

(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2009-502841  
(P2009-502841A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.

**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)

F 1

A 61 K 9/50  
A 61 K 47/38  
A 61 K 47/32  
A 61 K 47/36  
A 61 K 47/14

テーマコード(参考)

4C076  
4G005

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2008-523237 (P2008-523237)

(86) (22) 出願日

平成18年7月24日 (2006.7.24)

(85) 翻訳文提出日

平成20年3月25日 (2008.3.25)

(86) 国際出願番号

PCT/EP2006/007387

(87) 国際公開番号

W02007/012478

(87) 国際公開日

平成19年2月1日 (2007.2.1)

(31) 優先権主張番号

60/702,669

(32) 優先日

平成17年7月26日 (2005.7.26)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人 397009934

グラクソ グループ リミテッド  
GLAXO GROUP LIMITED  
イギリス ミドルセックス ユービー6  
Oエヌエヌ グリーンフォード バークレー  
アベニュー グラクソ ウエルカム  
ハウス (番地なし)  
Glaxo Wellcome House,  
Berkeley Avenue Greenford,  
Middlesex UB6 0NN, Great Britain

(74) 代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脂質をベースにした製剤の腸溶性ポリマー中のカプセル化

## (57) 【要約】

腸溶性ポリマーシェル中に封入された脂質をベースにしたコアを含有し、難水溶性薬物の高められたバイオアベイラビリティーおよび薬物の調節された放出を提供するマイクロカプセルであり、該マイクロカプセルは、一実施形態において、遠心共押し出し法により調製される。脂質をベースにしたコアは、十分な薬物可溶化を提供し、かつ腸溶性シェル材料と適合性のある液体または固体状(融点<100 )の脂質担体を含有する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

哺乳動物体内の胃腸管の選択された領域に送達するための有効薬剤の調製方法であって、

1種または複数の難水溶性有効物質と一緒に液状または固体状の分子分散体を有する脂質をベースにしたコアを腸溶性ポリマーシェル内に封入する工程を含み、

ここで該腸溶性ポリマーシェルが酸性環境中で無視できる溶解を示し、かつ、該1種または複数の難水溶性有効物質が、アルカリ性環境に曝された場合に、該マイクロカプセルから放出されるところの、有効薬剤の調製方法。

**【請求項 2】**

脂質をベースにしたコアが、二重ノズルの振動励起法によって腸溶性ポリマーシェル内に封入される、請求項1記載の方法。

**【請求項 3】**

マイクロカプセルの製造方法であって、

a . 脂質をベースにしたコア材料を含有する第1液状成分を準備する工程；

b . 腸溶性ポリマーシェル材料を含有する第2液状成分を準備する工程；

c . 該第1液状成分を2つの同軸振動ノズルの最も内側のノズルに押し込み、同時に該第2液状成分をその2つの同軸振動ノズルの最も外側に押し込み、それによって2つの同軸性液状成分を有する複合液体流を作り出す工程；および

d . 該液体流を壊して腸溶性ポリマーシェル材料中に封入された脂質をベースにしたコア材料を有する個々のマイクロカプセルにするのに十分な振動力によって複合液体流を振動させる工程

を含む、方法。

**【請求項 4】**

個々のマイクロカプセルを酸捕集浴中に浸すことによって腸溶性ポリマーシェル材料を硬化させる工程をさらに含む、請求項3記載の方法。

**【請求項 5】**

酸捕集浴が約1から約4のpHを有する、請求項4記載の方法。

**【請求項 6】**

酸捕集浴が約2から約3のpHを有する、請求項5記載の方法。

**【請求項 7】**

酸捕集浴が約2.5未満の温度に維持される、請求項6記載の方法。

**【請求項 8】**

脂質をベースにしたコア材料が液状分子分散体を形成する少なくとも1種の脂質担体および1種または複数の難水溶性有効物質を含み、かつ腸溶性ポリマーシェル材料が酸環境中で無視できる溶解を示す、請求項3に記載の方法によって調製されるマイクロカプセル。

**【請求項 9】**

1種または複数の難水溶性有効物質が、脂質をベースにしたコア材料中に、その脂質をベースにしたコア材料の総重量を基準にして約0.01%ないし約20%の量で存在する、請求項8記載のマイクロカプセル。

**【請求項 10】**

脂質をベースにしたコア材料が、1種または複数の中鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪酸エステル、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択されるエステルをさらに含む、請求項8記載のマイクロカプセル。

**【請求項 11】**

中鎖脂肪酸エステルおよび長鎖脂肪酸エステルが分子分散体の堅さを調節する能力を有する混合グリセリドである、請求項10記載のマイクロカプセル。

**【請求項 12】**

中鎖脂肪酸エステル、長鎖脂肪酸エステル、およびこれらの任意の組合せが、脂質をベ

10

20

30

40

50

ースにしたコア材料中に、その脂質をベースにしたコア材料の総重量を基準にして約75%ないし約99.99%の量で存在する、請求項10記載のマイクロカプセル。

【請求項13】

脂質をベースにしたコア材料が1種または複数の脂質をベースにした界面活性剤をさらに含む、請求項8記載のマイクロカプセル。

【請求項14】

1種または複数の脂質をベースにした界面活性剤が、脂質をベースにしたコア材料中に、その脂質をベースにしたコア材料の総重量を基準にして約0.01%ないし約25%の量で存在する、請求項13記載のマイクロカプセル。

【請求項15】

脂質をベースにしたコア材料が、1種または複数の可溶化促進剤をさらに含む、請求項8記載のマイクロカプセル。

【請求項16】

1種または複数の可溶化促進剤が、脂質をベースにしたコア材料中に、その脂質をベースにしたコア材料の総重量を基準にして約0.01%ないし約10%の量で存在する、請求項15記載のマイクロカプセル。

【請求項17】

脂質をベースにしたコア材料が、マイクロカプセルの総重量を基準にして約10%ないし約80%の封入量を有する、請求項8記載のマイクロカプセル。

【請求項18】

腸溶性ポリマーシェル材料が、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、アルカリ可溶性アクリルコポリマー、ポリ酢酸フタル酸ビニル、アルギン酸塩、またはこれらの組合せからなる群から選択される1種または複数のポリマーから形成される、請求項8記載のマイクロカプセル。

【請求項19】

腸溶性ポリマーシェル材料が可塑剤をさらに含む、請求項8記載のマイクロカプセル。

【請求項20】

腸溶性ポリマーシェル材料が顔料をさらに含む、請求項8記載のマイクロカプセル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、脂質をベースにした製剤を含有するマイクロカプセル、および該マイクロカプセルの製造方法に関する。より詳細には、本発明は、脂質をベースにした製剤を腸溶性ポリマーシェル内に封入したマイクロカプセル、および該マイクロカプセルの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

経口投与は、治療用薬剤、特に日々の外来患者が服用する薬剤の好ましい投与経路である。多くの化合物は、経口吸収特性が不十分なことが多く、溶解を増進するための、吸収の時間的推移を変更するための、または胃腸管の特定領域での吸収に目標を定めるためのデリバリー技術を使用して製剤しなければならない。

【0003】

経口薬物デリバリーシステムは、2つのカテゴリー、すなわち、修飾放出デリバリーシステムおよびバイオアベイラビリティー増強デリバリーシステムに分類できる。高処理量のスクリーニング法は、不溶性の薬物候補を乏しいバイオアベイラビリティーのままで判別することが多いので、バイオアベイラビリティー増強デリバリーシステムは、最近、多くの関心を呼んでいる。大多数の疎水性薬物は、溶解度および胃腸液中における溶解の限界ゆえに、胃腸管内で吸収されにくい。これらのバイオアベイラビリティー増強デリバリーシステムは、脂質をベースにした担体、好ましくは自発的に乳化できる担体中の難水溶

10

20

30

40

50

性薬物の分子分散体（自己乳化性製剤）からなることが多い。これらの担体は、急速吸収のために、薬物を前もって可溶化した形態で送達できる。本明細書中で説明する脂質をベースにした自己乳化性製剤は、通常、軟質または硬質のゼラチンカプセル内に封入される。いくつかの製剤、例えば、Sandimmun（登録商標）/Neoral（登録商標）（シクロスポリンマイクロエマルジョン）、Norvir（登録商標）（リトノビル（Ritonavir））およびFortovase（登録商標）（サキナビル（Saquinavir））が、現在、上市されている。

#### 【0004】

これらのバイオ強化（bioenhanced）製剤の薬物放出速度を調節または制御することは、治療上および商業上の双方で多くの重要な利益を提供する可能性がある。修飾放出剤形に関するUSP（米国薬局方）の定義は、時間、経路および／または場所に関する薬物放出特性が、従来の剤形によっては提供されない治療上または便益上の諸目的を完遂するように選択される剤形である。

10

#### 【0005】

各種の化合物および製剤のカプセル化は、当技術分野で周知である。例を挙げれば、各種のシェル材料内に親油性コアを封入するための遠心押出し法に関する簡単な説明が、米国特許第3,310,612号、3,389,194号、4,888,140号、および5,348,803号に提供されている。しかし、遠心押出しによるカプセル化で使用するための既に周知であるこれらのシェル材料は、治療上有効な薬剤の放出を調節する能力に欠けることに留意することが重要である。ポリマーシェル内への水性コアのカプセル化が、米国特許第5,330,835号に記載されている。腸溶性ポリマー内への生分解性ポリマーから構成される不溶性微粒子のカプセル化に関する詳細が、米国特許第5,382,435号および5,505,976号に記載されている。別の米国特許第5,246,636号には、多重壁カプセルの形成方法が記載されている。別法として、振動励起により調製されるミクロスフェアが、知られており、米国特許第6,197,073号、5,420,086号、および5,472,648号、ならびに欧州特許第1467221号に記載されている。このようなミクロスフェアのカプセル化、それによって作り出されるマイクロカプセルは、「単分散制御放出マイクロカプセルの調製（Preparation of Monodisperse Controlled Release Microcapsules）」と題する刊行物（Brandau, International Journal of Pharmaceutics, 242号（2002年）179～184頁）中に記載されている。

20

#### 【0006】

軟質および硬質ゼラチンカプセル中への自己乳化性製剤のカプセル化を成功させることは、困難であり、カプセル化は、適切なシェル材料を判別すること、望ましくない水交換（シェルとコアの間での）を防止すること、許容される脆性および柔軟性の仕様を達成することを含む多くの諸因子に依存する。成功した場合でさえ、これらのカプセル化は、製品取扱い上の不十分な特性、長い加工処理時間、および最も重要なことであるが、放出プロフィールを調節する能力がないことなどの不都合を伴う製品をこれまでたらしてきた。

30

#### 【0007】

遠心押出しカプセル化法は、シェル材料としてゼラチン、アルギン酸塩または脂肪を使用して、香料、ビタミンなどを含有するカプセルを製造するのに現在使用されている。このような応用は、その中の有効成分の放出プロフィールを調節することに焦点を合わせていないのが一般的である。

40

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

したがって、脂質をベースにした難水溶性治療薬剤のコア製剤（多様なHLB値をもつ）を、これらの制約を克服できるシェル材料でカプセル化するための代わりの方法を評価

50

することは、加工処理、性能、安定性およびコストの観点から望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、ポリマーシェル内に封入された脂質をベースにしたコア製剤を有するマイクロカプセルを提供する。脂質性のコアは、脂質担体および少なくとも1種の難水溶性治療薬剤を含有する。脂質担体は、十分な薬物可溶化を提供し、かつ、シェル材料と適合性のある液体または固体(融点<100)の形態である。

【0010】

本発明で使用するのに適切なシェル材料には、治療上の有効物質を放出する特性を調節できる材料、例えば、機能性ポリマーが含まれる。本発明で使用するのに適した機能性ポリマーには、腸溶性フィルムを形成するポリマーが含まれる。このような腸溶性ポリマーは、胃内で遭遇するような酸性環境(約1～約3のpH)中での溶解に抵抗できるが、小腸のよりアルカリ性の環境(pH>5)中で速やかに溶解できる良好なフィルム形成剤である。腸溶性保護物には、胃粘膜の刺激を防ぎ、酸性環境中で不安定な薬物を保護し、あるいは腸内での局部的デリバリーに向けて放出を遅延または調節することが要求される。

10

【0011】

一実施形態では、脂質をベースにした本明細書に記載の製剤を、遠心押出し法を使用して腸溶性ポリマーシェル内に封入し、マイクロカプセル(<2mm)を製造する。該方法は、高い薬物装填量を有する所望の粒径範囲の粒子を製造することに関して、簡単かつかなり頑健であり、種々のタイプのコアおよびシェル材料を取り扱う観点から見て操業上の融通性を提供する。該方法は連続式なので、標準的なバッチ操作と比較した場合、操業の開始および停止の段階が最小限であり、より高い生産量をもたらす。其押出し法のもう1つの利点は、カプセルの構造形態に関する。遠心押出しは、そのカプセルがシェルに取り囲まれた単一の小滴のコア材料からなるコア/シェルの構造形態を与える。

20

【0012】

別の実施形態では、脂質をベースにした本明細書に記載の製剤を、二重ノズル、振動励起法を使用して腸溶性ポリマーシェル内に封入し、マイクロカプセルを製造する。このようなマイクロカプセルは、液体のまたは固化されたコアを取り囲む固体のシェルからなる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明は、腸溶性ポリマーシェル内に封入された脂質をベースにした製剤を含有するマイクロカプセルに関する。本発明のマイクロカプセルを含有する経口製剤は、バイオアベイラビリティーの増強および調節された放出という対になった利点を提供する。本発明は、また、マイクロカプセルの大量製造方法を提供する。本発明のマイクロカプセルは、明確なコア/シェルの形態を有する。該マイクロカプセルは、酸性(pH<3)環境中で無視できる溶解を示し、さらにまた、よりアルカリ性(pH>5)の環境中で急速な薬物の放出および溶解を示した。

【0014】

脂質性コア製剤

マイクロカプセルは、ポリマーシェル内に封入された脂質をベースにしたコア材料を含有する。脂質性コアは、分散マトリックスを形成する脂質担体および少なくとも1種の難水溶性治療薬剤を含有する。すなわち、本発明の脂質性コアは、難水溶性薬物の液状または固体状分子分散体である。分散マトリックスで使用される脂質担体の融点は、<100

40

である。脂質担体は、薬物の融点よりはるかに低い温度で十分な薬物可溶化を提供し、かつシェル材料と適合性がある。脂質担体は、また、腸環境において、沈殿および/または凝集することなしに十分な薬物可溶化を提供し、同時にバイオアベイラビリティーを向上させる。さらに、分散マトリックス中の若干の脂質担体は、腸の透過性を高めること(例えば、P-gp阻害)によって薬物のバイオアベイラビリティーを増強できる。

【0015】

50

脂質担体には、中または長鎖の脂肪酸エステルおよび脂質をベースにした界面活性剤が含まれる。脂質をベースにした適切な界面活性剤および脂肪酸エステルは、その中で、難水溶性の成分または薬物が、該薬物の融点より低い温度で十分な溶解性を有するものである。脂質マトリックスに添加できるその他の成分には、例えば、薬物の溶解性を高めるための補助剤が含まれる。

#### 【0016】

##### 脂質をベースにしたエステル

脂質をベースにしたエステルは、中または長鎖の脂肪酸エステル、例えば、十分な薬物溶解性および脂質性分散マトリックスの堅さを調節する能力を有する混合グリセリドである。これらの混合グリセリドは、適切な脂肪酸供給源から得られる食用のオイルまたは脂肪から誘導される。適切な脂肪酸供給源には、任意の植物または動物の供給源、例えば、限定はされないが、綿実油、パーム油、ラード、獸脂、またはこれらの任意の組合せが含まれる。脂質をベースにしたコア中の脂肪酸エステルまたは混合グリセリドの濃度は、脂質性コアのコア総重量を基準にして約75%～約99.99%である。一実施形態において、脂質性コア中の脂肪酸エステルまたは混合グリセリドの濃度は、脂質性コアの総重量を基準にして約80%～約95%である。

10

#### 【0017】

脂肪酸エステルは、中および長鎖脂肪酸を含み、室温で固体または液体である混合グリセリドである。本発明で使用できる中鎖トリグリセリドには、例えば、(カプリル酸/カプリン酸)トリグリセリド(Crodamol(登録商標)GTC/C)、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル(Miglyol(登録商標)810および812)、Neobee(登録商標)M5、コーン油、ピーナツ油、モノオレイン酸グリセロール(Pecol(登録商標)FCC)、Labrafac(登録商標)CC、またはこれらの任意の組合せが含まれる。本発明で使用できる長鎖トリグリセリドには、例えば、モノステアリン酸グリセロール(Myverol(登録商標)18-07、18-85、Imwitor(登録商標)491)、パルミトステアリン酸グリセロール、またはこれらの任意の組合せが含まれる。使用できるその他の混合グリセリドには、限定はされないが、各種の供給源から得られる完全水素化植物油(Sterotex(登録商標)K、NFおよびHM)、部分水素化植物油(Dynasan(登録商標)P60、Softisan(登録商標)154、Paramount(登録商標)C、Durame1(登録商標)など)またはこれらの任意の組合せが含まれる。

20

#### 【0018】

使用された混合グリセリドは、分散または溶解された薬物のための可溶化剤、乳化剤、および懸濁剤として役立つことができる。高分子量の混合グリセリドは、また、コア中の硬化剤として作用し、かつ分散マトリックス中の化合物の分子移動を抑制することができ、かくして、貯蔵中の化合物の物理的および化学的安定性が向上する。本発明で使用される混合グリセリドのほとんどは、参照により本明細書中に組み込まれる、米国薬剤師会および英国薬剤師会が共同で出版している「Handbook of Pharmaceutical Excipients」中に詳細に記載されている。

30

#### 【0019】

本発明の脂質性コアで使用される適切な中鎖混合グリセリドには、限定はされないが、ドイツ、Condea Chemicalsから市販されているMiglyol(登録商標)812または810、ニュージャージー州、West Kindermack RoadのGattefosse Corporationから市販されているPecol(登録商標)FCCおよびLabrafac(登録商標)CC、ニュージャージー州、ParisippanyのCrodaから入手できるカプリン酸トリグリセリド(Crodamol(登録商標)GTC/C)、Neobee(登録商標)M5、コーン油およびピーナツ油、あるいはこれらの任意の組合せが含まれる。

40

#### 【0020】

適切な高分子量混合グリセリドには、限定はされないが、モノステアリン酸グリセロー

50

ル( G M S )、パルミトステアリン酸グリセロール、水素化植物油、またはこれらの任意の組合せが含まれる。本発明の脂質性コア中で使用できる G M S の例には、Myverol (登録商標) 18-07 または Imwitor (登録商標) 491 が含まれる。Myverol (登録商標) 18-07 は、イリノイ州、Hoffmann Estates の Quest International から市販されている食品級のモノステアリン酸グリセロールである。Imwitor (登録商標) 491 は、ドイツ、Sassol から市販されている医薬品級のモノステアリン酸グリセロールである。これらの製品は、双方とも、自由に流動する小さなマイクロビーズとして入手可能であり、約 350 の平均分子量、および 50 ~ 70 の範囲の融点を有する。

## 【0021】

10

本発明の固体状分散体中の硬化剤として有用な適切なパルミトステアリン酸グリセロールには、限定はされないが、ニュージャージー州、West Kindermach Road の Gattefosse Corporation から市販されている Precirol (登録商標) AT05 が含まれる。Precirol (登録商標) AT05 は、弱い臭気および 52 ~ 55 の範囲の融点を有する白色微細粉末として入手できる。

## 【0022】

本発明の固体状分散体中の硬化剤として有用な適切な水素化植物油 (混合グリセリド) には、限定はされないが、Sterotex (登録商標) HM、Sterotex (登録商標) K、Sterotex (登録商標) NF、またはこれらの組合せが含まれ、これらは、ウィスコンシン州、Janesville の Abitec Corporation から市販されている。水素化植物油は、微細粉末、フレークまたはペレットとして入手できる。材料の色は、製造方法によって決まる。一般に、材料は、白色から黄白色であり、融点は、60 ~ 70 の範囲である。

20

## 【0023】

本発明の脂質性マトリックス中で使用される適切な部分水素化植物油 (混合グリセリド) には、限定はされないが、Paramount (登録商標) C、Duramel (登録商標)、Dynasan (登録商標) P60、Softisan (登録商標) 154、またはこれらの任意の組合せが含まれ、これらは、ウィスコンシン州、Janesville の Abitec Corporation から半固体のワックス状材料として入手できる。

30

## 【0024】

## 脂質をベースにした界面活性剤

脂質をベースにした本発明で使用される界面活性剤は、それらの HLB 値で判別され、その HLB 値は、それらの疎水性または親水性の尺度である。界面活性剤の濃度は、脂質性コアの総コア重量を基準にして約 0.1% ~ 約 25% である。一実施形態において、脂質性コア中に存在する界面活性剤の濃度は、脂質性コアの総重量を基準にして約 5% ~ 約 25% である。コア中の脂質性界面活性剤は、2 つの重要な機能を有する。それは、親油性薬物のための可溶化剤として、および水性環境中で沈殿した薬物粒子のための乳化剤として作用する。本発明の脂質性コア中で使用するのに適した界面活性剤には、限定はされないが、ポリグリコール化グリセリド (Gelucire (登録商標))、ビタミン E トコフェロールポリエチレングリコールコハク酸エステル (ビタミン E TPGS (登録商標))、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体 (Cremophor (登録商標))、ポリオキシエチレンアルキルエーテル (Myrij (登録商標))、ソルビタン脂肪酸エステル (Span (登録商標))、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (Tween (登録商標))、またはこれらの任意の組合せが含まれる。特に好みしい界面活性剤には、1 種または複数のグリセリド (Gelucire (登録商標))、ビタミン E TPGS、またはこれらの組合せが含まれる。本発明のコア中で使用できる脂質をベースにしたさらなる界面活性剤は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」中に詳細に記載されている。

40

## 【0025】

50

本発明の脂質性マトリックス中で脂質をベースにした界面活性剤として有用な適切なポリグリコール化グリセリドには、限定はされないが、ラウロイルマクロゴグリセリドおよびステアロイルマクロゴグリセリド（ニュージャージー州、West Kindermark RoadのGattefossé Corporationが販売している、それぞれ、Gelucire（登録商標）44/14およびGelucire（登録商標）50/13）、またはそれらの組合せが含まれる。これらの界面活性剤は、水性媒体中で分散し、ミセル、微小な小胞もしくは小滴を形成する。ラウロイルマクロゴグリセリドおよびステアロイルマクロゴグリセリドは、それぞれ、約14および約13のHLB値、ならびに約44および約50の融点を有する半固体のワックス状材料、顆粒またはパステル剤として入手できる消化性GRAS材料である。

10

## 【0026】

ビタミンE TPGS（テネシー州、King sportのEastmanが販売）は、コハク酸d-トコフェリルの酸基をポリエチレンジコール1000でエステル化することによって調製されるビタミンEの水溶性誘導体である。構造的に、それは、界面活性剤に類似した、親油性と親水性の二重の性質を有し、可溶化剤、乳化剤および吸収増強剤（P-gp抑制）として作用できる。ビタミンE TPGSは、約15～約19の範囲の高いHLB値を有する。

## 【0027】

本発明の脂質性マトリックス中で脂質をベースにした界面活性剤として使用するのに適した適切なポリオキシエチレンヒマシ油誘導体の例には、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40または60水素化ヒマシ油（ニュージャージー州、Mount OlivetteのBASF Corporationが、それぞれ、Cremophor（登録商標）EL、Cremophor（登録商標）RH40または60の商品名で販売）、またはこれらの任意の組合せが含まれる。これらのポリオキシエチレンヒマシ油誘導体は、約10～約17の範囲のHLB値を有する液体または固体である。

20

## 【0028】

脂質をベースにした本発明の界面活性剤として有用なステアリン酸ポリオキシエチレンは、非イオン性界面活性剤であり、例えば、ステアリン酸のポリエトキシル化誘導体、および、特に、デラウェア州、New CastleのUniqemaがMyrij（登録商標）の商品名で販売しているものが含まれる。これらの界面活性剤は、典型的には、ワックス状固体またはペーストとして入手可能であり、約10～約15の範囲のHLB値、および28～57の範囲の融点を有する。

30

## 【0029】

## 自由選択の可溶化促進剤

脂質をベースにした本発明のコアは、可溶化促進剤を含むこともできる。一般に、可溶化促進剤の濃度は、脂質性コアの総コア重量を基準にして約0.01%～約10%である。

## 【0030】

脂質をベースにした本発明のコアに適している典型的な可溶化促進剤には、限定はされないが、1000～8000の分子量を有する中分子量ポリエチレンジコール（PEG）が含まれる。一実施形態において、可溶化促進剤は、2000～6000の平均分子量を有するポリエチレンジコールである。本発明の脂質性コア中で使用するのに適したPEGには、限定はされないが、コネティカット州、DanburyのUnion Carbide Corporationから入手できるPEG3350およびPEG6000が含まれる。

40

## 【0031】

## 難水溶性薬物

薬物、特に難水溶性薬物は、脂質をベースにした本発明のコア中に、総コア重量の約0.01%～約20%で存在する。一実施形態において、脂質性コア中に存在する難水溶性薬物の濃度は、脂質性コアの総重量の約1%～約10%である。さらに別の実施形態にお

50

いて、難水溶性薬物は、脂質性コア中に、脂質性コアの総重量の約1%～約5%の量で存在する。難水溶性化合物の例は、25で100g/mL未満の水に対する溶解度を有する化合物である。このような化合物は、経口で十分なバイオアベイラビリティーを有さず、親油性薬物、ビタミン、およびホルモンが含まれる。これらの化合物には、中でも、ステロイド、ステロイド拮抗薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗真菌薬、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗癌薬、抗高血圧薬、抗酸化薬、抗癲癇薬、抗鬱薬および非ペプチド酵素阻害薬が含まれる。

#### 【0032】

マイクロカプセル封入量（コア内容物）は、カプセルの総重量（「カプセル重量」）を基準にして約10%～約80%である。一実施形態において、マイクロカプセル封入量は、カプセル重量の約20%～約60%である。装填量は、所望の乾燥（溶媒除去後の）封入量を提供する加工処理中に、液状のコアおよびシェル材料の供給速度を設定することによって制御される。

10

#### 【0033】

##### 腸溶性ポリマーシェル製剤

本発明の重要な態様は、マイクロカプセルのシェルを形成するのに使用される腸溶性ポリマーである。本発明で使用するのに適した腸溶性ポリマーは、胃中で遭遇するような酸性環境（すなわち約1～約3のpH）中で溶解に抵抗できるが、小腸のよりアルカリ性の環境（pH > 約5）中で迅速に溶解できる良好なフィルム形成材である。

20

#### 【0034】

本発明で有用な腸溶性ポリマーの例には、限定はされないが、酢酸フタル酸セルロース（C A P）、フタル酸ヒドロプロピルメチルセルロース（H P M C P - 5 0 またはH P M C P - 5 5）、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C A P）、アルカリ可溶アクリルコポリマー（E u d r a g i t（登録商標）LシリーズおよびE u d r a g i t（登録商標）Sシリーズ）、ポリ酢酸フタル酸ビニル（P V A P）、アルギン酸塩、またはこれらの任意の組合せが含まれる。所望される放出プロフィールに応じて、これらの腸溶性ポリマーを不溶性（胃腸管中で遭遇するpH条件下で）フィルム形成ポリマーと組み合わせてマイクロカプセルからの放出を調節することが要求される。これらの不溶性ポリマーは、膨潤性（pH > 約5で）または透過性（pHに関係なく）でよい。透過性アクリルコポリマーには、例えば、E u d r a g i t（登録商標）R S およびR Lが含まれる。膨潤性アクリルコポリマーには、例えば、E u d r a g i t N E が含まれる。セルロースをベースにした透過性ポリマーの例には、例えば、酢酸セルロース（C A）およびエチルセルロース（E C）が含まれる。セルロースをベースにした膨潤性ポリマーには、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（K l u c e l（登録商標））およびメチルセルロース（M e t h o c e l（登録商標））が含まれる。腸溶性および非腸溶性ポリマーは、「H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l E x c i p i e n t s」中により詳細に記載されている。

30

#### 【0035】

本発明で使用されるセルロースをベースにした腸溶性ポリマーのpH-溶解度特性は、フタル酸エステルの含有量を変更することによって制御できる。置換度を変えた各種等級のH P M C Pを入手可能であり、例えば、H P M C P - 5 0 はpH 5以上で溶解し、一方、H P M C P - 5 5 は、5.5以上で溶解し、酢酸フタル酸セルロース（C A P）はpH > 6で溶解する。これらの腸溶性ポリマーは、例えば、日本、東京のS h i n e t s uから入手できる。

40

#### 【0036】

使用されるセルロースエステル（例えば、酢酸セルロース）の透過性は、置換度、および置換基の炭素鎖長に左右される。アセチル基での置換度が増加するとフィルムの透過性が減少する。酢酸セルロース（C A）は、テネシー州、K i n g s p o r tのE a s t m a n、およびニュージャージー州、P r i n c e t o nのF M C C o r p o r a t i o nが販売している。エチルセルロース（E C）の透過性は、セルロース基のエトキシリ基

50

での置換度によって制御される。エトキシル基での置換度が増加すると、ポリマーフィルムの透過特性が増大する。E Cは、Aqua coat (登録商標) (ニュージャージー州、PrincetonのFMC Corporation) およびSurelease (登録商標) (ペンシルヴェニア州、West PointのColorcon) の商品名で販売されている。

#### 【0037】

種々のアクリルコポリマー (Eudragit (登録商標) シリーズ) は、それらのpH - 溶解度および透水特性を決定する化学構造におけるエステル置換に応じた一連の物理化学的特性を提供する。Eudragit (登録商標) ポリマーは、Roehm Pharma (ドイツ、Dramstadt) が製造している。ポリ酢酸フタル酸ビニル (Surereric (登録商標) ) は、アクリルをベースとしたポリマーに対する代替物として使用できる特別にブレンドされた組合せである。10

#### 【0038】

##### 自由選択の諸成分

ポリマー溶液中のゲル化剤として腸溶性シェル製剤中にさらなるポリマーを組み込んで、溶媒除去 (または乾燥) 処理中のカプセル形成を加速することができ、該ポリマーには、水溶性樹脂、例えば、アルギン酸塩、カラゲナン、ゼラチン、ポリ (エチレンオキシド) 、ポリビニルアルコール (PVA) 、セルロース誘導体 [例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMCS) 、ヒドロキシエチルセルロース (Natrasol (登録商標) ) ] 、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) ] 、またはこれらの任意の組合せが含まれる。好みのゲル化剤には、カラゲナン、ゼラチン、アルギン酸塩、およびポリエチレンオキシド (PEO) が含まれる。本発明でゲル化剤として使用される1種または複数のポリマーは、チクソトロピーに基づくゲル網状組織を形成する。20

#### 【0039】

ポリマーフィルムの柔軟性を調節するためにシェル溶液に添加できる可塑剤には、限定はされないが、グリセロール、ポリエチレングリコール、トリアセチン、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸のエステル、またはこれらの任意の組合せが含まれる。30

#### 【0040】

さらに、二酸化チタンおよびFD & Cレークおよび染料などの色素をシェル溶液に組み込んでマイクロカプセルを着色できる。

#### 【0041】

##### 製造方法

本発明の一実施形態において、マイクロカプセルは、遠心共押出し法で調製される。遠心押出し装置は、概略的に、図1において符号10で表される。遠心押出し法は、回転シリンダー16の外周に配置された同軸ノズル12、14を利用する液体共押出し法である。液体コア材料を、内側オリフィス18に、および外側オリフィス20にポンプで送入し、シェル材料26を取り囲まれたコア材料24からなる共押出口ドット22を形成する。装置が矢印28で示すように回転すると、押し出されたロッドは、遠心力によって壊れて小滴になり、カプセル30を形成する。40

#### 【0042】

遠心共押出し法は、大きな封入量を有する所望の粒径範囲のマイクロカプセルを作り出し、種々のタイプのコアおよびシェル組成物を取り扱うという観点から見て操作の多様性を提供する。該方法は、連続式なので、標準的なバッチ法と比べて、開始および停止の段階が最小限であり、より高い生産量をもたらす。さらに、遠心共押出し法は、マイクロカプセルが、明瞭なシェルで取り囲まれた単一の小滴のコア材料からなる典型的なコア / シェルの形態を提供する。この形態は、ミクロスフェアまたはミクロマトリックスの形態と比較した場合、安定性および放出プロフィールの改善に関する利点を示す。該方法は、液体、溶融物または分散状固体の形態をした極性および非極性の双方の材料を取り扱う能力50

がある。最終用途に応じて、各種のシェル組成物を使用して、カプセルの放出特性を調節する手段を提供できる。

#### 【0043】

一実施形態において、本発明のマイクロカプセルは、次の方法で調製できる。最初に、脂質担体（群）を、その融点より約10～約20高い温度まで（固体の場合）、あるいは液体に対しては十分に高い温度（好ましくは60～80）まで加熱し、窒素雰囲気下で連続的に攪拌して薬物を担体（群）中に溶解する。担体（群）中における有効材料の濃度は、脂質性コアの総重量を基準にして約0.01%～約20%、一実施形態では約5%～約10%の範囲でよい。溶解または分散した薬物を有する脂質性コアの粘度は、十分に低く、コア材料をノズルから押し出した場合に小滴を形成する。薬物／担体ブレンド物の粘度は、約1～約20ポイズでよく、別の実施形態では約5～約10ポイズの範囲でよい。

10

#### 【0044】

次に、腸溶性ポリマーシェル製剤を、水、水酸化ナトリウム、グリセリンおよび痕跡量のTween（登録商標）（ポリソルベート80）を含有する溶媒系に溶解する。溶媒系における水酸化ナトリウムの濃度は、約1%～約10%w/w、一実施形態では約2%～約5%w/wの範囲でよい。溶媒媒体におけるグリセリンの濃度は、約1%～約5%w/w、一実施形態では約1%～約2%w/wの範囲でよい。溶液のpHを、約10%の冰酢酸で約5.6に調節する。シェル溶液中の固体含有量（ポリマー濃度）は、そこで使用される種々のポリマーのために変更され、主に、その分子量によって決まる。適切な固体含有量は、結果として生じる溶液の粘度および「糸引き性（stringiness）」によって決定される。すなわち、固体含有量は、押し出された流れが、過度なテーリングまたは個々のカプセル間の糸引きなしに、壊れて小滴になるように調節される。固体濃度（腸溶性ポリマーおよびゲル化剤を組み合わせた総濃度）は、シェル溶液の約10重量%～約30重量%、一実施形態では約15重量%～約25重量%の範囲でよい。腸溶性シェル溶液中のゲル化剤濃度は、固体濃度の約0.5%～約5%、一実施形態では固体濃度の約1%～約2%の範囲でよい。腸溶性シェル製剤中の可塑剤の量は、シェル溶液の約1重量%～約5重量%、一実施形態では約2重量%～約3重量%の範囲でよい。腸溶性シェル製剤中の染料および顔料の濃度は、シェル溶液の約1重量%～約2重量%の範囲でよい。

20

#### 【0045】

図1を再度参照すると、次いで、マイクロカプセルを形成するために、コア材料を、ポンプで内側オリフィス18に送入し、シェル溶液をポンプで外側オリフィス20に送入する。コア材料の供給速度は、約10～約60g/分、一実施形態では約40～約50g/分の範囲でよい。シェル溶液の供給速度は、約10～約40g/分、一実施形態では約20～約30g/分の範囲でよい。コア材料およびシェル溶液は、容積式ポンプ（非表示）を使用して送入し、供給速度を精密に制御する。ノズル12および14の大きさは、内径0.010インチ（外径約0.015インチに相当）～内径約0.060インチ（外径0.080インチに相当）の範囲でよい。当業者は、ノズル口径の選択がマイクロカプセルの目標粒径によって決まることを理解するであろう。

30

#### 【0046】

さらに、回転シリンダーへッド16の速度は、マイクロカプセルの粒径を制御するために変更され、速度が大きいほどより小さなマイクロカプセル30が得られる。回転シリンダーへッド16の速度は、約200rpm～約2000rpmの範囲でよく、速度が大きいほどより小さなマイクロカプセルの形成をもたらす。一実施形態において、回転速度は、約500rpm～約1500rpmである。供給速度を利用して、カプセルの封入量を調節し、かつ生産速度を設定する。

40

#### 【0047】

カプセルは、ノズル12、14から液体状態で現れ、粉末捕集システム、溶媒捕集浴または類似の手段を使って急速に硬化する。硬化に続いて、当技術分野で周知の任意の手段、例えば、溶媒蒸発、またはタンブラーまたは流動床乾燥を使用してマイクロカプセルを

50

乾燥する。

**【0048】**

一実施形態では、酸捕集浴 (acid collection bath) を使用して、腸溶的に被覆されたマイクロカプセルを急速に硬化させる。酸捕集浴は、マイクロカプセルを沈める酸性液体溶媒を含む。腸溶性被覆の酸性環境における非溶解性のため、マイクロカプセルは、「硬化」し、次いで、生じる溶媒 / 水溶液から分離する。一実施形態において、酸捕集浴は、酸性液体溶媒、例えば、乳酸、氷酢酸、クエン酸、塩酸または硫酸；水；痕跡量のポリソルベート 80；および所望によりグリセロールを含む。一実施形態において、酸捕集浴は、水で 20 % に希釈された氷酢酸、および痕跡量のポリソルベート 80 (Tween (登録商標) 80) を含む。別の実施形態において、酸捕集浴は、約 10 % の氷酢酸、約 10 % のグリセロール、約 80 % の水、および痕跡量のポリソルベート 80 を含む。使用できるその他の液体反応浴は、組み込まれたゲル化剤に応じて、カルシウム塩溶液を含む。液体浴の温度を 25 未満の温度まで下げて、カプセルの硬化を加速できる。また、液体浴を、当技術分野で周知の適切な攪拌機構を使って攪拌し、カプセルの凝集または固着を防止できる。酸捕集浴の pH は、約 1 ~ 約 4、一実施形態では約 2 ~ 約 3 の範囲でよい。続いて、硬化したマイクロカプセルを溶媒から容易に排出させ、乾燥する。10

**【0049】**

代わりの実施形態では、粉末捕集システムを使用して、水を除去し、シェルを硬化させ、マイクロカプセルを製造する。詳細には、疎水性の食品用修飾デンプン (National Starch Company により供給される DRY-FLO (登録商標) など) を利用する粉末捕集法を使用して、マイクロカプセルを硬化させることができる。本発明の捕集システムで使用するのに適した粉末は、水を保持する能力を有する。当技術分野で周知の任意の手段、例えば、前もって粉末で覆った平面上にマイクロカプセルを降り注ぐことによって、マイクロカプセルを粉末と接触させる。粉末はカプセル表面を覆い、水は粉末中に吸収されて除去される。さらに、粉末は、捕集および乾燥処理中にカプセルが互いに固着するのを防止する。デンプンは、カプセルの表面に薄い被覆を形成し、篩いにかけることによってカプセルから分離され、シェル中の水分が除去される。20

**【0050】**

一実施形態では、溶媒蒸発 (図示せず) によるマイクロカプセルの乾燥が続く。溶媒蒸発処理には、カプセル壁を乾燥するのに十分な空気流および熱を供給できる大型乾燥機が含まれる。カプセルシェルの含水量は、シェル材料の約 1 重量 % ~ 約 10 重量 %、好ましくは約 2 重量 % ~ 約 5 重量 % の範囲でよい。別法として、硬化したカプセルは、溶媒媒体から分離され、タンブラー乾燥機または流動床法を使用して乾燥し、過剰の溶媒を除去する。バッチ式乾燥では、マイクロカプセルに有意な重量を付加するのに十分なほど密ではない不活性材料を使用して、マイクロカプセルが乾燥する間のスペーサーとして役立たせるべきである。スペーサーは、マイクロカプセル同士の接触を最小にし、凝集を防止するのに役立つ。30

**【0051】**

上記の方法で製造されるマイクロカプセルの粒径範囲は、約 200 μm ~ 約 2000 μm まで変化する。マイクロカプセルの好ましい粒径範囲は、約 500 μm ~ 約 1000 μm である。マイクロカプセルの封入量は、マイクロカプセルの約 10 重量 % ~ 約 70 重量 %、一実施形態ではマイクロカプセルの約 40 重量 % ~ 約 60 重量 % まで変えることができる。液体のシェルおよびコアの供給速度を調節することによって装填量を制御して、所望の封入量 (シェル溶媒を除去した後) を提供する。40

**【0052】**

別の実施形態において、マイクロカプセルは、2つの同軸状小滴を含むマイクロカプセルを作り出す二重ノズル、振動励起法によって調製できる。遠心押し出し法と同様、適切なシェルおよびコア材料を選択することに関して、大きな柔軟性がある。該方法は、例えば、材料を溶媒に溶解することまたは材料を溶融することによって液化できるほとんどすべての材料に対して使用できる。二重ノズル、振動励起法で使用するための出発材料は、150

0 0 0 0 m P a / s 未満、一実施形態では 1 0 0 0 m P a / s 未満の粘度を有するべきである。一般に、二重ノズル、振動励起は、内コアのための材料が、シェル材料と否定的に相互作用しない任意の材料でよいことを可能にする。コアおよびシェル組成物の大きな密度差は避けるべきである。

#### 【 0 0 5 3 】

振動励起法によってマイクロカプセルを形成するためには、コアおよびシェル材料を、ポンプで供給タンクから別個の供給ラインを経由して二重同軸ノズル配列に送入する。二重同軸ノズル配列を出ると、2つの非混和性同軸状成分を含む複合液体流が形成される。液体流または液体流群は、二重ノズル配列に入る前、例えば、まだ供給ラインにある間に、二重ノズル配列を通過する間に、あるいは二重ノズル配列を離れた後に振動作用を受けることができる。一般に、振動発生機は、ノズルに直接または間接に連結され、液体流に振動を発生させる。可能な振動発生機には、限定はされないが、磁気誘導振動機、機械式振動機、空気圧振動機、圧電変換器、および電気音波変換器が含まれる。

#### 【 0 0 5 4 】

振動作用は、流れに、液体流を崩壊または分割して個々の均一な小滴にするのに十分な振動を引き起こす。小滴上で作用する表面張力は、ノズルからの自由落下の間に凝集し始める均一球を形成する。自由落下の間、滴状物は、それらが適切な捕集ユニットに入るまでの一体性を維持できる程度まで凝集する。一実施形態において、捕集ユニットは、固化用溶液、例えば、固化処理の完結を促進する気体状および/または液体媒体を含む。一実施形態において、捕集ユニットは、上述のような酸捕集浴を含む。二重ノズル配列から固化用溶液の表面までの距離は、所望される固化の度合いに応じて変えることができる。一実施形態において、二重ノズル配列から固化用溶液の表面までの距離は、約 10 センチメートルを超えてよい。固化および凝集は、捕集の工程中に実施できる次の方法、すなわち、冷却、乾燥または任意の化学反応手段の1つまたは複数によってさらに誘導できる。

#### 【 実施例 】

#### 【 0 0 5 5 】

本発明の好ましい実施形態を以下に例示する。しかし、以下の実施例は、いかなる点でも、本発明の範囲を限定することを意味しない。

#### 【 0 0 5 6 】

##### ( 実施例 1 )

混合グリセリドおよび界面活性剤を含有する脂質性コア、ならびに H P M C P - 5 5 を含有する腸溶性シェルを含むマイクロカプセルを、次の組成および遠心共押出し処理パラメーターにより調製した。

#### 【 0 0 5 7 】

##### コアの組成

成分	量 ( % w / w )
部分水素化綿実油 ( P a r a m o u n t ( 登録商標 ) C )	7 5
ポリグリコール化グリセリド ( G e l u c i r e ( 登録商標 ) 4 4 / 1 4 )	2 5

##### シェルの組成

成分	量 ( % w / w )
水 *	7 3 . 0
水酸化ナトリウム	3 . 2
H P M C P - 5 5	2 2 . 4
グリセリン	1 . 4

注：10% 氷酢酸で pH を 5 . 6 3 に調整

\* - 水は乾燥して除去

##### 処理パラメーター

##### ノズル仕様

シェル用オリフィス ( 外側 ) - 1 m m

コア用オリフィス ( 内側 ) - 0 . 5 m m

10

20

30

40

50

供給速度 ( g / 分 )

シェル ( 外側オリフィス ) - 43 g / 分

コア ( 内側オリフィス ) - 22 g / 分

回転速度 ( R P M )

遠心ヘッド速度 ( R P M ) - 900 R P M

捕集媒体

D R Y - F L O ( 登録商標 ) 修飾デンプンまたは水で 20% w / w に希釈した氷酢酸および痕跡量の T w e e n ( 登録商標 ) 80

#### 【 0058 】

実施例 1 のマイクロカプセルの光学顕微鏡写真を図 2 に示す。マイクロカプセルは球形であり、マイクロカプセルの粒子径は、約 500 μm ~ 約 800 μm の範囲であった。マイクロカプセルの封入量はカプセル重量の約 60 % であった。

#### 【 0059 】

( 実施例 2 )

中鎖トリグリセリドおよび難水溶性薬物を含有する脂質性コア、ならびに H P M C P - 55 を含有する腸溶性シェルを含むマイクロカプセルを、以下の組成および遠心共押出し処理のパラメーターにより調製した。得られるマイクロカプセルは、乏しい水溶性 (< 5 μg / mL) を有した。

#### 【 0060 】

コアの組成

成分	組成 ( % w / w )
中鎖トリグリセリド ( L a b r a f a c ( 登録商標 ) C C )	85
ポリグリコール化グリセリド ( G e l u c i r e ( 登録商標 ) 44 / 14 )	10
薬物 ( S B 462795 )	5

シェルの組成

成分	組成 ( % w / w )
水 *	73.0
水酸化ナトリウム	3.2
H P M C P - 55	22.4
グリセリン	1.4

注 : 氷酢酸で pH を 5.63 に調整

\* - 水は乾燥して除去

処理パラメーター

ノズル仕様

シェル用オリフィス ( 外側 ) - 1 mm

コア用オリフィス ( 内側 ) - 0.5 mm

供給速度 ( g / 分 )

シェル ( 外側オリフィス ) - 43 g / 分

コア ( 内側オリフィス ) - 22 g / 分

回転速度 ( R P M )

遠心ヘッド速度 ( R P M ) - 900 R P M

捕集媒体

D R Y - F L O ( 登録商標 ) 修飾デンプンまたは水で 20% w / w に希釈した氷酢酸および痕跡量の T w e e n ( 登録商標 ) 80

#### 【 0061 】

実施例 2 に記載したマイクロカプセルの光学および S E M 顕微鏡写真を図 3 および図 4 に示す。マイクロカプセルは球状であり、大多数のマイクロカプセルは粒径が約 600 μm ~ 約 800 μm である。 in vivo での放出および溶解特性をよりよく予測するために、胃腸管中で遭遇する pH 条件および組成物の点で生理学的に関連のある媒体、模擬胃液 ( 0.1 N H C l 、 pH 1.2 、酵素無添加 ) および模擬腸液 ( 給餌状態、 pH 5

10

20

30

40

50

. 0 ) 中のマイクロカプセルについて溶解研究を行った。

【 0 0 6 2 】

溶解研究は、米国薬局方 I I I のフロースルー式溶解装置 ( S O T A X C E 7 0 ) を使用して行った。これらの研究では、予め決めた量のマイクロカプセル ( 4 0 0 m g ) をフロースルーセル ( 2 2 . 6 m m セル) に入れる。セルを通過する溶解媒体 ( 3 7 ) の流速は、8 m L / 分に維持した。マイクロカプセルを、最初に模擬胃液 ( S G F ) に 3 0 分間、続いて模擬腸液 ( S I F ) に 1 時間曝露した。サンプルを、予め決めた時間間隔で捕集し、H P L C 法を使用して分析し、生理学的条件の 2 種の溶解媒体に曝露した際のマイクロカプセルの放出および溶解特性を判定した。

【 0 0 6 3 】

図 5 に描いたグラフで要約されるように、マイクロカプセルは、酸性 pH ( S G F ) の溶解媒体中で無視できる放出を示した。図 5 に示したように、マイクロカプセルは、p H および組成の点で腸液を模擬した溶解媒体 ( S I F ) 中で、急速な放出および薬物の可溶化を示した。 S G F に曝露した際のマイクロカプセルの光学顕微鏡写真は、図 6 に示したように、カプセルの完全性が維持されていることを示した。

【 0 0 6 4 】

( 実施例 3 )

脂質性コア、および H P M C P - 5 5 を含有する腸溶性シェルを含むマイクロカプセルを、次の組成および二重ノズル振動励起処理パラメーターにより調製した。

【 0 0 6 5 】

コアの組成

成分	組成 ( % w / w )
M i g l y o l 8 1 2	9 0 %
有効成分	1 0 %

シェルの組成

成分	組成 ( % w / w )
水 *	8 3 . 3 1
H P M C P - 5 5	1 2 . 0 8
グリセリン ( 9 9 . 5 % )	1 . 2 5
T w e e n ( 登録商標 ) 8 0	0 . 0 3
N H <sub>3</sub> ( 2 5 % )	3 . 3 3

注： 2 0 での粘度： 9 0 m P a / 秒

処理パラメーター

ノズル直径

シェル用オリフィス ( 外側 ) - 5 0 0 μ m

コア用オリフィス ( 内側 ) - 3 0 0 μ m

振動周波数 ( H z )

2 3 0 H z

ノズルから固化用溶液までの距離 ( c m )

1 5 c m

固化用溶液

成分	組成 ( % w / w )
酢酸またはクエン酸	9 . 0 1
水	8 1 . 9 0
グリセリン	9 . 0 1
T w e e n ( 登録商標 ) 8 0	0 . 0 8

続いてマイクロカプセルを乾燥する。

【 0 0 6 6 】

使用方法

本発明のマイクロカプセルは、カプセルシェル中に直接的に充填するか、あるいは異なる

10

20

30

40

50

る有効物質を含有する顆粒とブレンドし、次いで投与に適したカプセルシェル中に充填できる。

#### 【0067】

本発明をその好ましい形態を特に参照して説明してきた。添付の特許請求の範囲で規定されるような本発明の精神および範囲から逸脱することなく、変更および修正をなし得ることは、当業者にとって明らかであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0068】

【図1】本発明によるマイクロカプセルを製造するための遠心式カプセル化装置の側面図である。  
10

【図2】脂質をベースにした製剤が腸溶性ポリマーシェル中に封入された、本発明によるマイクロカプセルの光学顕微鏡写真である。

【図3】脂質をベースにした製剤が腸溶性ポリマーシェル中に封入された、本発明によるマイクロカプセルのもう1つの光学顕微鏡写真である。

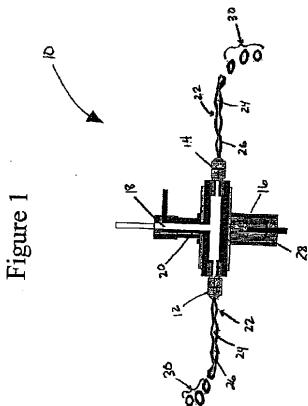
【図4】脂質をベースにした製剤が腸溶性ポリマーシェル中に封入された、本発明によるマイクロカプセルのS E M顕微鏡写真である。

【図5】腸溶性ポリマーシェル中に封入された脂質をベースにした製剤を含有する本発明のマイクロカプセルを酸性p H(模擬胃液)およびアルカリ性p H(模擬腸液)の溶解媒体中に入れた場合の該マイクロカプセルの放出特性を示すグラフであり、時間に対する濃度の関数として表した。  
20

【図6】模擬胃液に曝露した本発明によるマイクロカプセルの光学顕微鏡写真であって、シェル材料の破壊がないことを示している。

【図7】二重ノズル振動励起によって調製された本発明によるマイクロカプセルの、偏光フィルターを通した背面照明を用いた光学顕微鏡を使用して撮影された写真である。

【図1】



【図2】

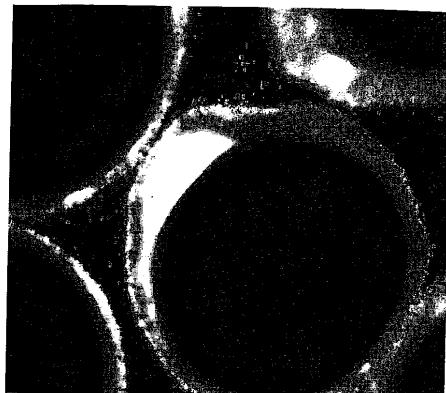
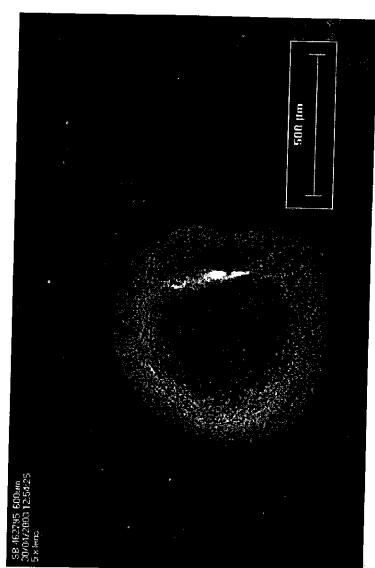


Figure 2

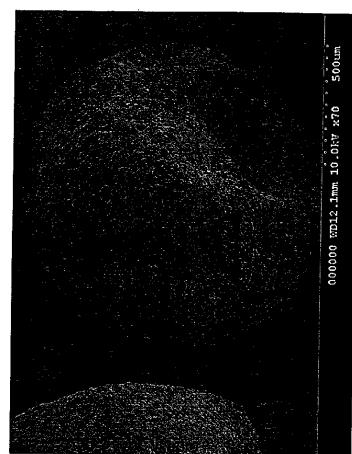
【図3】

Figure 3

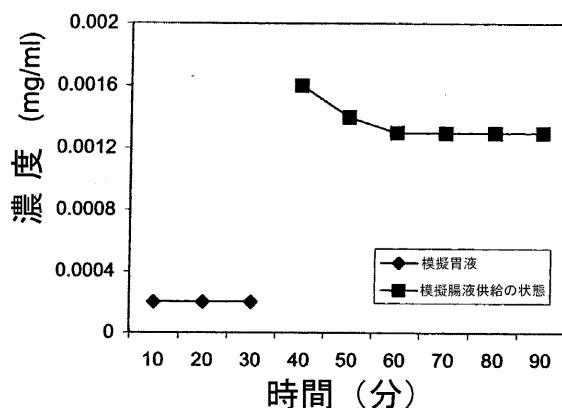


【図4】

Figure 4



【図5】



【図7】

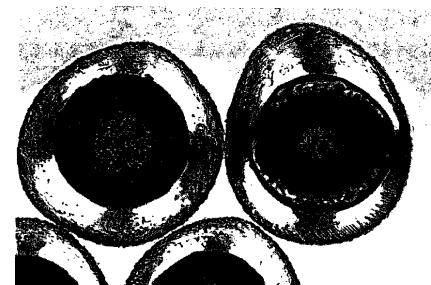


Figure 7

【図6】

Figure 6



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/007387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 456 985 A (ZGOULLI SLIM [BE] ET AL) 10 October 1995 (1995-10-10) column 1, lines 11-15 column 2, lines 26-35 column 2, lines 51-61 column 3, lines 19-21 column 3, lines 35-44 column 4, line 54 - column 5, line 53	1,2,8-20
Y	----- WO 2005/070401 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; PILLAI RAVIRAJ S [US]) 4 August 2005 (2005-08-04) the whole document	3-7
P,X	----- -----	1-20
		-/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* 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 document 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

Date of mailing of the International search report

21 December 2006

10/01/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Girò, Annalisa

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/007387

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 03/055587 A (DRAGOCO GERBERDING CO AG [DE]; MANGOS THOMAS [DE]; FISCHER NORBERT [DE]) 10 July 2003 (2003-07-10)  page 7, line 6 - page 8, line 11  page 11, lines 11-25  page 14, line 20 - page 17, line 18  page 20, lines 8-16  page 24, lines 17-27  example 1</p> <hr/> <p>EP 1 362 583 A (CUM TASTE MASKING AG [CH]) 19 November 2003 (2003-11-19)  paragraph [0001]  paragraphs [0010] - [0012]  paragraphs [0015] - [0018]  paragraph [0024]  paragraphs [0028], [0029]  paragraphs [0035] - [0037]  paragraphs [0044] - [0046]</p> <hr/> <p>WO 2004/084870 A (SIGMOID BIOTECHNOLOGIES LTD [IE]; MOODLEY JOEY [IE]; COULTER IVAN [IE]) 7 October 2004 (2004-10-07)  page 1, lines 6-9  page 4, lines 20-26  page 5, lines 10-12  page 9, lines 1-18  page 10, lines 13-15  page 12, lines 27-30  page 13, line 15 - page 14, line 6  example 2</p> <hr/> <p>KEMP J M ET AL: "Continuous antigen delivery from controlled release implants induces significant and anamnestic immune responses"  VACCINE, BUTTERWORTH SCIENTIFIC.  GUILDFORD, GB,  vol. 20, no. 7-8,  15 January 2002 (2002-01-15), pages  1089-1098, XP004332979  ISSN: 0264-410X  page 102, paragraph 2.2  figure 1</p> <hr/>	3-7
Y		3-7
Y		3-7
Y		3-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/EP2006/007387
---

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5456985	A	10-10-1995	NONE		
WO 2005070401	A	04-08-2005	EP	1708687 A1	11-10-2006
WO 03055587	A	10-07-2003	AU	2002360083 A1	15-07-2003
			DE	10164110 A1	10-07-2003
			EP	1461145 A1	29-09-2004
			JP	2005525093 T	25-08-2005
			US	2004191366 A1	30-09-2004
EP 1362583	A	19-11-2003	NONE		
WO 2004084870	A	07-10-2004	CA	2520660 A1	07-10-2004
			EP	1608347 A1	28-12-2005
			IE	20040202 A1	06-10-2004
			JP	2006521366 T	21-09-2006
			US	2006018965 A1	26-01-2006

---

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
B 0 1 J 13/04 (2006.01)	B 0 1 J 13/02	A

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,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,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L,C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74) 代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72) 発明者 スティーブン・マーク・マカリスター

英国シーエム 19・5 エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フルトンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソsmithkline

F ターム(参考) 4C076 AA54 AA64 BB05 DD01 DD09 DD30 DD38 DD46 DD46A EE07J

EE09J EE23 EE33J EE36J EE53 FF04 FF25 GG31

4G005 AA01 AB14 AB15 AB23 BA11 BB20 CA05 CA07 DB02X DB13Y

DE08X EA03