

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5560268号
(P5560268)

(45) 発行日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)

(24) 登録日 平成26年6月13日 (2014. 6. 13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/26	(2006. 01)	A 6 1 K	9/26
A 6 1 K	47/32	(2006. 01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34	(2006. 01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/36	(2006. 01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006. 01)	A 6 1 K	47/38

請求項の数 12 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-514137 (P2011-514137)
(86) (22) 出願日	平成21年6月3日 (2009. 6. 3)
(65) 公表番号	特表2012-504551 (P2012-504551A)
(43) 公表日	平成24年2月23日 (2012. 2. 23)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2009/005828
(87) 国際公開番号	W02009/153632
(87) 国際公開日	平成21年12月23日 (2009. 12. 23)
審査請求日	平成24年6月1日 (2012. 6. 1)
(31) 優先権主張番号	2007/10997
(32) 優先日	平成20年6月19日 (2008. 6. 19)
(33) 優先権主張国	南アフリカ (ZA)

(73) 特許権者	507198875
	ユニバーシティ・オブ・ジ・ウィットウォーターズランド・ヨハネスブルク
	UNIVERSITY OF THE WITWATERSRAND, JOHANNESBURG
	南アフリカ2050ヨハネスブルク、ブラームフォンテイン、ジャン・スマッツ・アベニュー1番
(74) 代理人	100081422
	弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100084146
	弁理士 山崎 宏
(74) 代理人	100156122
	弁理士 佐藤 剛

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃保持型医薬剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数のポリマー・マルチユニットを含む経口投与可能な胃保持型の医薬剤形であって、各ポリマー・マルチユニットは、多孔性構造を有して、胃液上の浮揚性を維持する架橋ポリマー・マトリックスから形成され、

各ポリマー・マルチユニットのポリマー・マトリックスは、アルギン酸塩、ペクチン、ポリアクリル酸ならびに複数のポリマー微粒子を含み、

ここに、各ポリマー微粒子は、胃の粘膜内層に付着できる架橋された生体付着性ポリマー・アジュバントおよび少なくとも1つの医薬上の活性成分を含む、医薬剤形。

【請求項 2】

各ポリマー・マルチユニットのポリマー・マトリックスが、ポリ(乳酸)コ-グリコール酸 (PLGA) をさらに含む、請求項 1 に記載の医薬剤形。

【請求項 3】

少なくとも一つの生体付着性ポリマー・アジュバントが、ヒドロキシエチルセルロース (HEC) ; エチルセルロース (EC) ; ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリエチレンオキシド (PEO) ; ポリビニルアルコール (PVA) ; アルギン酸塩 ; キトサン ; アルギン酸ナトリウム ; ペクチン ; ポリ(乳酸)コ-グリコール酸 (PLGA) ; ポリ乳酸 (PLA) ; ポリメタクリレート ; ポリカプロラクトン ; ポリエステル ; ポリアクリル酸 (PAA) ; ポリアミドおよびグリコリドポリマーからなる群より選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬剤形

10

20

。

【請求項 4】

微粒子を形成するポリマーが、キトサンおよびポリメタクリル酸である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項記載の医薬剤形。

【請求項 5】

ポリマー・マトリクスにおける孔が、ポリマー・マルチユニットおよび／または剤形の凍結乾燥によって形成される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 6】

医薬上の活性成分が、不十分なバイオアベイラビリティまたは狭い吸収帯を有し、アシクロビル、カプトプリル、リボフラビン、レボドパ、ニトロフアントインおよびシプロフロキサシンからなる群から選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

10

【請求項 7】

ポリマー・マトリクスが、第 2 の医薬上の活性成分を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 8】

複数のポリマー・マルチユニットが 1 以上のポリマー層で被覆され、医薬上の活性成分の放出を調節する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 9】

2 つの層を有し、第一層が被覆ポリマー・マルチユニットを含み、第二層が急速放出または発泡性層を含む、請求項 8 に記載の医薬剤形。

20

【請求項 10】

胃液の存在下で崩壊する第二のポリマーで被覆され、胃に入る前に、発泡、膨潤および付着が生じないことを保証する、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 11】

微粒子がナノ粒子である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 12】

経口投与可能な胃保持型の医薬剤形を製造する方法であって、以下のステップ：

胃の粘膜内層に付着できる少なくとも一つの生体付着性ポリマーおよび医薬上の活性成分から架橋ポリマー微粒子を形成し；

30

少なくとも、アルギン酸塩、ペクチン、ポリアクリル酸および前記ポリマー微粒子を含む架橋されたポリマー・マトリックスからポリマー・マルチユニットを形成し；

前記ポリマー・マルチユニットが胃液上で浮揚性を維持する密度を有するように十分に多孔性になるまで、前記ポリマー・マルチユニットを凍結乾燥し；ついで、

前記ポリマー・マルチユニットを錠剤の剤形に形成することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

40

本発明は、医薬剤形に関し、より具体的には、経口投与可能な胃保持型 (gastroretentive) の医薬剤形に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

医薬組成物の経口投与は、ほとんどの臨床用途に依然として選択される経路である。胃腸管 (GIT) 全体を通じた良好な吸収について、幾つかの薬物は理想的な特徴を有するが、一方で、他のものはこの点に関して不十分な特徴を示す。

【0003】

そのような欠点を有する薬物では、経口経路は、医薬組成物が部位特異的な吸収を示す

50

という難題を提起する。そのような化合物は、しばしば、G I T内の狭い部位での吸収という結果のように、不十分な可変性のバイオアベイラビリティを示す。これらの医薬組成物は、「狭い吸収帯 (Narrow Absorption Window) 」 (N A W) を有すると称される。

【 0 0 0 4 】

医薬剤形がG I Tを抜ける通過速度が、医薬剤形がその好ましい吸収部位に接触し続ける時間を決定する。ヒトでは、胃内の通過速度は1 ~ 2時間の範囲にあり、小腸内ではかなり一定して3時間の残留であるが、一方で、結腸ではこれは20時間と長時間であり得る。従って、腸に吸収される医薬組成物に関して、比較的短い滞留時間は、遠位腸領域よりもむしろ近位腸での吸収を促進する。胃の時間は、医薬組成物とその吸収に特異的な部位に接触し続ける期間を決定し、そのため、医薬剤形の胃腸管での通過時間を延ばすことによりバイオアベイラビリティは増強され得る。

10

【 0 0 0 5 】

胃での滞留時間を増加させるために胃腸管内での医薬組成物の放出を延ばすことは、従来の経口での即時放出型 (immediate-release) の薬物送達システムに勝る多くの利点を提供する。これは、医薬組成物が胃腸内でより長い期間にわたって放出されるためであり、この長期化は、低いバイオアベイラビリティまたは狭い吸収帯の吸収されるべき医薬組成物の利用を可能とするためである。さらに、薬物の主要な「狭い吸収帯」が見出される腸に侵入する前に、医薬剤形は胃部でより長期間保持され、その後の薬物放出を伴う結果、その「狭い吸収帯」領域での吸収に、遊離の薬物が利用可能となる。

【 0 0 0 6 】

20

胃内容排出に影響を及ぼし、結果的に、医薬剤形の胃滞留時間に影響を及ぼし得る要因が多数存在する。前記医薬剤形の大きさおよび形状は、幽門括約筋を通じた通過に影響を及ぼすが、一方で、その密度は、胃浮揚性 (gastrofloatibility : 結果的に胃内容物に対して浮揚性となる) またはガストロイメンシティ (gastroimmensity : 結果的に胃部の胃洞への沈殿となる) を決定する。これらの要因は、G I T薬物送達システムを設計する場合には考慮されるべき重要な要因である。

【 0 0 0 7 】

生物学的要因もまた、G I Tの機能に重要な役割を果たし、結果的に、経口投与された医薬圧縮物の取り込み速度に重要な役割を果たす。これらの生物学的要因には、患者の年齢および性別、疾患の存在、ならびに彼らの身体活動のレベル、体格指数および心構えが挙げられる。胃内容排出に影響を及ぼす更なる要因としては、食物の摂取およびG I T運動性に影響を有し得る特定の薬物の摂取が挙げられる。

30

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

(発明の目的)

本発明の目的は、経口投与可能な胃保持型の医薬剤形、より具体的には、少なくとも部分的に上記の欠点を取り扱う胃保持型医薬剤形を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

40

(発明の概要)

本発明によれば、少なくとも1つの医薬上の活性成分と、胃腸管の所定の領域における前記のそのまたは各々の医薬上の活性成分の保持を増強する少なくとも1つのポリマー・アジュバントを含む、経口投与可能な胃保持型の医薬剤形が提供される。

【 0 0 1 0 】

マイクロおよび/またはナノ構造物が配合されたマルチユニットの剤形である医薬剤形が提供され、水和することで浮揚性となる錠剤形の医薬剤形もまた提供される。

【 0 0 1 1 】

その吸収帯に達する前に、連続的に低速で放出され、それによって使用時の最適なバイオアベイラビリティを保証する医薬上の活性成分がさらに提供される。

50

【 0 0 1 2 】

胃浮揚性および／または生体付着性の増強組成物であるポリマー・アジュバントが提供され、使用時に、剤形の胃腸管内での滞留時間を引き延ばし、結果的に、そのまたは各々の医薬上の活性成分の滞留時間を引き延ばす組成物も提供される。

【 0 0 1 3 】

さらに、不十分なバイオアベイラビリティまたは狭い吸収帯を有する医薬上の活性組成物が提供され、ならびに、23%の絶対的または相対的バイオアベイラビリティのアシクロビル、好ましくは65%の絶対的または相対的バイオアベイラビリティのカプトプリル、好ましくは15%の絶対的または相対的バイオアベイラビリティのリボフラビン、好ましくは30%の絶対的または相対的バイオアベイラビリティのレボドパ、好ましくは40%のバイオアベイラビリティのニトロフランチン、および好ましくは69%の絶対的または相対的バイオアベイラビリティのシプロフロキサシンからなる群より選択される医薬上の活性化合物が提供される。

10

【 0 0 1 4 】

(複数の)ポリマー・アジュバントと混合される(複数の)医薬上の活性成分が均一なブレンドとして提供され、あるいは、少なくとも1つの操作可能な(operatively)内側の成分と操作可能な外側の成分とを含むマルチユニット構造を有する(複数の)医薬上の活性成分および(複数の)ポリマー・アジュバントが提供され、前記操作可能な内側および外側の成分は、医薬上の活性成分、もしくはポリマー・アジュバント、あるいは医薬上の活性成分とポリマー・アジュバントとのブレンドのいずれか、からなるものである。

20

【 0 0 1 5 】

さらに、胃浮揚性かつ生体付着性である医薬剤形が提供され、前記剤形は、使用時に、最初は胃内容物表面上に浮揚しており、胃内容物が胃を通過して腸管に移動するときに、前記剤形は胃の粘膜表面に付着し、かくして前記医薬剤形が胃の内部に保持される期間を引き延ばし、結果的に(複数の)医薬上の活性成分の胃内での保持時間が増加する。

【 0 0 1 6 】

生体付着性ポリマー・アジュバントと少なくとも1つの医薬上の活性成分とを含むマイクロ構造物またはナノ構造物が配合された剤形もまた提供され、前記マイクロ構造物またはナノ構造物は放出されて胃内容物が腸管に移動するときに、胃の粘膜表面に付着し、かくして前記医薬剤形が胃の内部に保持される期間を引き延ばし、結果的に(複数の)医薬上の活性成分の胃内での保持時間が増加する。

30

【 0 0 1 7 】

電解質溶液または塩溶液中で、限定されるわけではないが、ホフマイスター・シリーズ(Hofmeister Series)塩由来の塩から選択される電解質または塩と架橋され、マルチユニットを生成するポリマーも提供される。

【 0 0 1 8 】

経口摂取可能な錠剤の形態である医薬剤形もまた提供され、前記医薬剤形は、使用時に、胃内容物と接触した場合に発泡性し、かくして前記剤形は低密度となり、胃内容物の表面に移動することが可能となる。

【 0 0 1 9 】

多種のポリマー・マルチユニットを含有する経口摂取可能な錠剤の形態である医薬剤形もまた提供され、前記医薬剤形は、胃内容物と接触すると、そのポリマー・マルチユニットを放出し、前記マルチユニットは水和して膨張し、そのマルチユニットの密度は低下し、結果的に前記マルチユニットは胃内容物の表面に浮揚したままでいることが可能となり、後に、胃内容物が腸管に移動する前か後のいずれかで、胃の粘膜内層に付着することとなる。

40

【 0 0 2 0 】

使用時に、(複数の)医薬上の活性化合物が延長された期間にわたって放出されることを可能にする速度調節型の放出コーティング(rate-modulated release coating)で被覆された医薬剤形、あるいはマルチユニットもまた提供される。

50

【 0 0 2 1 】

(複数の) 医薬上の活性化合物、賦形剤および / または浸透エンハンサーと混合された内側のマルチユニット成分もまた提供される。

【 0 0 2 2 】

錠剤の形態である医薬剤形もまた提供され、前記錠剤は、複数の層を有し、各層は不活性化合物を含むか、あるいは少なくとも 1 つの医薬上活性な化合物と少なくとも 1 つの生体分解性ポリマーとを含み、前記生体分解性ポリマーは、使用時に生分解し、前記ポリマーのその生体分解性に依存した所定の放出速度で (複数の) 前記医薬上活性な化合物を放出する。

【 0 0 2 3 】

標準的な親水性ポリマー、あるいは親水性の膨張性または浸食性 (erodible) または生体付着性のポリマー、さらに別には標準的な疎水性ポリマー、よりさらに別には疎水性の膨張性 / 侵食性 / 生体付着性ポリマー、好ましくは、ヒドロキシエチルセルロース (H E C)、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、ポリエチレンオキシド (P E O)、ポリビニルアルコール (P V A)、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、エチルセルロース (E C)、ポリ (乳酸) コ - グリコール酸 (P L G A)、ポリ乳酸 (P L A)、ポリメタクリレート、ポリカプロラクトン、ポリエステル、ポリアクリル酸およびポリアミドからなる群より選択される 1 つ以上のポリマーであるポリマー・アジュバントもまた提供される。

【 0 0 2 4 】

コポリマーと混合されたポリマーまたは医薬剤形に単独で用いられるポリマーもまた提供される。

【 0 0 2 5 】

使用時に、 1 2 時間を超えた期間の 1 つ以上の医薬上の活性成分の零次、一次およびバースト放出を達成するように選択されたポリマーもまた提供される。

【 0 0 2 6 】

胃腸管に関連する状態の局所療法に適用される前記医薬剤形もまた提供される。

【 0 0 2 7 】

本発明は、経口投与可能な錠剤の形態の経口投与可能な胃保持型の医薬剤形の生産方法に関するものであり、各錠剤は、複数のマルチユニットを含み、各マルチユニットは少なくとも 1 つの医薬上の活性成分と、前記マルチユニットの保持を高めて結果的に胃腸管の所定の領域に前記のそのまたは各々の医薬上の活性成分の保持を高める少なくとも 1 つのポリマー・アジュバントとを有しており、前記方法は、錠剤に配合する前後に前記マルチユニットを凍結乾燥させることを含む。

【 0 0 2 8 】

多孔性構造を有する凍結乾燥されたマルチユニットもまた提供され、前記マルチユニットは、使用時に、その密度が低下することで、それらは胃部での浮揚性を維持することが可能となる。

【 0 0 2 9 】

$1 \text{ g} / \text{cm}^3$ 未満の密度の胃保持型の医薬剤形もまた提供され、かくして、前記剤形は、使用時に、胃内容物との接触に際して浮陽性であり、その剤形の密度はその剤形の多孔性の関数であり、剤形の多孔性は、孔形成剤 (pore forming excipient) の添加および / または凍結乾燥プロセスの調整によって、その製造の間に調整される。

【 0 0 3 0 】

粘膜付着性の性質を有する胃保持型の医薬剤形がさらに提供され、その性質は、適切なポリマー、好ましくはポリアクリル酸の配合の結果、および / または胃保持型の医薬剤形と胃腸管との静電相互作用、水素結合、疎水性相互作用および相互拡散の結果である。

【 0 0 3 1 】

好ましくは胃内での粘膜付着性の性質を有する胃保持型の医薬剤形もまた提供され、その性質は、伸縮性の (extended) 高分子ネットワーク、有意な水和、カルボキシル基の数

10

20

30

40

50

、ならびにイオン電荷の存在の関数である。

【0032】

ポリマーと賦形剤とで構成される堅剛なマトリックスを有する胃保持型の医薬剤形がさらに提供され、好ましくはポリマーおよび賦形剤は、亜鉛、カルシウム、アルギン酸塩、ペクチンおよびPLGAからなる群より選択されるものであり、前記ポリマーおよび賦形剤は、3～4の間のpKaを有するように形成され、H⁺イオンの減少した解離により作動し、胃内容物との接触プロセスにおいて、結果的により多くなった水素結合となる。

【0033】

使用時に、胃保持型の医薬剤形からの薬物放出速度に影響を及ぼす可変の厚みおよび侵食動力学を有する外側のバリアを使用時に形成する、胃保持型の医薬剤形の堅剛なマトリックスを構成するポリマーおよび賦形剤もまた提供される。

10

【0034】

本発明の実施形態を単なる例示として以下に記載し、添付の図面を参照して説明する。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】胃浮揚性装置からの薬物放出に関して提案する機序の略図である。

【図2】マイクロ構造物またはナノ構造物を包埋し得るマルチユニットに関して提案する成分の解説図である。

【図3】ボックス - ベンケン計画 (Box-Behnken design) テンプレートのよう、胃浮揚性装置により達成される放出プロファイルを示す。

20

【図4】様々な濃度のPAAやPLGAおよびモデル薬物としてのメトホルミンを使用する胃浮揚性装置から得られた放出プロファイルを示す。

【図5】a) 微粒子のみ、およびb) 胃浮揚性装置内に配合された微粒子から得られた放出プロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0036】

(好ましい具体例の説明)

胃保持型の機構としての薬物送達システムの浮揚化は広く用いられている。これらのシステムは、流体力学的バランスとして知られており、胃液上で浮揚性であり、幽門括約筋を通じて排出されることを、膨張および拡張することにより遅延させる。浮揚性は、マトリックス密度の低下の結果である (Kwon and Singh, 1998; Yasunori et al., 2004)。浮揚性の送達システムは、シングルユニット装置やマルチユニット装置 (Whitehead et al., 1999) として設計されており、後者は製剤化の難題であるため稀にしか使用されない。シングルユニットシステムには、不十分な胃保持、絶食状態や食後の状態での多様な隆起や運動性、および乏しい機械的完全性 (mechanical integrity) のように重大な限界がある。

30

【0037】

一方、マルチユニット浮揚性システムは、以下の特性のために有利である：

(i) シングルユニットシステムの「全が無か」の胃内容物排出挙動に打ち勝つ、それらの能力；

40

(ii) それらは、より予測可能な放出プロファイルを提供する；

(iii) それらは、1つのユニットがシステム全体の効果を構成しないため、装置の性能を著しく損なわない；および

(iv) その各々が異なる放出速度を有する1つを超える薬物を包含するその能力。

【0038】

現在までに、架橋されたマルチユニットの強化された胃保持型の装置の医薬上の性能に関する研究は報告されていない。本発明の全体的な目的は、モデル薬物であるリボフラビンやメトホルミンについての長期に及ぶ放出速度を提供し得るマルチユニット胃浮揚性装置を開発することであった。

【0039】

50

このシステムにおいて考えられるポリマーはすべて、生分解性かつ生体適合性であって、生体付着性および膨張特性を有する。生体付着性ポリマーは、様々な方法で胃の粘膜内層と相互作用する。これには、イオン結合、水素結合、ジスルフィド結合および物理的な結合が挙げられる。調べたポリマーには、セルロース・クラスのもの、すなわちヒドロキシプロピルメチルセルロース、同様にアルギン酸塩、キトサン、ペクチン、ポリ(ラクチド)およびグリコリド、PLGA、ポリ(メタクリル酸塩)およびポリ(アクリル酸)ポリマーが含まれる。ポリマー、架橋剤および賦形剤はすべて、分析等級のものであった。

【0040】

胃浮揚性であり生体付着性の長期間に及ぶ放出の薬物送達システムは、シングルまたはマルチ・ユニット製剤のいずれかとしても開発できる。シングルユニット製剤に関して主として不利な点は、それらの「全か無か」の排出プロセスであり、それは、バイオアベイラビリティおよび胃刺激症状に大きな変動をもたらし得る。しかしながら、マルチユニット薬物送達システムは、より再現可能な胃滞留時間や対象間での低下した吸収変動を提供し、胃腸管を通じて優れた分散パターンを示し、結果として、局所粘膜に対する損傷に関する低下した危険性をもたらす。粘膜付着性薬物送達システムは、十分に長期間の薬物の徐放を達成することに失敗していたため、胃腸管内に薬物を送達するその完全な潜在能には依然として達していなかった。

【0041】

胃保持型の医薬剤形に適したポリマーは、文献で提供されている一般に利用可能な情報に基づいて特定した。本願の目的は、外側の錠剤・様装置内に配合された、凍結乾燥膨張性ポリマー・マルチユニットシステムを利用したマルチユニットの胃保持型の医薬剤形を開発することであった。リボフラビンおよびメトホルミンは、典型的な狭い吸収帯の医薬上の活性化化合物であり、胃保持型の装置からの長期間の放出速度を評価するために用いた(図1)。

【0042】

ボックス・ベンケン(Box-Behnken)統計計画テンプレートの27の無作為実験試行および3つの中心点を、ミニタブ(Minitab(USA))を用いて確立した。ポリマー・マトリックスは、様々な濃度および組合せのポリマー、好ましくは、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、ポリ酪酸コポリマーおよびポリアクリル酸を用いて製剤化した。(複数の)医薬上の活性化化合物を、様々な比率で、好ましくは2:1(ポリマー:薬物)の割合でポリマー分散に加えた。ゲル化を利用して、統計計画に一致した架橋されたポリマー、生物活性充填型(bioactive-loaded)マルチユニットを形成させた。

【0043】

マルチユニットの浮揚性を最適化するために、各製剤を、所定の期間、凍結乾燥に付した。(複数の)医薬上の活性成分の薬物の配合効率は、分光光度法で決定した。薬物放出の試験管内(in vitro)評価、マトリックス堅剛性の決定およびシステムの浮揚性の観察は、pH 1.2の模擬胃液(simulated gastric fluid)およびpH 6.8のリン酸緩衝液中で行った。

【0044】

マルチユニットの調製には、様々な濃度のプロタノール(Protanol、アルギン酸塩)、ペクチン、PAA、PLGAおよびグルコン酸亜鉛または水酸化カルシウム溶液中で架橋されたメトホルミンを含む均質化ポリマー溶液を伴った。このマルチユニットを、一晚(グルコン酸亜鉛)または20分間(水酸化カルシウム)放置して硬化させ、脱イオン水で3回洗浄した。次いで、それらを、-72で24時間凍結させ、-60、25ミリトルで24時間凍結乾燥させた。

【0045】

微粒子調製には、水性キトサン溶液の有機ポリ(メタクリル酸塩)溶液への乳化が伴った。結果としてのエマルジョンは、架橋剤を用いてイオンの架橋された。微粒子を洗浄し、ろ過および空気乾燥し、ガストロスフェア内に配合した。

【0046】

10

20

30

40

50

2つの異なる製剤化手法もまた研究し、第一の手法には水／油／水のダブルエマルジョンを伴い、一方、第二の手法にはイオン・ゲル化を伴った。ダブルW／O／Wエマルジョン法を用いて、多様なクラスのポリマーを使用した。上記ポリマー溶液は、有機溶媒、例えばジクロロメタンの使用により調製した。次いで、薬物水溶液を、第一のポリマー溶液に加え、最初のW／Oエマルジョンを開発した。次いで、この最初のエマルジョンを、ゆっくり第二のポリマー溶液に激しく攪拌しながら注入し、最終的なW／O／Wダブルエマルジョンを作成した。過剰な有機溶媒を蒸発させ、残ったエマルジョンをろ過し、凍結乾燥した。

【0047】

イオン・ゲル化手法に関して、モデル薬物であるリボフラビンを、アルギン酸ナトリウム、ペクチンおよび／またはポリラクチド・コグリコリドのいずれかを含むポリマー溶液中に、2：1の割合（ポリマー：薬物）で加えた。キサトサン、マンヌロン酸塩（mannuronate）およびグルクロン酸塩（guluronate）を100 mLの脱イオン水に溶解した。その分散液に覆いをして光への暴露をすべて遮り、1時間攪拌した。その後、ポリ（ラクチド・コグリコリド）顆粒混合物をその分散液にコンソリデーター（consolidator）として加えた。ポリ（ラクチド・コグリコリド）は、脱イオン水中で不溶性であるため、均質化して一様なマルチポリマー分散を形成させる。薬物 - ポリマー分散液のゲル化のための溶液は、塩化カルシウム、硫酸マグネシウムまたはホフマイスターシリーズから選択される組合せのいずれかを含んだ。蠕動ポンプを用いて、この薬物 - ポリマー溶液を、穏やかに攪拌しながらゲル化溶液に1 mL / 分でゆっくり滴定した。このプロセスの完了時に、架橋されたマルチユニットをこの溶液中でさらに45分間攪拌し、ろ過、洗浄および凍結乾燥させた。この期間の後、それらをろ過し、脱イオン水で洗浄した。それらの水和物状態で、このマルチユニットを、プラスチック・トレイに移し、凍結乾燥した。

【0048】

凍結乾燥は、マルチユニットの多孔性を高めることによりマルチユニットの浮陽性を補助し、それにより、薬物送達システム全体の密度は減少する。形成されたマルチユニットは、-60℃で2時間、次いで40ミリトルで24時間の真空条件下で凍結乾燥させた。

【0049】

pH ± 1.2で可溶性の適切なポリマー溶液を用いた。ディオスナ・ミニラボ（登録商標）リキッド・ベッド・プロセッサ（DIOSNA MiniLab^(R) Fluid Bed Processor : DIOSNA, Osnabruck, Lower Saxony, Germany）を使用して、2段階のコーティングを行った。最初に、マルチユニットをコーティングして、ポリマーの厚みを変え、薬物放出が重ならないようにずらした。第2の段階は、錠剤の薬物送達システム全体のコーティングに関するものであり、これは、錠剤が胃に侵入する前に発泡、膨張および付着が生じないことを保証するものである。

【0050】

二層錠剤は、ミニプレス・タブレット・プレス（MiniPress Tablet Press : DIOSNA, Osnabruck, Lower Saxony, Germany）を用いて調製した。第一層は発泡性ディスクを含むが、第二層は薬物充填マルチユニットを含有した。他の賦形剤、例えばラクトースおよび無菌タルクを、潤滑剤として、また希釈剤として含んだ（図1）。

【0051】

4つの要素、27個の無作為実験試行および3つの中心点からなるボックス - ベンケン計画は、エッセンシャル・リグレッション・オブ・エクスペリメンタル・デザイン（Essential Regression of Experimental Design）V2.207（Pennsylvania, USA）ソフトウェアを用いて確立した。試験した製剤の可変量にはポリマー濃度が挙げられるが、一方で、凍結乾燥時間がプロセスの重要な可変量を構成した。理想的には、ポリマーは0.25 ~ 2 % w / v で試験した。凍結乾燥時間は、2 ~ 24時間の範囲であった。

【0052】

表面構造および構造体内部の孔の生成を可視化するために、形成されたマルチユニットの形態および寸法を、走査型電子顕微鏡（SEM）（JEOL, Tokyo, Japan）により分析し

10

20

30

40

50

た。

【 0 0 5 3 】

マルチユニット内部に取り込まれた薬物量を決定するために、薬物の充填効率を測定した。かくして、薬物取り込み試験を行った。マルチユニット試料を、模擬胃液に溶解し、完全な抽出を確実にさせるために24時間放置した。その溶液をろ過し、存在する薬物量を超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）を用いて決定した。各決定は3回の繰り返しで実施した。

【 0 0 5 4 】

マルチユニットを、真空チャンバー内に、異なる温度で、蛍光の光の非存在下また存在下の湿度条件で保存した。用いた典型的な条件は、5、21および37で、75%の相対湿度を有するものであった。この試験は、3ヶ月の期間にわたって実施した。用いたモデル薬物からなる未処理の薬物と分解産物の両方を分析するためのUPLC法を開発した。UPLCに加えて、マルチユニットの水分含有量を、カール・フィッシャー（Karl-Fischer）装置を用いて分析した。そのマルチユニットの浮揚性を視覚的に観察した。マルチユニットが浮揚性になるまでの時間（ラグタイム）および浮揚性の期間を記した。

【 0 0 5 5 】

約50mgのマルチユニットを、一塩基のリン酸緩衝液、pH6.8に溶解した。マルチユニットの溶解は、それらを粉砕することによって容易にし、その後、緩衝液に加えた。その溶液をろ過し、薬物濃度を分光光度法で測定した。それぞれの決定は、3回の繰り返しで実施した。放出試験は、USP23装置を用い、USP推奨緩衝液（pH1.5、4、6.8；900mL； 37 ± 0.5 ）において、完全に校正された6ステーション・希釈試験装置で実施した。すべての研究は、自動サンプリング手順を用いて3回の繰り返しで実施した。薬物放出は、UPLCを用いて決定した。

【 0 0 5 6 】

さらに別の溶解試験においては、重量200mgのマルチユニット試料をカプセル化した。その薬物放出は、37に維持されたpH1.2の模擬胃液中で12時間を超える期間のUSP1方法を用いて決定した。所定の時期に試料を5mL取り、溶解溶媒を、シンク条件（sink condition）を維持するために薬物を含まない緩衝液と交換した。試料は、UV分光法により分析した（図1）。

【 0 0 5 7 】

時間に伴う連続的なpH変化（すなわち、模擬した胃腸でのpH変化）の効果を決定するために、USP25装置3（Bio-Diss II Release Rate Tester, Vankel Industries）およびpHの異なる緩衝液（管あたり220mL）を用いて、 37 ± 0.5 で溶解試験を実施した。塩化ナトリウム、ペプシン、塩酸および脱イオン水を含む模擬胃液を調製した。製剤を、pH1.5、4および6.8の各々に12時間の連続試行に2回の繰り返しで付した。10dips毎分（dpm）の標準的な振動率を、この試験で一貫して用いた。試料を取り出し、濃度を決定する時間間隔は、0、0.5、2、4、6、10、12、18および24時間であった。

【 0 0 5 8 】

膨張性の決定については、マルチユニット試料を、10mLの模擬胃液を含み、 37 ± 0.5 で維持されたガラス瓶に移した。膨張したマルチユニットを一定期間ごとに取り出し、測量した。実験は3回の繰り返しで実施した。ポリマー膨張性のパーセンテージは、数式1から算出した：

【 0 0 5 9 】

【数1】

$$\frac{\text{ビーズの最終的な質量 (W}_t\text{)} - \text{ビーズの当初の質量 (W}_0\text{)}}{\text{ビーズの当初の質量 (W}_0\text{)}} \times 100 \quad (1)$$

【 0 0 6 0 】

薬物送達システムの浮揚性の特性は、回転パドル装置を使用し、 37 ± 0.5 に維持

された模擬胃液中での外観観察により決定した。マルチユニットの溶解溶媒中への導入とその溶媒上部での浮遊性となるまでの間の時間間隔を、浮揚性とした。浮揚性であった期間も記録した。浮揚性ラグタイムおよび浮揚性の期間は、塩酸緩衝液 pH 1.5 中で決定し、比較の目的で、リン酸緩衝液 pH 6.8 中でのラグタイムおよびシステム浮揚性の期間を視覚的に観察した。

【0061】

テクスチャー分析を、テクスチャー・エクスポネント (Texture Exponent) V 3.2 ソフトウェア・パッケージを備えたテクスチャー・アナライザー (Texture Analyzer: Stable Microsystems, Surrey, UK) を用いて実施した。薬物送達システムについての生体付着性および弾力を決定した。

10

【0062】

薬物送達システムの生体付着性を評価するために、新鮮な摘出後のウサギの胃部分から当該ポリマーを引き離すのに要する張力を測定した。胃の組織部分をプローブに固定し、そのプローブを組織マウントと接触するまで下げ、ポリマーを取り出すのに必要とされる力を、力 - 時間の曲線 (Force-Time curve) により決定した。実験は、3 回の繰り返しで実施した。

【0063】

圧縮はマルチユニットを錠剤化する際に関係する選択肢であるため、マルチユニットは十分に弾力的でなければならない。従って、マルチユニットを、弾力測定にかけた。有孔率は、マルチユニットのテクスチャー・プロファイリングにより定量的に分析した。

20

【0064】

マルチユニットは塩酸緩衝液 pH 1.5 中でおよびリン酸緩衝液 pH 6.8 で 24 時間の期間にわたって水和した。所定の時期に、試料を取り出し、5 kg のロードセルにより制御された 40 N の負荷をかけた。力 - 距離プロファイル (Force-Displacement profile) を作り出し、マトリックス変形の程度を分析した。これらの試験は、テクスチャー・アナライザーを用いて実施した。力・距離プロファイルのラグフェーズは、周辺のゲル成長の目安を提供し、したがって、膨張の程度に変換することができた。

【0065】

膨張率 (SR) はまた、数式 2 を用いて算出した：

【数 2】

$$SR = (W_e - W_0) / W_0 \quad (2)$$

30

式中、 W_0 は乾燥マルチユニットの当初の質量であり、 W_e は、媒体中で膨張が平衡状態にある膨張したマルチユニットの質量である。各実験は 3 回の繰り返しで、平均値 ± 標準偏差を SR 値とした。

【0066】

水和系のレオロジーは、サーモ・ハック MARS レオメーター (Thermo-Haake MARS Rheometer) を用いて評価した。試料を、生物学的温度 37 ± 0.5 を達成するために水槽内の模擬胃酸に移した。所望の温度に達するとすぐに、試料をその水槽から取り出し、レオメーターのステージに乗せ、フロー・カーブ分析した。センサーを最小の 5 rpm で回転させた後に、粘性を測定した。すべての測定は 3 回の繰り返しで実施した。薬物送達システムの寸法安定性を記録することは、再現性にとって重要であった。寸法安定性は、温度暴露の結果として得られる直線的な寸法変化の測定である。寸法安定性は、溶解装置を用いて、模擬胃酸中で視覚的に観察された。

40

【0067】

各応答 (すなわち、従属変数) に対する分散分析を 95% 信頼区間で行い、独立変数 (主効果) 間の相互の影響の程度を決定した。二次設計 (quadratic design) を用いたため、以下の指標が得られた： R^2 、ダービン・ワトソン統計量およびモデルの適合性および安定性を保証する PRESS インデックス。加えて、薬物放出動力学は、ベキ法則、ホプフェンブルグ・モデル・アンド・ペッパーズ・サーリン・リラクゼーション・イクエイシ

50

ヨン (Hopfenberg Model and Peppas-Sahlin Relaxational Equation) により分析した。

【 0 0 6 8 】

しばしば、ボックス - ベンケン計画を用いて、応答表面を研究する。この計画は、通常、二次応答表面 (quadratic response surface) がフィットすること可能とするように作られる。その要素は、3つの均等な距離のレベル、すなわち - 1、0、1 で試験される。その構成は、- 1 および + 1 の要素の組合せのすべてに適用されるが、一方で、他の要素は 0 に維持される、うまくいく要素の組合せを選択するための釣合い型不完備ブロック計画 (balanced incomplete block design) を用いる。エッセンシャル・リグレッション・アンド・エクスペリメンタル・デザイン (Essential Regression and Experimental Design) V 2 . 2 0 7 により作成された 9 5 % 信頼区間 (ANOVA) の p 値は、独立変数と従属変数との間の相互の影響についての有意性に関する情報を提示した。最大の変動係数 (CV) 0 . 1 を許容基準として用いた予備試験を行い、製剤化プロセスの再現性を決定した。各応答 (従属変数) に関するボックス - ベンケン計画 (Box-Behnken Design) の適合度を評価するために用いた統計パラメータは、相関係数 (R^2)、精度指標 (Precision Index) およびアンダーソン - ダーリン (Anderson-Darling) 統計が挙げられる。ポリアクリル酸 (PAA) を含むまたは含まないマルチユニット製剤は、迅速に浮揚性となり、7 2 時間を超えて浮揚性を維持した。生体接着性の結果は、PAA のアルギン酸塩 - ペクチンのマルチユニット製剤への添加は結果としてより好ましい生体接着性プロフィールを与えることを示唆した。PAA を含有する製剤は、生体付着の段階的な増加を示し、4 時間後に最初のピークを示し、かくして、付着性は時間の要因を越えて増加したことを明らかにした。1 % w / v の PAA を含有する試料が最適な生体接着性を実際に示したことが観察された。結果は、PAA のアルギン酸塩 - ペクチン酸塩のマルチユニットへの配合が、浮揚性を変化させることなく、生体接着性をうまく改善したことを明らかにした。両方の特性は、胃保持型の薬物送達システムの設計に重要であり、従って、これらのマルチユニットは狭い吸収帯の薬物の送達に利用することができる (テーブル 1)。

【 0 0 6 9 】

さらに、結果は、胃保持の達成に対する凍結乾燥時間およびポリマー濃度の影響を実証した (テーブル 1)。加えて、上記製剤の可変量は、ポリマー・マルチユニットの特性に有意に影響を及ぼした。浮遊ラグ時間および膨張傾向は、マルチユニットに関する有孔率の程度および水和速度により決定された。薬物放出は、零次動力学で 1 2 時間の期間にわたって維持され得た ($n = 0 . 9 0$) (図 3 および 4)。

【 0 0 7 0 】

すべてのマルチユニットは迅速に浮揚性となり、浮揚性は 4 8 時間を超えて維持された。薬物の取り込み効率 (entrapment efficacy) は望ましくは高く、それは 8 0 ~ 9 5 % の範囲である。PAA 濃度の増加は、結果として薬物放出が増加することとなった。結果は、浮揚性ラグ時間および膨張傾向が、マルチユニットの有孔率の程度および水和速度により決定されたこともまた示した。薬物放出は、零次動力学が 1 2 時間を超えて維持された ($n = 0 . 9 0$) (図 3)。

【 0 0 7 1 】

装置は、HCl 緩衝液 (pH 1 . 5) および PBS 緩衝液 (pH 7 . 4) 中で、長期間 (それぞれ、 $t > 4 8$ 時間および $t > 2 4$ 時間) 浮揚性を維持した。各緩衝媒体における浮揚性の期間は、製剤の可変量から独立していた。この装置は、最初のアップ - カービング零次放出フェーズ (up-curving zero-order release phase、 $t_{4 \text{ 時間}}$ で 6 5 %)、続いて持続性ラグフェーズ (sustained lag phase、 $t_{2 4 \text{ 時間}}$ で 4 0 %) を伴うツーフェーズ (two phase) で薬物を放出することができた。D E E 試験は、取り込み効率が 7 0 ~ 9 0 % の間にあることを実証した (図 3 および 4)。

【 0 0 7 2 】

架橋された薬物充填ポリマー・マルチユニットの 2 7 の統計学的に計画された組合せを調合した。ポリマー濃度は、0 . 5 ~ 2 % w / v の範囲であった。架橋したマルチユニットを、所定の凍結乾燥時間に供した。用いたポリマー濃度はマルチユニットの堅剛性に影

響することが観察された。加えて、凍結乾燥時間は、マルチユニットの有孔率に影響を及ぼした。

【図 1】

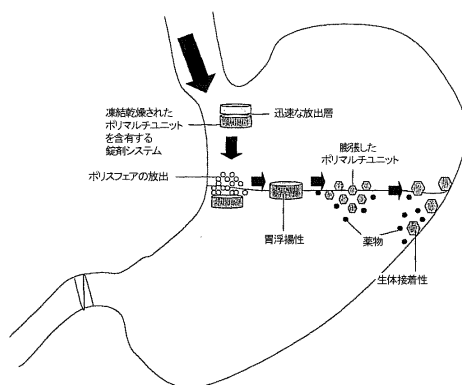
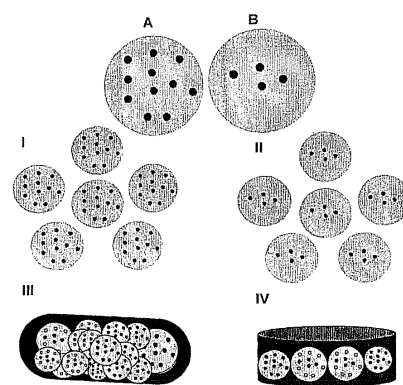


FIGURE 1: 胃浮揚性装置からの薬物放出に関して提案する機序の略図

【図 2】



A- マイクロスフェア充填型マルチユニット。 いずれか／双方の成分の医薬組成物

B- マイクロスフェアおよび浮揚性の増強剤充填型マルチユニット。 いずれか／双方の成分の医薬組成物

FIGURE 2: マイクロ／ナノ構造物のいずれかを包埋し得るマルチユニットに関して提案する成分の解説図

【図 3】

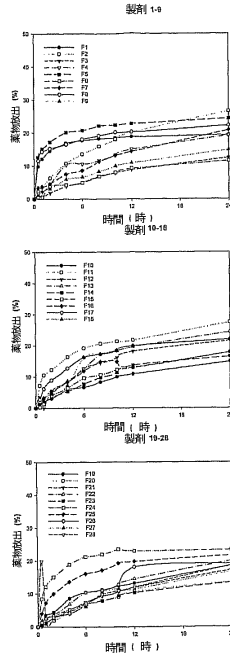


FIGURE 3:

ボックスベックン計画
テンプレートのよう、
胃浮揚性装置により達成される
放出プロフィール。

【図 4】

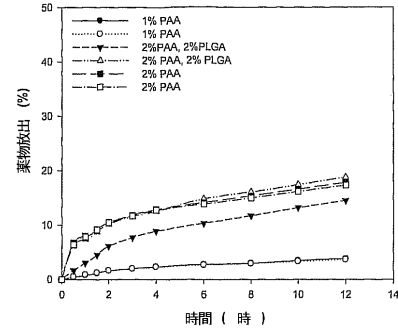


FIGURE 4: 様々な濃度のPAAやPLGAおよびモデル薬物としての外ホルミンを使用した胃浮揚性装置から得られた放出プロフィール

【図 5】

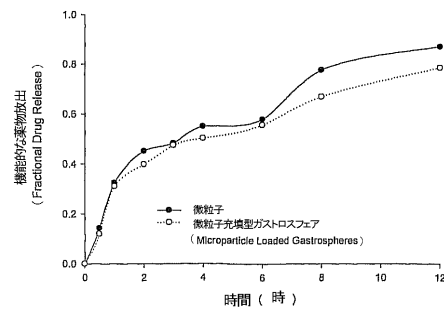


Figure 5: 微粒子のみ、および胃浮揚性装置内に配合された微粒子から得られた放出プロフィール

【図 6】

テーブル 1: 胃保持型のマルチュニットの浮揚性

製剤番号	凍結乾燥時間 (時)	浮揚時間 (時)
1	24	24
2	13	24
3	13	24
4	13	24
5	24	24
6	13	24
7	13	24
8	24	24
9	13	24
10	24	24
11	2	24
12	13	24
13	2	24
14	2	2
15	13	24
16	13	24
17	13	24
18	13	24
19	13	24
20	2	8
21	13	24
22	13	24
23	24	24
24	24	24
25	2	24
26	13	24
27	2	24

【図 7】

テーブル 2: 胃保持型のマルチュニットのテクスチャー分析

製剤番号	凍結乾燥時間 (時)	変形エネルギー (J)	変形傾向 (N/mm)	破損傾向
1	24	0.009	7.22	0.465
2	13	0.028	13.19	1.210
3	13	0.021	37.89	28.510
4	13	0.014	10.24	1.450
5	24	0.023	5.14	0.182
6	13	0.008	15.47	18.970
7	13	0.015	10.66	6.495
8	24	0.003	6.22	0.492
9	13	0.033	10.22	4.960
10	24	0.015	10.03	0.691
11	2	0.029	18.06	12.685
12	13	0.006	9.19	0.922
13	2	0.008	14.17	8.540
14	2	0.043	1.49	0.014
15	13	0.066	12.56	2.250
16	13	0.014	10.45	3.210
17	13	0.016	8.84	0.490
18	13	0.009	11.33	2.900
19	13	0.014	9.99	6.780
20	2	0.021	23.38	10.590
21	13	0.033	11.46	7.840
22	13	0.038	9.77	2.220
23	24	0.008	9.88	1.120
24	24	0.022	7.04	2.180
25	2	0	0	0
26	13	0.062	19.73	2.590
27	2	0.015	29.92	12.590

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
A 6 1 K	9/24	(2006.01)	A 6 1 K 9/24
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K	31/522	(2006.01)	A 6 1 K 31/522
A 6 1 K	31/401	(2006.01)	A 6 1 K 31/401
A 6 1 K	31/525	(2006.01)	A 6 1 K 31/525
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/198	(2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14

- (72)発明者 ビネス・ピレイ
南アフリカ 2 0 5 0 ヨハネスブルク、ジャン・スマッツ・アベニュー 1 番内
- (72)発明者 ヤヒヤ・チョーナラ
南アフリカ 2 0 5 0 ヨハネスブルク、ジャン・スマッツ・アベニュー 1 番内
- (72)発明者 カラー・マーフィー
南アフリカ 2 0 5 0 ヨハネスブルク、ジャン・スマッツ・アベニュー 1 番内
- (72)発明者 サラシュニー・モーニサミ
南アフリカ 2 0 5 0 ヨハネスブルク、ジャン・スマッツ・アベニュー 1 番内

審査官 原田 隆興

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 0 7 7 8 (W O , A 1)
特表 2 0 0 2 - 5 2 4 4 9 4 (J P , A)
特開 2 0 0 4 - 0 0 2 3 2 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 8 2 8 8 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 7 / 1 0 6 9 5 7 (W O , A 1)
特表 2 0 0 5 - 5 1 3 0 5 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 9 / 2 6
A 6 1 K 9 / 2 4
A 6 1 K 3 1 / 1 9 8
A 6 1 K 3 1 / 4 0 1
A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
A 6 1 K 3 1 / 5 2 2
A 6 1 K 3 1 / 5 2 5
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 K 4 7 / 3 2
A 6 1 K 4 7 / 3 4
A 6 1 K 4 7 / 3 6
A 6 1 K 4 7 / 3 8
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 1 / 1 4