

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4653810号  
(P4653810)

(45) 発行日 平成23年3月16日(2011.3.16)

(24) 登録日 平成22年12月24日(2010.12.24)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/365	(2006.01)	A 61 K 31/365
A61K 9/107	(2006.01)	A 61 K 9/107
A61K 9/16	(2006.01)	A 61 K 9/16
A61K 9/20	(2006.01)	A 61 K 9/20
A61K 9/48	(2006.01)	A 61 K 9/48

請求項の数 9 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-528562 (P2007-528562)
(86) (22) 出願日	平成17年8月26日 (2005.8.26)
(65) 公表番号	特表2008-510737 (P2008-510737A)
(43) 公表日	平成20年4月10日 (2008.4.10)
(86) 國際出願番号	PCT/CN2005/001332
(87) 國際公開番号	W02006/021160
(87) 國際公開日	平成18年3月2日 (2006.3.2)
審査請求日	平成19年2月26日 (2007.2.26)
(31) 優先権主張番号	200410075068.2
(32) 優先日	平成16年8月27日 (2004.8.27)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	507062211 石▲薬▼集▲團▼中奇制▲薬▼技▲術▼ (石家庄)有限公司 中国河北省石家庄市中山西路276号, 050051
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	▲劉▼振涛 中国河北省石家庄市中山西路276号, 050051

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プチルフタリド自己乳化薬物送達システム、その調製方法および用途

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

プチルフタリド自己乳化薬物送達システムであって、該プチルフタリド自己乳化薬物送達システムが、該プチルフタリドの自己乳化薬物送達システムの重量に基づいて、1重量%～65重量%のプチルフタリド、10重量%～65重量%の乳化剤、および0重量%～85重量%の賦形剤を含有し、該乳化剤が、液体もしくは固体のエトキシポリオキシエチレングリセリド、ポリオキシエチレンオレエート、液体レシチン、ポリオキシエチレンひまし油、やし油、ポリエチレングリコールグリセリド、扁桃油オレエートポリエチレングリコールグリセリンエステル、ポリオキシエチレングリセリントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンオレエート、およびポリエチレングリコール-8グリセリンカブリレート/カブレート、またはこれらのいずれか2つ以上の混合物からなる群のいずれか1つより選択されることを特徴とする、プチルフタリド自己乳化薬物送達システム。

## 【請求項 2】

前記プチルフタリドの自己乳化薬物送達システムの重量に基づいて、10重量%～50重量%のプチルフタリド、15重量%～60重量%の乳化剤および5重量%～75重量%の賦形剤を含有する、請求項1に記載のプチルフタリド自己乳化薬物送達システム。

## 【請求項 3】

前記プチルフタリドが、そのラセミ体、左旋性異性体および右旋性異性体からなる群より選択される、請求項1または2に記載のプチルフタリド自己乳化薬物送達システム。

## 【請求項 4】

10

20

水、可溶化剤および矯味矯臭剤をさらに含有する、請求項 1 または 2 に記載のブチルフタリド自己乳化薬物送達システム。

**【請求項 5】**

前記賦形剤が、食用植物油から選択される、請求項 1 または 2 に記載のブチルフタリド自己乳化薬物送達システム。

**【請求項 6】**

前記植物油が、ごま油、トウモロコシ油、落花生油、ダイズ油、扁桃油、桃仁油、綿実油、ヒマワリ種子油、およびカンラン油、またはこれらのいずれか 2 つ以上の混合物からなる群のいずれか 1 つより選択される、請求項 5 に記載のブチルフタリド自己乳化薬物送達システム。

10

**【請求項 7】**

前記乳化剤が、ポリオキシエチレンひまし油と、ポリエチレングリコール - 8 グリセリンカプリレート / カブレートとの、重量で 1 : 0 . 5 ~ 1 . 5 の比の混合物である、請求項 1 に記載のブチルフタリド自己乳化薬物送達システム。

**【請求項 8】**

前記ブチルフタリドの自己乳化薬物送達システムが、経口液体、軟カプセル、硬カプセル、遅延放出カプセル、経口固体粉末もしくは顆粒、錠剤、または遅延放出錠剤の剤形である、請求項 1 に記載のブチルフタリド自己乳化薬物送達システム。

**【請求項 9】**

請求項 1 に記載のブチルフタリド自己乳化薬物送達システムの調製のための方法であつて、該方法は、

20

前記乳化剤を、20 ~ 60 の水浴中で完全に融解し、そして混合する工程、

次いで、攪拌および混合しながら、ブチルフタリドを添加する工程、ならびに

該ブチルフタリド自己乳化薬物送達システムに従う剤形を調製する工程、  
を包含する、方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

(発明の分野)

本発明は、ブチルフタリドの新規な薬物送達および放出システムに関し、特に、ブチルフタリド自己乳化薬物送達システム、ならびにその調製プロセスおよび薬学的処方物中ににおける使用に関する。

30

**【背景技術】**

**【0002】**

(発明の背景)

自己乳化薬物送達システム (S E D D S) とは、油相、界面活性剤および共界面活性剤を含有する、固体または液体の剤形であり、この剤形が、胃腸管内または周囲温度（一般に、体温（すなわち、37）をいう）において、穏やかに攪拌すると即座に、水中油エマルジョンを形成し得る点で、主に特徴付けられる。乳化剤の量が増加するにつれて、このような自己乳化系は、胃腸管内で自発的に、マイクロエマルジョンを形成し得、従って、自己マイクロ乳化薬物送達システム (S M E D D S) と称される。S E D D S が胃腸管に入ると、このS E D D S は、まず、エマルジョンの液滴として自己乳化し、そして胃腸管全体に急速に分散する。従って、この薬物が胃腸管の粘膜と直接接觸することにより引き起こされる刺激を減少させる。胃腸管内で、このエマルジョン微粒子の構造は、変化するか、または破壊される。このように形成された、マイクロメートルまたはナノメートルのレベルの微粒子は、胃腸管の粘膜に進入し得、そして消化された油滴が、血液循環に入り、これによって、この薬物のバイオアベイラビリティを有意に改善する。この自己乳化薬物送達システムは、油溶性薬物に関して優先的に使用されており、水溶性薬物に関してはさほど使用されていない。このシステムは、薬物の安定性およびバイオアベイラビリティを増加させ得る。

40

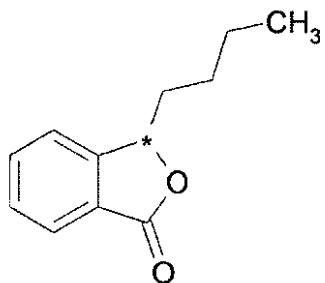
50

## 【0003】

ブチルフタリドは、セロリおよびその種子の主成分である。ブチルフタリドは、天然セロリ種子油からの直接抽出によってか、または合成によって、得られ得る。中国発明特許出願第98125618.X号は、抗血栓形成薬物および抗血小板凝集薬物の製造における、L-n-ブチルフタリドの使用を開示しており、L-n-ブチルフタリドが、NOS-NOC-GMP系の機能、および大脳虚血後のニューロン細胞におけるアラキドン酸の代謝を調節し得ることを、明白に実証している。中国発明特許出願第93117148.2号は、哺乳動物またはヒトにおいて、大脳虚血により引き起こされる障害を予防および処置するための医薬の製造における、ブチルフタリドの使用を開示しており、ここで、このブチルフタリドは、光学活性を有さない液状油であり、セロリの強い香りを有し、そして以下の式を有する：

## 【0004】

## 【化1】



10

20

現在、ブチルフタリドは、軟カプセルの形態のみで市販されている。すなわち、ブチルフタリドは、植物油中に分散され、次いで、軟カプセルに直接充填される。このような剤形は、この薬剤の不快な臭気を覆い得るが、この剤形の内容物は、水相中への分散が乏しく、そしてそのインピトロでの溶解は、直接決定され得ない。このことは、この製品の製造の間の品質管理を妨げるのみでなく、この薬物の吸収相度に多大な影響も与える。

## 【0005】

さらに、中国発明特許出願第02123000.5号において、本発明者らは、ブチルフタリドの水溶性を、シクロデキストリン誘導体の含有により改善するための技術を開示した。この技術は、ブチルフタリドの不快な臭気を覆ったのみでなく、ブチルフタリドの水溶性をも増加させた。しかし、包接物質の調製の間に使用される主成分の量は、その剤形の体積によって制限され、従って、種々の剤形は、患者の要求に合うように供給され得ない。例えば、硬カプセル投薬量の調製は、充填容量によって制限され、錠剤の調製は、錠剤の大きさの適切さによって制限され、そして包接物質中の主成分の量は、多すぎてはいけない。さらに、包接プロセスは、より多くの動力を消費し、より多くのプロセス工程を有し、操作がより複雑であり、そしてより多くのプロセス制御点（例えば、温度、顆粒化の様式および強度、時間、攪拌の速度および持続時間）を必要とする。従って、この製品の包接技術の産業化は、比較的遅れている。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

30

## 【0006】

## (発明の要旨)

40

本発明の目的は、臨床用途における上記ブチルフタリド調製物の欠点を克服すること、およびブチルフタリドのための新規な薬物送達システム（すなわち、ブチルフタリドの自己乳化薬物送達システム）を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明において提供される、ブチルフタリドの自己乳化薬物送達システムは、必須成分として、1wt%～65wt%のブチルフタリド、10wt%～65wt%の乳化剤を含有し、そして好ましくは、必須成分として、10wt%～50wt%のブチルフタリド、

50

15 w t % ~ 60 w t % の乳化剤を、種々の賦形剤とともに含有する。この賦形剤は、対応する剤形を製造するために、所望の剤形に適切に依存し、使用される賦形剤の適切な量は、0 % ~ 85 % であり、好ましくは、5 % ~ 75 % である（上記量の各々は、ブチルフタリドのための自己乳化薬物送達システムの総重量に基づく）。

## 【0008】

ブチルフタリドは、そのラセミ体、左旋性異性体および右旋性異性体からなる群より選択される。

## 【0009】

本発明の自己乳化薬物送達システムはまた、ブチルフタリドの油溶性誘導体の送達のために有用である。

10

## 【0010】

本発明において、好ましくは、SEDDS 乳化剤は、非イオン性乳化剤である。非イオン性乳化剤は、イオン性乳化剤より毒性が低く、そして胃腸管の粘膜の浸透性の可逆的変化を誘導するのみである。本発明のSEDDS 乳化剤は、液体もしくは固体のエトキシポリオキシエチレングリセリド、ポリオキシエチレンオレエート、液体レシチン（例えば、O phase 31、HLB = 4.0）、ポリオキシエチレンひまし油（Cremophor EL、HLB = 13.5）、やし油、ポリエチレングリコールグリセリド（Labrafac CM10、HLB = 10）、扁桃油オレイン酸ポリエチレングリコールグリセリド（Labrafac M1944 CSD、HLB = 3 ~ 4；Labrafac M2125 CS、HLB = 3 ~ 4）、ポリオキシエチレン（25）グリセリントリオレエート（Tagat TO、HLB = 11.3）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンオレエート（Tween 80、HLB = 11.0）、ポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレート／カブレート（Labrasol、HLB = 14）など、あるいはこれらのいずれか2つ以上の混合物からなる群のいずれかより選択される。

20

## 【0011】

調製手順：乳化剤を、20 ~ 60 の水浴中で完全に融解し、そして混合し、次いで、攪拌しながらブチルフタリドを添加し、賦形剤を添加して、ブチルフタリド自己乳化薬物送達システムの剤形を製造する。

## 【0012】

本発明はまた、ブチルフタリド自己乳化薬物送達の一連の処方物、および自己乳化薬物送達の機構を用いる種々のブチルフタリド剤形を提供する。これらは、対応する剤形（例えば、ブチルフタリドの自己乳化薬物送達のための錠剤、軟カプセル、顆粒、硬カプセルおよび経口液体）のために適切な賦形剤を含む。

30

## 【0013】

本発明の、ブチルフタリドのための自己乳化薬物送達システムは、内容物が自己乳化特性を有する液状油である軟カプセルの剤形のために、特に有用である。この軟カプセルは、ブチルフタリド、乳化剤、および必要に応じて賦形剤を含有する。これらの賦形剤は、食用植物油、例えば、ごま油、トウモロコシ油、落花生油、ダイズ油、扁桃油、桃仁油、綿実油、ヒマワリ種子油、およびカンラン油、あるいはこれらのいずれか2つ以上の混合物からなる群のいずれか1つより選択される。必要に応じて、この剤形は、酸化防止剤および親油性矯味矯臭剤を、さらに含有し得る。

40

## 【0014】

本発明の自己乳化軟カプセル中に含まれる賦形剤は、当該分野における従来の賦形剤であり得る。本発明のブチルフタリド自己乳化薬物送達システムはまた、経口液体（これは、自己乳化特性を有し、そして水で希釈された後に投与され得る、液状油である）の剤形のために有用であり得る。上記ブチルフタリド自己乳化薬物送達システムに、水、可溶化剤、および適切な矯味矯臭剤もまた添加されて、経口液体を直接得ることができる。

## 【0015】

本発明のブチルフタリド自己乳化薬物送達システムはまた、経口用の固体粉末または顆粒の形態で、有用であり得る。本発明のブチルフタリド自己乳化薬物送達システムの経口

50

固体処方物（例えば、錠剤（遅延錠剤、および制御放出錠剤が挙げられる）、カプセル（遅延カプセル、および制御放出カプセルが挙げられる）、顆粒など）は、その経口固体処方物によって必要とされる賦形剤（例えば、崩壊剤、結合剤、矯味矯臭剤、および／またはポリマー足場材料など）を、上記ブチルフタリド自己乳化薬物送達システムに組み込み、従来の技術によって、自己乳化特性を有する固体粉末または顆粒を生じることによって、得られ得る。

#### 【0016】

本発明によるブチルフタリド自己乳化薬物送達システムの錠剤は、自己乳化し得る固体の粉末または顆粒を、適切な可塑剤、崩壊剤および滑沢剤と混合し、引き続いて、適切な鋸型サイズでプレスすることによって、製造され得る。必要であれば、これらの錠剤は、適切なコーティング（例えば、胃溶コーティング、腸溶コーティング、または遅延薬物放出コーティングもしくは制御薬物放出コーティング（酢酸セルロース、エチルセルロースなどが挙げられる））でコーティングされ得る。10

#### 【0017】

本発明によるブチルフタリド自己乳化薬物送達システムの硬カプセルは、自己乳化し得る固体の粉末または顆粒を、従来の滑沢剤、遅延放出材料などと混合することによって、製造され得、通常の硬カプセル、または制御放出カプセルもしくは遅延放出カプセルが得られる。

#### 【0018】

本発明の自己乳化軟カプセルの内容物は、自己乳化が可能な油性の液体である。このカプセルが水中で崩壊すると、薬物は、水中に迅速に分散し、水中油エマルジョンを形成する。その結果、製品の質が、溶解試験によって評価され得る。さらに、ブチルフタリドと胃腸管との接触面積が大いに増加し、これによって、この薬物の吸収速度が増加する。本発明の自己乳化薬物送達システムは、1つの、容易に操作されるプロセスによって調製され得る。さらに、製造プロセスまたは調製プロセスの間の低い動力消費、および高度な産業化などの利点を有する。20

#### 【0019】

ブチルフタリド自己乳化軟カプセルは、強い特別な臭気が通常の軟カプセルによって覆われること、投与の便利さ、容易な嚥下、および患者の良好なコンプライアンスという特性を有する。さらに、これらのカプセルは、油状の活性成分が、胃液に接触すると迅速に分散され、水中油エマルジョンを形成することを可能にし、これによって、吸収の程度および速度が増加する。本発明の処方物は、加速試験および長期試験において、本発明の軟カプセルのシェルの老化が加熱されると顕著であり、そして崩壊時間が延長されるが、この崩壊時間は、依然として60分未満であり、従って、中国薬局方の規定に合うことが示される。本発明の処方物の種々のパラメータ（例えば、外観、含有量、分解生成物、自己乳化のための時間および体外への放出度）は、有意には変化しない。30

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0020】

##### （発明の詳細な説明）

軟カプセルは、本発明においてブチルフタリド自己乳化薬物送達システムの好ましい剤形として使用される。40

#### 【0021】

本発明の自己乳化薬物送達の軟カプセルの内容物は、ブチルフタリドおよび乳化剤を、好ましくは、10%～50%のブチルフタリド、および15%～60%の乳化剤の重量%で含有する。この薬物の油状液体にはまた、適切な酸化防止剤（例えば、ジブチルヒドロキシトルエン）および矯味矯臭剤（例えば、はっか油、青リンゴ油など）がさらに添加され得る。

#### 【0022】

上記乳化剤は、好ましくは、ポリオキシエチレンひまし油とポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレート／カブレートとの、好ましくは1：0.5～1.5の重量比で50

の、混合物である。ブチルフタリド対乳化剤の重量比は、好ましくは、1 : 0 . 5 ~ 1 . 5である。

#### 【0023】

好ましい調製プロセス：硬化ひまし油を、25 ~ 50 の水浴中で充分に融解し、次いで、ポリエレングリコール - 8 グリセリンカプリレート / カプレートを添加し、そして攪拌しながら混合して、均一な透明な油状液体を得る。ブチルフタリドを添加し、そして室温で攪拌しながら混合する。軟カプセルのための内容物は、このように得られる。

#### 【0024】

本発明による自己乳化薬物送達システムの軟カプセルのシェルは、1 : 0 . 2 ~ 0 . 4 : 0 . 8 ~ 1 . 3 の重量比の、シェル組成物と、可塑剤と、水とから本質的になる。さらに、このシェルにはまた、適切な防腐剤（例えば、エチルパラベン、メチルパラベン、またはこれらの混合物）が組み込まれ得る。

#### 【0025】

シェル組成物は、ゼラチン、アカシアゴム、またはこれらの混合物であり得る。

#### 【0026】

可塑剤は、グリセリン、ソルビトール、またはこれらの混合物であり得る。

#### 【0027】

本発明のブチルフタリド軟カプセルは、軟カプセルの調製のための従来のプロセス（例えば、手での圧縮成型法、ロータリー式圧縮成型法または滴下法）によって、製造され得る。一般に、圧縮方法（例えば、自動ロータリー式カプセル回転機を使用する、ロータリー式圧縮成型方法）が使用され、温度は、40 ~ 50 の範囲に制限され、その結果、各軟カプセルは、薬学的に受容可能なブチルフタリドを含有する。

#### 【0028】

以下の実施例は、本発明の実施形態を詳細に記載するために示される。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することを意図されない。

#### 【実施例】

#### 【0029】

（実施例1：ブチルフタリド自己乳化軟カプセルの調製）

ゼラチン溶液の調製：100 g のゼラチン、30 g のグリセリン、130 g の水および200 mg のエチルパラベンを使用する。適切な量の水をゼラチンに添加し、このゼラチンに水を吸収させ、そして膨潤させる。グリセリン、エチルパラベンおよび残りの水を、タンクに入れ、そして70 ~ 80 の温度まで加熱し、そして均一に混合する。膨潤したゼラチンを攪拌しながら添加し、溶解し、1 ~ 2 時間インキュベートし、そして静置して気泡を浮き上がらせる。次いで、浮遊している気泡を掻き取り、そして残りの部分を、清浄な白色布を通して濾過し、そしてさらに使用するために温かく維持した。得られたガム状液体の粘度は、約2 . 8 度 ~ 3 . 2 度である。

#### 【0030】

ブチルフタリドの油状液体の調製：100 g のブチルフタリド、50 g ずつのポリエレングリコール - 8 グリセリンカプリレート / カプレートおよびポリオキシエチレンひまし油を秤量し、そして徹底的に攪拌して、油状液体を得る。

#### 【0031】

軟カプセルの圧縮：調製したゼラチングリセリンおよびブチルフタリドの油状液体を、自動ロータリー式カプセル回転機に入れ、そして温度を40 ~ 50 に維持する。それぞれ200 mg の油状液体を含む軟カプセルを、作製する。

#### 【0032】

この軟カプセルは、測定すると、適切な外観のサイズおよび良好な内容物の一貫性を有する。

#### 【0033】

（実施例2：ブチルフタリド自己乳化軟カプセルを調製するためのプロセスの評価）

ゼラチン溶液の調製：1000 g のゼラチン、300 g のグリセリン、1300 g の水

10

20

30

40

50

および2000mgのエチルパラベンを使用する。適切な量の水をゼラチンに添加し、このゼラチンに水を吸収させて、膨潤させる。グリセリン、エチルパラベンおよび残りの水を、タンクに入れ、そして70～80の温度まで加熱し、そして均一に混合する。膨潤したゼラチンを、攪拌しながら混合し、融解させ、1～2時間インキュベートし、そして静置して気泡を浮き上がらせる。次いで、浮遊している気泡を掻き取り、残りの部分を、清浄な白色布に通して濾過し、そしてさらに使用するために温かく維持した。得られたガム状液体の粘度は、一般に、2.8度～3.2度である。

#### 【0034】

ブチルフタリドの油状液体の調製：1000gのブチルフタリド、500gずつのポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレート／カプレートおよびポリオキシエチレンひまし油を秤量し、そして徹底的に混合して、油状液体を得る。10

#### 【0035】

軟カプセルの圧縮：このように調製したゼラチングリセリン、ブチルフタリドの油状液体を、自動ロータリー式カプセル回転機に入れ、そして温度を40～50に維持する。各々200mgの油状液体を含有する軟カプセルを、作製する。

#### 【0036】

上記比で調製された、得られた軟カプセルは、測定すると、適切な外観サイズおよび良好な内容物の一貫性を有する。

#### 【0037】

3バッチのサンプルを、実施例2の手順に従って調製する。溶解および粒径の一貫性を、3バッチのサンプルについて調査する。分布の程度および粒径は、以下のように決定する：20

溶解試験：本発明の軟カプセルを、溶解試験（付録XC：方法2、中国薬局方、2005年版、Part II）に従って試験する。ここで、900mlの水を溶媒として使用し、そして回転速度を、100rpmに設定する。この試験を、記載されるように実施する。45分後、10mlの溶液を取り出し、そして濾過する。5mlの濾液を正確に取り出し、そして10mlのメスフラスコに移す。希釈のために、メタノールを、このフラスコに目盛まで入れ、そして均一に振盪する。280nmの波長における吸光度を、分光光度法により決定する（付録IV A、中国薬局方、2000年版、Part II）。25.0mgのブチルフタリドコントロールサンプルを、正確に秤量し、そして50mlのメスフラスコに入れ、溶解のためにメタノールを添加し、そして目盛まで希釈し、次いで、均一に混合する。5mlの溶液を正確に測り取り、そして50mlのメスフラスコに入れ、次いで、20mlのメタノールを添加する。水を、希釈のために、このフラスコに目盛まで補充し、そして均一に振盪する。得られた溶液をコントロールとして使用し、そして同じ手順により測定する。各カプセルの溶解を計算する。その結果を表1に示す。30

#### 【0038】

##### （粒度分布の分析）

Model Nano-ZSのMALVERN Particle Size Analyzerを使用する。プロトコル：本発明のカプセルの内容物を取り、そして人工胃液で100倍に希釈し、そして試験溶液として使用する。1mlのアリコートを、サンプルセルに入れる。測定を、25の設定温度で実施する。粒度分布の範囲および合計分布を、単一モードの統計学を使用して、分析する。その結果を、表2および図1に示す。40

#### 【0039】

顕微鏡分析：0.2mlの油状液体のアリコートを取り、そして100mlの人工胃液に、37で穏やかに攪拌しながら滴下すると、即座に、均一な水中油エマルジョンが、自発的に形成される。10μlのこのように形成したエマルジョンを、顕微鏡調査のために、スライドガラスに載せる。統計的に、98.7%のエマルジョン液滴が、5μm未満の粒径を有し、これは、MALVERN粒度分布分析によって測定される結果と実質的に一致し、そしてマイクロ乳化の範囲内である。従って、本発明の剤形の特徴に基づくブチルフタリド自己乳化（自己マイクロ乳化）薬物送達システムであることが示される。50

【0040】

【表1】

表1. 溶解試験における3バッチのサンプルの結果

項目	溶解度%			備考
	031201	031202	031203	
自己乳化(45分)	100.01	99.6	98.9	崩壊すると、内容物は、水と接触して均一なエマルジョンを自発的に形成する。サンプルを、測定のために直接採取し得る。
通常の軟カプセル (60分)	95.4	96.8	92.5	崩壊すると、油滴が分散せずに、フラスコの壁に付着するか、または表面に浮遊する。分析は、乳化剤が溶解媒体に添加された場合にのみ実施され得る。
結論2	自己乳化処方物は、より均一に溶解し、そしてその質は、制御され得る。			

10

20

【0041】

【表2】

表2. 3バッチのサンプルについて測定された粒度分布

粒径	粒度分布%			備考
	031201	031202	031203	
>5 μm	2.78	3.05	2.54	1バッチあたり合計300個の粒子が含まれる。
1 μm～5 μm	4.64	5.64	5.01	
<1 μm	92.68	91.31	92.45	
結論1	3バッチのサンプルの全てが、自己乳化薬物送達システムである。			

30

本発明の軟カプセルについての実験データを、表3に示す。

【0042】

【表3】

表3. プチルフタリド自己乳化軟カプセルの予備的な安定性試験

条件		外観	内容量 (wt%)	分解生成物 (wt%)	自己乳化のための時間 (秒)	体外放出 (wt%)	崩壊のための時間
時間(月)							
開始	0	黄色の透明な軟カプセル	100.3	0.61	2.33	99.3	5分50秒
加速試験	1	黄色の透明な軟カプセル	101.1	0.66	2.67	100.2	6分45秒
	2	黄色の透明な軟カプセル	99.3	0.63	3.33	99.6	14分10秒
	3	黄色の透明な軟カプセル	98.4	0.62	3.5	100.2	28分30秒
	6	黄色の透明な軟カプセル	99.0	0.58	3.33	98.5	49分52秒
室温	1	黄色の透明な軟カプセル	100.1	0.63	2.50	100.5	6分15秒
	3	黄色の透明な軟カプセル	101.0	0.67	2.50	98.9	8分35秒
	6	黄色の透明な軟カプセル	99.4	0.66	2.67	100.1	9分45秒
	12	黄色の透明な軟カプセル	99.1	0.62	2.83	99.7	17分50秒

(実施例3：プチルフタリドの軟カプセルの調製)

100gのプチルフタリド、50gずつのポリエチレングリコール-8グリセリンカブリレート/カブリレートおよびポリオキシエチレンひまし油を秤量する。その後の工程は、油状液体の調製において、可溶化剤（例えば、20gのプロピレングリコール）をさらに組み込み、そして徹底的に混合することを除いて、実施例1の工程と同じである。最終軟カプセルの各々は、220mgのプチルフタリドの油状液体を含有する。

## 【0043】

(実施例4：プチルフタリドの軟カプセルの調製)

ゼラチン溶液の調製：100gのゼラチン、40gのグリセリン、120gの水および200mgのエチルパラベンを使用する。ゼラチン溶液を、実施例1においてと同じプロトコルによって、調製する。

## 【0044】

プチルフタリドの油状液体の調製：500gのプチルフタリド、600gのポリエチレングリコール-8グリセリンカブリレートおよび500mgのオレンジ矯味矯臭剤を秤量し、そして徹底的に混合して、油状液体を得る。

## 【0045】

軟カプセルの圧縮：手順は、圧縮された最終軟カプセルの各々が220mgのプチルフタリドの油状液体を含有することを除いて、実施例1においてと同じである。

## 【0046】

(実施例5：プチルフタリドの軟カプセルの調製)

プチルフタリドの油状液体の調製：100gのプチルフタリド、65gのポリエチレングリコール-8グリセリンカブリレート/カブリレート、および50gのポリオキシエチレンひまし油を秤量し、そして均一に混合し、透明な油状液体を得る。

## 【0047】

ゼラチン溶液の調製：100gのゼラチン、30gのグリセリン、120gの水および20gのPEG400を使用する。ゼラチン溶液を調製するためのプロトコルは、実施例1においてと同じである。

10

20

30

40

50

**【0048】**

工程は、最終軟カプセルの各々が、210mgのブチルフタリドの油状液体を含有することを除いて、実施例1においてと同じである。

**【0049】**

(実施例6：ブチルフタリドの軟カプセルの調製)

100gのブチルフタリド、40gのポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレート/カブレート、および50gのポリオキシエチレンひまし油を秤量し、そして徹底的に混合して、透明な油状液体を得る。

**【0050】**

ゼラチン溶液の調製：100gのゼラチン、40gのグリセリン、120gの水および10gのPEG400を使用する。ゼラチン溶液を調製するための手順は、実施例1においてと同じである。

**【0051】**

他の工程は、最終軟カプセルの各々が、190mgのブチルフタリドの油状液体を含有することを除いて、実施例1においてと同じ様式で実施される。

**【0052】**

(実施例7：ブチルフタリドの自己乳化顆粒の調製)

100gのブチルフタリド、100gのポリエチレングリコール-8グリセリンカブリレート、20gのエタノール、100mgのはっか油および100mgのオレンジ矯味矯臭剤を、一緒に混合して、結合剤として使用し、次いで、450gの粉糖と5gの低置換セルロース(L-HPC)との混合物に添加する。得られた混合物を顆粒化し、そして乾燥させる。

**【0053】**

(実施例8：ブチルフタリドの自己乳化顆粒の調製)

100gのブチルフタリド、50gのポリエチレングリコール-8グリセリンカブリレート、50gの硬化ひまし油、100mgのはっか油および100mgの青リンゴ矯味矯臭剤を、一緒に混合して、結合剤として使用し、次いで、400gの粉糖、100gのPVPおよび5gの低置換セルロース(L-HPC)の混合物に添加する。得られた混合物を、#20のメッシュに通して顆粒化し、乾燥させ、そしてパッケージに分配する。

**【0054】**

(実施例9：ブチルフタリドの自己乳化錠剤の調製)

100gのブチルフタリド、50gのポリエチレングリコール-8グリセリンカブリレート、および40gの硬化ひまし油を、一緒に混合して、結合剤として使用し、次いで、100gの粉糖、40gのカルボキシメチルデンプンナトリウム、および150gの微結晶性セルロースの混合物に添加する。得られた混合物を、#32のメッシュに通して顆粒化し、そして45で乾燥させる。次いで、滑沢剤としてのさらに5gのステアリン酸マグネシウム、および矯味矯臭剤としての青リンゴ固体粉末エッセンスを添加し、そして混合する。次いで、錠剤を圧縮により形成する。各々が、約0.49gの重量を有する。

**【0055】**

(実施例10：ブチルフタリドの自己乳化錠剤の調製)

錠剤コア：100gのブチルフタリドおよび50gのポリエチレングリコール-8グリセリンカブリレートを、結合剤として一緒に混合し、次いで、100gの粉糖、40gのカルボキシメチルデンプンナトリウム、および150gの微結晶性セルロースの混合物に添加する。得られた混合物を、#32のメッシュに通して顆粒化し、そして45で乾燥させる。さらに5gのステアリン酸マグネシウムを、滑沢剤として添加し、そして混合する。次いで、錠剤を圧縮により形成する。各々が、約0.49gの重量を有する。

**【0056】**

コーティング：60gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを、1000mlの80%エタノール溶液に溶解する。0.5gの食用緑色着色料を添加し、そして混合する。コーティングを、35～45の錠剤床温度でローリングコーティングプロセスによって

10

20

30

40

50

実施し、淡緑色のフィルムコーティングされた錠剤を得る。

#### 【0057】

(実施例11：ブチルフタリドの遅延放出自己乳化錠剤の調製)

100gのブチルフタリド、50gのポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレート、50gの硬化ひまし油、および100mgのはっか油を、結合剤として一緒に混合し、次いで、100gのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC<sub>K100M</sub>)、80gのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC<sub>K4M</sub>)、および10gのエチルセルロースの混合物に、ゆっくりと添加する。得られた混合物を均一に攪拌し、#32メッシュに通して顆粒化し、45で乾燥させ、次いで#20メッシュに通るサイズにする。滑沢剤としての5gのステアリン酸マグネシウムを添加し、次いで、錠剤を圧縮する。

10

#### 【0058】

(実施例12：ブチルフタリドの制御放出自己乳化錠剤の調製)

錠剤コア：100gのブチルフタリドおよび50gのポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレートを一緒に混合し、次いで120gのデンプン、180gの微結晶性セルロース、100gのラクトース、および20gのPoloxamer-188の粉末混合物に添加する。得られた混合物を均一に攪拌し、#32メッシュに通して顆粒化し、45で乾燥させ、そして#20メッシュに通るサイズにする。滑沢剤としての5gのステアリン酸マグネシウムを添加する。次いで、錠剤を圧縮し、そして0.1mm～0.3mmのヒドロキシプロピルセルロース-ポリ酢酸ビニル複合フィルムでコーティングする。

20

#### 【0059】

(実施例13：ブチルフタリド自己乳化硬カプセルの調製)

50gのブチルフタリドおよび20gのポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレートを、一緒に混合する。次いで、吸収剤および希釈剤としての100gのデンプン、結合剤としての10gのポリビニルピロリドン(PVP)、および崩壊剤としての10gの低置換セルロース(L-HPC)を添加する。得られた混合物を、#32メッシュに通して顆粒化し、45で乾燥させ、そして#20メッシュに通るサイズにする。次いで、ステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加し、そして顆粒を、カプセルシェル#1内に分配する。

#### 【0060】

30

(実施例14：ブチルフタリド自己乳化硬カプセルの調製)

50gのブチルフタリドおよび20gのポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレートを、40gのPoloxamer、60gのマルトデキストリン、60gの微結晶性セルロースおよび8gのカルボキシメチルデンプンナトリウムに吸収させる。得られた混合物を、#32メッシュに通して顆粒化し、45～50で乾燥させ、そして#20メッシュに通るサイズにする。滑沢剤として滑石を添加して混合した後に、顆粒をカプセルシェル#2内に分配する。

#### 【0061】

(実施例15：自己乳化ブチルフタリドの遅延放出カプセルの調製)

100gのブチルフタリド、50gのポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレート、50gの硬化ひまし油、100mgのはっか油、および100mgの青リンゴ油を、結合剤として一緒に混合し、次いで、100gのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC<sub>K100M</sub>)、80gのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC<sub>K4M</sub>)、および10gのエチルセルロースの混合物にゆっくりと添加する。得られた混合物を均一に攪拌し、#32メッシュに通して顆粒化し、45で乾燥させ、次いで#20メッシュに通るサイズにする。5gのステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加して混合した後に、顆粒を、カプセルシェル#1内に分配する。

40

#### 【0062】

(実施例16：自己乳化ブチルフタリドの経口液体(油)の調製)

100gのブチルフタリド、50gのポリエチレングリコール-8グリセリンカプリレ

50

ート、50 g の硬化ひまし油、0.1 g のオレンジ矯味矯臭剤、および0.1 g のはっか油を混合し、次いで、1%アスパルテームおよび0.01%エチルパラベンナトリウムを含有する5 Lの水溶液に添加して、水中油エマルジョンを形成する。得られた溶液を、患者の要求に依存して、経口投与用の5 ml、10 ml、20 ml、または50 mlの瓶に分配する。

#### 【0063】

(実施例17：自己乳化ブチルフタリドの経口油状液体の調製)

油状液体を調製する際に、防腐剤(例えば、エチルパラベンおよびアスパルテーム(添加前に、アスパルテームは、少量のアルコールによって最初に分散され得る))を添加することを除いて、実施例12においてと実質的に同じ方法で、処方物を調製する。無色透明の油状液体を、混合によって得、次いで、経口投与用の目盛付きの瓶に、直接分配する。使用の際に、経口液体の計量された使用量を取り、そして水に添加して、投与のための水中油エマルジョンを形成する。あるいは、この油状液体が直接投与されることが可能であり、これは、体液と接触すると、自発的に水中油エマルジョンを形成する。

10

#### 【0064】

(実施例18：自己乳化ブチルフタリドの軟カプセルの経口投与後のラットにおける薬物動力学実験)

実施例1において調製された、自己乳化ブチルフタリドの軟カプセルを、ラットにおける経口投与後の薬物動力学実験において使用する。その結果を、市販の軟カプセル(内容物は、100 mg のブチルフタリドと300 mg の植物油との混合物である。S H I J I A Z H U A N G P H A R M . G R O U P のN B P 会社により製造される)から得られる結果と比較する。それらを、表3に示す。

20

#### 【0065】

#### 【表4】

表3:胃瘻栄養法後の種々の時点における、ラットの血漿中のブチルフタリドの濃度

サンプリング点 (時間)	ブチルフタリドの血中濃度(mg/ml)	
	通常の軟カプセル	自己乳化軟カプセル
0.08	5.32	13.62
0.17	6.79	16.17
0.5	8.06	12.25
0.8	7.02	9.3
1	10.15	9.32
2	4.22	6.61
3	4.31	7.43
5	4.04	4.36
7	9.5	2.54
9	5.16	1.92
12	2.5	1.36

30

表3から、本発明の自己乳化薬物送達システムは、通常の油状内容物( $t_{max} 1.0$ 時間)よりも迅速に( $t_{max} 0.1$ 時間)、薬物のピーク濃度に達することがわかる。さらに、本発明の軟カプセルにより達成されるピーク濃度は、通常の軟カプセルにより達成されるピーク濃度より高い。個体での変動は、本発明の軟カプセルにおいて、あまり観察されない。

40

#### 【0066】

上記説明から、胃腸管に入った後に、SEDDSは、最初に、エマルジョン液滴に自己乳化し、引き続いて胃腸管全体に迅速に分散し、これによって、油滴の乏しい分散に起因する個体間の吸収の差異が減少し、そして薬物が胃腸管の粘膜に直接接触することにより引き起こされる刺激が減少すると考えられる。さらに、エマルジョンの微小液滴の組織化は、胃腸管内で変化するかまたは破壊され得る。とりわけ、有望な臨床的価値が、自己乳

50

化薬物送達システムを、脂溶性かつ水に難溶性の油性薬物（ブチルフタリド）に適用することにより、実証される。

【図面の簡単な説明】

【0067】

【図1】図1は、レーザー粒度分布分析器を用いて測定された、ブチルフタリド自己乳化システムの粒度分布の結果を示す。図1から、98%より多くのエマルジョン液滴が、5  $\mu\text{m}$ 未満の粒径を有し、従って、このシステムは、自己マイクロ乳化薬物送達システムであることがわかる。図1の体積欠損百分率プロフィールから、本発明のシステムにおける粒度分布が、狭くかつ均一であることもまた、結論付けられ得る。

【図1】

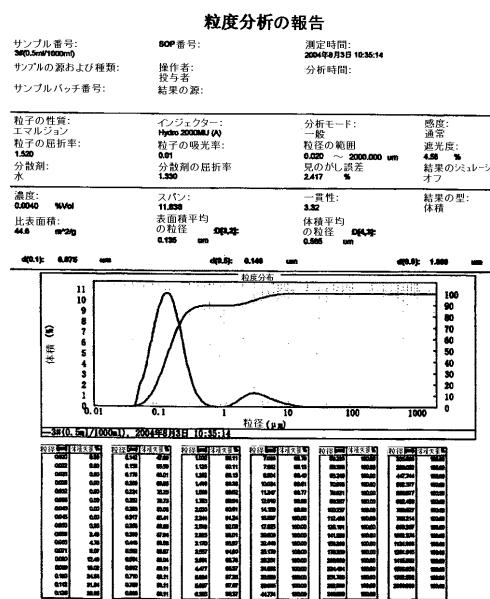


図 1

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/10	(2006.01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/14	(2006.01) A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	47/34	(2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/44	(2006.01) A 6 1 K 47/44
A 6 1 P	7/02	(2006.01) A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00

(72)発明者 楊麗 英

中国河北省石家庄市中山西路276号， 050051

(72)発明者 楊漢ゆう

中国河北省石家庄市中山西路276号， 050051

(72)発明者 高玉清

中国河北省石家庄市中山西路276号， 050051

(72)発明者 申東民

中国河北省石家庄市中山西路276号， 050051

(72)発明者 郭文敏

中国河北省石家庄市中山西路276号， 050051

(72)発明者 馮小龍

中国河北省石家庄市中山西路276号， 050051

(72)発明者 鄭嘉

中国河北省石家庄市中山西路276号， 050051

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 國際公開第2004/018444 (WO, A1)

特開2002-302434 (JP, A)

特開平07-138161 (JP, A)

BIOMEDICINE &amp; PHARMACOTHERAPY, 2004年 4月, Vol.58, No.3, pages 173-182

Drug Development and Industrial Pharmacy, 1997年, Vol.23, No.8, pages 809-816

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/365

A61K 9/107

A61K 9/16

A61K 9/20

A61K 9/48

A61K 47/10

A61K 47/14

A61K 47/34

A61K 47/44

A61P 7/02

A61P 9/10

A61P 25/00