

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5005339号
(P5005339)

(45) 発行日 平成24年8月22日(2012.8.22)

(24) 登録日 平成24年6月1日(2012.6.1)

| (51) Int. Cl. | F I |
|--------------------------------|---------------|
| A 6 1 K 47/14 (2006.01) | A 6 1 K 47/14 |
| A 6 1 K 47/10 (2006.01) | A 6 1 K 47/10 |
| A 6 1 K 47/22 (2006.01) | A 6 1 K 47/22 |
| A 6 1 K 47/34 (2006.01) | A 6 1 K 47/34 |
| A 6 1 K 9/48 (2006.01) | A 6 1 K 9/48 |

請求項の数 34 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2006-507360 (P2006-507360)
 (86) (22) 出願日 平成16年3月19日(2004.3.19)
 (65) 公表番号 特表2006-522105 (P2006-522105A)
 (43) 公表日 平成18年9月28日(2006.9.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/008417
 (87) 国際公開番号 W02004/093851
 (87) 国際公開日 平成16年11月4日(2004.11.4)
 審査請求日 平成19年3月16日(2007.3.16)
 (31) 優先権主張番号 10/403,071
 (32) 優先日 平成15年3月31日(2003.3.31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 391008788
 アボット・ラボラトリーズ
 ABBOTT LABORATORIES
 アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
 パーク アボット パーク ロード 10
 O
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100140523
 弁理士 渡邊 千尋
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α -ヒドロキシ酸エステル薬剤送達組成物及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 90から95重量/重量(w/w)%の担体組成物；及び

b) 医薬活性物質又はプロドラッグ

を含有する医薬組成物であって、

ここで該担体組成物が、

i) -ヒドロキシ酸エステル、及び

ii) アシルグリセロール

から必須になる送達組成物を含み、前記エステルは、少なくとも1つの -ヒドロキシ酸部分、少なくとも1つのグリセロール部分及び少なくとも1つの脂肪酸部分から必須に成り、前記 -ヒドロキシ酸エステルが前記担体組成物中に60重量(w/w)%以上で存在し、ここで前記医薬組成物は親水性界面活性剤を含まない、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記担体組成物が送達組成物及び共溶媒を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記共溶媒が親水性である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記共溶媒が、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、水及びN-メチル-2-ピロリドン又はこれらの混合物から成る群より選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

10

20

【請求項 5】

前記共溶媒が親油性である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記共溶媒が、トリアセチン、オレイン酸エチル、長鎖アルコール及びミリスチン酸イソプロピル又はこれらの混合物から成る群より選択される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 - ヒドロキシ酸エステルが、1 又はそれ以上の - ヒドロキシ酸によるモノアシルグリセロール、ジアシルグリセロール又はこれらの組合せのエステル化によって形成される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 8】

前記 - ヒドロキシ酸エステルが、1 又はそれ以上の - ヒドロキシ酸によるモノアシルグリセロールのエステル化によって形成され、前記モノアシルグリセロールが天然植物又は動物ソースから得られる、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記モノアシルグリセロールが、ヤシ油、パーム核油及びダイズ油から成る群より得られる、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 - ヒドロキシ酸エステルが、乳酸、クエン酸又はこの両方によるモノアシルグリセロールのエステル化によって形成される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 11】

前記 - ヒドロキシ酸エステルの脂肪酸部分が、不飽和脂肪酸鎖、飽和脂肪酸鎖又はこれらの組合せを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 - ヒドロキシ酸エステルの脂肪酸部分が、 $C_6 - C_{24}$ の範囲の長さの飽和又は不飽和脂肪酸鎖を含む、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 - ヒドロキシ酸エステルの脂肪酸部分が、 $C_8 - C_{18}$ の範囲の長さの飽和脂肪酸鎖を含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 - ヒドロキシ酸エステルの - ヒドロキシ酸部分が、乳酸、クエン酸又はこれらの組合せである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

前記 - ヒドロキシ酸エステルが中和されていない、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記 - ヒドロキシ酸エステルが部分的に中和されている、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記送達組成物が、Imwitor (商標) 370、Imwitor (商標) 375、Imwitor (商標) 377 及び Imwitor (商標) 380 から成る群より選択され、ここで、Imwitor (商標) 380 及び 377 はヤシ油から誘導される部分グリセリドの部分的に中和されたクエン酸/乳酸エステルであり、Imwitor (商標) 375 はリノール酸塩及びオレイン酸塩含有のモノ及びジグリセリドの部分的に中和されたクエン酸/乳酸エステルであり、Imwitor (商標) 370 はステアリン酸塩含有のモノ及びジグリセリドの部分的に中和されたクエン酸エステルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 18】

前記送達組成物が Imwitor (商標) 380 から必須に成る、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

50

前記 I m w i t o r (商 標) 3 8 0 が中和されていない、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

軟弾性カプセル殻をさらに含み、前記担体組成物及び前記医薬活性物質又はプロドラッグがこのカプセル殻の中に含まれている、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記医薬活性物質又はプロドラッグが疎水性薬剤である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記送達組成物が、pH が pH 4 又はそれ以上である媒質中で界面活性特性を与える、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 3】

a) 9 0 から 9 5 重量 / 重量 (w / w) % の送達組成物 ; 及び

b) 医薬活性物質又はプロドラッグを含有する医薬組成物であって、

ここで該送達組成物は、

i) - ヒドロキシ酸エステル及び

i i) アシルグリセロール、

から必須になり、前記エステルは、少なくとも 1 つの - ヒドロキシ酸部分、少なくとも 1 つのグリセロール部分及び少なくとも 1 つの脂肪酸部分から必須に成り、前記 - ヒドロキシ酸エステルが送達組成物中に 6 0 重量 % 又はそれ以上で存在し、ここで前記医薬組成物は親水性界面活性剤を含まない、前記医薬組成物。

20

【請求項 2 4】

a) 9 0 から 9 5 重量 / 重量 (w / w) % の担体組成物 ; 及び

b) 医薬活性物質又はプロドラッグ、を含有する医薬組成物であって、

ここで該担体組成物は、

1) 以下から必須になる送達組成物 :

i) 少なくとも 1 つの - ヒドロキシ酸部分、少なくとも 1 つのグリセロール部分及び少なくとも 1 つの脂肪酸部分から必須に成り、送達組成物中に 6 0 重量 % 又はそれ以上で存在する、 - ヒドロキシ酸エステル、及び

30

i i) アシルグリセロール

; 及び

2) 共溶媒

から必須に成り、ここで前記医薬組成物は親水性界面活性剤を含まない、前記医薬組成物。

【請求項 2 5】

1) カプセル殻 ; 及び

2) 充填組成物、

を含有する医薬カプセルであって、

40

ここで該充填組成物は、

a) 以下から必須になる 9 0 から 9 5 重量 / 重量 (w / w) % の送達組成物 :

i) - ヒドロキシ酸エステル及び

i i) アシルグリセロール ; 及び

b) 医薬活性物質又はプロドラッグ、

を含み、前記エステルは、少なくとも 1 つの - ヒドロキシ酸部分、少なくとも 1 つのグリセロール部分及び少なくとも 1 つの脂肪酸部分から必須に成り、前記 - ヒドロキシ酸エステルが充填組成物中に 6 0 重量 % 以上で存在し、ここで前記医薬カプセルは親水性界面活性剤を含まない、前記医薬カプセル。

50

【請求項 26】

前記充填組成物が共溶媒をさらに含む、請求項 25 に記載の医薬カプセル。

【請求項 27】

前記 - ヒドロキシ酸エステルが、1 又はそれ以上の - ヒドロキシ酸によるモノアシルグリセロール、ジアシルグリセロール又はこの両方のエステル化によって形成され、前記モノアシルグリセロール及びジアシルグリセロールが天然植物又は動物ソースから得られる、請求項 25 に記載の医薬カプセル。

【請求項 28】

前記 - ヒドロキシ酸エステルが、乳酸、クエン酸又はこれらの組合せによるモノアシルグリセロールのエステル化によって形成される、請求項 25 に記載の医薬カプセル。

10

【請求項 29】

前記送達組成物が、Imwitor (商標) 370、Imwitor (商標) 375、Imwitor (商標) 377 及び Imwitor (商標) 380 から成る群より選択され、ここで、Imwitor (商標) 380 及び 377 はヤシ油から誘導される部分グリセリドの部分的に中和されたクエン酸/乳酸エステルであり、Imwitor (商標) 375 はリノール酸塩及びオレイン酸塩含有のモノ及びジグリセリドの部分的に中和されたクエン酸/乳酸エステルであり、Imwitor (商標) 370 はステアリン酸塩含有のモノ及びジグリセリドの部分的に中和されたクエン酸エステルである、請求項 25 に記載の医薬カプセル。

【請求項 30】

前記送達組成物が基本的に Imwitor (商標) 380 から必須に成る、請求項 29 に記載の医薬カプセル。

20

【請求項 31】

前記 - ヒドロキシ酸エステルが中和されていない、請求項 25 に記載の医薬カプセル。

【請求項 32】

経口投与に適する、請求項 25 に記載の医薬カプセル。

【請求項 33】

前記カプセル殻が、軟弾性ゼラチンカプセル殻、硬ゼラチンカプセル殻、デンプンベースのカプセル殻及びヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ベースのカプセル殻から成る群より選択される、請求項 25 に記載の医薬カプセル。

30

【請求項 34】

前記医薬活性物質又はプロドラッグが疎水性薬剤である、請求項 25 に記載の医薬カプセル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、医薬活性物質又はプロドラッグの被験者への送達のために有用な、担体組成物及びこの使用方法に関する。特に、前記担体組成物は、前記医薬活性物質又はプロドラッグの被験者への改善された送達のための卓越した薬剤溶解度特性と pH 感受性を提供する、- ヒドロキシ酸エステル及びアシルグリセロールを含む。

40

【背景技術】

【0002】

様々な因子が経口投与後の薬剤のバイオアベイラビリティに影響を与える。これらは、数ある因子の中でも特に、薬剤の溶解度、投与後の薬剤の安定性及び胃腸 (GI) 管からの薬剤の吸収を含む。薬剤送達システム (すなわち薬剤と同時投与される送達媒体又は組成物) は、これらの因子、特に GI 管からの薬剤の吸収に影響を及ぼし得る。特に、疎水性薬剤のための薬剤送達システムを生成することは、一般に、これらの低い溶解度とバイオアベイラビリティの故により大きな課題を課す。薬剤の溶解度を高めて又は薬剤の溶解速度を改善して、これによって胃腸管からの吸収を改善するための界面活性剤及び /

50

又は脂質ベースの賦形剤を含む送達システムが開発されてきた。しかし、これらの送達システムの多くは、所望用量を被験者に送達する上で十分に有効ではないか又は摂取時に望ましくない副作用を生じさせる（例えば送達システムがGI管において良好に耐容されない）。薬剤活性物質又はプロドラッグの吸収はまた、用量によっても異なることがあり、予測不能のバイオアベイラビリティをもたらし得る。これらの因子に加えて、医薬活性物質又はプロドラッグの合成は高価である場合があり、従って新規送達システムの使用を通して薬剤のバイオアベイラビリティを最大化することが望ましい。薬剤の経口送達に関連するこれらの問題を克服するため、及び投与した化合物のバイオアベイラビリティを高めて、患者ごとの血中レベルの変動性を低減するための手法と組成物が求められている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

医薬活性物質又はプロドラッグ、特に疎水性医薬活性物質又はプロドラッグの吸収を高め、これによってバイオアベイラビリティを上昇させる薬剤送達システムが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、担体組成物及び医薬活性物質又はプロドラッグを含有する、被験者への薬剤の送達のために有用な医薬組成物を提供する。前記担体組成物は、
- ヒドロキシ酸エステルとアシルグリセロールを有する送達組成物を含む。
- ヒドロキシ酸エステルは、基本的に
- ヒドロキシ酸部分、グリセロール部分及び脂肪酸部分から成る。
- ヒドロキシ酸エステルはまた、重量/重量パーセント（w/w）で測定したとき、担体組成物中に36%以上で存在する。

20

【0005】

一部の実施態様では、
- ヒドロキシ酸エステルはモノアシルグリセロールから誘導され、アシルグリセロール成分はモノアシルグリセロールである。一部の実施態様では、担体組成物は共溶媒を含む。共溶媒は、親油性、親水性又はこれらの混合物であり得る。

【0006】

もう1つの実施態様では、担体組成物は、基本的に送達組成物と共溶媒から成る。

30

【0007】

本発明はまた、カプセル殻、充填組成物及び医薬活性物質又はプロドラッグを有する医薬カプセルを提供する。充填組成物は、
- ヒドロキシ酸エステルとアシルグリセロールを有する送達組成物を含む。
- ヒドロキシ酸エステルは、
- ヒドロキシ酸部分、グリセロール部分及び脂肪酸部分から成る。
- ヒドロキシ酸エステルはまた、担体組成物中に36重量%以上で存在する。

【0008】

1つの実施態様では、
- ヒドロキシ酸エステルは中和されていない。

【0009】

本発明はまた、前記送達組成物を使用して医薬活性物質又はプロドラッグを被験者に送達するための方法を提供する。1つの実施態様では、医薬活性物質又はプロドラッグは、送達組成物を含む担体組成物中で被験者に経口的に送達される。
- ヒドロキシ酸エステルのユニークなpH感受性は、医薬組成物が、胃又はpH4未満のpHを有する他の媒質などの低pH環境では親油特性を示し、腸管又はpH4又はそれ以上のpHを有する他の媒質などのより高いpH環境では界面活性特性を示すことを可能にする。

40

【0010】

概要

本発明は、被験者への医薬活性物質又はプロドラッグの送達のための組成物及び方法を提供する。一般に、本発明は、医薬活性物質又はプロドラッグのための担体組成物を含有する医薬組成物を提供する。担体組成物は、少なくとも一部には、送達組成物が組み込ま

50

れている。送達組成物は、主として - ヒドロキシ酸エステルとアシルグリセロールを含む。本発明によれば、担体組成物中の - ヒドロキシ酸エステル含量は、担体組成物の重量に対する重量 / 重量パーセントで測定したとき 36% を超える。医薬活性物質又はプロドラッグは、典型的には経口投与によって、被験者に投与することができる有用な医薬組成物を提供するために担体組成物中に溶解又は懸濁される。医薬組成物は、典型的には担体組成物中に溶解又は懸濁され、軟又は硬カプセル殻に被包された、医薬活性物質又はプロドラッグを含む。

【0011】

本発明の担体組成物は、医薬活性物質又はプロドラッグの投与のために好都合な送達システムを提供する。本発明の担体組成物は、複数の医薬活性物質又はプロドラッグを懸濁する又は可溶化するのに適している。特に、前記担体組成物は、疎水性薬剤のための卓越した送達システムを提供する。

10

【0012】

- ヒドロキシ酸エステルとアシルグリセロールを含む送達組成物は、胃腸管からの医薬活性物質又はプロドラッグの吸収を促進することが発見された性質を示す。この送達組成物のユニークな性質は、被験者への疎水性薬剤の送達のために特に有用である。従って、この送達組成物の特性は、医薬活性物質又はプロドラッグの溶液又は懸濁液の調製、及び典型的には経口投与による、被験者への薬剤及び担体組成物の送達を可能にする。

【0013】

理論によって限定されることを意図しないが、前記送達組成物は、可変性相挙動をもたらす pH 感受性を示すと考えられる。可変性相挙動は、インピボでの環境条件の変化（すなわち胃腸管を通じての pH 条件の変化）によって促進され得る。低い pH 環境（すなわち胃の中）では、- ヒドロキシ酸エステルとアシルグリセロールを含む送達組成物は基本的に親油性であり、中性油の性質を示す。pH が上昇すると（すなわち腸管内では）、この送達組成物は界面活性となり、自然に分散して、例えば小さな球状構造を形成する。従って、この送達組成物は、被験者において医薬活性物質又はプロドラッグの吸収を高めるための方法を提供する。

20

【0014】

ここで使用する、「医薬活性物質」、「薬剤活性物質」又は「薬剤」は、疾患又は生理的状態の治療又は予防のために有益な 1 又はそれ以上の化合物又は種々の化合物の組合せを指す。前記化合物又は化合物は、生物に投与することができ、生物の生理の 1 又はそれ以上の側面を修飾又は変化させ得る。ここで使用する「プロドラッグ」という用語は、疾患又は生理的状態の治療又は予防のために有用な化合物又はこの代謝産物を指す。本発明の 1 つの実施態様では、医薬活性物質又はプロドラッグは、胃腸管を通して全身性となる、経口送達化合物である。他の実施態様では、医薬活性物質又はプロドラッグは局所的又は非経口的に投与される。特に、疾患の治療又は予防における使用を意図される化合物を指す。本発明によれば、医薬活性物質又はプロドラッグは、少なくとも - ヒドロキシ酸エステルを含む送達組成物中に、少なくとも溶解又は懸濁される。

30

【0015】

ここで使用する、「医薬組成物」は、薬理活性を有する少なくとも 1 つの医薬活性物質又はプロドラッグ及び前記薬剤のための担体組成物を含有する物質の組成物を指し、前記担体組成物の送達組成物部分は、経口投与を含む、投与による被験者への薬剤送達を促進する。

40

【0016】

「モノアシルグリセロール」、「ジアシルグリセロール」及び「トリアシルグリセロール」という用語は、様々な食用脂肪及び油中に存在し得る又はこれらから誘導され得る化合物である、脂肪酸とグリセロールの、それぞれモノ、ジ及びトリエステルを指す。ここで使用する、「アシルグリセロール」は、モノアシルグリセロール、ジアシルグリセロール及びトリアシルグリセロールを集合的に表わす。

【0017】

50

送達及び担体組成物

ここで使用する、「送達組成物」は、 α -ヒドロキシ酸エステル成分とアシルグリセロール成分を含み、被験者への送達のために医薬活性物質又はプロドラッグを可溶化する又は懸濁するのに適した組成物を指す。一部の実施態様では、送達組成物は、担体組成物の少なくとも一部である。これらの実施態様では、担体組成物は、例えば共溶媒などの、他の成分を含み得る。もう1つの実施態様では、担体組成物は、専ら送達組成物から成る。

【0018】

担体組成物の送達組成物部分は、 α -ヒドロキシ酸エステルとアシルグリセロールを含む。1つの実施態様では、送達組成物の α -ヒドロキシ酸エステルは主としてモノアシルグリセロールから形成され、アシルグリセロール成分は主としてモノアシルグリセロールである。他の実施態様では、 α -ヒドロキシ酸エステルは他のアシルグリセロール、例えばジアシルグリセロール、から形成され得る。典型的には、送達組成物はまた、 α -ヒドロキシ酸とアシルグリセロールの間の反応において使用される出発物質中の副産物であり得るグリセロールを含む。従って、送達組成物は、基本的に α -ヒドロキシ酸エステル及びアシルグリセロール、及び一部の 경우에는、一定量のグリセロール又は α -ヒドロキシ酸エステルの合成に関連する他の反応生成物から成る。

【0019】

1つの実施態様では、担体組成物の送達組成物部分は α -ヒドロキシ酸エステルを含み、前記 α -ヒドロキシ酸エステルは担体組成物の36重量%以上である。一部の実施態様では、 α -ヒドロキシ酸エステル含量は、担体組成物中36から60重量%の範囲内である。他の実施態様では、 α -ヒドロキシ酸エステル含量は、担体組成物中60重量%を超える。様々な因子、例えば組成物中で使用される医薬活性物質又はプロドラッグの量及び種類、に依存して、適切な医薬組成物を提供するためにこれらの範囲内で α -ヒドロキシ酸エステル含量を調整することは、製剤技術分野における技術範囲内である。担体組成物への他の成分の添加、例えば共溶媒の添加も、担体組成物中の α -ヒドロキシ酸エステルの濃度に影響を及ぼし得る。

【0020】

一部の実施態様では、担体組成物は専ら送達組成物から成る。これらの実施態様では、及び α -ヒドロキシ酸エステルの市販製剤、例えばクエン酸又は乳酸エステルを使用する場合は、担体組成物中の α -ヒドロキシ酸エステルの量は少なくとも60重量%であり得る。

【0021】

一部の実施態様では、 α -ヒドロキシ酸エステルの市販製剤が使用でき、送達組成物中の α -ヒドロキシ酸エステル含量は、典型的には少なくとも60重量%である。これらの製剤では、アシルグリセロールも送達組成物の成分である。典型的には、送達組成物中のアシルグリセロール含量は35重量%以下である。アシルグリセロールは、典型的にはモノ及びジアシルグリセロールを含む。より典型的には、アシルグリセロールは主としてモノアシルグリセロールである。一部の実施態様では、送達組成物は、 α -ヒドロキシ酸による飽和及び不飽和食用脂肪酸のモノ及びジアシルグリセロールのエステル化の反応及び非反応生成物を含む。加えて、非反応グリセロールが送達組成物中に存在し得る。グリセロールは、典型的には送達組成物中に5重量%又はそれ以下の割合で存在する。

【0022】

一部の実施態様では、共溶媒が担体組成物中に存在する。担体組成物への共溶媒の添加は、例えば医薬活性物質又はプロドラッグの溶解度を改善することにより、医薬組成物の特性を増強することができる。共溶媒は、親水性共溶媒、親油性共溶媒及びこれらの混合物を含み得る。適切な親水性共溶媒の例は、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、水及びN-メチル-2-ピロリドン又はこれらの混合物を含む。適切な親油性共溶媒の例は、トリアセチン、オレイン酸エチル、長鎖アルコール、例えばC₁₂-C₂₄アルコール、及びミリスチン酸イソプロピル又はこれらの混合物を含む。好ましくは、送達組成物と混和性である共溶媒を使用する

10

20

30

40

50

【0023】

一部の実施態様では、担体組成物は、送達組成物、共溶媒及び他の成分を含む。これらの実施態様では、共溶媒は、担体組成物中の - ヒドロキシ酸エステル含量が36重量%を超える条件として、いかなる濃度であってもよい。共溶媒についての有用な範囲は、担体組成物中10 - 40重量%又は医薬組成物全体の5 - 20重量%である。

【0024】

医薬組成物はまた、場合により他の佐剤、例えば乳白剤、染料又は賦形剤、例えば香料、甘味料、増粘剤及び抗酸化剤などの防腐剤を含み得る。このような佐剤は、担体組成物又は送達組成物中に懸濁又は溶解され得る。

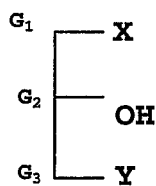
【0025】

- ヒドロキシ酸エステル

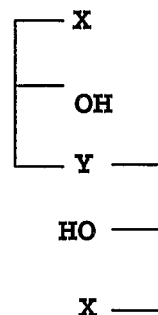
担体組成物の送達組成物の1つの成分は、 - ヒドロキシ酸エステルである。 - ヒドロキシ酸エステルは、典型的には、以下に示すように、式I - III (G_1 位置に脂肪酸部分を有する - ヒドロキシ酸エステルを示す) [式中、「X」は - ヒドロキシ酸エステルの脂肪酸部分を表わし、「Y」は - ヒドロキシ酸エステルの - ヒドロキシ酸部分を表わし、脂肪酸部分「X」と - ヒドロキシ酸部分「Y」はどちらも、エステル結合によってグリセロール部分に共有結合されている]によって表わされるモノアシルグリセロールの - ヒドロキシ酸エステルを含むが、これらに限定されない。「OH」又は「HO」は、グリセロール部分の非反応ヒドロキシル基を表わす。 G_1 、 G_2 及び G_3 は、 - ヒドロキシ酸エステルのグリセロール部分の炭素位置を表わす。「グリセロール部分」という用語は、1又はそれ以上の「脂肪酸部分」又は「 - ヒドロキシ酸部分」の結合のための骨格として働く - ヒドロキシ酸エステルの部分を指す。グリセロール部分は、エステル結合によって脂肪酸部分及び - ヒドロキシ酸部分に分けられる。脂肪酸部分「X」、 - ヒドロキシ酸部分「Y」及びヒドロキシル基「OH」は、 - ヒドロキシ酸エステルのグリセロール部分の G_1 、 G_2 及び G_3 のいずれの炭素位置から突き出ているもよい。これらの式の化合物は、例えば1又はそれ以上の - ヒドロキシ酸とモノアシルグリセロール又はモノアシルグリセロールの混合物の反応によって製造できる。

【0026】

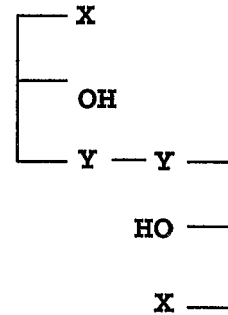
【化1】



(式I)



(式II)



(式III)

【0027】

- ヒドロキシ酸エステルはまた、典型的には、 - ヒドロキシ酸部分「Y」が、エステル結合した脂肪酸部分を有する2個のグリセロール部分とエステル結合を形成することができる、式IIによって定義される化合物を含み得る。式IIの化合物に関して、 - ヒドロキシ酸エステルは、典型的には、2又はそれ以上のモノアシルグリセロールのヒドロキシル基と反応することができる2又はそれ以上の基を有する。式IIの化合物において、 - ヒドロキシ酸エステルは種々のモノアシルグリセロールの混合物から形成されるので、脂肪酸部分「X」は同じであるか又は異なっているもよい。 - ヒドロキシ酸エ

10

20

30

40

50

ステルはまた、典型的には式 I I I によって定義される化合物を含み得る。これらの化合物は、2 個の - ヒドロキシ酸エステルの二量体化によって、例えば分子の - ヒドロキシ酸部分のヒドロキシル基とこの分子のもう 1 つ別の - ヒドロキシ酸部分のカルボン酸基の間でのエステル結合の形成によって、形成され得る。送達組成物は、式 I - I I I によって定義されるあらゆる化合物又はこれらの混合物を含み得る。製剤技術分野における当業者はまた、油又は脂肪を種々のモノアシルグリセロールのソースとして使用することにより、式 I - I I I のいずれか 1 つ又はこれらの組合せを有する複数の - ヒドロキシ酸エステルを入手できることを理解する。

【 0 0 2 8 】

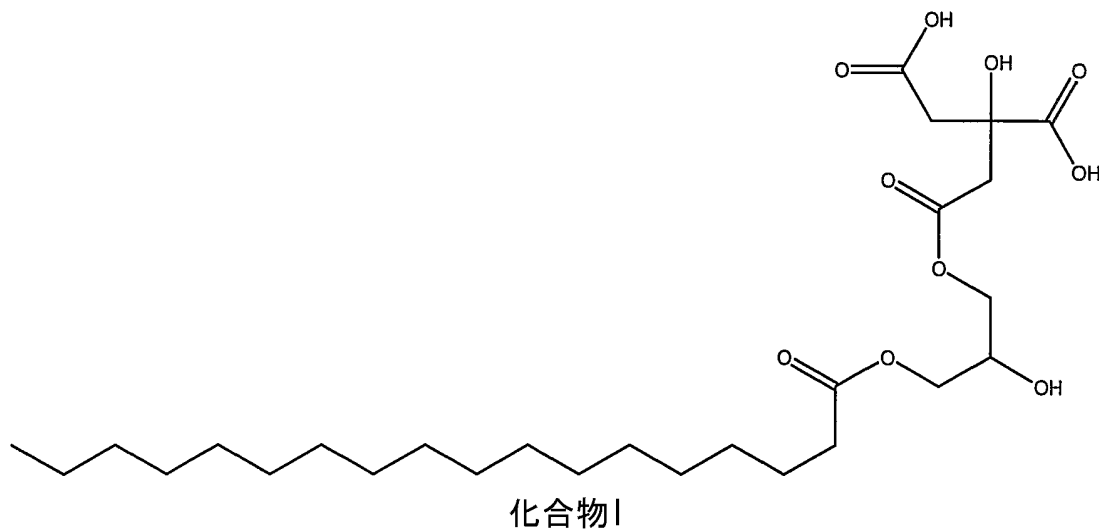
加えて、モノアシルグリセロールは、脂肪酸部分が分子のグリセロール部分の G₂ 炭素位置から突き出ていることによって定義される、2 - モノアシルグリセロールとして存在し得る。付加的な種の - ヒドロキシ酸エステルの存在は、2 - モノアシルグリセロールにおける脂肪酸部分の位置付けに基づいて存在し得ることは了解される。

【 0 0 2 9 】

本発明に従った - ヒドロキシ酸エステルの一例として、1 つの合成方法では、モノステアロイルグリセロールによるクエン酸のエステル化によって形成することができる、3 - カルボキシ - 3 - ヒドロキシ - ペンタンニ酸モノ - (2 - ヒドロキシ - 3 - オクタデカノイルオキシ - プロピル) エステルを化合物 I として示す。

【 0 0 3 0 】

【 化 2 】



【 0 0 3 1 】

加えて、モノアシルグリセロールは、脂肪酸部分が分子のグリセロール部分の G₁ / G₃ 又は G₂ 炭素のいずれかから突き出ていることによって定義される、1 - モノアシルグリセロール又は 2 - モノアシルグリセロールとして存在し得る。1 - 及び 2 - モノアシルグリセロールの混合物の存在、例えば - ヒドロキシ酸エステルの製造のために油又は脂肪から得られるものの存在は、送達組成物中の種々の - ヒドロキシ酸の複数性をさらに高めることが了解される。

【 0 0 3 2 】

この送達組成物はまた、1 又はそれ以上の - ヒドロキシ酸とジアシルグリセロール又はジアシルグリセロールの混合物の反応によって形成される - ヒドロキシ酸エステルを含み得る。 - ヒドロキシ酸エステルはまた、典型的には式 I V - V I によって表わされる化合物を含み得るが、これらに限定されない (G₁ 及び G₂ 位置に脂肪酸部分を有する - ヒドロキシ酸エステルを示す)。

【 0 0 3 3 】

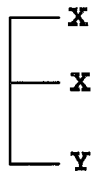
10

20

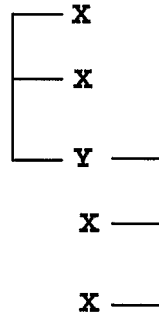
30

40

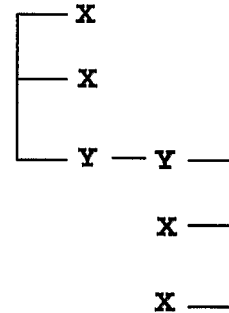
【化3】



(式IV)



(式V)



(式VI)

10

【0034】

- ヒドロキシ酸エステルは同じか又は異なる脂肪酸部分を有するジアシルグリセロールから形成され得るので、脂肪酸部分「X」は同じか又は異なってもよい。送達組成物は、式IV-VIのいずれか1つを有する化合物を含み得る。油又は脂肪を種々のジアシルグリセロールのソースとして使用することにより、式IV-VIのいずれか1つ又はこれらの組合せを有する複数の - ヒドロキシ酸エステルを入手できることは了解される。

20

【0035】

加えて、ジアシルグリセロールは、脂肪酸部分が分子のグリセロール部分上のG₁及びG₃炭素位置から突き出ていることによって定義される、1,3-ジアシルグリセロールとして存在し得る。製剤技術分野の当業者は、付加的な種の - ヒドロキシ酸エステルの存在が1,3-ジアシルグリセロールにおける脂肪酸部分の位置付けに基づいて存在し得ることを理解する。例えば - ヒドロキシ酸エステルの製造のための油又は脂肪中の又はこれらから誘導される出発物質として存在する、種々のジアシルグリセロールの混合物の存在は、担体組成物の送達組成物部分における種々の - ヒドロキシ酸の複数性をさらに上昇させる。

【0036】

本発明はまた、 - ヒドロキシ酸によるモノアシルグリセロール及びジアシルグリセロールのエステル化から形成される - ヒドロキシ酸エステルの混合物を含む送達組成物を意図する。送達組成物は、1-モノアシルグリセロール、2-モノアシルグリセロール、1,2-ジアシルグリセロール及び1,3-ジアシルグリセロールの何らかの組合せによる - ヒドロキシ酸のエステル化から形成される - ヒドロキシ酸エステルを含み得る。

30

【0037】

- ヒドロキシ酸エステルの「X」位置で、脂肪酸部分は、飽和脂肪酸及びモノ及びポリ不飽和脂肪酸を含み得る。本発明の1つの実施態様では、脂肪酸は、中鎖及び長鎖の長さ、例えばC₆-C₂₄の範囲の長さを有する脂肪酸鎖、である。好ましい実施態様では、 - ヒドロキシ酸エステルの脂肪酸鎖の長さはC₈-C₁₈の範囲内である。

40

【0038】

- ヒドロキシ酸エステルの適切な脂肪酸部分は、例えば酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、アラキドン酸、cetic acid、リノール酸、エイコサン酸、オレイン酸及びリノレン酸などの、直鎖又は分枝鎖、飽和又は不飽和脂肪酸を含む。

【0039】

- ヒドロキシ酸エステルの製造のための適切な脂肪酸は、天然植物及び動物油、例えば落花生油、ナタネ油、ダイズ油、パーム油、綿実油、オリーブ油、ヒマワリ種子油、トウモロコシ油、パーム核油、ヤシ油、魚油などのマリンオイル、動物脂肪、特製品油(s

50

pecialty oil)等、から一般的に得られる脂肪酸を含む。好ましくは、 n -ヒドロキシ酸エステルは、ヤシ油又はダイズ油から誘導されるモノ及びジアシルグリセロールから形成される。合成脂肪酸などの、天然植物及び動物油以外のソースからの脂肪酸の使用も考慮される。

【0040】

好ましい脂肪酸又は脂肪酸の混合物は、典型的にはヤシ油から誘導される、ラウリン酸(C_{12})含量の高いものを含む。ヤシ油中の高いパーセンテージのトリアシルグリセロールは、グリセロール骨格上の3つの位置全てに C_{12} 脂肪酸鎖を有する。(様々な油はモノ、ジ及びトリアシルグリセロールの混合物を含むことが公知であり、このような情報は、例えばFennema, O. R., Food Chemistry, 第3版、p. 238、1996、Marcel Dekker, Inc., New York編集に認められる。)中等度の量のより短い鎖の脂肪酸、例えば C_6 、 C_8 及び C_{10} 脂肪酸も、ヤシ油から誘導され、場合によりヤシ油から分別することができる。グリセロール部分の1及び3炭素位置に高いパーセンテージの C_{16} 及び C_{18} 飽和脂肪酸鎖、及びグリセロール部分の2炭素位置に高いパーセンテージの C_{18} 不飽和脂肪酸鎖を有する、他の好ましい脂肪酸は、ココアバターから誘導される。 n -ヒドロキシ酸エステルの製造のための他の好ましい油ソースは、パーム核油及びダイズ油からのアシルグリセロールを含む。これら若しくは他の油又は脂肪は、送達組成物のための所望 n -ヒドロキシ酸エステル又は n -ヒドロキシ酸エステルの混合物を達成するための、1又はそれ以上の n -ヒドロキシ酸との反応の出発物質として使用できる。

【0041】

送達組成物は、一定の物理的性質を有するように、例えば所望条件において液体又は固体状態で存在するように、製剤し、製造することができる。従って、適切な油、油混合物、脂肪又は脂肪混合物が送達組成物の製造のために利用できる。 n -ヒドロキシ酸エステルの製造のための油又は脂肪の選択は、油又は脂肪の融解温度に基づき得る。例えば、温度感受性の医薬活性物質又はプロドラッグを溶解又は懸濁しようとする場合は、低い融解温度を有する脂肪及び油から製造した n -ヒドロキシ酸エステルを利用することが望ましいと考えられる。

【0042】

本発明によれば、 n -ヒドロキシ酸エステルは、1又はそれ以上の n -ヒドロキシ酸によるモノアシルグリセロール又はジアシルグリセロール又はこれらの混合物のエステル化から形成することができる。典型的には、 n -ヒドロキシ酸エステルは主としてモノアシルグリセロールから形成され、これは様々な方法によって、例えば1又はそれ以上の n -ヒドロキシ酸と油又は脂肪製剤又はこれらの混合物との反応によって、実施することができる。1つの実施態様では、 n -ヒドロキシ酸エステルは、ヤシ油、パーム核油又はダイズ油からのモノアシルグリセロールから形成される。特に有用な実施態様では、 n -ヒドロキシ酸エステルは、ヤシ油、パーム核油又はダイズ油のクエン酸又は乳酸エステルである。場合により、 n -ヒドロキシ酸エステルは、グリセロールと1又はそれ以上の脂肪酸からのモノアシルグリセロール及び場合によりジアシルグリセロールの合成、及び次の1又はそれ以上の n -ヒドロキシ酸とモノアシルグリセロール(又はジアシルグリセロール)との反応によって形成することができる。

【0043】

n -ヒドロキシ酸エステルの合成のための出発物質の製造は、いくつかの方法で、例えばトリアシルグリセロールからモノアシルグリセロールとジアシルグリセロールを生成することができる化学的脱アシル化(例えばグリニャール試薬、例えば臭化エチルマグネシウムによる)によって、実施することができる。もう1つの方法では、隣りパーゼの使用によるトリアシルグリセロールの一次エステル結合の酵素的脱アシル化を使用して、モノアシルグリセロールとジアシルグリセロールを形成することができる。アシルグリセロールの製造のためのもう1つの方法は、例えば適切な油ソースから得た又は市販品を購入した(例えばSigma, St. Louis, MOから)、脂肪酸と、グリセロールとの反

応である。場合により、特定アシルグリセロールを油又は脂肪ソースから分別する又は精製することができる。グリセロールと精製した又は市販品を購入した脂肪酸からのアシルグリセロールの合成は、使用者が脂肪酸含量及び α -ヒドロキシ酸エステルの同一性を正確に管理することを可能にし得る。

【0044】

ここで使用する、「遊離グリセロール」及び「遊離モノアシルグリセロール及びジアシルグリセロール」又は「遊離アシルグリセロール」という用語は、さらなる化学反応を受けていない、送達組成物中の成分を指す。これらの遊離成分は、 α -ヒドロキシ酸エステルの形成における非反応生成物であり得る。特に、非反応「遊離」アシルグリセロールは、送達組成物中のアシルグリセロール成分であり得、典型的には送達組成物中のアシルグリセロール成分である。

10

【0045】

ここで使用する、「 α -ヒドロキシ酸」は一般に、少なくとも1個のヒドロキシル基が酸官能基(すなわちカルボン酸基)に隣接する炭素上に存在する有機酸を指す。本発明によれば、 α -ヒドロキシ酸(すなわち α -ヒドロキシ酸エステルの α -ヒドロキシ酸部分)は、次の式： $(R_a)(R_b)C(OH)COOH$ [式中、 R_a 及び R_b は、H、F、Cl、Br、1-10個の炭素原子を有する飽和、不飽和、直鎖又は分枝鎖又は環状形態のアルキル、アラルキル又はアリール基であり、加えて R_a 又は R_b は、1又はそれ以上のOH、CHO、COOH又は1-9個の炭素原子を有するアルコキシ基並びに2又はそれ以上の異なる種類のこのような基の混合物を担持していてもよい]によって例示される。

20

【0046】

α -ヒドロキシ酸の例は、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸、タルトロン酸、酒石酸、グルクロン酸、2-ヒドロキシイソ酪酸、3-ヒドロキシイソ酪酸、クエン酸、ガラクトン酸、マンデル酸、 α -フェニルピルビン酸、糖酸、 α -ヒドロキシイソカプロン酸、 α -ヒドロキシイソ吉草酸、アトロ乳酸、グリセリン酸、イソクエン酸、ジヒドロキシマレイン酸、ジヒドロキシ酒石酸及びジヒドロキシフマル酸を含む。クエン酸及び乳酸が、 α -ヒドロキシ酸エステルの α -ヒドロキシ酸部分のための好ましい α -ヒドロキシ酸である。

【0047】

α -ヒドロキシ酸はまた、部分的に中和された又は中和されていない状態でも製造できる。ここで使用する、「部分的に中和された」は、 α -ヒドロキシ酸エステル反応生成物などの、塩基性化合物、例えば塩基性塩、の添加によって部分的に中和された α -ヒドロキシ酸エステルを指し、一方、「中和されていない」 α -ヒドロキシ酸エステルは、塩基性化合物が添加されていない。本発明の一部の実施態様では、送達組成物の親水性を高めるために部分的に中和された α -ヒドロキシ酸エステルを使用することができる。

30

【0048】

一部の実施態様では、 α -ヒドロキシ酸エステルの α -ヒドロキシ酸部分はクエン酸又は乳酸であり、 α -ヒドロキシ酸エステルの脂肪酸部分は、ヤシ油、パーム核油又はダイズ油中に存在する脂肪酸又は C_6 - C_{24} 鎖、より好ましくは C_8 - C_{18} 鎖を有する脂肪酸を含み、送達組成物のアシルグリセロール成分は、主としてヤシ油、パーム核油又はダイズ油からのモノアシルグリセロール又は C_6 - C_{24} 鎖、より好ましくは C_8 - C_{18} 鎖を有するアシルグリセロールである。

40

【0049】

送達組成物に適する材料の例は、ヤシ油から誘導される部分グリセリドの部分的に中和されたクエン酸/乳酸エステルである、Imwitor(商標)380及び377などの市販製品；リノール酸塩及びオレイン酸塩含有のモノ及びジグリセリドの部分的に中和されたクエン酸/乳酸エステルである、Imwitor(商標)375；及びステアリン酸塩含有のモノ及びジグリセリドの部分的に中和されたクエン酸エステルである、Imwitor(商標)370などの市販製品を含み得る。Imwitor(商標)380、37

50

7、375及び370は、Sasol (Witten, Germany)より市販されている。Imwitor (商標) 380、377、375及び370はまた、中和されていない形態でも入手可能である(例えばImwitor (商標) 370の中和されていない形態である、Imwitor (商標) 361)。

【0050】

本発明によれば、 α -ヒドロキシ酸エステルは、 α -ヒドロキシ酸部分及びアシルグリセロール部分を持たない界面活性剤などの、数ある化合物の中でこれらを区別するユニークなpH感受性を示すことが発見された。1つの側面では、 α -ヒドロキシ酸エステルは、腸管のより高いpH環境に送達されたとき、本発明の医薬組成物の自然分散と湿潤化を可能にするユニークな性質を提供する。もう1つの側面では、 α -ヒドロキシ酸エステルは、中和されていない状態であるとき、中性油として働く。さらにもう1つの側面では、 α -ヒドロキシ酸エステルを含む担体組成物は、水性希釈剤に分散したとき視覚的に混濁する。

10

【0051】

従って、1つの実施態様では、先に述べたような送達組成物の有益な性質を得るためには、 α -ヒドロキシ酸エステルを担体組成物中の主要送達成分として使用することが好ましい。特に好ましい実施態様では、アシルグリセロールの乳酸又はクエン酸エステルが担体組成物の主要送達成分である。

【0052】

加えて、溶媒及び共溶媒などの、送達組成物と組み合わせた他の実施態様における付加的な成分の存在も、適切な担体組成物を提供するために有益であり得る。

20

【0053】

薬剤溶解度

α -ヒドロキシ酸エステル及びアシルグリセロールを含む、様々な医薬活性物質又はプロドラッグが送達組成物において十分な溶解度を示す。特に、本発明の担体組成物は、多くの疎水性薬剤を比較的高い濃度で可溶化することができる。

【0054】

1つの実施態様では、本発明は、経口投与される医薬活性物質又はプロドラッグ、及び α -ヒドロキシ酸エステル及びアシルグリセロールを含む、前記医薬活性物質又はプロドラッグのための担体組成物の送達組成物部分を含有する、医薬組成物を提供する。前記医薬組成物は、固体又は液体状態であり得、これらの物理的性質は、典型的には送達組成物を製造するための材料(すなわち α -ヒドロキシ酸エステル及びアシルグリセロールの脂肪酸成分)の選択によって決定される。一部の実施態様では、前記医薬活性物質又はプロドラッグは疎水性薬剤である。

30

【0055】

医薬カプセル

本発明はまた、充填組成物を含む医薬カプセルを提供する。ここで使用する、「充填組成物」は、担体組成物及び医薬活性物質又はプロドラッグを含む、カプセル殻によって取り囲まれた医薬カプセルの内容物を指す。充填組成物は、ここで述べるような、医薬活性物質又はプロドラッグ及び送達組成物を含む。一部の実施態様では、充填組成物は、送達組成物に加えて付加的な成分、例えば共溶媒、を含み得る。他の実施態様では、充填組成物は専ら送達組成物から成る。

40

【0056】

ここで使用する、「医薬カプセル」は、典型的には充填組成物を含むカプセル殻を有し、胃腸管内で溶解又は崩壊して充填組成物を放出することができる、経口投与のための従来のカプセルを指す。

【0057】

1つの実施態様では、カプセル殻は、例えばゼラチン、デンプン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースから製造することができる、軟弾性又は硬カプセル殻である。カプセル核は、様々な量のこれらの物質、及び場合により他の佐剤、例えば可塑剤、乳白剤、染

50

料又は賦形剤、例えば香味料、甘味料、増粘剤及び抗酸化剤などの防腐剤を含み得る。

【0058】

当技術分野において周知の様々な製造工程が、ここで述べる充填組成物及び殻組成物から軟弾性又は硬カプセルを形成するために使用できる。これらの工程の説明は、様々な参考文献において、例えば Principles and Practices of Pharmaceuticals, The Pharmaceutical Codex, 第12版; Walter Lund 編集、The Pharmaceutical Press, London, p. 23 - 24 又は Oral Solid Dosage Forms, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版、Gennaro, A. R. 編集、Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1985, p. 1629 - 1631 の中で認められる。

10

【0059】

本発明の1つの好ましい実施態様では、医薬カプセルは、中和されていない - ヒドロキシ酸エステルを含む担体組成物を有する充填組成物を含有する。

【0060】

医薬活性物質又はプロドラッグ

一部の実施態様では及び本発明によれば、医薬活性物質又はプロドラッグは経口送達することができ、胃腸管を通して被験者において使用可能となる。医薬活性物質又はプロドラッグは、被験者の生理の1又はそれ以上の側面を修飾又は変化させることができ、一般に疾患の治療又は予防が意図されている。医薬組成物又は医薬カプセル中に存在する医薬活性物質又はプロドラッグの量は、例えば担体組成物又は送達組成物における薬剤の溶解度又は懸濁可能度、投与後の薬剤の活性、及び投与後の薬剤の吸収を含む、数多くの因子によって決定され得る。

20

【0061】

医薬活性物質又はプロドラッグは、所望濃度で担体組成物又は送達組成物に溶解又は懸濁することができる。「薬剤負荷」は、担体組成物中に懸濁又は溶解される薬剤の量を指す。

【0062】

本発明の1つの実施態様では、医薬活性物質又はプロドラッグは、例えば疎水性薬剤である。ここで使用する、「疎水性薬剤」又は「親油性薬剤」は、親水性媒質中で低い溶解度を示し、疎水性媒質、例えば有機溶媒等、においてより高い溶解度を示す、1又はそれ以上の薬剤、又は薬剤の組合せを指す。本発明によれば、疎水性薬剤は、送達組成物を全部又は部分的に含み得る担体組成物によって可溶化又は分散され、被験者に経口投与される。

30

【0063】

疎水性薬剤は、例えば以下のクラスの薬剤：アセトアニリド、アニリド、アミノキノリン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、環状ペプチド、ジベンズアゼピン、ジギタリス配糖体、麦角アルカロイド、フラボノイド、イミダゾール、キノリン、マクロライド系抗生物質、ナフタレン、アヘン誘導体（又はモルヒナン）、オキサジン、オキサゾール、フェニルアルキルアミン、ペペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピロリジン、ピロリジノン、スチルベン、スルホニル尿素、スルホン、トリアゾール、トロパン、ピンカアルカロイド等、を含み得るが、これらに限定されない。

40

【0064】

疎水性医薬活性物質又はプロドラッグの特定例は、以下の化合物を含むが、これらに限定されない：アセプトロール、アセタゾールアミド、アセトヘキサミド、アクリバステイン、アルベンダゾール、アロプリノール、アロキシプリン、アルプラゾラム、アルプレノロール、アミロリド、アミノグルテチミド、塩酸アミオダロン、アムロジピン、アモジアキン、アモキサピン、アンフェタミン、アンホテリシン、アムリノン、アムサクリン、硝酸アミル、アミロバルピトン、アステミゾール、アテノロール、アトロピン、オラノフィン

50

、アザプロパゾン、アザチオプリン、バルビトン、ベクラミド、ベクロメタゾン、ベンドロフルアジド、ベネタミンペニシリン、ベニジピン、ベノリレート、ベントゼパム、塩酸ベンズヘキソール、ベンズニダゾール、ベフェニウムヒドロキシナフトエート、カロテン、ベタメタゾン、ベンザフィプレート、ペペリデン、ピサコジル、プロマゼパム、メタンスルホン酸プロモクリブチン、プロモペリドール、プロチゾラム、ブデゾニド、ブメタニド、ブスルファン、プトバルビトン、硝酸プトコナゾール、カンベンダゾール、カルバマゼピン、カルビマゾール、カルプロマル、クロラムブシル、クロルジアゼポキシド、クロルメチアゾール、クロロキン、クロロチアジド、塩酸クロルプログアニル、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルタリドン、シメチジン、シンナリジン、シノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、シサプリド、クラリトロマイシン、クリオキノール、クロバザム、クロファジミン、クロフィプレート、クエン酸クロミフェン、クロナゼパム、クロチアゼパム、クロトリマゾール、クロキサシリン、クロザピン、コデイン、抱合卵胞ホルモン、酢酸コルチゾン、シクリジン、シクロスボリン、塩酸シプロヘプタジン、ダカルバジン、ダナゾール、ダロジピン、デコキネート、デメクロサイクリン、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサンフェタミン、デクスフェンフルラミン、デキストロプロボキシフェン、ジアモルフィン、ジアゼパム、ジアゾキシド、ジクロロフェン、ジクマロール、ジフルニサル、ジギトキシン、ジゴキシン、ジヒドロコデイン、メタンスルホン酸ジヒドロエルゴタミン、ジヨードヒドロキシキノリン、塩酸ジルチアゼム、ジロキサニドフロエート、ジメンヒドリネート、ジニトルミド、塩酸ジフェノキシレート、ジピリダモール、ジソピラミド、ドンペリドン、ドキシサイクリン、ドロペリドール、硝酸エコナゾール、エノキシモン、酒石酸エルゴタミン、エリスロマイシン、エストラジオール、エストラムスチン、エタクリン酸、エチナメート、エチニルエストラジオール、エチオナミド、塩酸エトプロパジン、エトトイン、エトドラク、エトポシド、ファモチジン、フェロジピン、フェンブフェン、フェンフルラミン、フェノフィプレート、フェノプロフェンカルシウム、酢酸フレカイニド、フルコナゾール、フルコルトロン、フルシトシン、酢酸フルドロコルチゾン、フルナニゾン、塩酸フルナリジン、フルニソリド、フルニトラゼパム、フルオプロマジン、デカン酸フルペンチキソール、デカン酸フルフェナジン、フルラゼパム、フルルビプロフェン、プロピオン酸フルチカゾン、フロセミド、フルゾリドン、ゲンフィブロジル、グリベンクラミド、グリクラジド、グリピジド、トリニトログリセリン、グリセオフルピン、酢酸グアナベンズ、塩酸ハロファントリン、ハロペリドール、ヒドロコルチゾン、ヒヨスチアミン、イブプロフェン、イミペネム、インドメタシン、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、イソトレチノイン、イスラジピン、イトラコナゾール、イベルメクチン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ラベタロール、ラナトシドC、ロムスチン、ロペラミド、ロラタジン、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マレイン酸リスリド、塩酸マプロチリン、マジンドール、メベンダゾール、メクロフェナム酸、塩酸メクロジン、メダゼパム、メジゴキシン、酢酸メドロキシプロゲステロン、メフェナム酸、塩酸メフロキン、メルファラン、臭化メペンゾレート、メプロバメート、メプタジノール、メルカプトプリン、メサラジン、メストラノール、メタドン、メタカロン、メトイン、メトトレキサート、メトスクシミド、メチルフェノバルビトン、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、マレイン酸メチルセルジド、メトラゾン、メトプロロール、メトロニダゾール、塩酸ミアンセリン、ミコナゾール、ミダゾラム、ミノキシジル、ミトマイシン、ミトタン、ミトザントロン、モルヒネ、ナブメトン、ナドロール、ナルブフィン、ナリジクス酸、ナプロキセン、ナタマイシン、塩酸ニカルジピン、ニクマロン、ニフェジピン、ニモジピン、ニモラゾール、ニトラゼパム、ニトロフラントイン、ニトロフラゾン、ニザチジン、ノルエチステロン、ノルゲストレル、塩酸ノルトリブチリン、ナイスタチン、オメプラゾール、塩酸オンダンセトロン、オルニダゾール、オキサムニキン、オキサニテルエンボネート、オキサトミド、オキサゼパム、オクスカルバゼピン、オクスフェンダゾール、オクスプレノロール、オキシフェンブタゾン、塩酸オキシフェンシクリミン、パラメタジオン、四硝酸ペンタエリトリトール、ペンタゾシン、ペントバルビトン、ペルフェナジンピモジド、フェナセミド、フェニンジオン、フェノバルビトン、塩酸フェノキシベン

10

20

30

40

50

ザミン、フェンスクシミド、フェニルブタゾン、フェニトイン、ピンドロール、ピロキシカム、マレイン酸ピゾチフェン、プラジカンテル、塩酸プラゾシン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プリミドン、プロベネシド、プロブコール、塩酸プロカルバジン、プロクロルペラジン、プロゲステロン、塩酸プログアニル、プロプラノロール、プロピルチオウラシル、ピランテルエンボネート、ピリメタミン、硫酸キニジン、硫酸キニーネ、塩酸ラニチジン、レセルピン、リファンピシン、リトナビル、スピラマイシン、スピロノラクトン、スタノゾロール、スチボエストロール、硝酸スルコナゾール、スリンダック、スルファベンザミド、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファドキシム、スルファフラゾール、スルファメラジン、スルファメトキサゾール、スルファピリジン、スルファサラジン、スルフィン - ピラゾン、スルピリド、スルチアム、コハク酸スマトリプタン、クエン酸タモキシフェン、テマゼパム、塩酸テラゾシン、塩酸テルピナフィン、テルコナゾール、テルレナジン (*terrenadine*)、テストラクトン、テストステロン、テトラサイクリン、チアベンダゾール、チオリダジン、チボロン、チニダゾール、チオコナゾール、トラザミド、トルブタミド、塩酸トラゾドン、トリアムシノロン、トリアムテレン、トリアゾラム、トリメトプリム、マレイン酸トリミブラミン、トロピカミド、ウンデセン酸、バルプロ酸、ビタミンA、ビタミンB₂、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK及びゾピクロン。

10

【0065】

治療

1つの側面では、担体組成物の送達組成物部分は、疎水性又は親油性医薬活性物質又はプロドラッグの投与のための特に有効なシステムを提供する。典型的には、医薬活性物質又はプロドラッグを有する担体組成物を経口投与によって被験者に送達する。

20

【0066】

本発明によれば、ここで述べる、担体組成物の送達組成物部分は、被験者への医薬活性物質又はプロドラッグの送達の促進を指示する特性を示すことが発見された。1つの実施態様では、本発明は、 - ヒドロキシ酸エステルとアシルグリセロールを有する送達組成物を使用して医薬活性物質又はプロドラッグを経口送達するための方法を提供する。1つの側面では、本発明は、送達組成物が特殊な性質、例えば、胃を含む低pH環境、例えばpH4未満の環境において、送達組成物は中性油の性質を示し、容易に分散しないという有用なpH感受性、を有するという発見を提供する。pHが上昇すると、例えば腸管内で認められるpH条件では、送達組成物は界面活性となり、分散する。より高いpH条件、例えばpH4又はそれ以上の条件は、湿潤化及び、例えば胃腸管からの医薬活性物質又はプロドラッグの吸収を促進する分散したマイクロスフェア構造の形成を促進する。

30

【0067】

「経口投与」という用語は、ここで述べるような医薬組成物又は医薬カプセルを被験者が口から服用する過程を指し、また経鼻胃挿管又は腸挿管を含む何らかのタイプの胃腸挿管による投与も包含する。経口投与はまた、飲料などの他の経口摂取される物質による医薬組成物の希釈、及び希釈された医薬組成物の経口摂取も包含し得る。

【0068】

1つの実施態様では、本発明は、少なくとも - ヒドロキシ酸エステルとアシルグリセロールを含む担体組成物中に懸濁又は可溶化された医薬活性物質又はプロドラッグの経口投与による、被験者への前記医薬活性物質又はプロドラッグの送達のための方法を提供する。もう1つの実施態様では、本発明は、担体組成物と薬剤活性物質又はプロドラッグを含む充填組成物を有する医薬カプセルの経口投与による、前記医薬活性物質又はプロドラッグの送達のための方法を提供する。他の実施態様では、医薬組成物を他の経路によって、例えば非経口的に又は局所投与によって、被験者に送達し得る。

40

【0069】

以下の実施例は、前述した本発明の参考として提供するものであるが、いかなる意味においても本発明の範囲を限定することを意図しない。

【実施例1】

50

【0070】

溶解度スクリーニング

様々な医薬活性物質及びプロドラッグを、 β -ヒドロキシ酸エステルを含む組成物における溶解度に関して試験するためにスクリーニングした。溶解度は、 β -ヒドロキシ酸エステルを含む組成物に様々な量の薬剤を添加し、混合して、次いで視覚的に溶解度を判定することによって決定した。スクリーニングのために選択した組成物は、部分グリセリドのクエン酸/乳酸エステルの部分的に中和された混合物である、Imwitor (商標) 380であった。Imwitor (商標) 380は、約60%の部分グリセリドのクエン酸/乳酸エステル、32%未満の1-モノグリセリド、及び5%以下のグリセロール (Product Information Sheet, 26.13.199e/07.98; Sasol) を含む。

10

【0071】

シクロスポリン、USP (Abbott)、バルプロ酸 (Sigma-Aldrich)、フェノフィレート (Sigma) 及びクロフィレート (Sigma-Aldrich) を、部分中和されたImwitor (商標) 380 (Sasol, Witten, Germany) に個別に添加して、様々な薬剤: Imwitor (商標) 380混合物を生成した。混合物は、重量/重量に基づき、5%薬剤/95%Imwitor (商標) 380から15%薬剤/85%Imwitor (商標) 380の範囲であった。十分な混合を確実にするための攪拌棒を含む、12mlガラスバイアル中で試料を調製し、テフロン裏打ちキャップ (National Scientific Co.; バイアル: 部品番号 B7800-12; キャップ: 15-425) で密封した。3rpmのVanKel (商標) 回転装置及び25に設定した水浴を使用して65又は96時間、バイアルを先端から先端へとひっくり返して攪拌し、次いで視覚的に観察して薬剤の溶解度を評価した。表1は、部分中和されたImwitor (商標) 380を使用した溶解度スクリーニングアッセイの結果を示す。

20

【0072】

【表1】

表1

| 薬剤活性物質/プロドラッグ | 溶解度 |
|---------------|------------|
| シクロスポリン | >150 mg/gm |
| バルプロ酸 | >150 mg/gm |
| フェノフィレート | >50 mg/gm |
| クロフィレート | >150 mg/gm |

30

これらの溶解度結果は、Imwitor (商標) 380 (部分グリセリドのクエン酸/乳酸エステルの部分的に中和された混合物) が、幾つかの構造上及び治療上無関係な薬剤化合物にとって適切な溶媒であることを示す。

【実施例2】

【0073】

溶解度スクリーニング

シクロスポリン、USP (Abbott)、バルプロ酸 (Sigma-Aldrich) 及びクロフィレート (Sigma-Aldrich) を、中和されていないImwitor (商標) 380 (Sasol, Witten, Germany) に個別に添加して、様々な薬剤: Imwitor (商標) 380混合物を生成した。混合物は、重量/重量に基づき、5%薬剤/95%非中和Imwitor (商標) 380から10%薬剤/90%非中和Imwitor (商標) 380の範囲であった。十分な混合を確実にするための攪拌棒を含む、シンチレーションバイアル (Research Products International) 中で試料を調製した。環境条件でVanKel (商標) 回転装置を使用して7rpmで約24時間、バイアルを先端から先端へとひっくり返して攪拌し、

40

50

次いで視覚的に観察して薬剤の溶解度を評価した。表2は、中和されていないImwitor (商標) 380を使用した溶解度スクリーニングアッセイの結果を示す。

【0074】

【表2】

表2

| 薬剤活性物質/プロドラッグ | 溶解度 |
|---------------|------------|
| シロスポリン | >100 mg/gm |
| バルプロ酸 | >100 mg/gm |
| クワイブレート | >100 mg/gm |

10

これらの溶解度結果は、Imwitor (商標) 380 (部分グリセリドのクエン酸/乳酸エステルで中和されていない混合物) が、幾つかの構造上及び治療上無関係な薬剤化合物にとって適切な溶媒であることを指示する。

【実施例3】

【0075】

変化するpHでの例示送達組成物の相挙動

0.1N HCl (J. T. Baker) 又は50mM pH7.4リン酸緩衝液のいずれかと組み合わせた、中和されていないImwitor (商標) 380の相挙動を測定した。約3gの試料を0-100重量%の各々の成分から調製し、ボルテックス混合した。数週間にわたって、相がはっきりした境界線で明らかに分離するまで、試料を室温での平衡と遠心分離 (Joan, Inc. GT-244型) の反復サイクルに供した。複屈折相を特定するために交差偏光プラスチックシートを用いて相の視覚的観察を行い、相の大きさを測定するための定規を使用して相対的相容積を評価した。ニコンE600P偏光顕微鏡を用いて選択試料の顕微鏡観察を実施した。

20

【0076】

0.1N HClと中和されていないImwitor (商標) 380の相挙動を図1に描写する。図1に示すように、0.1N HClと共に調製した試料は、平衡状態の2つの等方性の相から成った。2つの相の相対的容積は、添加した個々の成分の量と基本的に同じである。このようなデータは、pH1では中和されていないエステルと水相の間にほとんど混和性が存在しないことを指示する。

30

【0077】

pH7.4では、2つの付加的な相が特定された。交差偏光プラスチックシートを通したこの複屈折によって層状液晶が特定され、顕微鏡下で独特のパターンが認められた。2番目の「ブルー」相も特定された。このブルー相は反復遠心分離下で安定であったが、顕微鏡下で観察したとき、ブルー相は大きな小滴の分散から成り、この相が単一平衡相ではないと考えられることを指示した。図2は、観察された相の種類と数を、中和されていないImwitor (商標) 380の量 (重量%) の関数として示している。

【0078】

データが示すように、図1及び2における相の図表は、pHの関数としての例示送達組成物の相挙動の有意の変化を示す。

40

【実施例4】

【0079】

例示送達組成物の分散の顕微鏡分析

透過型電子顕微鏡検査 (TEM) を使用して、溶解装置を用いて様々な媒質中に分散させた送達組成物を検査した。顕微鏡検査試料を取り出し、TEMに関して染色した。

【0080】

試料は、溶解USP装置2、37、150rpmでのパドルシステムを用いて、部分的に中和されたImwitor (商標) 380 0.5ml又は5mlを蒸留水又は0.1N HCl 400ml中に分散させることによって調製した。30分間の混合後、T

50

EM試料を取り出した。各々、試料の50 μ l滴上に1分間、染色液(2%リンタングステン酸(pH7)又は2%酢酸ウラニル水溶液)上に1分間、及び水2滴に10秒間、フォルムパール/炭素膜被覆グリッドを連続的に浮揚させることによってグリッドを作製した。過剰の液体は、各々の工程の間にプロットから吸い取り、最後の工程後にグリッドをプロットして乾燥させた。各々のグリッドを、80kVの加速電圧で操作するフィリップスCM12 TEMで検査した。

【0081】

リンタングステン酸による染色からの結果を示す。TEM画像の観察を以下の表3に要約する。

【0082】

【表3】

表3

| 送達組成物 (容積/400ml) | 分散媒質 | 分散した送達組成物の 顕微鏡写真の説明 |
|-----------------------------------|---------|--|
| Imwitor(商標)380、 部分的に中和;(0.5ml) | 蒸留水 | 少ない多重層構造を有する 数多くの球状粒子 |
| Imwitor(商標)380、 部分的に中和;(5ml) | 蒸留水 | 少ない多重層構造を有する 数多くの球状粒子 |
| Imwitor(商標)380、 部分的に中和;(0.5ml) | 0.1NHCl | ごくわずかな、 ほとんど組織化されていない球状構造 |
| Imwitor(商標)380、 部分的に中和;(5ml) | 0.1NHCl | 数多くの、 ほとんど組織化されていない球状構造、 少数の伸長構造及び数多くの非常に 小さな球状構造 |

【0083】

蒸留水に分散させた例示送達組成物は小さな粒子と層状構造を形成し、一方酸性媒質に分散させた試料は層状構造を形成しなかった。TEMデータは、例示送達組成物が、中性pHで層状小胞を形成し、低いpHでは層状構造を形成しないことを示す。

【実施例5】

【0084】

軟弾性カプセルの適合性

空気充填軟弾性カプセル(すなわち空のカプセル)に例示送達組成物を充填し、様々な時間間隔で物理的適合性に関して試験した。物理的試験を実施するために充填したカプセルを一定期間保存した。

【0085】

空気充填軟弾性カプセルゼラチン殻(L1.25DDXHBHM; R.P.Scherer)に、カプセルの先端を除去して、送達組成物を注射器で空気充填殻の内部に移すことによって部分的に中和されたImwitor(商標)380を充填した。次に前記先端を熱シールした。送達組成物を充填した軟弾性カプセルを密封したバイアルに入れ、5及び40で保存した。バイアルを様々な時間間隔でサンプリングして、カプセル殻の物理的所見を記録した。重鉍物油(USP)を充填し、同じ温度で保存して、同じ時間間隔でサンプリングした軟弾性カプセルを対照として使用した。表4は、様々な時間間隔で、5での部分的に中和されたImwitor(商標)380を満たした空気充填軟弾性カプセルの物理的試験の結果を示し、表5は、様々な時間間隔で、40での物理的試験の結果を示す。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 6 】

【表 4】

表 4

| 間隔 | 物理的所見 |
|-------|----------------------------|
| 最初 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 2 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 4 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 6 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 8 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 12 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 16 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 20 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし;対照より硬い SEC |
| 25 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし;対照より硬い SEC |

10

SEC=軟弾性又はゼラチンカプセル

【 0 0 8 7 】

【表 5】

表 5

| 間隔 | 物理的所見 |
|-------|------------------------|
| 最初 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 2 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 4 週間 | SEC 無傷;柔軟;くぼみなし |
| 6 週間 | SEC 無傷;わずかに柔軟性;くぼみなし |
| 8 週間 | SEC 無傷;わずかに柔軟性;くぼみなし |
| 12 週間 | SEC 無傷;わずかに柔軟性;くぼみなし |
| 16 週間 | SEC 無傷;わずかに柔軟性;くぼみなし |
| 20 週間 | SEC 無傷;わずかに柔軟性;くぼみなし |
| 25 週間 | SEC 無傷;ごくわずかに柔軟性;くぼみなし |

20

SEC=軟弾性又はゼラチンカプセル

【 0 0 8 8 】

上記に示すように、データは、例示送達組成物が軟弾性カプセルゼラチン殻と妥当な適合性を示すことを示す。

【 0 0 8 9 】

開示された実施態様への様々な変更及び修正が当業者には明白である。このような変更及び修正は、本発明の範囲内であり、付属の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく実施することができる。

40

【図面の簡単な説明】

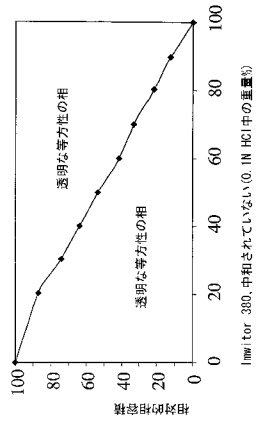
【 0 0 9 0 】

【図 1】図 1 は、0.1 N HCl 中の種々の濃度の例示送達組成物 (Imwitor (商標) 380、中和されていない) についての平衡相挙動を示す。

【図 2】図 2 は、pH 7.4 のリン酸緩衝液中の種々の濃度の例示送達組成物 (Imwitor (商標) 380、中和されていない) についての平衡相挙動を示す。

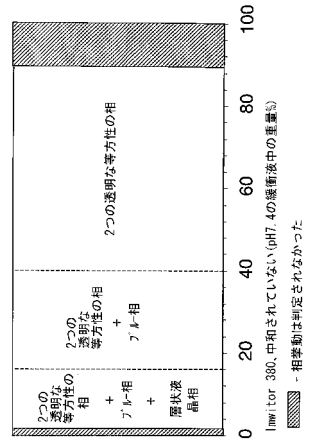
【 図 1 】

FIGURE 1.



【 図 2 】

FIGURE 2.



フロントページの続き

- (72)発明者 リバリ, ジョン・エム
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53406、ラシーン、アポロ・ドライブ・6600
- (72)発明者 ロング, ミシエル・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、キャツスルトン・ロード・1429

審査官 遠藤 広介

- (56)参考文献 特表平10-503750(JP, A)
国際公開第00/059482(WO, A1)
特表2001-525363(JP, A)
特開平10-081621(JP, A)
国際公開第01/082903(WO, A1)
特表2000-514100(JP, A)
国際公開第98/017288(WO, A1)
特表2002-544155(JP, A)
国際公開第00/074652(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/14
A61K 9/48
A61K 47/10
A61K 47/22
A61K 47/34