:0から約40:10:50まで様々であり得る。

40

【0055】

本発明はまた、急速放出薬物粒子及び1つ若しくは複数の時限パルス放出ビーズ集合、又はSRコートを有する有機酸含有コアを含む1つ若しくは複数の弱塩基性活性成分を含み、すなわち十分に時間制御された一連のパルスを含み、従って経口摂取後に剤形が溶出媒体又は体液と接触するまで、活性薬剤と酸とが、TPRビーズの十分に分離/隔離された層に堆積されているため、互いに接触して酸付加化合物を形成することがない複合粒子剤形の製造方法も提供する。このように得られた剤形は、薬物と酸との同等の複合的放出

50

プロファイルを示し、より詳細には、酸放出プロファイルは薬物の放出プロファイルと比べてより緩徐であり、従って可溶化有機酸が不足しているために剤形中に溶出されない薬物が残ることがない。

【0056】

本発明の一実施形態に従えば、TPRビーズを含む1日1回の剤形の調製方法は、

a. 有機酸含有コア粒子（例えば、所望の粒度分布を有する有機酸結晶、又は高分子結合剤溶液からの有機酸が層状に重ねられた不活性粒子（例えば、球状糖、球状セルロース、球状のマニトール-微結晶性セルロース、又は球状二酸化ケイ素）を含む粒子）を提供するステップと、

b. EC-10（平均粘度が10cpsのエチルセルロース）などの不水溶性高分子単独からなるか、又は水溶性高分子（例えば、ポビドン又はPEG 400）若しくはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの腸溶性高分子（例えば、HP-55）との組み合わせからなるSRコーティング膜で有機酸含有コア粒子を被覆するステップと、

c. 弱塩基性薬物、例えば塩酸オンダンセトロンニ水和物の層を、SRコートに有する有機酸含有コア粒子上に塗布し、さらにPharmacoat 603又はOpadry（登録商標）Clearの保護シールコートを塗布することで、IRビーズを形成するステップと、

d. 場合により、不水溶性高分子（例えば、エチルセルロース）単独か、又は水溶性高分子（例えば、ポリエチレングリコール、PEG 400）と組み合わせた溶液で、IRビーズ上にバリアコーティング膜を塗布し、それによりSRビーズを作製するステップと、

e. 同時係属中の2005年5月2日出願の米国特許出願第11/120,139号明細書、優先日が2006年1月27日の米国特許出願第11/668,167号明細書；優先日が2006年1月27日の米国特許出願第11/668,408号明細書、優先日が2006年8月31日の米国特許出願第11/847,219号明細書；米国特許第6,500,454号明細書、米国特許第6,627,223号明細書、米国特許第6,663,888号明細書、及び米国特許第7,048,945号明細書（これらの各々は、あらゆる目的から全体として参照により本明細書に援用される）の開示に従い、不水溶性高分子を腸溶性高分子（例えば、エチルセルロース及びフタル酸ヒプロメロース）と約10:1~1:4の比で組み合わせた溶液で、ステップdのSRビーズ上か、又はステップcのIRビーズ上に直接、ラグタイムコーティング膜を塗布し、それにより時限パルス放出薬物粒子（TPR）ビーズを形成するステップと、

f. ノンコンプライアンスを含む有害事象の発生を抑えた、1日1回の投薬レジメンに好適な複合的な血漿プロファイルを示すRR薬物粒子（本明細書に記載されるとおりの）と1つ又は複数のTPRビーズ集合とを硬ゼラチンカプセルに充填するか、又は従来の錠剤に圧縮するステップと、

を含み得る。

【0057】

本発明はまた、治療を必要とする患者に目標のPKプロファイルを提供するための経口投与用の1つ又は複数のビーズ集合を含む複数回用量の剤形、すなわち複合粒子剤形の形態の薬物製剤（例えば、回転式錠剤成形機を使用して調製された硬ゼラチンカプセル又は従来の錠剤）にも関する。従来の錠剤は、胃に入ると急激に分散する。1つ又は複数のコートに有するビーズ集合は、適切な賦形剤（例えば、従来の錠剤用の結合剤、希釈剤/充填剤、及び崩壊剤）と共に錠剤に圧縮されてもよい。

【0058】

いくつかの実施形態において、最終剤形に組み込むためのIR及びRR（即時放出及び急速放出）ビーズは、それぞれ、SRビーズ及び/又はTPRビーズの調製に使用される中型の不活性コア、及び45~60メッシュなどの粒度の小さい不活性コア、又は特に60~80メッシュの不活性コアの上に、高分子結合剤溶液からの前記薬物を層状に重ねることによって調製される。或いは、平均粒度が400µm以下のRR粒子は、前記薬物と



、ラクトースなどの水溶性賦形剤と、有機酸とを造粒することにより調製され得る。

【実施例】

【0059】

以下の非限定的な例は、カプセル又は従来錠剤としての薬物送達剤形を示し、基準製剤と同様の急速放出パルスを含む。かかる組成物は、許容可能な臨床的有益性をもたらすレベルの薬物血漿中濃度を維持し、且つ $C_{max}$ 又は $C_{min}$ に関連する副作用の発生を最小限に抑える。

【0060】

実施例 1 :

1. A フマル酸含有コア：変性SD 3C 190ブルーアルコールに対し、激しく攪拌しながらヒドロキシプロピルセルロース (Klucel LF、23.9 g) を徐々に添加して溶解させ、次にフマル酸 (215.4 g) を徐々に添加して溶解させた。9インチボトムスプレーWursterインサートと、10インチの仕切り壁カラムと、16mm管とを備えるGlatt GPCG 5に、3750gの25~30メッシュの球状糖を装入した。生成物の温度を約33~34 に、且つフラップ開口における流入空気速度を38%に維持しながら、球状糖にフマル酸溶液を層状に重ねた。ユニット内で酸のコアを10分間乾燥させて残留する溶媒/水分を除去し、20~30メッシュスクリーンにより篩別した。

10

【0061】

1. B SRコート有するフマル酸コア：上記によるフマル酸コア (3750 g) を、10重量%の重量が増加するよう2つの比、すなわち(B.1)60/40及び(B.2)75/25で98/2のアセトン/水(6%固形分)中に溶解したEC-10及びPEG 400の溶液で被覆して、SRビーズ及びTPRビーズからの薬物放出に対するその効果を調べた。処理条件は、以下のとおりであった：噴霧空気圧力：2.0バール；ノズル径：1.0mm；空気分配ボトムプレート：「B」15ゲージ100メッシュスクリーン；噴霧/振盪の間隔：30秒/3秒；生成物温度は35±1 に維持；流入空気量：155~175cfm(立方メートル毎秒)、及び噴霧速度は8~30g/分に増加。

20

【0062】

1. C 塩酸オンダンセトロンIRビーズ：50/50の水/変性アルコール3C、190ブルー(3699.4g)に対し、ポビドン(PVP K-29/32、19.5g)を混合しながら徐々に添加して溶解させた。結合剤溶液に塩酸オンダンセトロン二水和物(175.2g)を徐々に添加して、薬物を溶解させた。上記B.1及びB.2によって得られたSRコート有する酸のコア(3700g)を、Glatt GPCG 5において、生成物温度を36±1 ；且つ流入空気量を60~65cfmに維持し、噴霧速度を約20~25g/分に増加させながら、薬物溶液(5%固形分)で被覆した。薬物層を有するビーズにPharmacoat(登録商標)603(ヒプロメロース2910；3cps)の保護シールコートを設け(2%の重量増加)、IRビーズを形成した。

30

【0063】

1. D 塩酸オンダンセトロンSRビーズ：5重量%及び10重量%の90/10のEC-10/TEC(クエン酸トリエチル)溶液(7.5%固形分)を噴霧することにより、上記による塩酸オンダンセトロンIRビーズ(3700g)にバリアコート(SRコート)を施し、Glattで10分間乾燥させて余分な残留溶媒を除去した。乾燥させたビーズを篩別し、二連のものが形成された場合には、それらを全て取り除いた。

40

【0064】

1. E 塩酸オンダンセトロンTPRビーズ：実施例1Dによる塩酸オンダンセトロンSRビーズ(3500g)を、約30%、40%及び50%重量が増加するよう45.5/40.0/14.5の比のEC-10/HP-55/TEC(クエン酸トリエチル)のラグタイムコーティング膜でさらに被覆した。TPRビーズはGlattにおいて同じ温度で乾燥させて残留溶媒を除去し、篩別した。

【0065】

50

図2は、SRビーズ(ロット番号1084-060 - 10%の75/25のEC-10/PEG 400で被覆したフマル酸含有コア上に10重量%の60/40のEC-10/PEG 400を被覆したIRビーズ)からの、及び15重量%の重量が増加するよう63/22/15の比のEC-10/HP-55/TECで被覆したTPRビーズ(ロット番号1084-060 - 10%の75/25のEC-10/PEG 400で被覆したフマル酸含有コアに層状に重ねたIRビーズ)(以下の実施例6に記載されるとおり調製したもの)からの、フマル酸とオンダンセトロンとについて実現された同じ速度での放出プロファイルを示す。フマル酸の放出は、オンダンセトロンと比べて著しく緩徐であり、従って、フマル酸が枯渇したためにコート有するビーズ内にオンダンセトロンが残ることは、確実に起こらなくなる。

【0066】

実施例2:

2.A フマル酸含有コア:実施例1.Aに記載される手順により、但し、アルコール単独ではなく、90/10の変性アルコール(SD3C、190ブルーフ)/水を使用して、フマル酸含有コアを調製した。

【0067】

2.B SRコート有するフマル酸含有コア:上記によるフマル酸コア(3750g)を、10%重量が増加するよう98/2のアセトン/水(6%固形分)中に溶解した、EC-10と、可塑剤としての60/40の比のPEG 400(B.1)か、又は90/10の比のTEC(B.2)のいずれかとの溶液で被覆した。

【0068】

2.C 塩酸オンダンセトロンIRビーズ:上記B.1及びB.2による塩酸オンダンセトロンIRビーズを、実施例1.Cに開示されるとおり調製した。薬物層を有するビーズに、2%重量が増加するようPharmaccoat(登録商標)603(ヒプロメロス2910;3cps)による保護シールコートを設けた。

【0069】

2.D 塩酸オンダンセトロンSRビーズ:10%重量が増加するよう98/2のアセトン/水(7.5%固形分)中に溶解した、EC-10と、可塑剤としての60/40の比のPEG 400(D.1)か、又は90/10の比のTEC(D.2)のいずれかとの溶液を噴霧することにより、塩酸オンダンセトロンIRビーズ(1080g)にバリアコート(SRコート)を施し、Glatteにおいて同じ温度で10分間乾燥させて余分な残留溶媒を除去した。乾燥させたビーズを篩別し、二連のものが形成された場合には、それらを全て取り除いた。

【0070】

2.E 塩酸オンダンセトロンTPRビーズ:上記D.1及びD.2による塩酸オンダンセトロンSRビーズを、最高50重量%の重量が増加するよう90/10のアセトン/水(7.5%固形分)中に溶解した、3つの比、すなわち45.5/40/14.5(E.1-ロット番号1084-066)、50.5/35/14.5(E.2-ロット番号1117-025)及び60.5/25/14.5(E.3-ロット番号1117-044)のEC-10/HP-55/TECのラグタイムコーティング膜でさらに被覆した。GlatteにおいてTPRビーズを乾燥させて残留溶媒を除去し、18メッシュ篩により篩別した。図4は、3つの異なる比(E.1、E.2及びE.3)のEC-10/HP-55/TECで被覆したTPRビーズからの塩酸オンダンセトロンの放出プロファイルを示す。より具体的には、図4は、以下の製剤についての放出プロファイルを示す:

(1)ロット番号1084-066のTPRビーズ - 10%の60/40のEC-10/PEG 400(7.5%固形分)で被覆されたIRビーズ上に50重量%の45.5/40/14.5の比のEC-10/HP-55/TECのコーティングを塗布したもの、一方、IRビーズ(90/10のオンダンセトロン/PVPからの5%薬物層を有する)は、10%の60/40のEC-10/PEG 400で被覆したフマル酸コア(球状糖上に酸/Klucelからの4%層を有する)を含む。

10

20

30

40

50

(2) ロット番号 1117-025 の T P R ビーズ - 10% の 90/10 の E C - 10 / T E C (7.5% 固形分) で被覆された I R ビーズ上に 50 重量% の 50.5/35/14.5 (7.5% 固形分) の E C - 10 / H P - 55 / T E C のコーティングを塗布したもの、一方、I R ビーズ (5% 固形分の 90/10 の オンダンセトロン / K l u c e l L F からの 6% 薬物層を有する) は、10 重量% の薬物負荷となるよう 7.5% 固形分の 90/10 の E C - 10 / T E C で被覆したフマル酸コア (球状糖上に酸 / P V P からの層を有する) を含む。

(3) ロット番号 1117-044 の T P R ビーズ - 10% の 90/10 の E C - 10 / T E C で被覆した I R ビーズ上に 50 重量% の 60.5/25/14.5 の比の E C - 10 / H P - 55 / T E C のコーティングを塗布したもの、一方、I R ビーズ (90/10 の オンダンセトロン / K l u c e l L F からの 6% 薬物層を有する) は、10% の 90/10 の E C - 10 / T E C で被覆したフマル酸コア (球状糖上に酸 / P V P からの層を有する) を含む。

【0071】

実施例 3 :

3. A フマル酸含有コア : 4% 固形分の 90/10 の 190 ブルーファルコール / 水に対し、激しく攪拌しながらヒドロキシプロピルセルロース (K l u c e l L F、53.6 g) を、それが溶解するまで徐々に添加し、次にフマル酸 (482.1 g) を、それが溶解するまで徐々に添加した。9 インチボトムスプレー W u r s t e r インサート、10 インチの分配カラムを備えた G l a t t G P C G 5 に、3750 g の 25~30 メッシュの球状糖を装入した。生成物温度を約 33~35 に、且つ噴霧速度を 8~60 mL/分に維持しながら、球状糖にフマル酸溶液を層状に重ねた。ユニット内で酸のコアを 10 分間乾燥させて残留溶媒 / 水分を除去し、40~80 メッシュにより篩別した。

【0072】

3. B S R コートを有するフマル酸含有コア : 上記による酸のコア (3750 g) を、上記に開示される手順に従い、5 重量% の重量が増加するよう 95/5 のアセトン / 水中に溶解した 90/10 の比の 177.6 g のエチルセルロース (E C - 10) と 19.7 g のクエン酸トリエチル (T E C) との溶液 (7.5% 固形分) で被覆した。

【0073】

3. C 塩酸 オンダンセトロン I R ビーズ : 50/50 の 190 ブルーファルコール / 水 (4247.4 g のアルコール + 4247.4 g の水、5% 固形分) に対し、激しく攪拌しながらヒドロキシプロピルセルロース (K l u c e l L F、44.3 g) を徐々に添加して溶解させ、さらに攪拌しながら オンダンセトロン H C l (402.8 g) を徐々に添加して、薬物を溶解させた。S R コートを有する酸のコア (3500 g) を G l a t t G P C G 5 において薬物溶液で被覆し、薬物層を有するビーズに P h a r m a c o a t 603 (約 2% 増量で 80.5 g) の保護シールコートを設け、G l a t t において乾燥させると、I R ビーズ (パッチサイズ : 4028 g) が得られた。

【0074】

3. D 塩酸 オンダンセトロン S R ビーズ : 5 重量% の 90/10 の E C - 10 / T E C の溶液 (7.5% 固形分) を噴霧することにより、塩酸 オンダンセトロン I R ビーズ (3500 g) にバリアコート (S R コート) を施し、G l a t t において同じ温度で 10 分間乾燥させて余分な残留溶媒を除去した。乾燥させたビーズを篩別し、二連のものが形成された場合には、それらを全て取り除いた。

【0075】

3. E 塩酸 オンダンセトロン T P R ビーズ : 上記による塩酸 オンダンセトロン S R ビーズ (2600 g) を、30%、45%、及び 50% 重量が増加するよう 90/10 のアセトン / 水 (7.5% 固形分) 中に溶解した 60.5/25/14.5 の比の E C - 10 / H P - 55 / T E C のラグタイムコーティング膜でさらに被覆した。被覆したビーズを同じユニットにおいて 60 で 30 分間硬化させ、周囲温度まで冷却した後、18 メッシュ篩により篩別した。

10

20

30

40

50

## 【0076】

3.F 塩酸オンダンセトロンMRカプセル：塩酸オンダンセトロンIRビーズ（PE364EA0001）と、TPRビーズ（ラグタイムコーティングが30%のロット番号PE366EA0001、ラグタイムコーティングが45%のロット番号PE367EA0001、及びラグタイムコーティングが50%のロット番号PE368EA0001）とを35%/65%の比で硬ゼラチンカプセルに封入し、bid（1日2回）投薬の市販のZofran（登録商標）8mg（オンダンセトロンとして）と比較したヒトにおける予備的なバイオアベイラビリティ試験用のMR（放出調節）カプセル、16mg（ロット番号PF380EA0001、ロット番号PF381EA0001、及びロット番号PF382EA0001）QD（1日1回投薬）を得た。図4は、IRビーズとTPRビーズとを含む3つのMRカプセルからの薬物放出プロファイルを示す。図4に示されるインビトロ薬物放出プロファイルを用いて計算したオンダンセトロン血漿中濃度-時間プロファイルを、図5に示す。

10

## 【0077】

実施例4：

4群クロスオーバー予備POC（概念実証）試験を行い、これには年齢18～55歳の12人の白人男性健常ボランティアが含まれ、ウォッシュアウト期間は7日間であった。各ボランティアには、250mLのミネラルウォーターと共に、午前8時に単回用量の16mgの試験製剤（実施例4のA（PF380EA0001）、B（PF381EA0001）、若しくはC（PF382EA0001）のいずれか）か、又は8mgのZofran（登録商標）2つ（すなわち、一晚絶食後（少なくとも12時間）の午前8時に1つ、午後4時30分にもう1つ、及び午前11時に昼食を供した）を投薬した。0（投薬前）、20分、40分、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8.5時間（2回目の投薬前）、9時間10分、9.5時間、10時間、10.5時間、11.5時間、12.5時間、14.5時間、17時間、20時間、22時間、24時間及び36時間の時点で血液試料を採取した。そのPK（薬物動態）プロファイルを図6に示す。予備PK試験は、試験製剤A（PE380EA0001）、B（PE381EA0001）、及びC（PE382EA0001）の血漿プロファイルが持続放出製剤に特徴的なものであり、すなわち、見かけの半減期がZofranより著しく長いことを実証している。試験製剤のAUC又は $C_{max}$ は、Zofran（登録商標）と実質的に差がなかった（すなわち、Zofranの $\pm 25\%$ 以内のAUC及び約70%の $C_{max}$ ）。Zofran（登録商標）8mgの実際の $C_{max}$ は、予測された24ng/mLと比較して30ng/mLであったが、一方、IR成分の実際の $C_{max}$ は、正規化したとき約24ng/mLであった。Zofran（登録商標）8mg bid（2回投薬）の約70%は24時間で吸収された。試験製剤A～Cは、投薬後、約15～16時間における交差点に至るまでは予想された傾向を示した；その後、製剤Cは、予測された挙動に反して低い血漿中濃度-時間プロファイルを示し続けた。

20

30

## 【0078】

図6から、pH依存性の溶出プロファイル（すなわち、胃腸液中におけるその最高溶解度と比較して、腸のpH6.8で約2桁の溶解度の低下を示す）を示す弱塩基性薬物に対する可溶化剤としての有機酸と、酸の機能性コーティングとを活性成分の塗布前に組み込むと、ラグタイム、緩衝剤がなくなる前の所望の、但し完全な薬物放出プロファイル、ひいては薬物がほとんど溶けない胃腸管の遠位部での完全な吸収に大きく影響することは明らかである。

40

## 【0079】

図7から、試験剤形の即時放出部分の放出、ひいては吸収が、基準製剤Zofranの単回投薬と比較して著しく緩徐となり、不十分であることは明らかである。

## 【0080】

試験製剤と基準製剤とのパフォーマンスの違いを理解し、試験用の製品と同様の溶出プロファイルを有するように試験製剤のIR部分を配合し直すことを目的とした判別的溶出

50

法を開発するための調査を実施した。図8は、種々の温度で溶出試験を行ったときの、試験カプセル製剤に組み込んだIRビーズの溶出プロファイルを、Zofran（登録商標）と対比して示す。0.1NのHCl中におけるIRビーズからの溶出は、温度が低いほど緩徐であったが、温度単独では、観測された違いを説明しないように思われた。薬物の溶解度は、pHが1.2からpH6.8に変化すると約2桁低下し、例えば、胃内容排出の遅延が $C_{max}$ の遅延を引き起こし得るといふ仮説が立てられた。

【0081】

実施例5

5.A 5%の薬物負荷における塩酸オンダンセトロンRRビーズ：50/50の水/変性アルコール3C、190ブルーフ（各1500g）に対し、ヒドロキシプロピルセルロース（AqualonからのKlucel LF、16.5g）を混合しながら徐々に添加して溶解させた。結合剤溶液に塩酸オンダンセトロン二水和物（150g）を徐々に添加して、薬物を溶解させた。以下の条件下で60~80メッシュの球状糖（2773.5g）をGlatt GPCG 5において薬物溶液（5%固形分）で被覆し、5重量%の薬物負荷を実現した（空気分配プレート：100メッシュスクリーンのB；ノズル径：1mm；仕切り壁高さ：10インチ；9インチボトムスプレーWursterインサート；生成物温度36~37；流入空気量60~65cfm及び噴霧速度は約20~25g/分に増加）。薬物層を有するビーズにPharmacoat 603（ヒプロメロース2910；3cps）の保護シールコートを設定（2%の重量増加）、RRビーズを形成した。ユニット内でRRビーズを10分間乾燥させて残留溶媒/水分を除去し、40~80メッシュスクリーンにより篩別した。90%超のIRビーズが、<50~100>メッシュの粒度範囲であった。

【0082】

5.B 薬物負荷が10%の塩酸オンダンセトロンRRビーズ：50/50の水/変性アルコール3C、190ブルーフ（各2500g）に対し、ヒドロキシプロピルセルロース（33.0g）を混合しながら徐々に添加して溶解させた。結合剤溶液に塩酸オンダンセトロン（300g）を徐々に添加して、薬物を溶解させた。上記の条件下で60~80メッシュの球状糖（2607g）をGlatt GPCG 5において薬物溶液（5%固形分）で被覆して、10重量%の薬物負荷を実現した。90%超のRRビーズが、<50~100>メッシュの粒度範囲であった。

【0083】

5.C 薬物負荷が10%の塩酸オンダンセトロンRR顆粒：ステンレス鋼タンク内の変性190ブルーフエチルアルコールと水との50/50混合物（各5000g）に対し、フマル酸（270g）と、それに続いてKlucel LF（120g）及びオンダンセトロンHCl（600g）を攪拌しながら徐々に添加して溶解させた。トップスプレーWursterインサートを備えたGlatt GPCG 5を30分間以上予熱し、噴霧乾燥したラクトース（Fast Flo Lactose；2130g）、微結晶性セルロース（MCC、Avicel PH102；2400g）；クロスポビドン（XL-10；480g）を装入して、以下の条件下、すなわち、造粒ボウル：トップスプレーのGPCG5；ノズル先端：1.2mm；流入空気温度：55；空気流量目標値：80cfm；噴霧空気圧力：2.0パール；生成物温度目標値：50のもと、25~100g/分で噴霧しながら造粒した。造粒物は、乾燥減量値が<2%となるよう55で乾燥させた。顆粒は20メッシュにより篩別したうえ、ステアリン酸マグネシウム（顆粒5000g当たり10g）と共に、21rpmで回転する0.5立方フィート容積のブレンダーで5分間ブレンドした。

【0084】

実施例5.A、5.B及び5.Cの急速放出薬物粒子（60~80メッシュの球状糖と水溶性ラクトースとフマル酸とを含有する顆粒の上に薬物層を重ねたもの）の溶出プロファイルは、pH6.8で溶出試験を行ったとき、Zofran（登録商標）8mg IR錠剤と同様であることが示される（実施例3.Cの25~30メッシュの球状糖に層状に

10

20

30

40

50

重ねたIRビーズ（実施例4のPOC試験で用いたMRカプセルに充填するために使用したロット番号PE364EA0004）と、実施例5．BのRRビーズ（ロット番号1117-126）と、実施例5．CのRR顆粒（ロット番号1117-185）と、Zofranについての溶出プロファイルを示す図9を参照）。

【0085】

実施例6

6．A フマル酸含有コア：25～30メッシュの球状糖（3750g）に、実施例3に開示されるとおりのKlucel LF（53.6g）の溶液（4%固形分）からのフマル酸（482.1g）を層状に重ね、11.25重量%の酸負荷を実現した。ユニット内で酸のコアを10分間乾燥させて残留溶媒/水分を除去し、20～30メッシュスクリーンにより篩別した。

10

【0086】

6．B SRコートをもつフマル酸コア：上記による酸のコア（3750g）を、5%重量が増加するよう95/5のアセトン/水（7.5%固形分）中に溶解した90/10の比の177.6gのエチルセルロース（EC-10）と19.7gのクエン酸トリエチル（TEC）との溶液で被覆した。

【0087】

6．C 塩酸オンダンセトロンIRビーズ：Glatt GPCG 5において、以下の条件下、すなわち、空気分配プレート：15ゲージ100メッシュスクリーンのB；ノズル径：1mm；仕切り壁高さ：10インチ；9インチボトムスプレーWursterインサート；生成物温度 $34 \pm 1$ ；流入空気量150cfm；噴霧空気圧力-1.5パール；及び8～30mL/分に増加する噴霧速度のもと、50/50のエタノール/水混合物（各4247.4g）中の塩酸オンダンセトロン二水和物（402.8g）とKlucel LF（44.3g）との溶液（5%固形分）をフマル酸SRビーズ（3500g）に噴霧することにより、薬物負荷が10重量%の塩酸オンダンセトロン二水和物のIRビーズを得た。薬物層をもつビーズに、Pharmacoat 603（ヒプロメロース2910；3cps）の保護シールコートを設定（2%の重量増加）、IRビーズを形成した。ユニット内でIRビーズを10分間乾燥させて残留溶媒/水分を除去し、篩別してサイズが過大な粒子及び過小な粒子を取り除いた。

20

【0088】

6．D 15%コーティングの塩酸オンダンセトロンTPRビーズ：塩酸オンダンセトロンIRビーズ（3500g）に、90/10のアセトン/水中のエチルセルロース（389.1g）と、HP-55（フタル酸ヒプロメロース、135.9g）と、TEC（クエン酸トリエチル、92.6g）とのラグタイムコーティング（比：63：22：15）を、15重量%の溶液（18%固形分）を噴霧することにより塗布し、Glattにおいて同じ温度で10分間乾燥させて余分な残留溶媒を除去した。乾燥させたビーズを篩別し、二連のものが形成された場合には、それらを全て取り除いた。

30

【0089】

6．E 10%コーティングの塩酸オンダンセトロンTPRビーズ：塩酸オンダンセトロンIRビーズ（3500g）に、90/10のアセトン/水中のエチルセルロース（245.0g）と、HP-55（フタル酸ヒプロメロース、85.6g）と、TEC（クエン酸トリエチル、58.3g）とのラグタイムコーティング（比：63：22：15）を、10重量%の溶液（18%固形分）を噴霧することにより塗布し、Glattにおいて同じ温度で10分間乾燥させて余分な残留溶媒を除去した。乾燥させたビーズを篩別し、二連のものが形成された場合には、それらを全て取り除いた。

40

【0090】

実施例7

7．A 塩酸オンダンセトロンMRカプセルPF391EA0001：5．Cに開示されるとおり調製した適切な量の急速放出顆粒（ロット番号PE391EA0001の100.0mgのRR顆粒）と、6．Eに開示されるとおり調製したTPRビーズ（ロット番

50

号 P E 3 9 2 E A 0 0 0 1 の 1 6 6 . 2 m g の T P R ビーズ) とを、サイズ「0」の硬ゼラチンカプセルに充填し、試験製剤 A : M R カプセル、2 0 m g ( 8 m g の R R + 1 2 m g の T P R ( T <sub>80</sub> % 約 8 時間 ) ) を得た。

【 0 0 9 1 】

7 . B 塩酸オンダンセトロン M R カプセル P F 3 9 2 E A 0 0 0 1 : 5 . C に開示されるとおり調製した適切な量の急速放出顆粒 ( ロット番号 P E 3 9 1 E A 0 0 0 1 の 1 0 0 . 0 m g の R R 顆粒 ) と、6 . E に開示されるとおり調製した T P R ビーズ ( ロット番号 P E 2 9 2 E A 0 0 0 1 の 2 2 1 . 6 m g の T P R ビーズ ) とを、サイズ「0」の硬ゼラチンカプセルに充填し、試験製剤 B : M R カプセル、2 4 m g ( 8 m g の R R + 1 6 m g の T P R ( T <sub>80</sub> % 約 8 時間 ) ) を得た。

10

【 0 0 9 2 】

7 . C 塩酸オンダンセトロン M R カプセル P F 3 7 9 E A 0 0 0 1 : 5 . C に開示されるとおり調製した適切な量の急速放出顆粒 ( ロット番号 P E 3 9 1 E A 0 0 0 1 の 1 0 0 . 0 m g の R R 顆粒 ) と、6 . D に開示されるとおり調製した T P R ビーズ ( ロット番号 P E 3 9 3 E A 0 0 0 1 の 2 3 4 . 6 m g の T P R ビーズ ) とを、サイズ「0」の硬ゼラチンカプセルに充填し、試験製剤 C : M R カプセル、2 4 m g ( 8 m g の R R + 1 6 m g の T P R ( T <sub>80</sub> % 約 1 2 時間 ) ) を得た。

【 0 0 9 3 】

図 1 0 は、実施例 4 の P O C 試験で使用した、バリアコーティングと、3 0 %、4 5 %、及び 5 0 % 重量が増加するよう 6 0 . 5 / 2 5 / 1 4 . 5 の比の E C - 1 0 / H P - 5 5 / T E C を有するラグタイムコーティングとで被覆された M R カプセル製剤 ( P F 3 8 0 E A 0 0 0 1、P F 3 8 1 E A 0 0 0 1、及び P F 3 8 2 E A 0 0 0 1、全て 8 m g の I R ビーズ + 8 m g の T P R ビーズを含有する )、並びに M R カプセル製剤の P F 3 9 1 E A 0 0 0 1 ( 8 m g の R R 顆粒 + 1 2 m g の T P R ビーズ )、P F 3 9 2 E A 0 0 0 1 ( 8 m g の R R 顆粒 + 1 6 m g の T P R ビーズ )、及び P F 3 7 9 E A 0 0 0 1 ( 8 m g の R R 顆粒 + 1 6 m g の T P R ビーズ ) からの放出プロファイルを示す。M R カプセル製剤は全て、用量を調節した ( I R / R R 含量を 8 m g、及び T P R 含量を 1 2 m g 又は 1 6 m g )。実施例 7 の M R カプセル製剤 ( P F 3 9 1 E A 0 0 0 1、P F 3 9 2 E A 0 0 0 1、及び P F 3 7 9 E A 0 0 0 1 ) は、オンダンセトロン放出、及びそれに伴う胃腸管の遠位部での吸収を最大化するよう、ラグタイムがより短く、同時に放出プロファイルがより速い。

20

30

【 0 0 9 4 】

7 . D Z o f r a n と対比した塩酸オンダンセトロン M R カプセルに対する予備 P K 試験 : 4 群クロスオーバー予備 P K ( 薬物動態 ) 試験を行い、これには年齢 1 8 ~ 5 5 歳の 1 2 人の白人男性健常ボランティアが含まれ、ウォッシュアウト期間は 7 日間であった。各ボランティアには、2 5 0 m L の無発泡性ミネラルウォーターと共に、午前 8 時に実施例 7 の試験 1 ( 2 0 m g ; P F 3 9 1 E A 0 0 0 1 )、試験 2 ( 2 4 m g ; P F 3 9 1 E A 0 0 0 1 )、若しくは試験 3 ( 2 4 m g ; P F 3 7 9 E A 0 0 0 1 ) を 1 つ、又は一晩絶食後 ( 少なくとも 1 2 時間、及び昼食は午前 1 1 時に供した ) の午前 8 時と午後 4 時 3 0 分とに Z o f r a n ( 登録商標 ) ( 8 m g ) を 2 つ投薬した。0 ( 投薬前 )、2 0 分、4 0 分、1 時間、1 . 5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 . 5 時間 ( 2 回目の投薬前 )、9 時間 1 0 分、9 . 5 時間、1 0 時間、1 0 . 5 時間、1 1 . 5 時間、1 2 . 5 時間、1 4 . 5 時間、1 7 時間、2 0 時間、2 2 時間、2 4 時間及び 3 6 時間の時点で血液試料を採取した。図 1 1 は、実現された平均血漿中濃度 - 時間プロファイルを示す。P K パラメータ ( 実際の値、並びに用量を正規化した値 ) を表 2 に示す。8 m g I R b i d 基準と比較した相対バイオアベイラビリティは、全ての試験製剤 ( 試験製剤 A、B、及び C ) について 2 4 時間の終了時点で約 0 . 8 5 であった。

40

【 0 0 9 5 】

【表 2】

表2：予備PK試験からのPKパラメータ

PKパラメータ 平均 (90% C.I.)	試験A (オンダンセトロン 20mgPF391EA0001)	試験B (オンダンセトロン 24mgPF392EA0001)	試験C (オンダンセトロン 24mgPF379EA0001)
C <sub>max</sub>	89% (84 - 95%)	107% (100 - 114%)	104% (97 - 111%)
AUC <sub>t</sub>	109% (102 - 117%)	132% (132 - 152%)	137% (128 - 146%)
AUC <sub>inf</sub>	113% (105 - 122%)	150% (139 - 161%)	145% (135 - 146%)
用量を正規化したPKパラメータ			
相対バイオ アベイラビリティ (90%信頼区間)	92% (86 - 98%)	98% (92 - 104%)	95% (89 - 101%)

10

20

## 【0096】

## 実施例 8：

8 . A フマル酸含有コア：実施例 3 に開示されるとおり、微結晶性球状セルロース (Glatt からの平均粒度が約 100 μm の Cellets 100 ; 933 . 3 g ) に、Klucel LF (26 . 7 g ) の溶液 (4 % 固形分) からのフマル酸 (240 g ) を層状に重ねて 10 重量 % の酸負荷を実現する。ユニット内で酸のコアを 10 分間乾燥させて残留溶媒 / 水分を除去し、40 ~ 150 メッシュスクリーンにより篩別する。

30

## 【0097】

8 . B フマル酸 SR ビーズ：上記による酸のコア (900 g ) を、25 % 重量が増加するよう 95 / 5 のアセトン / 水 (7 . 5 % 固形分) 中に溶解した 90 / 10 の比の 270 g のエチルセルロース (EC - 10 ) と 30 g のクエン酸トリエチル (TEC ) との溶液で被覆する。

40

## 【0098】

8 . C 薬物負荷が 13 % のオンダンセトロン IR ビーズ：50 / 50 のエタノール / 水混合物 (各 1560 g ) 中の塩酸オンダンセトロン二水和物 (140 . 4 g ) と Klucel LF (15 . 6 g ) との溶液を、Glatt GPCG 3 において SR コートを有する酸ビーズ (900 g ) の上に噴霧することにより、薬物負荷が 13 重量 % の塩酸オンダンセトロン二水和物の IR ビーズを得る。薬物層を有するビーズに Pharmaccoat (登録商標) 603 (ヒプロメロース 2910 ; 3 cps ) の保護シールコートを設け (2 % の重量増加)、IR ビーズを形成する。ユニット内で IR ビーズを 10 分間乾燥させて残留溶媒 / 水分を除去し、篩別してサイズが過大及び過小な粒子を取り除く。

## 【0099】

8 . D オンダンセトロン TPR ビーズ：塩酸オンダンセトロン IR ビーズに、90 / 10 のアセトン / 水中の EC - 10 / HP - 55 / TEC (比：68 : 22 : 10 ) のラグタイムコーティングを、30 %、35 %、及び 40 % 重量が増加するよう溶液 (7 . 5 % 固形分) を噴霧することにより塗布し、Glatt において同じ温度で 10 分間乾燥させて余分な残留溶媒を除去する。乾燥させたビーズを篩別し、二連のものが形成された場合には、それらを全て取り除く。

50



## 【0100】

8. F 味マスキングを施したIRビーズ：実施例8. Cの開示に従い調製したオンダンセトロンIRビーズについて、20%重量が増加するよう2005年10月12日出願の同時係属中の米国特許出願第11/248,596号明細書の開示に従い流動層コーター（例えば、Glatt GPCG 3）において50:50の比のEthocel 10cpsとEudragit（登録商標）EPOとの溶液で被覆することにより、味マスキングを施す。ユニット内で味マスキングを施したビーズを10分間乾燥させて残留溶媒/水分を除去し、40~80メッシュスクリーンにより篩別する。

## 【0101】

8. F 急速分散性微粒剤：マンニトールなどの糖アルコールとクロスボドンなどの崩壊剤とを含む急速分散性微粒剤を、2005年10月20日公開の同時係属中の米国特許出願公開第2005/0232988号明細書（その内容は、参照により本明細書に援用される）に開示される手順に従い調製する。平均粒度が約20 $\mu$ m以下のD-マンニトール（152kg）（Roquette、仏国からのPearlitol 25）を、高剪断造粒機（VectorからのGMX600）内で8kgの架橋ポビドン（ISPからのクロスボドンXL-10）とブレンドし、精製水（約32kg）と共に造粒し、Quadroからの回転式ミルを使用して湿式粉碎し、Greunburgオープンで乾燥させる。このようにして得た急速分散性微粒剤は、約20~300 $\mu$ mの範囲の平均粒度を有する。

10

## 【0102】

8. G 塩酸オンダンセトロンODT MR、24mg：急速分散性微粒剤（5600g）を、味マスキングを施したIRビーズ（769g）、40%コーティングのTPRビーズ（2051g）、及び予めブレンドした香味料と、甘味料と、さらなる崩壊剤との賦形剤混合物（1580g）と共に、ツインシェルV形ブレンダーにおいて15分間ブレンドし、圧縮するための均質に分散したブレンドを得る。約1000mgの重量の錠剤を、外部潤滑システムを備えた生産規模の錠剤成形機を使用して、約40~50Nの範囲の平均硬度且つ約<0.5重量%の脆砕性で圧縮する。このように得られた塩酸オンダンセトロン二水和物MR ODT、24mgは、口腔内で急激に崩壊し、コートを含む滑らかで嚥下が容易な懸濁液を生じ、これは1日1回の投薬レジメンに好適な目標プロファイルを提供し得る。

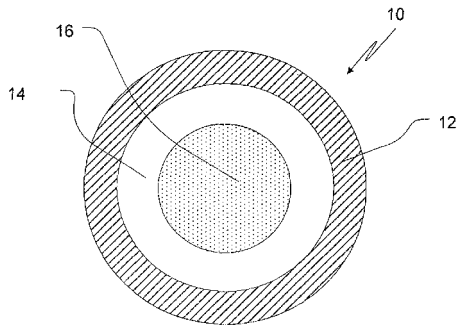
20

30

## 【0103】

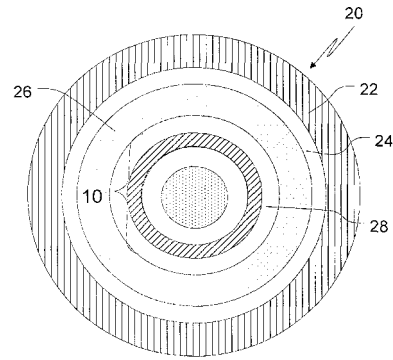
これらの実証から、pH依存性の溶出プロファイルを示す（すなわち、胃液中でのその最高溶解度と比較して、腸のpH6.8で約2桁の溶解度の低下を示す）弱塩基性の選択的セロトニン5-HT<sub>3</sub>遮断剤を含むTPRビーズ中の可溶化剤としての有機酸と、酸の機能性コーティングとを活性医薬成分の塗布前に組み込むと、ラグタイム、緩衝剤がなくなる前の所望の、但し完全な薬物放出プロファイルに大きく影響することが明らかである。さらに、活性医薬成分は、胃腸管内で吸収されるよう、放出されるまでは固形剤形のまま変わらない形態で保たれる。さらに、急速放出薬物粒子を含むボラス用量は、基準薬物製剤と同様のより速い溶出をもたらすように設計される。

【 図 1 A 】



(図 1A)

【 図 1 B 】



(図 1B)

【 図 2 】

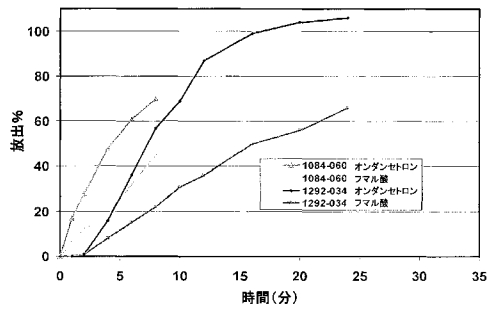


図 2

【 図 3 】

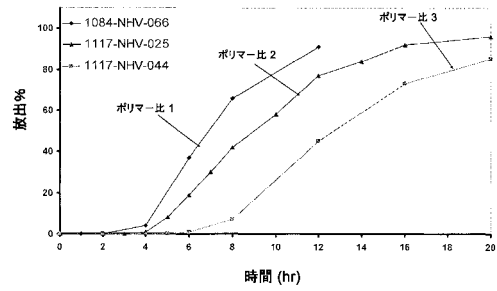


図 3

【 図 4 】

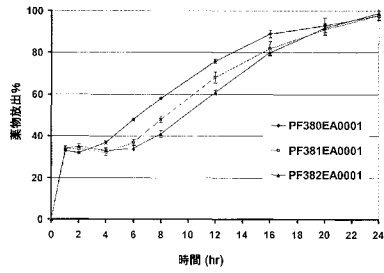


図 4

【 図 5 】

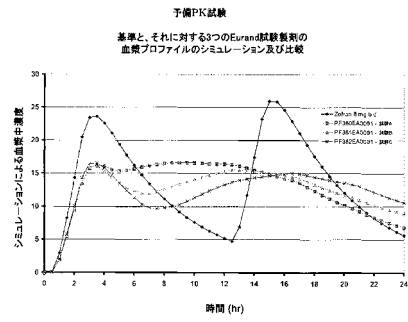


図 5

【 図 6 】

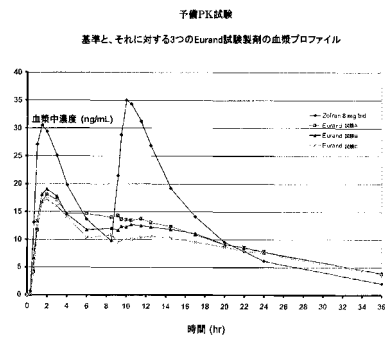


図 6

【 図 7 】

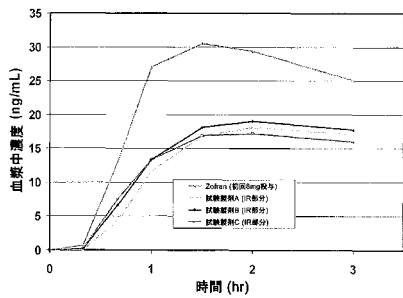


図 7

【 図 8 】

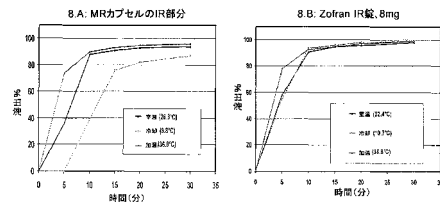


図 8

【 図 9 】

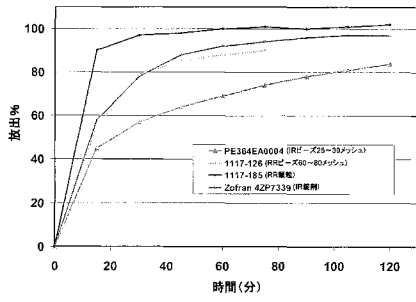


図 9

【 図 1 0 】

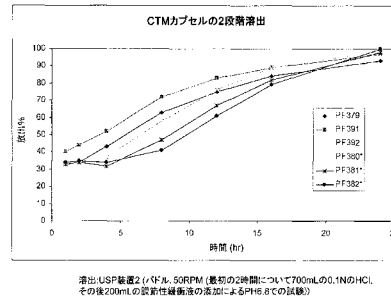
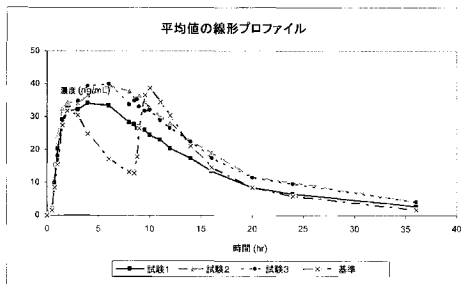


図 10

【 図 1 1 】



T1: PF391EA001 (8mgのR+12mgのTPR,  $t_{90}$ は9時間)  
 T2: PF332EA001 (8mgのR+16mgのTPR,  $t_{90}$ は12時間)  
 T3: PF379EA001 (8mgのR+16mgのTPR,  $t_{90}$ は12時間)  
 基準: Zofran 8mg (BID8時間間隔)

図 11

## 【手続補正書】

【提出日】平成22年11月18日(2010.11.18)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

複数の時限パルス放出粒子及び急速放出粒子を含む医薬組成物であって、前記時限パルス放出粒子が、各々、時限パルス放出層で被覆されたコアを含み、前記コアが、持続放出層により互いに分離された弱塩基性の難溶性薬物と薬学的に許容可能な有機酸とを含み、

前記急速放出粒子が、各々、前記弱塩基性の難溶性薬物を含み、United States Pharmacopoeia (USP) 溶出法(装置2 - パドル、50 RPM、及び37 の二段階溶出媒体(初めに0.1 NのHCl中で2時間、その後pH 6.8の緩衝液中で試験)を用いて溶出試験を行ったとき、前記弱塩基性の難溶性薬物の少なくとも約80 wt. %を約15分間で放出する、医薬組成物。

【請求項2】

前記コアが、第1の不活性ビーズと、有機酸層と、前記持続放出層と、薬物層とを含み、前記有機酸層が、前記薬学的に許容可能な有機酸と第1の薬学的に許容可能な高分子結合剤とを含み、

前記持続放出層が、第1の薬学的に許容可能な不水溶性高分子を含み、前記薬物層が、前記弱塩基性の難溶性薬物と、第2の薬学的に許容可能な高分子結合剤とを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記時限パルス放出層が、薬学的に許容可能な不水溶性高分子と腸溶性高分子とを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記急速放出粒子が、各々、不活性ビーズと、薬物層であって、前記弱塩基性の難溶性薬物と薬学的に許容可能な高分子結合剤とを含む薬物層とを含み；又は前記急速放出粒子が、各々、前記弱塩基性の難溶性薬物と、薬学的に許容可能な高分子結合剤と、少なくとも1つの賦形剤と、少なくとも1つの崩壊剤とを含む顆粒を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記急速放出粒子が、各々、第2の不活性ビーズと、薬物層であって、前記弱塩基性の難溶性薬物と薬学的に許容可能な高分子結合剤とを含む薬物層とを含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記急速放出粒子が、各々、前記弱塩基性の難溶性薬物と、薬学的に許容可能な有機酸と、薬学的に許容可能な高分子結合剤と、少なくとも1つの賦形剤とを含む顆粒を含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記薬学的に許容可能な有機酸が、クエン酸、乳酸、フマル酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、シュウ酸、アスパラギン酸、及びグルタミン酸からなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記第 1 の薬学的に許容可能な高分子結合剤と、前記第 2 の薬学的に許容可能な高分子結合剤とが、各々、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンとビニルアルコールとの共重合体、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンの塩化ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンの酪酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンのラウリン酸ビニルとの共重合体、ポリビニルピロリドンのステアリン酸ビニルとの共重合体、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、カルボキシアルキルセルロース、ポリエチレンオキシド、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、デキストラン、アカシア、デンプン、及びゼラチンからなる群から独立して選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記弱塩基性の難溶性薬物が、セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 受容体拮抗薬を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 受容体拮抗薬が、オングンセトロン、トロピセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、及びパロノセトロンからなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記弱塩基性の難溶性薬物が、セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 受容体拮抗薬を含む、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記セロトニン 5 - H T <sub>3</sub> 受容体拮抗薬が、オングンセトロン、トロピセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、及びパロノセトロンからなる群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記薬学的に許容可能な不水溶性高分子が、エチルセルロース、酢酸セルロース、ポリ酢酸ビニル、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの中性共重合体、第四級アンモニウム基を含むアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとの共重合体、及びワックスからなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記腸溶性高分子が、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの pH 感受性共重合体、及びシェラックからなる群から選択される、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記第 1 の不活性ビーズが、約 25 ~ 30 メッシュの平均粒度を有し、及び前記第 2 の不活性ビーズが、約 45 ~ 60 メッシュ、約 60 ~ 80 メッシュ、及び約 80 ~ 200 メッシュからなる群から選択される平均粒度を有する、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記第 1 の不活性ビーズと前記第 2 の不活性ビーズとが、糖又は微結晶性セルロースを含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記時限パルス放出粒子が、各々、前記有機酸層、第 1 の持続放出層；前記薬物層；任意のシール層；及び任意の第 2 の持続放出層で順番に被覆された 25 ~ 30 メッシュの糖ビーズを含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記有機酸層が、フマル酸とヒドロキシプロピルセルロースとを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記第 1 の持続放出層が、エチルセルロースと薬学的に許容可能な可塑剤とを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 20】

前記第 2 の 持続放出層 が存在し、エチルセルロースと薬学的に許容可能な可塑剤とを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 21】

前記第 1 の 持続放出層 及び前記第 2 の SR 層が、エチルセルロースと薬学的に許容可能な可塑剤とを含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 22】

前記第 1 の 持続放出層 が、エチルセルロースと薬学的に許容可能な可塑剤とを含み、前記第 2 の 持続放出層 が存在しない、請求項 17 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 23】

前記任意のシール層が存在し、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 24】

前記 時限パルス放出 ビーズ及び前記 急速放出 ビーズ中の前記弱塩基性の難溶性薬物が、オndanセトロン、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、及び/又はエステルを含む、請求項 17 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 25】

前記 時限パルス放出 粒子が、各々、

フマル酸とヒドロキシプロピルセルロースとを含む前記有機酸層；

エチルセルロースと第 1 の薬学的に許容可能な可塑剤とを含む前記第 1 の 持続放出層

；

ヒドロキシプロピルセルロースと、オndanセトロン、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物及び/又はエステルとを含む前記薬物層；

前記任意のシール層が存在するとき、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む前記任意のシール層；

エチルセルロースと、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、第 2 の薬学的に許容可能な可塑剤とを含む前記 時限パルス放出層 ；

を含み、

前記 急速放出 粒子が、各々、

オndanセトロン、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物及び/又はエステルと

、

フマル酸と、

ラクトースと、

微結晶性セルロースと、

クロスポビドンと、

を含む顆粒を含む、

請求項 17 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 26】

前記第 1 の薬学的に許容可能な可塑剤と前記第 2 の薬学的に許容可能な可塑剤とが、トリアセチン、クエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリ - n - ブチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ヒマシ油、アセチル化モノグリセリド及びジグリセリド並びにそれらの混合物からなる群から独立して選択される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 27】

前記第 1 の薬学的に許容可能な可塑剤と前記第 2 の薬学的に許容可能な可塑剤とが双方ともクエン酸トリエチルであり、前記第 2 の 持続放出層 が存在しない、請求項 26 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 28】

請求項 1 に記載の医薬組成物を含むカプセル。

## 【請求項 29】

請求項 27 に記載の医薬組成物を含むカプセル。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む嘔吐の治療方法。

【請求項 31】

前記投与が 1 日 1 回である、請求項 30 に記載の方法

【請求項 32】

請求項 27 に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、嘔吐の治療方法。

【請求項 33】

前記投与が 1 日 1 回である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記時限パルス放出ビーズ及び前記急速放出ビーズ中の前記弱塩基性の難溶性薬物が、塩酸オンダンセトロンを含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記急速放出粒子が、各々、

塩酸オンダンセトロンと、

フマル酸と、

ラクトースと、

微結晶性セルロースと、

クロスボビドンと、

を含む顆粒を含む、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

2006 年 1 月 27 日出願の米国仮特許出願第 60 / 762 , 750 号明細書、2006 年 1 月 27 日出願の米国仮特許出願第 60 / 762 , 766 号明細書、2007 年 1 月 29 日出願の米国特許出願第 11 / 668 , 167 号明細書、及び 2007 年 1 月 29 日出願の米国特許出願第 11 / 668 , 408 号明細書は、各々、あらゆる目的から全体として参照により本明細書に援用される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

本明細書に記載されるとおり、IR 粒子は、投薬後約 2 時間以内に約 50 % 超の薬物を放出する。RR 粒子は、IR 粒子と比較して薬物の放出速度が著しく高い特定のタイプの即時放出粒子であり、例えば、United States Pharmacopoeia (USP) 溶出法 (装置 2 - パドル、50 RPM、及び 37 の二段階溶出媒体 (初めに 0.1 N の HCl 中で 2 時間、その後 pH 6.8 の緩衝液中で試験) を用いて溶出試験を行ったとき、薬物の少なくとも約 80 % を約 15 分以内に放出する。一実施形態において、RR 粒子は、粒度の小さい不活性コア、例えば 60 ~ 80 メッシュの球状糖の上に層状に重ねられた弱塩基性の難溶性薬物を含む。他の実施形態において、RR 粒子は、ラクトースなどの少なくとも 1 つの水溶性賦形剤及びフマル酸などの少なくとも 1 つの有機酸と共に造粒された薬物を含む。上記のオンダンセトロン含有 RR 粒子の双方のタイプとも、pH 6.8 の 500 mL の緩衝液中における USP 装置 2 を使用した判別的インビトロ



溶出法のもとで、基準薬物製剤 Z o f r a n (登録商標) I R錠、8 m gと同様の急速な溶出を示す。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

実施例4：

4群クロスオーバー予備POC(概念実証)試験を行い、これには年齢18~55歳の12人の白人男性健常ボランティアが含まれ、ウォッシュアウト期間は7日間であった。各ボランティアには、250mLのミネラルウォーターと共に、午前8時に単回用量の16mgの試験製剤(実施例3のA(PF380EA0001)、B(PF381EA0001)、若しくはC(PF382EA0001)のいずれか)か、又は8mgのZofran(登録商標)2つ(すなわち、一晚絶食後(少なくとも12時間)の午前8時に1つ、午後4時30分にもう1つ、及び午前11時に昼食を供した)を投薬した。0(投薬前)、20分、40分、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8.5時間(2回目の投薬前)、9時間10分、9.5時間、10時間、10.5時間、11.5時間、12.5時間、14.5時間、17時間、20時間、22時間、24時間及び36時間の時点で血液試料を採取した。そのPK(薬物動態)プロファイルを図6に示す。予備PK試験は、試験製剤A(PE380EA0001)、B(PE381EA0001)、及びC(PE382EA0001)の血漿プロファイルが持続放出製剤に特徴的なものであり、すなわち、見かけの半減期がZofranより著しく長いことを実証している。試験製剤のAUC又は $C_{max}$ は、Zofran(登録商標)と実質的に差がなかった(すなわち、Zofranの $\pm 25\%$ 以内のAUC及び約70%の $C_{max}$ )。Zofran(登録商標)8mgの実際の $C_{max}$ は、予測された24ng/mLと比較して30ng/mLであったが、一方、IR成分の実際の $C_{max}$ は、正規化したとき約24ng/mLであった。Zofran(登録商標)8mg bid(2回投薬)の約70%は24時間で吸収された。試験製剤A~Cは、投薬後、約15~16時間における交差点に至るまでは予想された傾向を示した；その後、製剤Cは、予測された挙動に反して低い血漿中濃度-時間プロファイルを示し続けた。

【手続補正5】

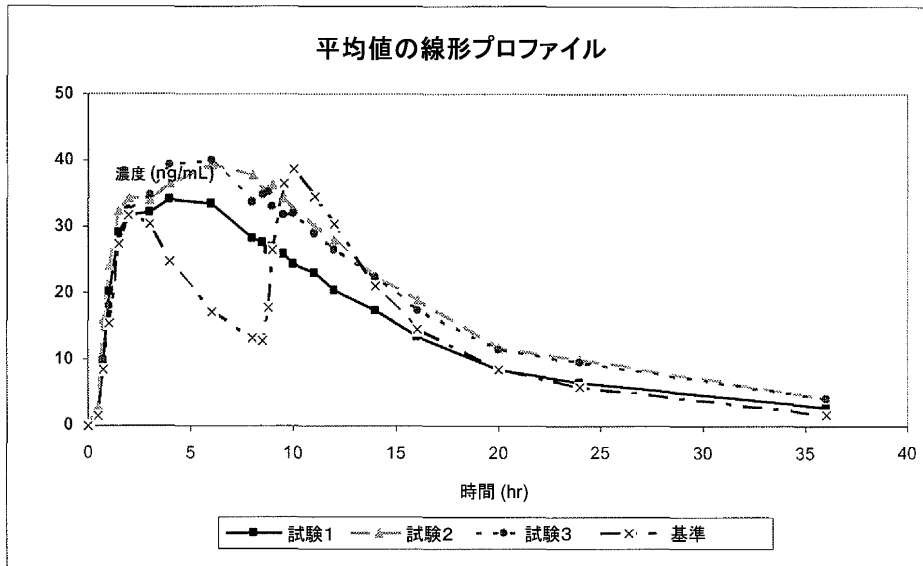
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図11

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 1 1 】



T1: PF391EA001 (8mgのRR+12mgのTPR,  $T_{80}$ は8時間)  
T2: PF392EA001 (8mgのRR+16mgのTPR,  $T_{80}$ は8時間)  
T3: PF379EA001 (8mgのRR+16mgのTPR,  $T_{80}$ は12時間)  
基準: Zofran 8mg (BID8時間間隔)

図 11

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/36787
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 9/30 (2009.01) USPC - 424/475 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 9/30 (2009.01) USPC - 424/475 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/459, 464, 465, 469, 479, 482, 489, 497, 501 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases: USPTO PubWEST(PGPB,USPT,EPAB,JPAB); Google(Scholar) Search terms: controlled drug release, emesis, serotonin receptor antagonist, capsule, bead, coating, enteric, binder, plasticizer, organic acid, polymer		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/0196491 A1 (VENKATESH) 23 August 2007 (23.08.2007), para [0008]-[0046], [0061], [0064], [0066], [0086]-[0102], [0109]	1-33
A	US 5,705,190 A (BROAD, et al.) 06 January 1998 (06.01.1998), col 2 ln 22-45; col 4 ln 35-52	1-33
A	US 5,840,329 A (BAI) 24 November 1998 (24.11.1998), Fig. 1(a)-1(d); col 3 ln 46-67; col 4 ln 1-23	1-33
A	US 6,702,803 B2 (KUPPERBLATT, et al.) 09 March 2004 (09.03.2004), col 1 ln 57-67; col 2 ln 1-50	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 May 2009 (04.05.2009)		Date of mailing of the international search report <b>14 MAY 2009</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 4
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	

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

(72) 発明者 レイ, チン - ワン

アメリカ合衆国, オハイオ州 4 5 0 6 6, スプリングボロ, ハーバー ドライブ 1 4 9

(72) 発明者 ヴァヤス, ネハル エイチ .

アメリカ合衆国, オハイオ州 4 5 4 2 4, ヒューバー ハイウェイ, レイデン レーン 5 4 0 4

(72) 発明者 ポーヒット, ヴィヴェック

アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 3 3 3, イースト ライム, ハリテイジ ロード 4 8

F ターム(参考) 4C076 AA39 AA44 AA45 AA63 AA64 AA67 BB01 BB05 CC01 CC29  
DD34A DD42A DD43A DD46A DD47A DD51A DD66A EE06A EE07A EE07J  
EE10A EE11J EE12A EE12J EE16A EE23A EE31A EE32A EE33A EE33J  
EE38A EE42A EE48A EE53A EE57A EE57J EE58A FF01 FF05 FF25  
FF27 FF28 FF31 FF66 FF68  
4C084 AA17 MA35 MA37 MA52 NA12 ZC141  
4C086 AA01 AA02 BC38 CB09 CB16 GA07 GA16 MA02 MA03 MA05  
MA07 MA09 MA35 MA37 MA52 NA12 ZC14