

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5640079号
(P5640079)

(45) 発行日 平成26年12月10日 (2014. 12. 10)

(24) 登録日 平成26年10月31日 (2014. 10. 31)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 9/107 (2006. 01)		A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 47/42 (2006. 01)		A 6 1 K 47/42
A 6 1 K 47/36 (2006. 01)		A 6 1 K 47/36
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

請求項の数 60 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-511267 (P2012-511267)	(73) 特許権者	509276490
(86) (22) 出願日	平成22年5月18日 (2010. 5. 18)		シグモイド・ファーマ・リミテッド
(65) 公表番号	特表2012-527425 (P2012-527425A)		Sigmoid Pharma Limited
(43) 公表日	平成24年11月8日 (2012. 11. 8)		アイルランド、ダブリン9、ダブリン・シティ・ユニバーシティ、インベント・センター
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/056838	(74) 代理人	100068526
(87) 国際公開番号	W02010/133609		弁理士 田村 恭生
(87) 国際公開日	平成22年11月25日 (2010. 11. 25)	(74) 代理人	100100158
審査請求日	平成25年5月2日 (2013. 5. 2)		弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	2009/0381	(74) 代理人	100138900
(32) 優先日	平成21年5月18日 (2009. 5. 18)		弁理士 新田 昌宏
(33) 優先権主張国	アイルランド (IE)	(74) 代理人	100162684
(31) 優先権主張番号	61/179, 121		弁理士 呉 英燦
(32) 優先日	平成21年5月18日 (2009. 5. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 油滴含有組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程を含むプロセスにより得ることができる、油滴が分散している水溶性マトリックス物質を含む、活性成分を含むエマルジョン組成物：

油相と水性相を混合してエマルジョンを形成し、

ここで、

- a . 該油相は、少なくとも 1 の油と少なくとも 1 の非イオン性界面活性剤を含み、
 - b . 該水性相は、水溶性ポリマーマトリックス物質と陰イオン性界面活性剤を含み、該陰イオン性界面活性剤は該組成物の乾燥重量の割合として 0 . 1 % ~ 5 %、具体的には 1 . 0 % ~ 5 %、好ましくは 2 % ~ 4 % の範囲内の量であり、
- 該活性成分は油相もしくは水性相またはその両方中に含まれる；

次いで、該エマルジョンを固化する。

【請求項 2】

乾燥水中油エマルジョンである請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

該組成物の乾燥重量の 20 % ~ 70 %、より好ましくは 30 % ~ 60 %、さらにより好ましくは 35 % ~ 55 % の量の水溶性マトリックス物質を含む請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 4】

該水溶性ポリマーマトリックス物質が可逆性親水コロイドを含む請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

該水溶性ポリマーマトリックス物質が、ゼラチン、寒天、ポリエチレングリコール、デンプン、カゼイン、キトサン、ダイズタンパク質、ベニバナタンパク質、アルギネート、ゲランゴム、カラギーナン、キサンタンゴム、フタレート化ゼラチン、スクシネート化ゼラチン、セルロースフタレートアセテート、オレオレシン、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルの重合体、ポリビニルアセテートフタレート、およびペクチンから選ばれる請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

水溶性ポリマーマトリックス物質がゼラチンであり、所望により可塑剤、例えば、グリセリン、D-ソルビトール、ソルビトールBP、またはD-ソルビトールとソルビタンの水性溶液を含む、請求項 5 記載の組成物。

10

【請求項 7】

陰イオン性界面活性剤が、パーフルオロオクタン酸(PFOAまたはPFO)、パーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ラウリル硫酸アンモニウム、および他のアルキル硫酸塩、ラウレス硫酸ナトリウム、およびアルキルベンゼンスルホン酸、またはその混合物から選ばれる請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

該陰イオン性界面活性剤が、全組成物乾燥重量の0.1% ~ 5%、好ましくは1.0 ~ 4.5%である請求項 7 記載の組成物。

20

【請求項 9】

該油相が、0 ~ 10の範囲の低HLBを有する少なくとも1の油を含み、該非イオン性界面活性剤が10 ~ 20の範囲の高HLBを有する請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

低HLBの油が、中鎖トリグリセリド、リノレオイルマクロゴールグリセリド(ポリオキシルグリセリド)、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド、およびカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドから選ばれる請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】

高HLBの該非イオン性界面活性剤が、ポリエトキシ化ひまし油(ポリエチレングリコールエーテル)である請求項 9 記載の組成物。

30

【請求項 12】

該油相が2-(2-エトキシ)エタノールおよびポリエチレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも1の共溶媒を含む請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 13】

高HLBの該非イオン性界面活性剤と低HLBの油の重量比が1 ~ 4 : 1、好ましくは1.2 ~ 3.0 : 1 (高HLB : 低HLB) である請求項 9 ~ 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

該活性成分が以下から選ばれる請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の組成物：

(a) 不溶性活性成分、例えばニフェジピン；脂溶性活性成分、例えばゲムフィブリゾール；およびカプトプリル；

40

(b) オメプラゾールおよび抗潰瘍治療に用いる他のプロトンポンプ阻害剤；および抗H-ピロリ感染の治療または予防用活性成分；

(c) テルフェナジン；カプトプリル、シクロスポリン、カルシトニン、ヘパリン、およびヘパリノイド；ラクチシン；

(d) 心血管作動薬、脂質低下剤、抗糖尿病薬、例えばPPAR- アクチベーター、例えばロシグリタゾンまたはピオグリタゾン、抗痙攣薬、抗感染薬(例えばランチビオティクスやバクテリオシンなどの抗生物質を含む)、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗精神病薬、免疫抑制剤、プロテアーゼ阻害剤、および環状ペプチド；

(e) ホルモン、鎮痛剤、抗片頭痛薬、抗凝固薬、中枢神経系の疾患および病状の治療のための医薬、麻薬拮抗薬、免疫抑制剤、免疫賦活剤、AIDSの治療に用いる薬剤、キレート

50

剤、抗狭心症薬、化学療法剤、鎮痛薬、抗新生物薬、プロスタグランジン、抗利尿薬、およびNSAID。

【請求項15】

該活性成分が少なくともいくつかの該油相中、例えば、油中水エマルジョンの滴を含む油滴中に含まれる請求項1～14のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】

該活性成分が油相に可溶性であり、該油相が好ましくは中鎖トリグリセリドを含む請求項15記載の組成物。

【請求項17】

該活性成分がシクロスポリンである請求項16記載の組成物。

10

【請求項18】

1またはそれ以上の活性成分を水溶性ポリマーマトリックス物質に組み込む請求項1～17のいずれかに記載の組成物。

【請求項19】

2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、ポリエトキシ化ひまし油、およびカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含む油滴が分散している水溶性ポリマーマトリックス物質を含み、

80～120mg/gの量のシクロスポリン；

150～190mg/gの量の2-(2-エトキシエトキシ)エタノール(Transcutol HP)；

80～120mg/gの量のポリエトキシ化ひまし油(Cremophor EL)；

20

20～60mg/gの量のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(Migyol 810)；

15～50mg/gの量のSDS；

30～80mg/gの量のD-ソルビトール；および

450～550mg/gの量のゼラチンを含む、

乾燥水中油エマルジョン組成物。

【請求項20】

直径0.5mm～5mmのミニビーズの形の請求項1～19のいずれかに記載の組成物。

【請求項21】

該ミニビーズが、好ましくは1またはそれ以上のポリマー性の物質を含むコートをも有する請求項20記載の組成物。

30

【請求項22】

該コートが、所望により乳化剤、例えばオレイン酸アンモニウムと組み合わせて、または所望により可塑剤、例えばセバシン酸ジブチルまたは中鎖トリグリセリドと組み合わせてエチルセルロースを含む請求項21記載の組成物。

【請求項23】

該コーティングがエチルセルロース、およびコンドロイチン硫酸、ペクチン、デキストラン、グアーガム、アミロース、およびキトサンから選ばれる多糖の組み合わせを含む請求項21または22記載の組成物。

【請求項24】

該コートが第1コートおよび第1コートの外側に第2コートを含む請求項21～23のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項25】

該第1コートが、ヒプロメロース、二酸化チタン、およびポリエチレングリコールの混合物を含み、該第2コートがエチルセルロースコーティング物質およびペクチンの混合物を含む請求項24記載の組成物。

【請求項26】

カプリン酸ナトリウム、ドデカン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、SNAC、キトサン、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリエーテル、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルポリグルコシド、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸)および/または酸化窒素ドナーから選ばれる賦形剤をさらに含む請求項1～25のいずれかに記載の組成物。

50

【請求項 27】

該活性成分が以下からなる群から選ばれる炎症性腸疾患もしくは結腸直腸癌を予防もしくは治療するのに用いるための請求項 1 ~ 13 および 15 ~ 26 のいずれかに記載の組成物：

シクロスポリン；タクロリムス；シロリムス；ヒドロキシラーゼ阻害剤、例えばプロピルヒドロキシラーゼ阻害剤もしくはアスパラギニルヒドロキシラーゼ阻害剤、例えばDMOG、ヒドララジン、FG-4497、およびFG4095；イオンチャンネルブロッカー、例えばニモジピン、オピオイド、例えばモルヒネまたは硫酸モルヒネ；オピオイド誘発便秘調節剤、例えば末梢オピオイドレセプターアンタゴニスト、例えばメチルナルトレキソン、ナルトレキソン、またはナロキソン；および抗体、例えばインフリキシマブ、ナタリズマブ、またはペバシズマブ。

10

【請求項 28】

コンドロイチン硫酸、ペクチン、デキストラン、グアーガム、アミロース、およびキトサンから選ばれる多糖であるポリマー、および pH 依存性ポリマーを含むポリマーコーティングを含むミニビーズの形の請求項 27 において使用するための組成物。

【請求項 29】

経口投与により活性成分、好ましくはシクロスポリンの結腸送達に用いるための請求項 1 ~ 26 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 30】

シクロスポリンである活性成分の結腸投与により潰瘍性大腸炎、または結腸の疾患、例えばクローン病、およびGI-GVHDを含むGVHDを治療または予防するのに用いるための請求項 1 ~ 26 のいずれかに記載の組成物。

20

【請求項 31】

該油相が、2-(2-エトキシ)エタノールである少なくとも1の共溶媒を含み、該水溶性ポリマーマトリックス物質がゼラチンを含み、該活性成分がシクロスポリンである請求項 2 または 13 記載の組成物。

【請求項 32】

油相と水性相を 1 : 6 ~ 10 の範囲の割合で混合し、該水性相を、75 ~ 85 % の水に 1 ~ 5 % のソルビトール、0.8 ~ 1 % の SDS、および 15 ~ 25 % のゼラチンを加えてゼラチン溶液を形成することにより調製する請求項 1 記載の組成物。

30

【請求項 33】

該活性物質がシクロスポリンであり、該油相が 25 ~ 27 % シクロスポリンと該油および非イオン性界面活性剤を混合することにより調製される請求項 1 または 32 記載の組成物。

【請求項 34】

好ましくは硬ゲルカプセル中に含まれる複数のミニビーズの形の請求項 1 ~ 33 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 35】

活性成分を含む組成物を製造するためのエマルジョンの使用であって、

i) 油相と水性相を混合してエマルジョンを形成し、

ここで、a. 該油相は少なくとも1の油と少なくとも1の非イオン性界面活性剤を含み

40

b. 該水性相は水溶性ポリマーマトリックス物質および陰イオン性界面活性剤を含み、該陰イオン性界面活性剤は、該組成物の乾燥重量の割合として 0.1 % ~ 5 %、特に 1.0 % ~ 5 %、および好ましくは 2 % ~ 4 % の量である；次いで

該エマルジョンの滴を固化媒質に暴露することにより該エマルジョンを固化させることを含む、使用。

【請求項 36】

該組成物が請求項 2 ~ 35 のいずれか、またはそれらの組み合わせに記載の特定の特徴を有する請求項 35 記載の使用。

【請求項 37】

50

免疫抑制剤、例えばシクロスポリン A またはタクロリムスまたはシロリムス、またはその誘導体；

ヒドロキシラーゼ阻害剤、例えば、プロピルヒドロキシラーゼ阻害剤、またはアスパラギニルヒドロキシラーゼ阻害剤、またはDMOG、ヒドララジン、FG-4497、およびFG4095；
またはそれらの混合物から選ばれる活性成分；または、

抗原；

アジュバント；

免疫賦活剤；または

ワクチン、抗原、および免疫療法剤を含む免疫調節剤を、免疫賦活剤および/またはアジュバントと共に含む混合物から選ばれる活性成分、および油滴が分散しているゼラチンおよび寒天を含む水溶性ポリマーマトリックス物質を含む組成物であって、油相とゼラチンおよび寒天を含む水性相を混合してエマルジョンを形成させ、次いで、該エマルジョンを固化させる工程を含むプロセスにより得ることができる組成物。

【請求項 38】

該活性物質が、シクロスポリン A またはタクロリムスまたはシロリムス、またはその誘導体から選ばれる免疫抑制剤である請求項 37 記載の組成物。

【請求項 39】

該油滴が以下のものを含む請求項 37 または 38 に記載の組成物：

i) 中鎖トリグリセリド；

ii) 12-ヒドロキシステアリン酸および約 30% 遊離ポリエチレングリコールのポリグリコールモノ - およびジ - エステル、ここで、12-ヒドロキシステアリン酸の 12-ヒドロキシ基の部分は所望によりポリエチレングリコールでエーテル化されている；

iii) リノレオイルマクロゴールグリセリド (ポリオキシグリセリド)；および/または

iv) カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド。

【請求項 40】

組成物を製造するためのエマルジョンの使用であって、

i) 油相と、ゼラチンおよび寒天を含む水溶性ポリマーマトリックス物質を含む水性相を混合してエマルジョンを形成し、ここで、該油相と該水性相の少なくとも 1 が、免疫抑制剤、例えばシクロスポリン A またはタクロリムスまたはシロリムス、またはその誘導体；

ヒドロキシラーゼ阻害剤、例えば、プロピルヒドロキシラーゼ阻害剤、またはアスパラギニルヒドロキシラーゼ阻害剤、またはDMOG、ヒドララジン、FG-4497、およびFG4095；
またはそれらの混合物から選ばれる活性成分；または、

抗原；

アジュバント；

免疫賦活剤；または

ワクチン、抗原、および免疫療法剤を含む免疫調節剤を、免疫賦活剤および/またはアジュバントと共に含む混合物から選ばれる活性成分を含む；次いで

ii) 該エマルジョンの滴を固化媒質に暴露して該エマルジョンを固化させてミニビーズを形成させ、

iii) 所望により該ミニビーズをコーティングすることを含む、

該ミニビーズが所望により請求項 37 ~ 39 のいずれかまたはその組み合わせに記載の特定の特徴を有する、使用。

【請求項 41】

経口投与用に、免疫抑制剤、例えばシクロスポリン A またはタクロリムスまたはシロリムス、またはその誘導体；

ヒドロキシラーゼ阻害剤、例えば、プロピルヒドロキシラーゼ阻害剤、またはアスパラギニルヒドロキシラーゼ阻害剤、またはDMOG、ヒドララジン、FG-4497、およびFG4095；
またはそれらの混合物から選ばれる活性成分；または、

10

20

30

40

50

抗原；
アジュバント；
免疫賦活剤；または
ワクチン、抗原、および免疫療法剤を含む免疫調節剤を、免疫賦活剤および/またはア
ジュバントと共に含む混合物から選ばれる活性成分を製剤化する方法であって、

該活性成分を、乾燥水中油エマルジョンのミニビーズとして製剤化し、
 該活性成分が、所望により該エマルジョンの油相中に組み込まれ、
 該エマルジョンの水性相は、ゼラチンおよび寒天を含み、
 該ミニビーズが、所望により請求項 37 ~ 39 のいずれかまたはその組み合わせに記載
 の特定の特徴を有する、方法。

10

【請求項 42】

油滴が分散している水溶性ポリマーマトリックス物質を含む組成物であって、油相を水
 溶性ポリマーマトリックス物質を含む水性相を混合してエマルジョンを形成し、次いで該
 エマルジョンを固化する工程を含むプロセスにより得ることができる、 - ガラクトシル
 セラミド、および抗原および/または免疫賦活剤の1つまたはその組み合わせから選ばれ
 る活性成分を含む、組成物。

【請求項 43】

該活性成分が1の抗原または種々の抗原の組み合わせから選ばれる請求項 42 記載の組
 成物。

【請求項 44】

該油滴が、
 i) 12-ヒドロキシステアリン酸および約 30%遊離ポリエチレングリコールのポリグリ
 コールモノ-およびジ-エステル、
 ここで、12-ヒドロキシステアリン酸の12-ヒドロキシ基の部分は所望によりポリエチ
 レングリコールでエーテル化されている；または、
 ii) リノレオイルマクロゴールグリセリド(ポリオキシグリセリド)
 を含む請求項 42 または 43 に記載の組成物。

20

【請求項 45】

該活性成分が少なくともいくつかの油滴中、例えば油中水型エマルジョンの滴を含む油
 滴中に含まれる請求項 42 または 43 に記載の組成物。

30

【請求項 46】

47
 該水溶性ポリマーマトリックス物質が、ゼラチン、寒天、ポリエチレングリコール、デ
 ンプン、カゼイン、キトサン、ダイズタンパク質、ベニバナタンパク質、アルギネート、
 グランゴム、カラギーナン、キサンタンゴム、フタレート化ゼラチン、スクシネート化ゼ
 ラチン、セルロースフタレートアセテート、オレオレシン、ポリビニルアセテート、ヒド
 ロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルの重
 合体、およびポリビニルアセテートフタレート、およびそれらのいずれかのあらゆる誘導
 体；およびペクチンの1またはそれ以上から選ばれ、好ましくはゼラチンであり、

所望により可塑剤、例えば低分子ポリオールを含む、請求項 42 ~ 45 のいずれかに記
 載の組成物。

40

【請求項 47】

直径0.5mm ~ 5mmのミニビーズの形の請求項 37 ~ 46 のいずれかに記載の組成物であっ
 て、

該ミニビーズが、所望によりコート有し、該コートが、好ましくは所望により乳化剤
 、例えばオレイン酸アンモニウムと組み合わせて、および/または所望により可塑剤、例
 えばセバシン酸ジブチルまたは中鎖トリグリセリドと組み合わせてエチルセルロースを含
 むか、または該コートが、好ましくはメタクリル酸コポリマー、アンモニオメタクリレ
 トコポリマー、またはその混合物を含むポリマーコーティング物質を含む、組成物。

【請求項 48】

50

該ミニビーズがコート有し、該コートが、
 i) 結腸中に通常存在する細菌酵素による分解に感受性の多糖とエチルセルロースとの組み合わせ、または
 ii) メタクリル酸コポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、またはその混合物を含み得るポリマーコーティング物質、を含み、
 該コートが、所望により存在する第1コートの外側にあり、該第1コートが、セルロースフィルム形成ポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、またはその混合物を含む、請求項47記載の組成物。

【請求項49】

乾燥水中油エマルジョンである請求項37または38に記載の組成物。

10

【請求項50】

組成物を製造するためのエマルジョンの使用であって、

i) 油相と水溶性ポリマーマトリックス物質を含む水性相を混合してエマルジョンを形成し、ここで、該油相と該水性相の少なくとも1が、
 - ガラクトシルセラミド、および抗原および/または免疫賦活剤の1つまたは種々の組み合わせから選ばれる活性物質を含む；
 次いで、

ii) 該エマルジョンの滴を固化媒質に暴露して該エマルジョンを固化してミニビーズを形成させ；

iii) 所望により該ミニビーズをコーティングすることを含む、

該ミニビーズが、所望により請求項41～49のいずれかまたはその組み合わせに記載の特定の特徴を有する、使用。

20

【請求項51】

経口投与用に - ガラクトシルセラミドおよび活性物質を製剤化する方法であって、

該活性物質が抗原および/または免疫賦活剤の1つまたはその組み合わせから選ばれ、

- ガラクトシルセラミドおよび活性物質が乾燥水中油エマルジョンのミニビーズとして製剤化され、該ミニビーズが、所望により請求項41～49のいずれかまたはその組み合わせに記載の特定の特徴を有する、方法。

【請求項52】

以下の工程を含むプロセスにより得ることができる組成物：

油相と水性相を混合してエマルジョンを形成し、

ここで、少なくとも該油相は活性成分を含み、

a. 該油相は、0～10の範囲のHLBを有する油と11～20の範囲のHLBを有する界面活性剤を含み、

b. 該水性相は、水溶性ポリマーを含む；

次いで、該エマルジョンを固化させる。

30

【請求項53】

以下の工程を含むプロセスにより得ることができる組成物：

油相と水性相を混合してエマルジョンを形成し、

ここで、該油相と該水性相の少なくとも1は活性成分を含み、

a. 該油相は、0～10の範囲のHLBを有する油、11～20の範囲のHLBを有する界面活性剤、共溶媒、および該油相に溶解したBiopharmaceutics Classification System (BCS) のクラスIIまたはクラスIVに該当する薬剤を含み、

b. 該水性相は、水溶性ポリマーを含む；

次いで、該エマルジョンを固化させる。

40

【請求項54】

該共溶媒が、2-(2-エトキシエトキシ)エタノールおよびポリエチレングリコールから選ばれる請求項53記載の組成物。

【請求項55】

該水溶性ポリマーマトリックス物質が、ゼラチン、寒天、ポリエチレングリコール、デンプン、カゼイン、キトサン、ダイズタンパク質、ベニバナタンパク質、アルギネート、

50

ゲランゴム、カラギーナン、キサンタンゴム、フタレート化ゼラチン、スクシネート化ゼラチン、セルロースフタレートアセテート、オレオレシン、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルの重合体、およびポリビニルアセテートフタレート、およびペクチンの1またはそれ以上から選ばれる、請求項 5 2 ~ 5 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 6】

低HLBの油が、中鎖トリグリセリド、リノレオイルマクロゴールグリセリド(ポリオキシアルグリセリド)、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド、およびカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドから選ばれる請求項 5 2 ~ 5 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 7】

高HLBの界面活性剤がポリエトキシ化ひまし油(ポリエチレングリコールエーテル)である請求項 5 2 ~ 5 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 8】

低HLBの油の高HLBの非イオン性界面活性剤に対する重量比が、1~4:1、好ましくは1.2~3.0:1である請求項 5 2 ~ 5 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 9】

直径0.5mm~5mmのミニビーズの形の請求項 5 2 ~ 5 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6 0】

該ミニビーズがコートを有し、該コートが好ましくは1またはそれ以上のポリマー性の物質を含む、請求項 5 9 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性成分、具体的には液体状態の活性成分を送達するための組成物に関する。該組成物は、例えば、医薬、化粧品、ヘルスケア、獣医学、農業、発酵、診断、食品、クリーンテクノロジー、および環境的に適用するために用いることができる。本発明は、該組成物の製造方法および使用方法、該組成物を使用するための中間体、および他の対象にも関する。

【背景技術】

【0002】

種々の理由により、医薬、化粧品、食品、クリーンテクノロジー、写真、および環境の分野では、流体状態の活性成分を送達および投与(または使用)することが望ましい。流体または可溶化活性成分は、一般的に固体もしくは乾燥形の活性成分より速く作用する(例えば膜、特に天然膜、例えば皮膚、粘膜、または他の細胞膜をより速やかに通過するか、またはそれらにより速やかに吸収される)。食品添加物および医薬の経口投与などの特定の適用のためには、救急または効果を増加および/または促進し、および/または吸収もしくは効果の調節および/または予測可能性を増強するために、該活性成分を溶液または液体として製剤化することが望ましい。しかしながら、流体および液体は、例えば光や空気に対する安定性が低い傾向があり、輸送(例えばバイアル、タンカー)および投与用(例えばシリンジ)の特別な格納容器を必要とする傾向がある。さらなる固体の処理(例えば他の物質のさらなる層もしくはコートの適用)は、一般的には、充填を行うのに必要な機械によりある程度サイズが実質的に制限される、少なくとも、例えば食品添加物および医薬産業で用いる液体充填軟ゲルカプセルのような所定の構造の容器への充填工程が必要な液体のさらなる処理より簡単である。すなわち、液体は、一般的に固体より分離した(個々の)形、例えば剤形に製剤化するのが難しい。したがって、上記流体の利点を保ちながら簡単に直接製造および成形することができる方法で流体活性成分が存在する形をとることが望ましいだろう。

【0003】

Shingel et al. (J Mater Sci : Mater Med 2008)は、親水性および脂溶性薬剤の局所送達のための固体エマルジョンゲルについて記載している。固体エマルジョンは、通常、固

10

20

30

40

50

体が液体に分散しているコロイドの一種である。しかしながら、Shingel et al.は、該用語を、水性連続層がタンパク質(安定化剤としても作用する)とポリエチレングリコール(PEG)誘導体(該ポリマーとニトロフェニルクロロホルメートとの反応により合成された活性化PEG)の架橋から生じる固体ゲルである水中油(o/w)エマルジョンを表す。研究者らは、2つのフィルム間に固体エマルジョンゲルを成型し、1.2 mmの厚いシートを形成する。Shingel et al.によれば、固体水性相は、例えば水和が必要な皮膚上に置くと水を吸収し、次いで与えるハイドロゲルのように作用する。しかしながら、該エマルジョンは固体エマルジョンゲルの再水和で再構築されない。むしろ、架橋は、個々にかもしくは融合隣接油滴として固定化されたタンパク質コートされた油滴(直径の範囲5~20 μm)を生成した。

【0004】

10

本発明の具体的な産業的応用は、活性医薬、栄養補助食品、および食品添加物、ならびに免疫調節物質、免疫調節治療薬およびサプリメントの経口投与のための製剤においてなされる。

【0005】

これらの分野において有効に経口投与するには、該活性成分は、局所作用もしくは全身吸収のために溶液でなければならず、通常、放出前に安定化させる必要がある(胃酸による分解、pHによる分解、タンパク分解酵素などからの保護を含む)、浸透性でなければならない(必要な浸透性の程度は局所効果もしくは全身効果のどちらが必要かによる)。

【0006】

経口剤形を開発する際に問題となるさらなる要求は、拡張性、再現性、および貯蔵寿命を含む製造しやすさと製造コストである。

20

【0007】

例えば、結腸疾患を局所治療するためにか、該活性成分を特異的免疫細胞を提示するために、または全身吸収またはリンパ系吸収のために望ましい、該活性成分を結腸に送達する場合は、さらなる制約や要求が生じる。該活性成分(および/または関連する賦形剤)を捕捉し、吸収し、もしくは毒素、汚染物質、または他の外因性物質を吸収することが望ましい場合は関連事項や別個の事項を克服しなければならない。

【0008】

これら個々の問題に対する種々の解決が挙げられているが、単一経口剤形におけるそのような複数の問題を同時に解決するのはより難しい。上記製剤の問題は、水に不溶性または難溶性の活性物質においてより大きいことが多い。

30

【0009】

上記製剤の問題は、水に不溶性または難溶性の活性物質においてより大きいことが多い。

【0010】

上記問題のいくつかは、より具体的な課題に細分することができる。例えば、該活性成分を溶液にする一般的な要求には、該活性成分を溶解した状態に処方し、放出までその溶解状態を維持することによりin vivoでの溶解に依存するのを回避することで対処することができる(「予備溶解」活性成分)。次の技術的課題は、可溶化状態を維持し、標的放出ゾーン(例えば結腸)に達するまで放出を抑制する方法である。

40

【0011】

該活性成分を溶液にするための一般的な要求内にあるさらなる具体的な要求は、溶液中および担体またはマトリックスから分散/脱出直後に処方した活性成分を維持することである。

【0012】

(例えば溶液を小球中に封入することにより)活性成分を溶解状態に処方する際の具体的な問題が、そのような剤形を薬物放出特性を修飾するためにポリマーでコートする時に生じる。該コーティングは、消化管(GIT)での活性成分の完全な、十分な、もしくは予測できる放出を抑制するか、またはコーティングの予期できない膨潤やポーレーション(細孔形成)によりポピュレーション内の放出の過剰な変動性をもたらす。

50

【 0 0 1 3 】

疎水性活性成分については、水溶性または混和性を増加し、安定性を増し、揮発性を低下させることが特に好ましい。同様に、該活性成分のアベイラビリティ、特にバイオアベイラビリティを調節することを目的とする。これらの問題に対する一つのアプローチは、シクロデキストリン、特に、例えばUS 2006/0148756 A1 (Darcy et al)に記載の修飾シクロデキストリンを用いることである。しかしながら、シクロデキストリンを使用することは特定の状況では価値があるが、経口薬剤の製剤化および製造に対する製造および品質制御的複雑さが増す可能性がある。

【 0 0 1 4 】

可溶(「予め可溶化された」)形または活性成分の不愉快または望ましくない味覚もしくは臭いを覆い隠した薬剤(特に油性薬剤)、または物理化学的に不適合性の薬剤の組み合わせの経口送達は、単一投与形内に異なるコンパートメントを有する薬剤送達系により取り組まれた(例えば、US 7,431,943 (Villa et al.)参照)。そのような場合は、該目的は、しばしば、第1薬剤(例えば、水性環境に対する安定性が限られた疎水性薬剤)を第2薬剤(例えば、水性環境に溶解した親水性薬剤)と接触するのを抑制するか、または単一活性成分の場合は、味覚/臭いを覆い隠すか、または目的とする腸の位置に活性(「予め溶解された」)形で確実に送達されるように液体形で(例えば、カプセル内の液体コアとして)維持することである。そのような状況において、特に、腸溶、持続放出、または遅延放出コーティングも該剤形に適用する場合は、該剤形の空間的非対称性は、予期できない放出特性および/または薬剤放出、バイオアベイラビリティ、またはダイナミックな/臨床的反應の許容できない変動性をもたらす可能性がある。言い換えれば、異なる動力学的放出特性を各コンパートメントに適用する。これは、単一剤形中に含まれる複数の薬剤の制御放出、例えば同時放出を達成するのを困難にしうる。

【 0 0 1 5 】

1を超える活性成分の同時送達(同時投与後)に関連する課題は、放出点で1またはそれ以上の活性成分(または特に賦形剤)間の相互作用を調節(目的とする結果に応じて回避または増強)することである。

【 0 0 1 6 】

カプセルまたはミニカプセル形式内に液体コアを含むことがもたらすさらなる複雑さは、ミニカプセルを形成するには、該コア中の界面活性剤に対する閾値が非常に低く、これが液体コア中に界面活性剤を含むことが望ましい製剤の選択肢に制約をもたらすことである(下記参照)。これは、カプセルを作製し維持するには表面張力が必要であることが界面活性剤の使用を妨げまたは制限するためであり、これは、該コア中の界面活性剤がもたらす表面張力の低下が該カプセルの完全性を破壊するか、または例えばシェルまたはカプセル層が望ましいよりモノリシックな形式をもたらさうからである。すなわち、液体、乳化、もしくは予め可溶化した活性成分を、上記のごとく種々の理由により望ましい界面活性剤を用いて製剤化することは困難でありうる。

【 0 0 1 7 】

米国薬局方(USP)、欧州薬局方(EP)、日本薬局方(JP)などは、米国、欧州、日本などで製造または販売されている医薬および他のヘルスケア製品に対する公式な公共の基準設定機関である。特に、該薬局方は、公共消費用に製造された製品の一貫性を保証するのを助ける医薬製剤の品質を管理するための認識された基準を定めている。これらの基準は、溶解法、装置、およびしばしば「コンペンディアル(compendial)」(例えばUSP、EP、JPなどに記載の標準溶解培地を意味する「コンペンディアル培地」と呼ばれる媒質を含む。難水溶性薬剤製品の溶解試験において、界面活性剤をは、消化管の環境の状況を改善するために界面活性剤を媒質に加えることができる(例えば、Noory et al. Dissolution Technologies, Feb 2000, Article 3参照)。

【 0 0 1 8 】

コンペンディアル法の利点は比較的簡単なことである。認識されている欠点は、界面活性剤を該媒質に加えても予想されるin vivo特性を評価することに関して予測値が比較的

10

20

30

40

50

低いことである。予測可能性を増すために、in vivo/in vitro相関性(IVIVIC)を改善する種々の非コンペンディアル媒質、およびより複雑な溶解装置および方法が、特に結腸での放出を測定するために開発された(例えば、Klein et al., J. Controlled Release, 130 (2008)216-219参照)。

【0019】

界面活性剤は、しばしば(通常)水中油エマルジョン、または水に加えると自然にエマルジョンを形成する(プレエマルジョンということがある)油相のみの製剤である自己乳化薬剤送達系(SEDDS)の成分として経口医薬製剤に組み込まれている。これらエマルジョン中の油滴は非常に小さいので、マイクロエマルジョン(およびSEDDSであるその前駆体)という

10

【0020】

一般的には、医薬製剤中の界面活性剤の存在は、胆汁酸などの影響を最小化する試みであると言うことができ、天然の界面活性剤は肝臓で合成され、消化管中に存在する。胆汁酸塩の主な機能の一つは、消化管中で脂肪を可溶化し、全身循環への吸収を促進することであり、これはなぜエマルジョン系を、油溶性および/または疎水性薬剤の全身吸収を増大するためにエマルジョン系を用いるのが有利であるかの示唆を与える。しかしながら、経口薬剤送達の目的は常に(または単に)全身吸収ではない。全身吸収を望まない場合は、例えば減少した、限られた、またはごく僅かな全身吸収をもたらす局所送達为目的である場合は、もしあれば界面活性剤に対する要求もしくは役割が異なるだろう。

【0021】

バイオテクノロジーの急速な進歩につれて、ペプチド薬剤が治療薬として重要になってきた。ホルモン、核酸、合成ペプチド、酵素基質、およびインヒビター(阻害剤)を含む種々のペプチドが薬剤として用いられてきた。それらは生物学的機能の特異性が高く、強力であるが、そのほとんどが、分子サイズ、低溶解性、短い血漿中半減期、膜輸送のための特別なメカニズムの必要性、および酵素的分解に対する感受性(腸、プレシステミック、および全身的)を含むペプチドの独特な物理化学的特性のため経口投与が難しい。多くの異なるアプローチがペプチド薬剤の経口吸収と改善し、バイオアベイラビリティを増大するために用いられている。近年において、経口投与後のバイオアベイラビリティの増大は、界面活性剤分子の界面フィルムにより安定化された油および水などの2つの非混和性液体の熱力学的に安定で、等方的に透明な分散物であるマイクロエマルジョン系を用いて報告された。マイクロエマルジョンの薬剤送達系としての利点は、界面活性剤誘導性の透過性変化による吸収増加(例えば十二指腸および結腸からの)の可能性、および酵素的加水分解に対する保護、ならびに薬剤溶解性の改善である。

20

30

【0022】

しかしながら、特定の目的もしくは薬剤に適したマイクロエマルジョン系を設計するために理解する必要がある多数の技術的変数がある。物理化学的特性、例えば薬剤安定性、油相と水相の割合、およびマイクロエマルジョン滴のサイズはすべて結果に影響する。1またはそれ以上の界面活性剤を用いる場合は、さらなる不確実性、例えば界面活性剤/共界面活性剤比の影響、油相中の油の選択、および/または界面活性剤または界面活性剤の種類の影響が生じる。

40

【0023】

マイクロエマルジョン系の最適化について広く研究されたペプチド薬剤は、シクロスポリンA(国際的一般名またはINN)(サイクロスポリンAとしても知られる)である。

【0024】

ポリオキシエチル化ひまし油(Cremophor EL(登録商標))を界面活性剤として、Transcutol(登録商標)を共界面活性剤として、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(Captex 355(登録商標))を油として用いることにより得られたシクロスポリンAのマイクロエマルジョン系において、Gao et al (1998) in International Journal of Pharmaceutics 161 (1998) 75-86は、Cremophor EL(登録商標) : Transcutol(登録商標) : Captex 355(登録商標)比10 : 5 : 4を選択すると高シクロスポリンA溶解性、小さい滴サイズ、および速い分散速度と

50

マイクロエマルジョン安定性を達成した。これらマイクロエマルジョンのさらなる製剤化は記載されていない。

【0025】

英国特許出願2,222,770 (SANDOZ LTD)は、マイクロエマルジョン(親水相、脂溶相、および界面活性剤を含む)またはマイクロエマルジョン・プレ濃縮物(無親水性相)(プレマイクロエマルジョン濃縮物としても知られる)の形のシクロデキストリンを含む方鉛鉱製剤について記載している。そのようなプレ濃縮物は、水性媒質中、例えば水中、または経口投与後に胃液中で自然にマイクロエマルジョンを形成する。良好な被験者間の差異で全身吸収を最大にすることを目的とするこの英国特許出願は、シクロスポリンの吸収が限られる結腸および/またはGITの部分に送達するためのシクロスポリンAを製剤化する課題および問題について記載も取り組みもしなかった。

10

【0026】

Kim et al. (Pharmaceutical Research, Vol 18, No.4, 2001)は、経口投与後の高全身吸収を達成するためのプレマイクロエマルジョン濃縮物(英国特許出願2,222,770)および腸溶コート(コートした)固体プレマイクロエマルジョン濃縮物の併用経口投与レジメンについて記載している。両方の場合において、マイクロエマルジョンは、水/水性媒質に加えると形成される。腸溶コート固体プレマイクロエマルジョン濃縮物は、油相(プレマイクロエマルジョン濃縮物)とアセトンに溶解したポリマーを混合することにより製造した粉末である。アセトン除去するとフィルムが残り、次いでこれを粉末にする。

【0027】

20

結腸疾患のためまたは結腸からの薬剤の吸収を達成するために、結腸特異的送達系は、結腸に達して薬剤を放出するまでGITの上部で薬剤放出するのを抑制しなければならない。結腸環境(例えば、特定の細菌またはその酵素)に接触することにより活性化したプロドラッグは別として、純粋な製剤化アプローチにはpHと時間依存性ポリマー介在技術が含まれる。しかしながら、小腸および結腸間のpHの差はよく知られているが、その差は小さく、個体間で変動しうる。これは、予測可能な薬剤放出プロファイルを得る際にpH依存系を信頼できないものにしうる。時間依存系は、GITにおける送達系の通過時間に依存する。これらの系の主な制約は、in vivoでの小腸通過時間の変動が生物活性物(活性物質)の小腸中(早過ぎ)または結腸の終末部(遅過ぎ)での放出をもたらすことである。そのような経口薬剤送達系の個々のレシピエントの病的-生理的状态は、これらの時間依存系のパフォーマンスに対しても有意な影響があり、過敏性腸症候群および炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎を含む)の患者は、しばしば結腸通過の亢進を示す。これらの考慮とは無関係に、小腸に入る地点(幽門)での剤形のサイズは、GI通過時間および/または反応の変動性に有機な影響を持ちうる。

30

【0028】

多くの他の結腸を標的とする送達系が検討されてきた。これらの系には以下のものが含まれる:胃および小腸ではなく結腸に生じる蠕動波に依存する腸圧制御結腸送達カプセル; pH感受性ポリマーコーティング(上部GITにおいて完全なままである)と結腸にみられる細菌によってのみ分解する多糖のコーティングの組み合わせ; ペクチンおよび結腸の細菌により分解するガラクトマンナンコーティング; および結腸の細菌が産生するアゾレクターゼにより徐々に分解するアゾヒドロゲル。先の4つの系は、Yang et al., International Journal of Pharmaceutics 235 (2002)1-15(この内容は本明細書の一部を構成する)により概説されている。多糖ベースの送達系が特に興味深い(例えば、Kosaraju, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 45: 251-258 (2005)(この内容は本明細書の一部を構成する)参照)。それにも関わらず、結腸中の特異的酵素活性にのみ依存する系については、結腸細菌叢の病的異常(例えば、pH変化および細菌酵素の量/活性の変化から生じる)の結果として薬剤放出プロファイルの変動性も生じうる。

40

【0029】

水中油(o/w)エマルジョンのピーズが知られている。PCT出願WO/2008/122967 (Sigmoid Pharma Limited)は、液体、半固体、または固体コアを有するミニカプセルを含む経口組

50

成物について記載しており、その中の図2は、該活性成分が可溶化されるかまたはサスペンション形である、制御放出ポリマーコーティングを有する半固体または固体充填ミニカプセル/ミニスフェアの模式図である。実施例20には、スクアレン(天然不飽和炭化水素)、Gelucire 44/14、およびLabrafil MS 1944 CSで作成された油溶液との混合物でできた押出エマルジョン薬剤サスペンションのビーズが記載されている。水溶性活性成分のヒドララジンは水性相中にあり、油相は該製剤の1.12乾燥重量%である。

【0030】

乾燥水中油(o/w)エマルジョンが知られている。USP 4,045,589 (Petrowski et al)は、コーヒー用クリームとして用いるのに適した安定な乾燥非乳脂肪エマルジョン製品について記載している。そのようなクリームは、コーヒーや茶などの水性媒質に加えて飲料を白くして風味をつける再構成水中油エマルジョンを形成する乾燥エマルジョン能出物として製造される。第1乳化剤は、液体エマルジョンの安定性を促進するために液体エマルジョン濃縮物中に含まれ、第2乳化剤(加工でんぷん)は、乾燥工程を通してエマルジョンを安定化させるために加える。乾燥前にのエマルジョン中の脂肪粒子の平均直径は1~3 μm である。この液体エマルジョン濃縮物を水分含量約3%以下に乾燥する。スプレー乾燥に加えて、凍結乾燥、加熱ドラム乾燥などの種々の他の乾燥方法が可能であると記載している。

10

【0031】

USP 4,615,892 (Morehouse et al.)は、キッチンブレンダーで混合して乾燥生成物を水中で徐々に攪拌することにより容易に再構成されるバター用スプレッドを形成することができる乾燥代用マーガリンまたはバター製品について記載している。乾燥製品は、食用脂肪およびデンプン加水分解物、および水の水中油エマルジョンから作られる。次に、このエマルジョンを、例えば凍結またはスプレー乾燥により乾燥し、水分含量を約6%未満にする。乾燥中は、乾燥前の相の逆転を防ぐために、攪拌を最小限にし、温度を約30以上維持する必要がある。その結果として、粉末の脂肪滴の周りにデンプン加水分解物の保護フィルムが生じる。

20

【0032】

USP 4,540,602 (Motoyama et al.)は、水に難溶性の固体薬剤を含む活性化医薬的に許容される活性化医薬組成物について記載している。該組成物を経口投与すると、該薬剤は容易に吸収され、速やかに高血液濃度に達する。これを達成するために、該薬剤を水溶性高分子物質の存在下で水に分散して直径10 μm 以下の微細粒子を形成し、次いで水を除去して粉末または顆粒の形の水溶性高分子物質でコートされた微細薬剤を生成する。粒子サイズの範囲がミクロン以下の粉末もしくは顆粒を達成して腸粘膜からの吸収を最適化することが強調される。水溶性高分子物質は、ポリマー物質、例えばゼラチンまたはアラビアゴム(実施例8はこれら二つの組み合わせを示す)またはセルロース誘導体、例えばヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどでありうる。難溶性の薬剤を最初に疎水性有機溶媒に溶解する場合は該分散物はエマルジョンでありうる。該溶媒は低沸点または非揮発性であり得、その場合は乾燥後そのまま、有害作用なしに経口投与することができる(例えば、グリセリド、液体パラフィン、スクアラン、スクアレン、レシチン、プリスチンなど)。

30

40

【0033】

LiuXing et al、J. 制御放出93 (2003)293-300は、ペプチド含有リボソームのサイズ範囲0.95~1.10mmのアルギニン酸カルシウムゲルビーズへの封入について記載している。その目的は、結腸放出形の封入したペプチド(ハチ毒)を得、酵素的分解から該ペプチドを保護し、粘膜を破壊してペプチド吸収を増大させることである。その目的は、アルギネートビーズの多孔性から生じる薬剤取り込み効率の低さに対処するためであった。

【0034】

アルギネートを用いることに伴う他の問題は、濃縮ゲルから低濃縮の大容量架橋溶液に拡散することによりゲル渦中の活性成分の損失が生じる(例えばWells et al., Eur J. of

50

Pharmaceutics and Biopharmaceutics 65 (2007)329-335参照)。

【0035】

Toorisaka et al. (J. Controlled Release 107 (2005)91-96)は、水中油中固体(S/O/W)エマルジョンの物理化学的不安定性の問題に対処した。該不安定性は、薬剤開発の主な障害である低温保存の必要性を生じた。研究者らは、界面活性剤でコートした該活性成分(インスリン)がダイズ油(油内相)に分散した固相である乾燥S/O/Wエマルジョンを生成することによりこれを解決した。次に、これを水性ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)とホモジネートしてS/O/Wエマルジョンを形成した。次に、これを塩酸中に滴下してHPMCPをゲル化し、得られた球状微粒子を凍結乾燥してHPMCPでコートされた直径1 μ mの油滴を得る。この方法には多くの工程があるので、複雑で産業化しにくい。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0036】

(開示の簡単な説明)

本発明は、活性成分を含み、分散油滴である水溶性ポリマーマトリックスを含む組成物を提供する。本発明は、該活性成分が該油滴の少なくともいくつかに含まれる態様、ならびに該油滴が活性成分を含まない態様を含む。該油滴は、それを含むマトリックスが水性媒質に溶解するにつれて放出される。ある態様において、該油滴は該マトリックスにより、またはその中に実質的に固定化され、該固定化特性は該マトリックスが水性媒質に溶解するにつれて失われる。ある態様において、該油滴はまとめて本発明の組成物の油相と呼ぶことがある。

20

【0037】

ある態様において、本発明は、活性成分を含み、分散油滴である水溶性ポリマーマトリックスを含む、該マトリックスが界面活性剤を含む、組成物を提供する。別の態様において、本発明は、活性成分を含み、分散油滴である水溶性ポリマーマトリックスを含む、該油が界面活性剤を含む、組成物を提供する。さらなる態様において、本発明は、活性成分を含み、分散油滴である水溶性ポリマーマトリックスを含む、該マトリックスが界面活性剤を含み、該油が界面活性剤を含む、組成物を提供する。

【0038】

溶解が該組成物の物理的形および特性に影響を及ぼす程度は、該組成物の最初の形状、サイズ、および組成に依存する。該組成物がコートを有する場合は、溶解の仕方と速度を修飾することができる(下記参照)。

30

【0039】

ある局面において、本発明は、乾燥水中油(o/w)エマルジョンとして説明することができ、その1態様は粉末ではない。別の態様では、ビーズ、特にミニビーズ、例えば球状ミニビーズの形にモールドおよび/または成形される。本発明の組成物は、一般的には、本発明の組成物は、一般的にはモールド形または成形形、例えばミニビーズ内に複数の油滴または小滴を含む。

【0040】

本発明の別の局面は、水溶性ポリマーマトリックスの複数の所望によりコートされたミニビーズを含む組成物(例えば医薬または栄養補助食品として用いるのに適している)を提供する。特定の態様において、本発明は、乾燥水中油エマルジョンの複数のミニビーズを含む組成物を提供する。

40

【0041】

いずれの場合も、該ミニビーズの少なくともいくつか(例えば第1ポピュレーション)は、活性成分(または2以上の)を含むことができ、所望により活性成分(または2以上の)を含む他のビーズ(例えば第2ポピュレーション)もしくは1つのポピュレーションは活性成分を含まないかまたは「不活化」成分、例えば酵素もしくは毒素封鎖剤を含むか、または活性賦形剤、例えば別のポピュレーション中の活性成分の効果を増強し、抑え、強化する透過性促進剤を含みうる。関連する態様において、本発明組成物は、小球の複数のポピュレー

50

ションを含むことができる。該活性成分はポピュレーション間で同じかまたは異なっていてよい。

【0042】

具体的に態様において、1またはそれ以上の活性成分を該組成物または乾燥エマルジョンの油相に組み込む。別の具体的な態様において、1またはそれ以上の活性成分を該組成物または乾燥エマルジョンの水性相に組み込む。別の態様において、該ビーズをポリマーでコートし、放出プロフィールを変化させるか、またはビーズおよび/またはビーズ内の活性成分を、分解もしくは酸化、加水分解、またはタンパク分解、または高または低pHによる分解から保護することができる。

【0043】

本発明の組成物は、油相内への取り込みが特に好都合である低水溶性の活性成分および/または脂溶性化合物(活性成分)について特に興味深い。

【0044】

すなわち、ある態様において、本発明は、該活性成分を該エマルジョンの油相に組み込むことができる乾燥水中油エマルジョンのミニビーズ(ここで、該ビーズは所望によりポリマーでコートされている)として経口投与するための活性成分の製剤化に関する。

【0045】

水溶性固定化ポリマーマトリックス(またはある局面において、乾燥エマルジョンの水性相)は、ある態様において、例えば液体水性連続相の化学的または物理化学的(例えば乾燥)固化により該マトリックスまたは乾燥エマルジョン中の水が実質的に存在せず、油滴が固定化されることから生じる架橋水溶性ポリマーを含む。この態様において、乾燥水性相は固定化マトリックスとすることができる。

【0046】

用語「乾燥エマルジョン」は、一般的には、内部(不連続)相が実質的に固体中で固定化されているか、または外部相を固化しているエマルジョンを意味する。

【0047】

用語「マトリックス」は、当該分野でよく知られた用語であり、一般的に、文脈に従って組成物に構造と容量をもたらす固体、半固体、非溶解もしくはまだ溶解していない物質を意味する。ある文脈において用語「マトリックス」は骨格(scaffold)を意味することができる。

【0048】

外部相の固化は、化学的(例えば架橋による)または物理的(例えば冷却もしくは加熱による)を含む種々の手段により生じうる。用語「乾燥(した)」を用いることにより、乾燥工程が乾燥エマルジョンを生成するのに必要であること(これを排除しないが)を意味しようとするものではなく、固体もしくは固化水性外部相が実質的に水を含まないかまたは利用可能な水を含まないことを意味する。この局面において、用語「水性相」は、それにも関わらず本明細書において、ある態様では特にミニビーズの形の場合に本発明組成物から大部分が除去される水であるにしても本発明組成物の外部(連続)相を示すために用いる。しかしながら、本発明組成物の外部相は、水溶性であり水性媒質に溶解する。ある態様において、該油滴は水性相が溶解するかまたは水性媒質に暴露する時に放出される。

【0049】

用語「放出(された)」は油滴に関連して、実際の移動、放出、融合、結合、もしくは乳化は必要でない(すなわち起こらなくてもよく、特にコートまたはコーティングの存在および/またはある種の抑制もしくは妨害物質を水溶性ポリマーマトリックスに組み込むことにより意図的に抑制することができる)が、自由に移動、放出、融合、溶解、もしくは(再)乳化などをすることを意味する。

【0050】

さらに、驚くべきことに、本明細書に記載の広い発明内において、すなわちある態様において、油相の構成要素は、ある活性成分、特に疎水性および/または脂溶性活性成分に関して特に利点をもたらすよう選ぶことができる。具体的には、油成分の賢明な選択(そ

10

20

30

40

50

の一つは界面活性剤でありうる)は、ある脂溶性活性成分を消化管(例えば結腸)の標的放出ゾーンに達するまで可溶性状態で維持するような方法で可溶化することを可能にすることがわかった。特に、例えば界面活性剤特性を有するある種の油の選択は、ある態様において、そうしなければ油相が界面活性剤を含まない組成物を生じ、ある他の態様において、水性相が界面活性剤を含まない組成物を生じることができる。しかしながら、この種の態様において、特に本発明のミクロエマルジョンを得たい場合には水性相に界面活性剤を含むことが好ましい。

【0051】

本発明をもたらす研究からの別の驚くべき発展は、ある態様において、界面活性剤(下記)を水性相に加えると活性成分の溶解性が改善されることである。具体的には、本発明の組成物がポリマーコーティングを有するビーズの形である場合に水性相に界面活性剤を加えるとポリマーコートの小孔または他の開口部からの分散/放出(またはポリマーコートの他の部分的除去、膨潤、または脆弱化)を促進することがわかった。油相が界面活性剤を含む場合は、水性相に含まれる界面活性剤は、油相に含まれるあらゆる界面活性剤と異なりうる。

【0052】

あるミニビーズの態様では、本発明をもたらす研究から生じるさらなる予期しない利点は、水性相および油相のための界面活性剤の適切な組み合わせの選択は、水溶性マトリックスおよび(もし存在すれば)ビーズ上のポリマーコーティングからの分散/脱出時またはその直後におけるAPIの溶解(または半溶解またはプレ溶解)状態での維持をもたらすことである。ある活性成分では、界面活性剤の組み合わせ(下記)の具体的選択は、該ミニビーズからの放出部位における該活性成分の急速もしくは早期の活性(または吸収)を保証する。

【0053】

溶解方法、媒質、および装置の高度化および複雑性が増す背景について、本出願人および発明者らは、驚くべきことに、USP/EP/JPなど(コンペンディアル)の方法および媒質が、予期に反してある態様について *in vivo* の能力に対する有用な指針、例えば特定の割合の試料(組成物または剤形)が活性成分を溶解および/または放出するのに要する時間を提供することができることもみいだした。この驚くべき知見は、特定の態様において、本発明者/出願人らが妥当な時間枠内で完全な溶解/分散を達成するために媒質に界面活性剤を加える必要がないことをみいだした難水溶性薬に適用される。しかしながら、より長期間の溶解を維持するためには該媒質中の界面活性剤が低レベルであることが望ましい。

【0054】

特定の態様に関して、本出願人/発明者らは、コンペンディアル方法および媒質の利点が結腸放出成分を組み込む新規組成物の開発に特に適用可能であることをみいだした。さらに、本出願人/発明者らは、ある態様に関して、コンペンディアル溶解媒質中への界面活性剤の使用は、試験目的での完全な溶解を助けながら、*in vivo* 条件(特に結腸での)を反映しないことをみいだした。

【0055】

ある態様によれば、標準媒質を用いるUSP/EP/JP等の溶解装置中での活性物質(API)の完全もしくは実質的に完全な溶解は、該組成物中に組み込まれる界面活性剤の量が、界面活性剤を含まない組成物(または製剤)と同程度の溶解度を達成するために該媒質中に必要なものよりはるかに少ない場合でも、本発明のこの態様の組成物中に1またはそれ以上の界面活性剤を組み込むことにより、溶解媒質に界面活性剤を加えることなく達成することができる(そして溶解の維持は非常に低量の界面活性剤を溶解媒質に加えて達成することができる)。実際に、本発明のある局面(以下により詳細に記載する)は、特に本発明のミニビーズの態様において、本発明組成物中に界面活性剤を組み込むことである。

【0056】

具体的には、ある態様について、本発明組成物は、該組成物中に組み込まれる界面活性剤の量が界面活性剤を含まない組成物と同程度の溶解度を達成するのに媒質中に必要なも

10

20

30

40

50

のよりはるかに少ないようにAPIの完全または実質的に完全な溶解/放出を促進する1またはそれ以上の界面活性剤を製剤または組成物(好ましくはその水性相)に組み込むことにより溶解媒質(溶解を確立するより維持するのに十分な)に界面活性剤を加えることなく(またはごく少量を加えて)標準媒質を用い、USP/EP/JPなどの溶解装置中で活性成分(API)の完全または実質的に完全な溶解をもたらすことが解った。要するに、本発明はこの態様において、媒質中の界面活性剤含有量とは無関係に標準的溶解媒質に溶解する組成物を提供する。

【0057】

本発明をもたらす実験から明らかになった別の驚くべき特徴は、所望のポリマーコーティングの作製である。例えば、種々のタイプのポリマーコーティングの適切なくみあわせ(以下により詳細に説明する)は、本発明組成物のin vitro溶解およびin vivo能力に関して予期しない利点をもたらすことがわかった。詳細には、これらの態様について、結腸中に存在する細菌酵素の存在下で分解するポリマー(および/またはコーティング中の小孔の形成を促すポリマー(「小孔形成物質」)およびpH非依存性ポリマーを含むと、結腸または消化管の他の予め決定した部位中での実質的な活性成分の放出をもたらすことがわかった。特定の態様において、細菌酵素により分解する上記ポリマーは水溶性である。少なくともある態様において、本発明は先行技術の1またはそれ以上の欠点を改善または解決する。特に、本発明は、先行技術の多くの問題を解決することができる製剤または組成物を含む。

【0058】

本願の明細書および特許請求の範囲を通して、用語「含む(compriseおよびcontain)」およびその変化物は、「限定されるものではないが含む」ことを意味し、他の部分、添加物、成分、整数、または工程を排除することを意図しない(および排除しない)。本願の明細書および特許請求の範囲を通して、単数は文脈がそうでないことを要求しない限り複数を含む。具体的には、不明確な冠詞を用いる場合は、明細書は、文脈がそうでないことを要求しない限り単数および複数を含むと理解すべきである。

【0059】

本発明の特定の局面、態様、または実施例と関連して記載する特徴、整数、特性、化合物、化学的部分、または群は、矛盾しない限り、本明細書に記載のあらゆる他の局面、態様、および実施例に適用可能と理解すべきである。本明細書(特許請求の範囲、要約書、および図面を含む)に記載のすべての特徴および/または開示したあらゆる方法もしくはプロセスのあらゆる工程は、そのような特徴および/または工程の少なくともいくつかがいかに排他的である組み合わせを除き、あらゆる組み合わせで組み合わせることができる。本発明はあらゆる前記態様の詳細に制限されない。本発明は、本明細書(特許請求の範囲、要約書、および図面を含む)に記載の特徴のあらゆる新規の1つまたはあらゆる新規の組み合わせ、または開示したあらゆる方法もしくはプロセスの工程のあらゆる新規の1つまたはあらゆる新規の組み合わせに及ぶ。

【0060】

これを読む者の注意は、本願に関連して本明細書と同時またはそれ以前に提出し、本明細書とともに公開されたすべての論文および書類(それらの内容は本明細書の一部を構成する)に向けられる。

【課題を解決するための手段】**【0061】**

(詳細な説明)

先に記載のごとく、本発明は、活性成分を含む、分散油滴である水溶性ポリマーマトリックス組成物に関する。

【0062】

本発明の組成物が含むことができる種々の成分を参照して、本発明を詳細に説明する。用語「賦形剤」は、活性成分以外の成分のすべてまたはいくつかを説明するために用いることがあり、賦形剤には活性を有するものがあり、活性成分には賦形剤の特性を有するも

10

20

30

40

50

のがあることに留意すべきである。

【 0 0 6 3 】

特記しない限り、本発明組成物の成分、構成要素、賦形剤などは、本明細書のほかの場所に記載の1またはそれ以上の用途に適している(例えば、化粧品として許容され、環境的に許容され、医薬的に許容され、食品添加物として許容されるなど)。

界面活性剤

【 0 0 6 4 】

本明細書および特許請求の範囲において、用語「界面活性剤(surfactant)」は、「表面活性剤(surface active agent)」の短縮として用いる。本明細書および特許請求の範囲のために、界面活性剤には陰イオン性、陽イオン性、非イオン性、および両性(両性イオン性)の4つの大きな分類があることを想定する。非イオン性界面活性剤は、完全なままであり、水性溶液で非荷電であり、陽イオンと陰イオンに解離しない。陰イオン性界面活性剤は、水溶性であり、負に荷電し、水に入れると陽イオンと陰イオンに解離する。負の荷電は、水の表面張力を低下させ、表面活性剤として作用する。陽イオン性界面活性剤は、正に荷電し、水に入れると陽イオンと陰イオンに解離する。この場合、陽イオンは水の表面張力を低下させ、界面活性剤として作用する。両性(両性イオン性)界面活性剤は、酸性溶液中で正に荷電すると想定され、陽イオン性界面活性剤として働き、アルカリ性溶液中で負に荷電すると想定され、陰イオン性界面活性剤として働く。

【 0 0 6 5 】

界面活性剤は、Griffin(1949および1954年)、後にDaviesが記載した(最初は、非イオン性界面活性剤について)分子の異なる領域について値を計算して決定した、界面活性剤の親水性または脂溶性の程度の測定値である親水性-脂溶性バランス(HLB)に従って分類することもできる。該方法は、式を、通常範囲は0~20であるが40までの任意(半経験的)スケールを与える親水性部分と脂溶性部分、および全分子の分子量に当てはめる。HLB値0は、完全な疎水性分子に相当し、値20は親水性部分が完全に完成した分子に相当するだろう。HLB値は、分子の界面活性剤特性を予測するのに用いることができる。

HLB値	予測される特性
0~3	消泡剤
4~6	W/O乳化剤
7~9	湿潤剤
8~18	O/W乳化剤
13~15	典型的洗剤
10~18	可溶化剤またはヒドロトロープ

【 0 0 6 6 】

HLB値は非イオン性以外の界面活性剤(そのために該システムは発明された)に割り当てられるが、陰イオン性、陽イオン性、非イオン性、および両性(両性イオン性)界面活性剤に対するHLB値は、有意性がない可能性があり、数学的計算結果ではなく相対値や比較値を示すことが多い。これは、界面活性剤のHLB値が「最大値」の20以上になる可能性があるためである。しかしながら、HLB値は、良い成績を達成するための、特定のエマルジョン系における目的とする適用のHLB要件を説明するのに有用でありうる。

水性相中の界面活性剤

【 0 0 6 7 】

本発明組成物の水性相中に含まれうる界面活性剤は、好ましくは、本発明組成物の製造および加工を促進するための容易に拡散するかまたは拡散可能な界面活性剤である。そのような界面活性剤は、あらゆる特定のタイプ(イオン性、非イオン性、両性イオン性)であり得、組成物乾燥重量に対する割合で、0.1%~6%、例えば、0.1%~5%、0.1%~4%、または0.1%~3%、より好ましくは少なくとも1%、詳細には1.0~4.5または5%、理想的には2~4%の範囲内またはそのすぐ外側、例えば2~3%、または約2%もしくは約4%でありうる。

【 0 0 6 8 】

別に記載または要求しない限り、全てのパーセンテージおよび比は重量に基づく。

【 0 0 6 9 】

水性相に加えるための好ましい陰イオン性界面活性剤には、パーフルオロオクタン酸(PFOAまたはPFO)、パーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ラウリル硫酸アンモニウム、および他のアルキル硫酸塩、ラウレス硫酸ナトリウム(ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(SLES)としても知られる)、およびアルキルベンゼンスルホン酸が含まれる。水性相中の好ましい陰イオン性界面活性剤はSDSである。陰イオン性界面活性剤の混合物も予期される。

【 0 0 7 0 】

製造中の水性相への導入時点での界面活性剤の物理的形狀は、本発明組成物を製造しやすくする役割を果たす。したがって、液体界面活性剤を用いることができるが、特に水性相がゼラチンを含む場合は、室温で固体(例えば、血漿、顆粒、または粉末)の界面活性剤を利用するのが好ましい。

【 0 0 7 1 】

水性相用の可能な非イオン性界面活性剤には、パーフルオロ炭素、ポリオキシエチレングリコールドデシルエーテル(例えばBrij、例えばBrij 35)、Myrij、Tween 20または80(ポリソルベートとしても知られる)、Span 80または85が含まれる。Brij、Myrij、およびTween製品は、Croda(以前はICI)から市販されている。

【 0 0 7 2 】

一般的には、一般に短期安定性を促進する(加工を助ける)短鎖の界面活性剤、および長期安定性を促進する(保存可能期間を支援する)長鎖界面活性剤を含む界面活性剤混合物を、例えば本発明組成物の最適な長期安定性を達成するために用いることができる。ある態様において、短鎖界面活性剤は、界面活性剤の疎水性部分としてC10以下のアルキル(例えばC6-C10アルキル)を有し、長鎖界面活性剤は界面活性剤の疎水性部分としてC10またはそれ以上のアルキル(例えばC10-C22アルキル)を有する。C10アルキル界面活性剤は、他の賦形剤と活性成分の同一性に依りて加工または保存可能期間の延長を促進することができる。より高分子のアルキルは、本発明の実施においてC11-C22またはC12-C22アルキルであってよく、ある態様では長さがC18以下である。

【 0 0 7 3 】

水性相中の界面活性剤の代わりに(またはその補助剤として)、本発明では、界面活性剤様乳化剤(結晶化阻害剤としても知られる)、例えばHPMC(ヒプロメロースとしても知られる)の使用も予期されるが、その使用は、一般的には加工の選択肢を制限する高粘性を避けるために比較的少量であることが予期される。

【 0 0 7 4 】

水性相に含まれる他の非イオン性界面活性剤には、ポリオキシエチレン(ポリ(エチレンオキシド))の2つの親水性鎖と隣り合ったポリオキシプロピレン(ポリ(プロピレンオキシド))の中心疎水性鎖からなる非イオン性トリブロックコポリマーであるポロキサマーが含まれる。ポロキサマーは、商標名Pluronic(登録商標)で市販されている。そのような界面活性剤または同様のより大きなポリマー界面活性剤は水溶性であるので、水性相の所望の成分として本明細書に示されている。しかしながら、それら、例えばポリエトキシ化ひまし油(ポリエチレングリコールエーテル)(例えばCremophor(登録商標)として市販されている)は油相の高HLBポリマー成分を置換するかまたはその量を減少させるために用いることができる(他の項も参照のこと)。ジブロック、テトラブロック、マルチブロックなどのコポリマー(ポロキサマー)も用いられる。

【 0 0 7 5 】

同様に用いることができる別のタイプのポリマー水溶性界面活性剤は、メタクリル酸およびメチルメタクリル酸に基づく陰イオン性コポリマー(遊離カルボキシル基とエステル基の比が約1:1であり、平均分子量が約135,000である)がある。そのようなポリマー界面活性剤は、商標名EUDRAGIT(登録商標)L100でDegussaから市販されている。

10

20

30

40

50

【0076】

水性相中に含まれる界面活性剤は、好ましくは上記範囲内に存在する。該ミニビーズ態様では、過剰の界面活性剤を回避して、乾燥した時にミニビーズの表面に複数の点サイズの(顕微鏡下で見ることができ)くぼみができる「ゴルフボール効果」を避けることが望ましい。必ずしも大きな心配ではないが、そのようなくぼみは、例えば該ミニビーズにポリマーコートを適用したい場合にコーティングのばらつきを生じうる。好ましい範囲内で値がより高いと一般的にミニビーズの放出/溶解速度が増すが、本発明者/出願人は驚くべきことに、ある環境下では本発明組成物に含まれる高レベルの界面活性剤が本発明組成物の総溶解量中の低下を含むin vitro溶解プロフィールの直感に反した低下をもたらすことをみいだした。本発明をもたらす研究に基づき、溶解プロフィールを低下させる(または組成物の総溶解量を低下させる)上記界面活性剤の濃度は例えばSDSを界面活性剤に選んだ時に組成物の乾燥重量の約5%であることがわかった。したがって、ある態様では、水性相中に全組成物の乾燥重量の5%未満の量の界面活性剤を有することが好ましく、例えば、該組成物はビーズまたはミニビーズの形であってよく、ビーズ/ミニビーズの乾燥重量の5%未満の量のSDSまたは別の界面活性剤を含む。本発明の態様において、例えばビーズまたはミニビーズの形の組成物は、水性相にビーズまたはミニビーズの乾燥重量の5%以下、4.5%以下、4%以下、または3%以下の界面活性剤を含む。ある種の態様において、界面活性剤の量はビーズまたはミニビーズの乾燥重量の少なくとも0.1%である。別種の態様において、界面活性剤の量はビーズまたはミニビーズの乾燥重量の少なくとも1%である。さらなる種の態様において、界面活性剤の量はビーズまたはミニビーズの乾燥重量の少なくとも2%である。水性相中の高レベルの界面活性剤(例えば全組成物の重量の5%以上)はある製造方法に従って製造するための加工パラメーターを制限する。

10

20

【0077】

試験する組成物の完全な溶解がその他の方法では達成できない場合に該界面活性剤を溶解試験媒質に用いることは注目値する。上記本発明組成物の水性相中に含まれる界面活性剤の量について、本発明者/出願人は、驚くべきことに組成物中にそのような(小)量が含まれると溶解媒質中により大量が含まれるときよりはるかに大きな効果があることをみいだした。

【0078】

該ミニビーズ態様の場合、本発明者らは、該ミニビーズ中の界面活性剤およびミニビーズが溶解または分散する周辺の界面活性剤の局所濃度は、全体として媒質中の他の高濃度より効果があると仮定する。また、本発明者/出願人は必ずしもこれや本明細書の進歩的な他の仮説に縛られることを意図しないが、ビーズ中の界面活性剤はポリマーコート(後でコートをミニビーズに加える場合)内からのAPI放出を助け、おそらくビーズからの放出後に結晶化および/または沈殿からAPIを保護すると考えられる。

30

【0079】

すなわち、驚くべきことに、本発明者/出願人は、ある態様において、標準媒質を用いるUSP/EP/JPなどの溶解装置中の活性成分(API)の完全または実質的に完全な溶解が、溶解媒質中に界面活性剤を含まないで、またはごく少量の界面活性剤を用いて、該製剤中に組み込まれる界面活性剤の量が界面活性剤を含まない製剤の同等の溶解度を達成するために媒質中に必要であるより遙かに少量である場合でも、本発明組成物(例えば剤形)中に1またはそれ以上の界面活性剤を組み込むことにより、達成することができることがわかった。1またはそれ以上の界面活性剤は、水性相(ポリマーマトリックス)もしくは油相またはその両方に含まれることがあり、特に少なくとも水性相に、所望により油相にも含まれる。

40

【0080】

これらの知見は、特に混合物のミニビーズ態様、特に油性API、例えばシクロスポリンなどが油相中に組み込まれ、該ミニビーズが例えば少なくとも水性相(ポリマーマトリックス)中に界面活性剤を含む場合に関連する。コンペンディアル媒質を用いる標準的900~1000mL溶解ポット中で本発明組成物を完全に溶解する際は、例示的態様中の界面活性剤

50

の濃度は、0.001%のオーダー、すなわち、典型的に溶解媒質に加える量(約0.5%~1%)よりはるかに低いであろう。言い換えれば、本発明組成物のこの態様では、900~1000mL溶解ポット中で典型的に用いる界面活性剤の完全希釈等価濃度を達成するためにきわめて大量の界面活性剤を含む必要がある。

【0081】

溶解媒質中の界面活性剤濃度が高いと非常に良いin vitroデータを得ることができるが、必ずしもin vivoの成績(例えば薬物動態的プロフィール)を予測させない。反対に、本発明のミニビーズのある態様において(全量のはるかに低い)界面活性剤を組み込むと、予期しない優れたin vivo成績が得られる。本発明者/出願人は、溶解媒質中の界面活性剤は、その溶解を助けるという古典的な役割よりも分散剤(他の成分を溶解溶液中に持ち込む)役割を果たし、溶解を可能にするか保証する本発明組成物のこの態様の水性相中に含まれる界面活性剤であると仮定する(しかしこの仮説に縛られることは望まない)。この状況において、溶解媒質に含まれる少量の界面活性剤は、該試験を溶解試験より分散試験にし、コンベンディアル法のための溶解/分散維持を達成する。

10

油相

【0082】

あらゆる医薬的に適切な油または食品使用(または他の選択した適用)のために許容される油を用いて本発明の油相(油滴)を構成することができる。一般的に、油相は、本発明組成物の乾燥重量に対して10%~85%、好ましくは15%~50%、より好ましくは20%~30%、または例えばワクチン製剤には35%~45%の割合で含まれる。用語「油」は、周囲温度またはほぼ周囲温度、例えば10~40 または15~35 で完全もしくは部分的に液体であり、疎水性であるが少なくとも1の有機溶媒に可溶性であるあらゆる物質を意味する。油には、植物油(例えばニーム油)、石油化学系油、および揮発性精油が含まれる。

20

【0083】

油相に含まれる油には、多不飽和脂肪酸、例えば、オメガ3油、例えばエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、リノール酸(ALA)、共役リノール酸(CLA)が含まれる。好ましくは、例えば純度98%以下もしくはそれ以上の超高純度EPA、DHA、ALA、またはCLAを用いる。オメガ油は、例えばあらゆる適切な植物(例えばサチャインチ)から得ることができる。あらゆる割合の2成分、3成分などの混合物を含むそのような成分の組み合わせ、例えばEPAとDHAの比が1:5の2成分混合物(商標名Epax 6000で市販されている)も予期される。

30

【0084】

輸送中に含まれる油は、特に天然のトリグリセリドベースの油であり、オリーブ油、ゴマ油、ココナッツ油、パーム核油が含まれる。特に好ましい油には、飽和ココナッツおよびパーム核油由来カプリル酸およびカプリン酸の脂肪酸およびグリセリン(例えば商標名ミグリオール(Miglyol)(登録商標)で供給されている)が含まれ、そのある範囲が利用可能であり、それから以下を含む本発明の油相の1またはそれ以上の成分が選ばれる:ミグリオール(登録商標)810、812(カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド);ミグリオール(登録商標)818:(カプリル酸/カプリン酸/リノール酸トリグリセリド);ミグリオール(登録商標)829:(カプリル酸/カプリン酸/コハク酸トリグリセリド);ミグリオール(登録商標)840:(プロピレングリコールジカプリレート/ジカプレート)。ミグリオール(登録商標)810/812は、C8/C10比が異なるだけであり、ミグリオール(登録商標)810の方がC10含有量が低い粘性と曇り点が低いことに留意のこと。ミグリオール(登録商標)はSasol Industriesから市販されている。上記のように、油相に含まれる油は、必ずしも室温で液体もしくは完全に液体である必要はない。特に界面活性剤活性を有する場合はワックスタイプの油も可能である。この態様において、適切な油には、12-ヒドロキシステアリン酸(=脂溶性部分)および約30%の遊離ポリエチレングリコール(=親水性部分)のポリグリコールモノ-およびジ-エステルが含まれる。12-ヒドロキシ基の小部分をポリエチレングリコールでエーテル化することができる。そのようなワックス状油は、例えば商標名Solutol(登録商標)でBASFから市販されている。例としてSolutol(登録商標)HS 15が挙げられる。

40

50

【0085】

本発明の油相に含まれうる別のまたはさらなる油には、中鎖トリグリセリド、例えばGattefosse製造のラブラファック(登録商標)Lipophile(特に製品番号WL1349)がある。

【0086】

他の可能な(別のまたはさらなる)油には、リノレオイルマクロゴールグリセリド(ポリオキシシグリセリド)、例えば、Labrafil(例えば、製品番号M2125CS、Gattefosseによる)、およびカプリロカプロイルマクロゴールグリセリド(例えば、Labrasol、Gattefosseによる)がある。

【0087】

該油相は、可溶化剤(アナムフィフィリック(anamphiphilic)油または界面活性剤ということもある)を含むこともあり、例には、エチレンオキシドとひまし油を反応させて製造することができるポリエトキシ化ひまし油(ポリエチレングルコールエーテル)が含まれる。例えば、リシノレイン酸のポリエチレングリコールエステル、ポリエチレングリコール、およびグルセロールのポリエチレングルコールエーテルなどの少成分を含む市販調製品などの市販調製品も本発明組成物の可溶化剤として用いることもできる。好ましい例にはBASF Corp.によるCremophor(Cremophor ELとしても知られる)がある。別のまたはさらなる可溶化剤には、リン脂質、例えばホスファチジルコリンが含まれる。リン脂質可溶化剤を含む本発明組成物の態様において、リン脂質可溶化剤を水性相もしくは油相またはその両方に組み込むことができる。少なくとも1のリン脂質可溶化剤を各相に組み込む場合は、リン脂質可溶化剤は両相で同じでも各相で異なってもよい。

【0088】

本発明のある態様において、油相は2以上の成分を含み、例えば記載したように、油相は可溶化剤を含みうる。

【0089】

この好ましい態様内で、該油のHLBが0~10の範囲(好ましくは1~5)で、可溶化剤のHLBが10~20、所望により11~20の範囲(好ましくは11~15)であることがさらに好ましい。

【0090】

低HLBのカテゴリーの特に好ましい油には、中鎖トリグリセリド、リノレオイルマクロゴールグリセリド(ポリオキシシグリセリド)、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド、およびカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドが含まれる。市販製品では、低HLB範囲の特に好ましい油には、ラブラファック(登録商標)Lipophile(例えば、1349 WL)、Labrafil、Labrasol、Captex 355、およびミグリオール 810がある。

【0091】

より高HLBカテゴリーの特に好ましい可溶化剤には、ポリエトキシ化ひまし油(ポリエチレングルコールエーテル)が含まれる。好ましい市販製品には例えばCremophorがある。

【0092】

より高HLBの可溶化剤は界面活性剤と考えることができ、本発明は、さらにまたは代わりに、油相にあらゆる他の適切な(非イオン性もしくは他の)界面活性剤を含むことも予期する。

【0093】

ある活性成分、特に疎水性/脂溶性物質(例えばシクロスポリンA)について、本発明者/出願人は、驚くべきことに高HLBの可溶化剤および低HLBの油の重量比1~4:1、例えば、1.2~3.0:1、好ましくは1.5~2.5:1、最も好ましくは1.8~2.2:1(高HLB:低HLB)での油相への取り込みは、水性相に油滴を固定化する前および後のエマルジョンを好都合に安定化させることをみいだした。この文脈において、「安定化させる」とは具体的には該態様がin vitroで該組成物の溶解および/または分散を改善することを意味する。

【0094】

「高」HLBの可溶化剤は、一般に10以上、好ましくは10~14、より好ましくは12~13であることを意図する。「低」HLBは、一般に10以下、好ましくは1~4、より好ましくは1~

10

20

30

40

50

2の範囲であることを意図する。

【0095】

油相は、好ましくは該活性成分のための共溶媒も含む(特に、南欧製活性成分、例えばシクロスポリンやセレコキシブなどの場合に)。適切な共溶媒の例には2-(2-エトキシエトキシ)エタノールがあり、商標名Carbitol(登録商標)、Carbitol cellosolve、Transcutol(登録商標)、Dioxitol(登録商標)、Poly-solv DE(登録商標)、およびDowanal DE(登録商標)；またはより高純度のTranscutol(登録商標)HP(99.9)で市販されている。Transcutol PまたはHP(Gattefosseから市販されている)が好ましい。別の可能な共溶媒はポリエチレングリコールである。分子量190~210(例えばPEG200)または380~420(例えばPEG400)のPEGがこの態様では好ましい。適切なPEGは、Union Carbide Corporationが製造する商標名「Carbowax」の市販品を得ることができるが、多くの別の製造業者や供給者も可能である。

10

【0096】

本発明において特に好ましい油相は、油(低HLB)、可溶化剤(高HLB)、および共溶媒で構成されている。例えば、以下の3つの市販製品が特に好ましい：Transcutol P(共溶媒として)、Myglyol 810(油として)、およびCremophor(可溶化剤として)。ミグリオールは低HLBであり、Cremophorは高HLBである。この特に好ましい油相は、好ましくはシクロスポリンを含む本発明組成物を製造するのに用いられる(そして好ましくはその成分である)。別の好ましい油相には、ワックス状油、例えば12-ヒドロキシステアリン酸のポリグリコール、モノ-およびジ-エステル、および遊離ポリエチレングリコール、例えば、1%以下の油溶性または疎水性抗酸化剤、例えばヒドララジンまたはBHTを含むSolutolが含まれる。この第2の特に好ましい油相は、好ましくはタクロリムスを含む本発明組成物を製造するのに用いられる(そして好ましくはその成分である)。特定の態様において、本発明組成物(前記の好ましい油相を含む)は他の油状および/または疎水性成分を含まない。ある態様において、該組成物は、油溶性または疎水性の抗酸化剤、例えばヒドララジンまたはBHTもしくはカルノシック(carnosic)酸、またはビタミンEを含む。

20

【0097】

該油相は、本発明組成物が水中油中水(w/o/w)エマルジョンになるように油中水(w/o)エマルジョンでもよい。

【0098】

該油相は、本明細書の別の箇所、特に「活性成分」の項により詳細に記載している1またはそれ以上の活性成分を含むことができ、前記共溶媒もしくは可溶化剤と同じかまたは異なる1またはそれ以上の揮発性もしくは非揮発性溶媒も含むことができる。そのような溶媒は、例えば、加工後の、例えば該活性成分の最初の溶解後の本発明組成物中に残存することがあり、最終組成物において特定の機能を持たない。あるいはまた、そのような溶媒は存在するときは、油相中内で活性成分を溶解状態(溶液)に維持するか、または分散や放出などを促進するように働きうる。別の態様において、該溶媒は下降中に部分的または完全に揮発しうるので、仮にあったとしてもごく少量でありうる。関連する態様において、溶媒は、特に油溶性および水溶性の両方である溶媒を用いる場合は、本発明組成物の水性相中に部分的または完全に存在しうる。そのような溶媒の例にはエタノールがある。別の例は共溶媒としてすでに記載したトランスクトールがある。

30

40

【0099】

したがって、本発明は、特に、分散油滴である水溶性ポリマーマトリックス物質；活性成分、および高HLB化合物(例えば可溶化剤)と低HLB化合物(例えば油)の組み合わせを含む油を含む組成物；および所望により共溶媒を含むビーズまたはミニビーズを提供すると理解される。

水性相

【0100】

本発明組成物の水性相の主要成分(好ましくは該組成物の乾燥重量の20%~70%、より好ましくは30%~60%、さらにより好ましくは35%~55%)は水溶性ポリマーマトリック

50

ス物質であるが、下記の他の成分も含むことができる。本発明者/出願人は、驚くべきことに、含まれる水溶性ポリマーマトリックス物質が少な過ぎるとある活性成分では、特にミニビーズの場合に活性成分が該組成物から浸出するか取り込まれなくなる可能性があることをみいだした。ある態様、例えばワクチン組成物、およびソルトールまたは遅延剤(下記参照)を含む組成物では、該水性相は該組成物の乾燥重量の55%~65%を含むことが好ましい。

【0101】

本発明では水溶性ポリマーマトリックス物質の混合物が予期されるが、好ましくは本発明組成物は、本明細書に記載の実質的に単一物質または物質の一種であるマトリックス物質、および/または水性相中に特定のさらなるポリマー成分を含まずに固化することができるマトリックスを含む。しかしながら、混合物は、あるパフォーマンス特性を達成するのが好ましいかもしれない。すなわち、ある抑制もしくは遅延物質(遅延剤)を水溶性ポリマーマトリックス中に組み込むのが望ましいことがある。ある態様において、そのような組み込みは、コート(コーティング)なしで済ますことを可能にする。抑制もしくは遅延剤が水溶性ポリマーマトリックス中に含まれる別の態様において、コート(またはコーティング)が存在することができ、望ましい。例えば、酸環境(例えば胃)で不溶性の遅延剤の組み込みは、胃内での放出を抑制または遅延させるために選択され、コーティングは必要ないかもしれない。すなわち、該組成物はコート/コーティングを持たないことがある。あるいはまた、酸媒質に可溶性の遅延剤の組み込みは、胃より遠位の腸での放出を遅延させるために選択することができる。また、コーティングは必要ないかもしれない。すなわち、該組成物はコート/コーティングを持たないことがある。しかしながら、酸媒質中で可溶性の遅延物質を組み込む本発明組成物は、所望により例えば特定の利点を達成するために酸耐性ポリマーでコートすることができる。そのような組成物は酸耐性ポリマーコートの効果により(完全に)胃での放出から保護される(または胃での放出が遅延する)。小腸と大腸の環境はもはや酸性ではないので、胃より遠位でコートを失った後に酸可溶性剤は放出を遅延させる。酸環境中で不溶性の遅延もしくは抑制物質には、溶解性がpH依存性、すなわち高pHで可溶性のポリマーが含まれる。そのようなポリマーは、下記の「コーティング」の項で詳細に説明され、コート/コーティングまたは水溶性ポリマーマトリックス中に組み込まれた遅延剤として用いることができる。下記「コーティング」の項に記載の適切な遅延剤の例には、HPMCP(ヒドロキシ-プロピル-メチル-セルロース-フタレート(ヒプロメロースフタレートとしても知られる))があり、これはpH 5.5以上で可溶性であるため胃環境での放出を抑制するために使用される(非酸(塩基性)媒質中で可溶性のポリマーの他の例については該項を参照のこと)。HPMCPは小孔形成剤として用いることもできる。酸環境で可溶性の遅延もしくは抑制剤には、溶解性がpH依存性、すなわち、低pHで可溶性のポリマーが含まれる。そのようなポリマーには、陽イオン性ポリマー、例えば、ジメチルアミノエチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、およびメチルメタクリレートが含まれる。本発明に用いることができるそのような陽イオン性コポリマーの例には、Evonik Industriesから市販されているEudragit E POがある。

【0102】

ある態様において、該水溶性ポリマーマトリックス物質は、ゼラチン、寒天、ポリエチレングリコール、デンプン、カゼイン、キトサン、ダイズタンパク質、ベニバナタンパク質、アルギネート、ゲランゴム、カラギーナン、キサンタンゴム、フタレート化ゼラチン、スクシネート化ゼラチン、セルロースフタレートアセテート、オレオレシン、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸エステルまたはメタクリル酸エステルの重合体、およびポリビニルアセテートフタレート、および前記のあらゆる誘導体から選ばれるいずれかの1またはそれ以上でありうる。該マトリックスを含む1またはそれ以上の水溶性ポリマーの混合物も予期される。特定の態様において、上記物質のいずれかの2成分または3成分などの組み合わせが予期される。ある水溶性ポリマーを混合して該マトリックスを形成することの予期しない利点は、用いる水溶性ポリマーの総量を減少させることができることである。これは費用的な利点があるか、他の生物、例えば1

10

20

30

40

50

またそれ以上の活性成分のより大きなローディングを可能にするかもしれない。該マトリックスを形成するための第2水溶性ポリマーの包含(添加)は、本発明組成物、例えばビーズにさらなる強度を与えるかもしれない。

【0103】

好ましい態様において、該ポリマーマトリックス物質は、親水コロイド、すなわち、コロイド粒子が水に分散しており、利用可能な水の品質に応じて異なる状態、例えばゲルもしくは溶液(液体)をとることができるコロイド系である。不可逆的(単一状態)親水コロイドではなく可逆的親水コロイド(例えば、寒天、ゼラチンなど)を用いることが好ましい。可逆性親水コロイドは、ゲルまたは溶液状態で存在することができ、熱を加えるかまたは除去することで2つの状態を行き来することができる。ゼラチンは、熱可逆性の乾燥可能なコロイドであり、これが特に好ましい。ゼラチン誘導体、例えばスクシネート化またはフタレート化ゼラチンも予期される。本発明に用いることができる親水コロイドには、天然供給源由来のもの、例えばカラギーナン(海藻から抽出)、ゼラチン(ウシ、ブタ、魚、または野菜供給源から抽出)、およびペクチン(柑橘類の皮、リンゴ、および他の果物から抽出)が含まれる。非動物ベースの親水コロイドは、ある種の適用、例えば菜食主義者や宗教上や健康上の理由で動物性食品の摂取を望まない個人への投与に好ましいかもしれない。カラギーナンの使用に関する参考文献には米国特許出願2006/0029660 A1 (Fonkwe et al)がある(この内容は本明細書の一部を構成する)。

10

【0104】

本発明のある態様の組成物の固定化水性相は、好ましくはゲル、すなわち、定常状態のときは流動性を示さない実質的に希薄な架橋系である。固定化水性相の内部ネットワーク構造は、物理的結合または化学結合、ならびに微結晶もしくは伸長液(例えば水)内で完全なままである他の連結から生じうる。

20

【0105】

別の好ましい態様において、該ポリマーマトリックスは非親水コロイドゴムである。例にはアルギン酸の架橋塩がある。例えば、褐藻類の細胞壁から抽出したアルギン酸ナトリウムゴムの水性溶液は、2価および3価のカチオンに暴露するとゲル化するよく知られた特性を有する。典型的な2価のカチオンはカルシウムであり、塩化カルシウム水溶液の形であることが多い。この態様において、架橋またはゲル化はそのような多価カチオン、特にカルシウムとの反応を通して生じることが好ましい。

30

【0106】

別の好ましい態様において、該ポリマーマトリックスは、添加物を含むかまたは含まないバイオゲルの形で存在することができるキトサンであり、これは以下の文献に記載されている：米国特許4,659,700 (Johnson & Johnson) ; Kumar Majeti N.V. Ravi, Reactive and Functional Polymers, 46, 1, 2000 ; および Paul et al., ST.P. Pharma Science, 10, 5, 2000(これらの内容は本明細書の一部を構成する)。キトサン誘導体、例えばチオール化構成要素も予期される。

【0107】

ゼラチンが本発明のポリマーマトリックスである態様では、本明細書において1925年に O. T. Bloomが開発したゲルまたはゼラチンの強度の尺度である「ブルーム強度」を参照する。該試験では、ゲル4mmの表面を破壊せずにゆがめるのにプローブ(通常、直径0.5インチ)が必要とする重量(グラム)を測定する。結果をブルーム(グレード)で表現し、通常30~300ブルームの範囲である。ブルーム試験をゼラチンで行うには、6.67%ゼラチン溶液を試験する前に17~18時間10 に保つ。

40

【0108】

本発明によれば、ゼラチンがポリマーマトリックスである態様において、ブルーム強度が200~300、好ましくは210~280のゼラチンを用いるのが好ましい。

【0109】

本発明によれば、ゼラチンが水溶性ポリマーマトリックス物質である態様において、ゼラチンは種々の手段により供給されうる。例えば、ゼラチンはコラーゲン物質、例えば動

50

物の皮膚、白色結合組織、または骨の部分的加水分解により得ることができる。タイプAゼラチンは、主に酸処理によりブタの皮膚から得られ、等電点がpH7～pH9の範囲であるが、タイプBゼラチンは、骨および動物(ウシ)の皮膚のアルカリ処理により得られ、等電点はpH4.7～pH5.2である。タイプAゼラチンが幾分好ましい。本発明で用いるゼラチンは、冷水魚の皮膚から得ることもできる。タイプAおよびタイプBゼラチンの混合物を用いてミニピース製造に必要な粘性とブルーム強度特性を有するゼラチンを得ることができる。

【0110】

市販ゼラチンは、Sigma Chemical Company、St. Louis、Mo. USAまたはNitta (<http://www.nitta-gelatin.com>)から得ることができる。

【0111】

低温ゼラチン(またはゼラチン誘導体またはゼラチンと融点低下剤との混合物)またはより低い温度で固化することができる他のポリマーマトリックス(例えば、上記アルギン酸ナトリウム)が、例えば本発明組成物に組み込む活性成分が温度感受性であるかまたはその活性がより高い温度に暴露すると悪影響を受けることがある場合に好ましい。

【0112】

本発明によれば、ゼラチンがポリマーである態様において、出発ゼラチン物質は、製造前に本発明組成物の硬さを調節するためにゼラチンに可塑剤や軟化剤を加えることにより「軟ゼラチン」を生成するように修飾することが好ましい。溶解性および/またはさらに加工(例えばコーティング)を最適化することが望ましいことがあるので、可塑剤を添加して柔らかさと柔軟性(softnessおよびflexibility)の増大を達成する。本発明の有用な可塑剤には、グリセリン(1,2,3-プロパントリオール)、D-ソルビトール(D-グルシトール)、ソルビトールBP(非結晶ソルビトール溶液)、またはD-ソルビトールとソルビタンの水性溶液(例えばAndidriborb 85/70)が含まれる。他のまたは同様の低分子量ポリオールも予期される。あまり好ましくはないがポリエチレングリコールを用いることもでき、実際に本発明の特に好ましい組成物は、PEGまたはその誘導体を含まないかまたは実質的に含まない。グリセリンおよびD-ソルビトールはSigma Chemical Company、St. Louis、Mo. USAまたはRoquette、Franceから得ることができる。

【0113】

上記のように、本発明のいくつかの成分は、2つ以上の役割を果たすことがある。例えば、活性成分(下記参照)の一つがイブプロフェンである場合は、特にその物理化学特性により可塑剤としても作用しうる。イブプロフェンの選択は、「常套的」可塑剤(例えばセバシン酸ジブチルまたはDBS)の量を減らすことができるのでより高ローディングにおいて特に利点がある。あるいはまた、上記界面活性剤を特定の利点を達成するためにその可塑特性で選択することができることが予期される。

【0114】

軟化剤を用いる場合は、理想的には本発明組成物の乾燥重量の30%以下、好ましくは20%以下、より好ましくは10%以下、さらにより好ましくは3～8%、最も好ましくは4%～6%の割合で組み込むことができる。

【0115】

上記の界面活性剤の項で詳述したように、水性相に1またはそれ以上の界面活性剤を含むことが好ましい。ある界面活性剤は、可塑剤や軟化剤として作用することもある(その逆もある)。

【0116】

必須ではないが、水性相は、所望により、本発明組成物の崩壊速度を増すことが特に望ましい場合に崩壊剤を含むこともある。

【0117】

含むことができる崩壊剤の例にはアルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、およびナトリウムデンプングリコレートがある。

【0118】

10

20

30

40

50

結晶化阻害剤(例えば、該組成物の乾燥重量の約1%)を、本発明組成物、好ましくは水性相に含むこともある。例には、乳化剤(上記参照)などのような他の役割を果たすことができるヒドロキシプロピル/メチルセルロース(HMCまたはHPMC、ヒプロメロースなど)がある。さらに、水性相は、活性成分、例えば油性に含まれる活性成分を溶解するかまたは溶解を促進するために加工中に用いるいくつかまたは全ての溶媒を含むことができる。例にはエタノールがある(油相中に溶媒を用いる場合の上記記載を参照のこと)。

【0119】

本発明には、水溶性ポリマーマトリックス物質を含む固相および固相に分散する油相を含む組成物が含まれる。

形状、サイズ、および配置

【0120】

本発明組成物は、無限に多くの形状とサイズに形成することができる。該組成物を製造するための方法を記載した下記の項には、液体エマルジョンが硬化するかまたは硬化させることができる場合にはそれを鋳型に注ぐかまたは導入することを含む種々の方法が記載されている。すなわち、該組成物は、適切な鋳型(例えばディスク、ピル、または錠剤の形の)を作製することにより所望のあらゆる形に生成することができる。しかしながら、鋳型を用いることは必須ではない。例えば、該組成物は、例えば硬化するかまたは硬化させることができる場合に平らな表面状に液体エマルジョンを注いで生じるシートの形でありうる。

【0121】

あるいはまた、該組成物は、以下のごとく製造する球形もしくは球状形でありうる。好ましくは、本発明組成物は、実質的に球形、シームレスビーズ、具体的にはミニビーズの形であり得る。該ミニビーズ表面上に継ぎ目が無いと、例えば、より一貫したコーティング、流動性などが可能となるので、さらなる加工(例えばコーティング)に有利である。該ミニビーズの継ぎ目が無いと該ミニビーズの溶解性の一貫性も増強する。

【0122】

本発明のミニビーズの好ましいサイズまたは直径範囲は、該ミニビーズの経口投与した時に胃内に滞留するのを避けるために選ぶことができる。より大きな剤形は、以内に種々の時間滞留し、食物と共にのみ幽門括約筋を通過するが、より小さい粒子は食物とは無関係に幽門を通過する。すなわち、適切なサイズ範囲の選択(下記参照)は、投与後の治療効果の推定をより正確にする。単一の大きなモノリシック経口製剤(例えば伝統的圧縮ピル)と比較して、消化管内(本発明で予期される)に放出された複数のミニビーズは、より大きな腸内腔への分散を可能にし、より大きな上皮領域への暴露により吸収が促進され、刺激を抑制し(例えば、さもなければNSAIDでみられる)、より大きな局所コーティングを達成する(例えば、消化管(例えば結腸)のある部分における局所的薬剤効果に必要なかもしれない)。回盲結合部における滞留時間の減少は別の利点である。

【0123】

本発明組成物は、好ましくはモノリシックであり、これは内部的に(すなわち断面的に)均一であることを意味する。これは特にミニビーズ態様において好ましい。

【0124】

ミニビーズの形の本発明の態様において、該ミニビーズは、一般的に直径0.5mm~10mmの範囲であり、上限が5mmであることが好ましい。特に常套的条件は2mmであり、1.7mmが特に好ましい。下限は、例えば、約1mm、好ましくは1.2mm、より好ましくは1.3mm、最も好ましくは1.4mmでありうる。本発明は、上記サイズ範囲で実施することができるが、ビーズサイズ(直径)が実質的に均一なビーズポピュレーションを有することが好ましい。これに関して、該ビーズポピュレーションは、記載した数字と実質的に等しい直径のビーズを含むことができる。ビーズサイズ(直径)が異なるビーズの2以上のポピュレーションを単一製剤内で混合することができる。すなわち、本発明には、ビーズのポピュレーションが約0.5mm、1.2mm、1.3mm、1.4mm、1.7mm、2mm、または5mmの実質的に均一な直径を有する態様が含まれる。

10

20

30

40

50

【0125】

本発明組成物の別の可能な形は、例えば、2つの半球間で異なる透過性、可溶化、または放出プロフィールを達成するために、それぞれが異なる組成物を含み、所望により、例えばそれぞれが異なる活性成分を含むか、または同じ活性成分を含むが異なる賦形剤を含む2つの異なる半分を持った単一ミニビーズを作製するために、所望により2つを平らな面で結合することができる半球ビーズである。

【0126】

本発明組成物がミニビーズの形をとる態様をさらに発展させて、同じ形状の単一鑄造形と異なる条件で異なる速度で崩壊する複数のミニビーズを圧縮(医薬製剤の分野の当業者に知られた適切な油もしくは粉末ベースの結合剤および/または充填剤を用い、所望によりさらなる量の、本発明組成物と同じAPIまたは異なるAPIを含む。好ましい例は、本発明組成物が急速もしくは制御放出シクロスポリンを含むビーズの形をとり、結合剤もしくは充填剤が免疫抑制剤であるMMF、ミコフェノレートモフェチルを含む)してより大きな塊のミニビーズを作製することができる。より大きな(例えば圧縮した)塊は、それ自身でピル、錠剤、カプセルなどの形状を含む種々の形状をとることができる。ミニビーズ態様のこのバージョンが解決する具体的課題は、粉末またはペレットを充填した硬ゲルカプセルに典型的にみられる「デッドスペース」(設定した粒子内容以上の)および/または「空きスペース」(粒子内容要素間の)である。そのようなデッド/空きスペースを有するペレットまたは粉末充填カプセルでは、患者は該カプセルがそのようなデッドスペースを含まない場合に必要とするより大きなカプセルを燕下する必要がある。本発明のこの態様のミニビーズは、カプセルまたはシェルのデッド/空きスペースを著しく減らすか、例えば実質的になくすことが望ましい内部構造を適用するために容易にカプセルに圧縮することができる。あるいはまた、デッドまたは空きスペースは、ビークル、例えば、不活性であるか、または例えば透過性増大もしくは溶解性増大などの機能的特異性を有するか、または該ビーズ中のあらゆる活性成分と同じかまたは異なる活性成分を含むことができる油中にミニビーズを懸濁することにより好都合に用いることができる。例えば、硬ゼラチンカプセルに非コートのおよび/またはコートしたビーズを混合した液体媒質を充填することができる。該液体媒質は、本明細書に記載の1またはそれ以上の油相成分であるか、または1またはそれ以上の界面活性剤または1またはそれ以上の可溶化剤であってよい。限定されるものではないが特に好ましい例には、コーン油や、Span 85、ラブラファック、トランクツール P、およびTween 80として知られている市販製品がある。この態様に用いることができ、活性成分を含む液体媒質の例には、市販のシクロスポリンプレミクロエマルジョンのネオラル(登録商標)がある。ネオラル中で本発明のビーズを処方し、硬ゲルカプセルに充填するのが特に好ましい。

【0127】

本発明組成物の別の可能な形は、該組成物のコアが固体(例えば、胃貯留浮遊物質、例えば重炭酸塩)または液体(ガスまたは液体)であるカプセルである。該コアが液体である場合は、上記のものと同じかまたは異なる活性成分および/または賦形剤を含むことができる。上記の半球ビーズのように、該カプセルは、異なる成分の、内部液を保持するために密閉された2つの半分を有することができる。内層、例えば球の内部表面上の非水性物質の内部フィルム層は、内層が水性コアとカプセルの内部表面が接触するのを抑制するように該コアが水性液であることが望ましい場合に含むことができる。中間層を含むか含まない該コアは、本発明組成物の変形でありうる。本発明組成物は該ミニビーズ態様において、本発明の第1組成物から作られたコアと本発明の第2組成物から作られたカプセルを含む。

【0128】

本発明の該ミニビーズ態様は、それ自身が上記問題に一定の解決をもたらし、例えば、物質のさらなる層を例えば医薬科学の分野の当業者によく知られているように適用することができる最高の種として該ミニビーズを用いることにより、さらに例えば医薬または栄養補助食品形を作製するための出発点として用いることもできる。さらなる層の物質は、

10

20

30

40

50

本明細書に記載の同じかまたは異なる活性成分および/または同じかまたは異なる賦形剤を含むことができる。そのような変形は、同じかまたは異なる活性成分の区別された放出を可能にし、例えば特に心血管医学に関連する考えである、固定用量合剤中に2以上の活性成分を含む単一ピルを意味する、一般的な用語「ポリピル」に関連して記載したように、複数の固定用量合剤の包含を促す。

【0129】

本発明組成物は、外側表面にさらなる物質のコートを有しうる。このコートは、下記「コーティング」の項に具体的に記載した薬剤層形成(層化)を含む多くの方法に適用することができる。あるそのような態様において、本発明組成物は、例えば水溶性ポリマートリックス内に含まれるか、または例えば薬剤層化によるコートとして適用されるミニカプセル形式およびビカーボネートの液体コアとして、ビーズ内に酸を含む。該ビーズが例えば結腸内への放出を制御するためのポリマーコートを有する場合は、該ビカーボネートは、所望によりまたはさらにコーティングポリマー中に含まれるか、または含まれないことがある。この組成物は、例えば痛みを減らすかまたは炎症を減らすために消化管中に二酸化炭素を放出させることを意図する。関連する態様において、該コアまたはビーズは、小腸または結腸で種々のpKa(酸解離定数)を有する活性成分の溶解性を増強する酸を含む。あるいはまた、該コアまたはビーズは、胃で種々のpKaを有する活性成分の溶解性を増強する塩基を含む。

10

他の特性

【0130】

ある態様において、本発明組成物は、上記先行技術の1またはそれ以上の要素、成分、賦形剤、構造的特性、機能的特性、または他の局面を含む。

20

【0131】

本発明の限られた数の態様をまとめるために、上記および本明細書の他所に記載の組成物は以下の1またはそれ以上であってよい：実質的に水を含まない、ゲル状態、固体状態、不溶性、非粉末、形成、成形、および非溶液。

【0132】

内部水性コンパートメント(例えば、w/o/w形式または液体コアを有するカプセル形式)を含む様に、本発明組成物は、本質的または実質的に乾燥しており、例えば含水量が5重量%未満、好ましくは1重量%未満である。該ミニビーズは好ましくは均一であるが、加工条件を変化させて(下記参照)、例えば不均一性を達成とするため、例えば、ビーズ表面ではなくコアに油滴を不完全に固定化したより硬い表皮と柔らかいコアを達成することができる。より大きい(例えば非ビーズの)形または形状の本発明組成物をそのような不均一性を具体化するように操作することができる。

30

【0133】

低自由水含有量は本発明組成物のある態様の際だった特徴である。該自由水含有量は、市販の装置、例えばTA Qシリーズ機器のTGA Q 500を用いる熱重量分析(TGA)にて測定することができる。TGAは、温度変化に応じた重量変化を測定する。例えば、TGA法は、例えば、20 /分で20~400 の温度スキャンを含み、水分含量を約100 での試料の重量損失から得ることができる。

40

【0134】

ある態様において、本発明組成物中の油滴は、固化水性相(または他の態様では水溶性ポリマートリックス物質)中に均一に分散しており、隣り合った油滴間の癒着が実質的に無い。すなわち、該エマルジョンは、好ましくは固化中維持される。隣り合った油滴の癒着は、好ましくはもしあったとしても本発明組成物の再水和時のみである。

【0135】

加工パラメータに応じて、小滴サイズは、広く(例えば10nm~10 μ m(直径))変化しうる。しかしながら、本発明者/出願人らは、小滴のサイズを100nm~1 μ m、例えば300~700nmの範囲に維持することが好都合であることをみいだした。したがって、用語「エマルジョン」は、マイクロエマルジョンとナノエマルジョンを含む。

50

【0136】

本発明組成物は、一般的には、鑄造形または成形形内、例えば、典型的には、通常、しばしばスプレー乾燥中に小滴の癒合後に、1個または少数の油滴または油小滴を取り込むミクロンサイズの粒子から生じる粉末と異なる何100～何1000もの小滴を含むかもしれないミニビーズ内に複数の油滴もしくは油小滴を含む。

【0137】

本発明がミニビーズの形である態様において、複数のミニビーズは、単一形式で存在することがあり、例えば胃内にミニビーズを放出する単一硬ゲルカプセル中に含まれる。あるいはまた、該ミニビーズは、サシェー、または該ミニビーズを、食物に振りかけるかまたは飲み物に振り入れるか、または栄養チューブ、例えば経鼻胃チューブまたは十二指腸栄養チューブを介して投与するのを可能にする他の容器中に存在しうる。あるいはまた、該ミニビーズは、複数のミニビーズを本明細書の他所に記載する様に単一錠に圧縮する場合は錠剤として投与することができる。あるいはまた、該ミニビーズを、特殊なボトルキャップ内に充填、例えば圧縮するか、または特殊なボトルキャップの空間または密封容器(または密封される容器)の他の要素に充填し、例えば、該ボトルキャップをねじると、該ミニビーズがボトルまたはバイアルの流体中、または他の内容物中に放出され、該ビーズがそのような内容物中で攪拌するかまたは攪拌せずに分散(または溶解)させるようにすることができる。その例には、Smart Delivery Cap(Humana Pharma International (HPI) S.p.A, Milan, Italy製造)がある。関連するかまたは同様のアプローチは、例えばミニカプセルのリアクター、供給環境、例えばタンク、インキュベーターなど内への持続放出についても予期される。

【0138】

そのように存在する該ミニビーズは、単一種(またはポピュレーション)であるか、または本明細書に記載の1またはそれ以上の特徴がポピュレーション間で異なる、例えば、APIや賦形剤が異なるか、または物理的構造が異なる(コートされている、複数のコートされている、コートされていないなど)複数種(またはポピュレーション)でありうる。

【0139】

ある態様において、本発明は、例えば、コートを持たないか、腸溶コートのみを有するか、もしくは限られた時間だけ放出を抑制し、および/または該ビーズが溶解するように設計されたコートを持するか、または水性相中に遅延剤を含まない、即時放出(IR)特性を有するミニビーズを可能にする。別の態様において、本発明は、例えば、本明細書の他所、特に「コーティング」の項により詳細に記載のコート(または2以上のコート)を有する、遅延もしくは持続放出(SR)特性を有するミニビーズを可能にする。本発明は、即時放出ミニビーズが持続放出または制御放出(CR)ミニビーズと共に異なるIR:SR/CR比で製造される態様も提供する。即時放出ミニビーズを持続または制御放出ミニビーズ成分とイカの比(w/w(効力による))で組み合わせることができる:例えば、10% 即時放出(IR)+ 90% 持続(SR)/制御放出(CR)ミニカプセル; 20% IR + 80% SR/CR; 30% IR + 70% SR/CR; 40% IR + 60% SR/CR、および50% IR + 50% SR/CR。

活性成分

【0140】

本発明は、化粧品、食品、補助食品、栄養補助食品、医薬、水産養殖物などを含む種々のタイプであり得る活性成分を送達するためのピークルを提供する。汚染した液体、例えば細菌などの病原体で汚染された水の滅菌または精製に用いる活性成分を含むこともできる。本発明組成物は、例えば汚染物質を空気や水を含む環境、または腸もしくはその特定部分、例えば結腸から除去するために活性成分を吸収するために用いることもできる。

【0141】

さらに、本発明組成物は、細菌感染の効果を弱めるか、または他の活性成分の吸収を促進する(そうしなければ、その吸収は該酵素により影響を受けるかもしれない)ことが望ましいかもしれない腸内腔などにおいて、酵素(例えばリパーゼ、プロテアーゼなど)を不活化し、阻害し、捕捉し、または下方調節する活性成分を送達するのに用いることができる

【0142】

本発明組成物は、例えば脂肪吸収剤や脂肪抑制剤(または腸内腔に存在する脂肪と可逆的または非可逆的に結合することができる他の物質)により腸から脂肪を除去するのに用いることもできる。

【0143】

先の機能と別にかまたはその一つと共に、本発明組成物は、例えば副作用を減らすか、またはペプチドが活性成分である場合は上部消化管を通過して分解を免れるために、腸の特定部分に抗生物質(ランチビオティクスまたはバクテリオシンを含む)を送達することにより腸内の細菌と相互作用することができる活性成分を含むこともできる。

10

【0144】

同じまたは別の組成物中に含まれる他の活性成分は、例えば、下部小腸、回腸もしくは結腸に抗生物質を細くすることができる。すなわち、ある態様において、本発明組成物は、比較的近位に抗生物質を送達し、結腸中に残存し、および/または排出される過剰の抗生物質の量を減少させるために比較的遠位で抗生物質を再吸収させる。関連する態様において、本発明組成物は、抗生物質、例えばペーテラクトムを分解、中和、または失活させるための酵素を含み、および/または消化管、例えば結腸中の標的位置に該抗生物質を放出する。

【0145】

活性成分は、例えば小腸での栄養物の吸収を増強するか、または栄養摂取もしくは栄養補給をもたらすために本発明組成物を含むこともできる。関連する態様において、本発明組成物は、機能的油を天然植物もしくは海産物の抽出物と組み合わせて含む。天然植物抽出物の例は、イソキノリンアルカロイドの群由来の第4級アンモニウム塩であるベルベリンがある。機能的油(該用語には「デザイナー」油も含まれる)の例には、中鎖の「良い」脂肪酸を残し、より長鎖の「悪い」パルミチン酸が除去されたトロピカル油由来の中鎖トリグリセリド(MCT)がある。次いで、「良い」油、例えばオメガ3を多く含むアマニ油を加え、種々の機能的油を得ることができる。

20

【0146】

例えば組成物は、経口、肛門、直腸、尿道、静脈内、皮下、経皮、腹腔内などを含むあらゆる適切な経路により動物、例えば魚や哺乳動物に投与するか、または動物に吸収させるために環境、例えば食物、飲料、水などに加えることができる。本発明は、動物により吸収されるように経口、肛門、直腸、膣、尿道、静脈内、皮下、経皮、または腹腔内経路によるか、または環境、例えば食物、飲料、水などに該組成物を加えることにより該組成物を投与することにより記載した1またはそれ以上の動物を治療する方法にも関する。

30

【0147】

本発明の具体的目的は医薬の送達である。これは、具体的には、該組成物が例えば経口投与用のミニビーズの形をとる態様に適用される。該組成物は、1またはそれ以上の活性成分(活性医薬成分またはAPIともいう)を含むことができ、油相に脂溶性API(もしあれば)および水性相に親水性API(もしあれば)を組み込むことが好ましい。2以上の活性成分を、単一ミニビーズ中、および/または単一剤形、例えば硬ゲルカプセル内のミニビーズの別のポピュレーション中に組み込むことができ、具体的2成分固定用量混合物は下記の別の項(この項は可能な2成分組成物の全範囲を限定するものではないが)に記載している。3成分、4成分などの組成物も予期される。

40

【0148】

その医薬的適用に関して、本発明は、下記4クラスを含む、例えばBiopharmaceutics Classification System (BCS)で分類される広範囲の薬剤種に適用される。

クラスI - 高浸透性、高溶解性

クラスII - 高浸透性、低溶解性

クラスIII - 低浸透性、高溶解性

クラスIV - 低浸透性、低溶解性

50

【 0 1 4 9 】

本発明の油相中に組み込まれるAPIについては、クラスIIおよびIVが特に妥当である。

【 0 1 5 0 】

本明細書および特許請求の範囲の目的において、薬剤物質は、最高用量強度がpH範囲1~7.5にわたり<250mLの水に可溶性である場合は高溶解性(この基準を満たさない場合は低溶解性)、およびヒトにおける吸収度が、静脈内基準用量と比較するかまたは質量バランスに基づいて投与用量の>90%であると決定される場合は高浸透性(これらの基準を満たさない場合は低浸透性)と考えられる。

【 0 1 5 1 】

また、本明細書および特許請求の範囲の目的において、薬剤生成物は、用量<900mlの緩衝溶液中のISP装置IまたはIIを用いて30分間以内に標識した量の>85%の薬剤物質が溶解する場合に急速に溶解すると考える。通常、該緩衝液はpH 7.4のリン酸緩衝液(PBS)である。

10

【 0 1 5 2 】

可溶性測定に関するさらなる詳細を下記および具体例で示す。しかし、一般的条件において、可溶性測定は以下の4つの方法の1つにより実施される：

- ・ 薬剤の視覚的消失
- ・ pH範囲1~7.5の水性媒質中の被験薬剤のpH可溶性プロフィール
- ・ 振盪フラスコおよび滴定法
- ・ 有効安定性を示すアッセイによる分析。

20

【 0 1 5 3 】

透過性測定は、ヒトにおける吸収の程度を評価するか、または他のin vivo透過性法により行うことができる。

- ・ 質量バランス薬物動学的試験
- ・ 絶対バイオアベイラビリティ試験
- ・ ヒトにおけるin vivo腸環流試験
- ・ ヒトにおけるin vivoまたはin situ腸環流試験
- ・ 上皮細胞単層培養を用いるin vitro透過性実験

【 0 1 5 4 】

透過性測定方法論は標準化されておらず、結果は実験条件に依存する。例えばあるAPI、例えばシクロスポリンA(CyA)は、クラスII(高浸透性、低溶解性)またはクラスIV(低浸透性、低溶解性)に分類することができる。Chiu et al(Pharmaceutical Research Volume 20, 5 2003)はCyAをクラスIIに割り当てているが、Sharma et al(Farmaco. 2005 60 (11-12): 884-93)はクラスIVに割り当てている。低溶解性に関する同意はあるが、透過性に関する明らかな非同意があり、これは、透過性は、例えば空腸の透過性について記載しているChiu et alの研究では該製剤および/または組織部位で変化するのでそのように考えられる。

30

【 0 1 5 5 】

医薬適用のために、本発明組成物は、非常に広範囲の活性成分に適用することができ、その具体的目的は、親水性活性成分が水性中に含まれるかもしれない(油相がw/oエマルジョンである場合は内側の水性相中に含まれる))ことを考慮して油相中に疎水性/脂溶性活性成分を取り込むことである。

40

【 0 1 5 6 】

例えば、本発明組成物は、不溶性活性成分(例えばニフェジピン)、脂溶性活性成分(例えばゲムフィブリゾール)、およびpH感受性活性成分(例えばカプトプリル)の場合に用いることができる。

【 0 1 5 7 】

該ミニビーズ態様の本発明組成物は、胃内のpH環境い感受性の活性成分(例えばオメプラゾール)および抗潰瘍治療に用いる他のプロトンポンプ阻害剤の投与にも適している。

【 0 1 5 8 】

50

本発明の製剤を用いて低経口バイオアベイラビリティの活性成分(例えばテルフェナジンのバイオアベイラビリティを改善することもできる。さらに、本発明組成物は、消化管からほとんど吸収されないか、消化管中で破壊される活性成分(例えば、カプトプリル、シクロスポリン、カルシトニン、ヘパリン、およびヘパリノイドなど)の吸収を著しく増加することもできる。いくつかのランチビオティクス(例えばラクチシン)を含むある抗生物質は、例えば -キモトリプシンおよびペプシンなどの酵素の作用または酸により消化管内で破壊される。本発明のある態様は、そのような破壊を防ぐかまたは減少させ、標的部位、例えば胃の遠位または小腸で該活性成分を放出する組成物に関する。すなわち、異なる態様において、本発明は、カプトプリルもしくはシクロスポリンまたはカルシトニンもしくはヘパリン、または低分子量ヘパリンもしくはペンタサッカライドヘパリン誘導体もしくはヘパリノイドまたはラクチシンを含む組成物を提供する。核酸(例えばsiRNAなど)をこのように製剤化することもでき、本発明は該組成物が1またはそれ以上の核酸を含む。

10

【0159】

本発明を用いて送達することができる治療剤の適切な種類には、限定されるものではないが、難水溶性薬、例えば心血管作動薬、脂質低下剤、抗糖尿病薬(PPAR- アクチベーター)、抗癰瘍薬、抗感染薬(例えばランチビオティクスやバクテリオシンなどの抗生物質を含む)、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗精神病薬、免疫抑制剤、プロテアーゼ阻害剤、および環状ペプチドが含まれる。関連する態様において、本発明組成物は、PPAR- を活性化することができる活性成分、例えばロシグリタゾンまたはピオグリタゾンを含む。本発明は、そのような製剤をそれを必要とする哺乳動物、例えばヒト患者に投与することにより炎症性腸疾患を治療する方法にも関する。

20

【0160】

本発明を用いて送達することができる治療剤の適切な種類には、限定されるものではないが、ペプチド、タンパク質、ワクチン、およびオリゴヌクレオチド(-NO、-HS、および-CO2誘導体を含むその非共有もしくは共有修飾バージョンを含む)が含まれる。

【0161】

さらに、本発明を用いて多くの薬剤を単独でかまたは種々の組み合わせ、または栄養補助食品もしくは種々の栄養補助剤や医薬補助剤を送達することも予期すべきである。本明細書で用いている用語「薬剤」には、限定されるものではないが、ペプチドもしくはタンパク質(およびその模倣薬、および共有結合、非共有結合、または化学的類似体)、抗原、ワクチン、ホルモン、鎮痛剤、抗片頭痛薬、抗凝固薬、中枢神経系の疾患および病状の治療のための医薬、麻薬拮抗薬、免疫抑制剤、免疫賦活剤、AIDSの治療に用いる薬剤、キレート剤、抗狭心症薬、化学療法剤、鎮痛薬、抗新生物薬、プロスタグランジン、抗利尿薬、遺伝子もしくは他の核酸ベースの治療薬を支持するDNAもしくはDNA/RNA分子、および抗原性および核酸ベースのワクチンもしくは免疫療法、プライマー、およびそのアジュバントを含む種々の免疫療法をもたらす構成要素、ならびに治療的もしくは健康調節構成要素を合成および分泌する生物が含まれる。本発明は、NSAIDを送達するのに用いることもでき、ある態様において、本発明は、特に腸の癌および/またはポリープを予防および/または治療するための、および/または抗癌剤の効果を増強するためのPGPをブロックするための組成物に関する。本発明は、胆汁酸塩もしくは他の活性成分もしくは一次胆汁酸、例えばケノデオキシコール酸(CDCA)または核ファーンソイド(farnesoid)Xレセプター(FXR)と結合して活性化することができるその誘導体(例えば塩)を送達するのに用いることもできる。本発明は、そのような活性成分を含む組成物、およびそのような製剤をそれを必要とする哺乳動物(例えばヒト患者)に投与することにより、高コレステロール血症または下痢もしくは化学療法性下痢、または便秘優性過敏性腸症候群(IBS-C)を治療または予防する方法にも関する。

30

40

【0162】

さらに、本発明組成物に含まれる活性医薬品は、結腸または消化管の他の標的部位で放出される時に程度の差はあるが容易に吸収される(吸収が望まれるかまたは望まれない程

50

度に応じて)ように可溶性が修飾された形でありうる。

【0163】

上記したように、活性医薬品は、低分子、高分子、または生物医薬品であり得、これには、透過性を増強し、脂溶性を増大し、および/または親水性などを増大する(または生物医薬品、例えばペプチド、タンパク質、核酸、または炭水化物の場合は免疫原性を低下させ、安定性を増大する)ように設計されたあらゆる変異体、誘導體、もしくはコンジュゲートが含まれる。あるいはまた、活性医薬品は、例えばグリシンのようなアミノ酸であり得る。グリシンは、ヒト腸Caco-2およびHCT-8細胞を酸化剤から保護する能力や反応性酸素種の細胞内濃度を減少させる能力、および細胞内グルタチオン濃度を保存する能力を考慮すると特に興味深い。したがって、本発明は、グリシンを含む開示した組成物を含む。10
関連する態様において、本発明は、ヒト腸細胞を酸化物質から保護するか、またはそのような細胞の反応性酸素種の細胞内濃度を減少させるか、細胞内グルタチオン濃度を維持するか、または炎症性腸疾患もしくは虚血再環流(IR)傷害を予防/治療するために用いる組成物を提供する。本発明は、細胞内グルタチオン濃度を維持するか、または炎症性腸疾患を治療するか、哺乳動物の腸をIR傷害によって生じる酸化損傷から保護する方法を含む態様も提供する(ここで、本発明組成物を、それを必要とする哺乳動物に投与する。)

【0164】

医薬活性物質は、免疫抑制物質、例えばシクロスポリンA、タクロリムス、シロリムス、またはそれらの誘導體でありうる。医薬活性物質は、ヒドロキシラーゼ阻害剤、例えばプロピルヒドロキシラーゼ阻害剤もしくはアスパラギニルヒドロキシラーゼ阻害剤であり20
うる。具体例には、DMOG、ヒドララジン、FG-4497、およびFG4095がある。医薬活性物質は経口トランスを調節することができる。例えば、該活性成分は、グルテンもしくはグルテン誘導體でありうる。医薬活性物質は、イオンチャンネルブロッカー、例えばニモジピンでありうる。医薬活性物質はオピオイドでありうる。例えば、医薬活性物質は、モルヒネもしくは硫酸モルヒネであるか、またはオピオイド誘発便秘調節剤、例えば末梢オピオイドレセプターアンタゴニスト、例えばメチルナルトレキソン、ナルトレキソン、またはナロキソンでありうる。該活性成分は、抗体、例えばポリクローナル抗体でありうる。すなわち、本発明は、1またはそれ以上の抗体を消化管、例えば小腸に送達するか、ウイルスや細菌(例えば腸管毒素原性大腸菌(ETEC))を不活化するために用いる。本発明は、30
そのような活性成分を含む組成物に関するものであり、また、そのような製剤をそれを必要とする哺乳動物、例えばヒト患者に投与することにより消化管のウイルスもしくは細菌感染症を治療する方法にも関するものである。本発明は、1またはそれ以上の抗体(例えばインフリキシマブ、ナタリズマブ、またはペバシズマブ)を、消化管(例えば結腸)に、治療的もしくは予防的利益のために、例えば炎症性腸疾患を治療し、もしくは結腸直腸癌(CRC)を予防もしくは治療するために送達するのにも用いる。本発明は、本発明は、そのような活性成分を含む組成物、およびそのような製剤をそれを必要とする哺乳動物(例えばヒト患者)に投与することにより炎症性腸疾患を予防もしくは治療し、またはCRCを予防または治療する方法にも関する。本発明は、他のタイプの活性成分、特に抗癌活性成分、例えばチロシンキナーゼ阻害剤(例えばエルロチニブ)、または標的レセプターチロシンキナーゼ(RTK)阻害剤(例えばリンゴ酸スニチニブ)、またはピリミジン類似体(例えばフルオ40
ロウラシル(5-FUまたはf5U))を送達するためにも用いる。本発明は、そのような活性成分を含む組成物、およびそのような製剤をそれを必要とする哺乳動物(例えばヒト患者)に投与することにより炎症性腸疾患またはCRCを予防または治療する方法にも関する。

【0165】

該活性成分がワクチン接種用である場合、該ワクチンは、例えば胃腸感染症(*Helicobacter pylori*、*Vibrio cholerae*、腸管毒素原性大腸菌(ETEC)、*Shigella* spp.、*Clostridium difficile*、ロタウイルスおよびカリシウイルスによって生じるものを含む)、または呼吸器感染症(*Mycoplasma pneumoniae*、インフルエンザウイルスおよび呼吸器感染症(呼吸器合胞体(RS)ウイルスによって生じるものを含む)、ならびに性感染生殖器感染症(HIV、*Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhoeae*、および単純ヘルペスウイルスによって50

生じるものを含む)を予防または治療するためのものでありうる。アジュバント(1またはそれ以上の混合物)は、例えば -ガラクトシルセラミド(GalCerとしても知られる)、キトサン、コレラ毒素(例えばrCTB (コレラ毒素の組換えBサブユニット))、大腸菌易熱性腸管毒素(例えばmLT)、オリゴデオキシヌクオチド(例えばCpG)、モノリン脂質(MPL)(例えばMPLA)、BCG、サポニン(ソープバーク(Quillaja saponaria)由来のもの、例えば、QS21およびQuiIAを含む)、ポリI:C (ポリイノシン酸:ポリシチジル酸、またはポリイノシン酸-ポリシチジル酸ナトリウム塩)、種々の油(例えば、コレステロール関連もしくはコレステロール由来油、例えば、スクアレン (IUPAC名:(6E,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-ヘキサメチルトetraコサ-2,6,10,14,18,22-ヘキサエン油)からなる群から選ばれうる。そのようなワクチンまたは免疫調節組成物は、所望により1またはそれ以上の乳化剤(例えばマンニドモノオレート)を含みうる。組成物の成分としてスクアレンとマンニドモノオレートの両方を用いることが望ましい場合は、両成分を、スクアレンとマンニドモノオレートを含む市販の油中水エマルジョンを用いて製造中に本発明組成物に投入することができる(モンタニドISA 720、Seppic Inc.、France)。

10

【0166】

本発明組成物は、次項に記載のあらゆる組み合わせから選ばれる1またはそれ以上の活性成分もまたはそれらを代わりに含みうる(このリストからの単一APIは、例えば、酵素分解または酸性分解に感受性の抗生物質と分解酵素の下記の組み合わせが、分解酵素と組み合わせられていない酵素分解または酸性分解に感受性の抗生物質を含む本発明組成物、および酵素分解または酸性分解に感受性の抗生物質と組み合わせられていない分解酵素を含む本発明組成物を含むことも意図するようにそのような単一APIのあらゆる組み合わせであると予期される。)

20

【0167】

本発明は、動物、例えば魚または哺乳動物、例えばヒト、および/または本明細書に記載の組成物を該動物に投与することを含む上記疾患の1またはそれ以上の治療方法も提供する。

【0168】

魚や他の水中生活形を含む非哺乳動物に対する栄養物、医薬、またはワクチンも予期される。

本発明組成物は、カプセル、坐薬、ペッサリーに製剤化するか、または体外装置活性成分の組み合わせ

30

【0169】

上記のように、1またはそれ以上の活性成分を単一ミニピースおよび/または単一剤形(例えば硬ゲルカプセル)内の異なるポピュレーションのミニピースに組み込むことができる。本発明組成物は、それ自体が特定の薬剤の固定用量の組み合わせに役立つ。

【0170】

あるそのような態様において、本発明組成物は、メチルキサンチンおよびコルチコステロイドを含む。メチルキサンチンは、テオフィリン、ペントキシフィリン、およびA802715から選ぶことができ、コルチコステロイドはデキサメサゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、およびブデソニドから選ぶことができる。

40

【0171】

他の好ましい固定用量の組み合わせには以下のものが含まれる。

- ・メチルキサンチンおよび抗癌剤(例えば、シスプラチン、パクリタキセル、ダウボマイシン、またはピンクリスチンなど)を含む組み合わせ;

【0172】

- ・メチルキサンチンおよびビタミンA類似体(例えば、バルプロ酸、バルプロアート、またはイソトレチノインなど)を含む組み合わせ;

- ・メチルキサンチンおよび酸化窒素ドナー(例えば、ニトロプルシド、02-アシルジアゼニウムジオールオール(diolole)、またはNO-NSAID(例えばNO-アスピリンなど)を含む組み合わせ;

50

・メチルキサンチンおよび活性酸素種スカベンジャー(例えば、ステフェンヘナントリンまたはウバリオプシンなど)を含む組み合わせ;

・免疫刺激剤(例えば、イノシンもしくは他のアジュバントなど)および抗癌剤(例えば、シスプラチン、パクリタキセル、ダウボマイシン、またはピンクリスチンなど)を含む組み合わせ;

・セクイニビル、スタブジン、リトニビル、リピナビル、アムプレネビルから選ばれるHIV/AIDSの治療用の種々の抗レトロウイルス剤を含む組み合わせ;

・HIV/AIDSの治療用の種々の抗レトロウイルス剤を免疫刺激剤と共に含む組み合わせ;

・アルテスナートおよびスルファドキシシ/ピリメタミンまたはアルテスナート、およびアモジアキンを含有するアルテミシニンベースの活性物質を含むマラリア治療用の組み合わせ;

・イソニアジド、リファムピン、およびピラジナミドを含む結核治療用の組み合わせ;

・以下の1を含むHIV/AIDS、マラリア、およびTBの同時治療用の組み合わせ:HIV:セクイニビル、スタブジン、リトニビル、リピナビル、またはアムプレネビル;マラリア:スルファドキシシ/プリメタミン/アルテスナート;および結核:イソニアジド/リファムピン/ピラジナミド。

・ACE阻害剤、抗利尿薬、スタチン、抗コレステロール剤、抗凝固剤、遮断薬、および抗酸化剤の1またはそれ以上から選ばれる種々の心血管薬を含む組み合わせ;

・ワクチン、抗原、および免疫療法剤を免疫刺激剤および/またはアジュバントと共に含む免疫調節剤を含む組み合わせ;

・プロトンポンプ阻害剤(PPI)[オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、イソメプラゾール、パントプラゾールから選ばれうる]、抗H-ピロリ抗生物質[メトロニダゾール、テトラサイクリン、クラリトロマイシン、アモキシシリンから選ばれうる]、H-遮断薬[シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジンから選ばれうる]、を含む組み合わせ(PPIおよびH-遮断薬は胃を通過後に放出され、抗生物質は胃内で放出され、胃内保護剤は胃内で放出される);

・流出ポンプ活性またはチトクロームP450サブタイプ(3Aを含む)を介する代謝に感受性の薬剤をその阻害剤と共に含む組み合わせ;

・抗生物質が胃および小腸における制御放出プロフィールを有し、酵素が遠位小腸および結腸で放出される、酵素分解に感受性の抗生物質および分解酵素を含む組み合わせ;

・麻酔薬、抗精神病薬、または他の可能性がある添加剤とアンチノードまたは刺激物質を含む組み合わせ(ここで、前者の薬剤種は、胃および小腸でアンチノードと共に放出され、無害または非全身吸収薬は結腸で放出され、刺激物質は経口摂取すると無害であるが注射すると刺激性でありうる);

・コリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネベジル、リバスチグミン、ガランタミンなど)およびN-メチル-D-アスパートム(NMDA)拮抗薬(例えばメマンチンなど)を含むアルツハイマー病を治療するための組み合わせ;

・コリンエステラーゼ阻害剤(例えば、ドネベジル、リバスチグミン、ガランタミンなど)および以下の種の1またはそれ以上を含むアルツハイマー病を治療するための組み合わせ:ビタミン、スタチン、エストロゲン、向知性薬(nootrophic agent)、イチョウ、抗炎症剤、抗鬱薬、抗精神病薬、血管拡張剤、精神安定剤、およびカルシウムチャンネルブロッカー(ニモジピンを含む);

・HMG-CoA阻害剤および腸コレステロール取り込み阻害剤からなるコレステロール低下のための組み合わせ;

・インスリンおよびインスリン増感剤を含む糖尿病を治療するための組み合わせ;

・インスリンおよび経口高血糖治療薬を含む糖尿病を治療するための組み合わせ;

・インスリンおよびスルホニル尿素剤またはメトホルミンを含む糖尿病を治療するための組み合わせ;

・インスリンおよび経口PTP-1B阻害剤を含む糖尿病を治療するための組み合わせ;

・経口ミーム(memetic)薬を食欲抑制剤または脂肪取り込み阻害剤(例えばオルリスタッ

10

20

30

40

50

トなど)を含む糖尿病を治療するための組み合わせ；

・抗癌剤および効力増強剤、イソフラバノイド、ポリフェノール、および抗癌剤誘導体を含む組み合わせ；

・効力増強剤(例えばイソフラバノイドなど)および心臓病治療、骨粗鬆症治療、自己免疫疾患治療、または炎症性腸疾患治療を含む組み合わせ；

；

・オピオイド(例えばモルヒネまたは硫酸モルヒネ)をオピオイド誘発便秘調節剤(例えば末梢オピオイドレセプター拮抗薬、例えばメチルナルトレキソン、ナルトレキソン、またはナロキソンと共に含む組み合わせ；

・オピオイドおよび末梢オピオイドレセプター拮抗薬(上記)をイオンチャンネル遮断薬(例えばカルシウムチャンネルブロッカー、例えばニモジピン)と共に含む3成分の組み合わせ；

・PUFA (ポリ不飽和脂肪酸)および他の天然抽出物(抗酸化剤および/または医薬活性物質を含む)

・異なる放出プロフィールを有する利尿薬およびアルドステロン阻害剤；

・抗炎症剤およびステロイド；

・免疫抑制剤およびアセチルサリチル酸(ASA)；

・例えば慢性閉塞性肺疾患(COPD)および/または喘息または炎症性腸疾患 (IBD)のためのメチルキサンチンおよびコルチコステロイド、または

・COX-2阻害剤およびビタミンD。

【0173】

本発明は、本明細書に記載の組成物を用いる上記疾患の1またはそれ以上の治療方法も提供する。

他の活性賦形剤

【0174】

本項の表題は便宜上のものであり、カテゴリーを制限することを意味しない。例えば、この「他の活性賦形剤」内に記載のあるカテゴリーの物質または活性成分は、本願の別の項またはカテゴリー内に入ると考えられることもある。一例(非制限的)には、本発明によれば、賦形剤、透過性増強剤、または活性成分でありうるリン脂質として知られる物質群がある(例えば、例えば炎症性腸疾患の治療に有用なホスファチジルコリン)。

【0175】

しかしながら、一般的用語において、本発明は、主要活性成分に加えて、下記物質または下記物質のカテゴリーの1またはそれ以上の組成物内に組み込まれると予測される。例えば、該組成物は、保護剤、例えば、タンパク質分解酵素阻害剤または酸分解保護剤、またはその両方(例えば水酸化ナトリウムなどのアルカリ)；付着物質(ムコもしくはバイオ粘着剤)；活性医薬化合物の溶解性を最大にする賦形剤；腸内での活性医薬化合物の透過性を最大にする賦形剤；腸粘膜もしくは全身免疫反応を誘導する抗原および/またはアジュバント。

【0176】

透過性亢進剤に関して、典型的賦形剤には、限定されるものではないが、カプリン酸ナトリウム、ドデカン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、SNAC、キトサンおよびその誘導体、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリエーテル、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルポリグルコシド、ヒドロキシラーゼ阻害剤、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸)および/または酸化窒素ドナー(種々の活性医薬成分と共有結合した酸化窒素ドナー基を含む)が含まれる。先に挙げたものは、回腸における透過性の増強に特に興味をもたれる。

【0177】

結腸における透過性を増強するために、典型的賦形剤には、限定されるものではないが、カプリン酸ナトリウム、ドデカン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、SNAC、キトサンおよびその誘導体、脂肪酸、脂肪酸エステル、ポリエーテル、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルポリグルコシド、ヒドロキシラーゼ阻害剤、抗酸化剤および/または酸化窒素ド

10

20

30

40

50

ナー(種々の活性医薬成分と共有結合した酸化窒素ドナー基を含む)が含まれる。

【0178】

該組成物は、さらに、限定されるものではないが以下のものを含む回腸および結腸中で活性医薬の治療効果を増強するための賦形剤を含む：吸収制限剤、エッセンシャルオイル、例えば、オメガ3油、天然植物抽出物、例えば、ニーム、イオン交換樹脂、細菌分解性コンジュゲーションリンカー、例えばアゾ結合、多糖、例えばアミロース、グアーガム、ペクチン、キトサン、イヌリン、シクロデキストリン、コンドロイチン硫酸、デキストラン、グアーガム、ローカストビーンガム、核因子カッパB阻害剤、酸(例えば、フマル酸、クエン酸など)、ならびにその修飾物。

【0179】

該組成物は、以下のものを含む、さらに小腸で吸収された後の全身バイオアベイラビリティを増強するための賦形剤や他の活性医薬成分、または他の成分を含みうる：排出ポンプ阻害剤(限定されるものではないがPgpポンプ阻害剤を含む)、および代謝阻害剤(限定されるものではないが、チトクロームP450 3A阻害剤を含む)。

【0180】

該組成物は、さらに、限定されるものではないが以下のものを含む、小腸での吸収に関連して全身的副作用を減少させるための賦形剤を含む：抗酸化剤、例えば、クルクミノイド、フラバノイド、またはより具体的にはクルクミン、カロテン、トコフェロール、アスコルベート、またはラザロイド。

【0181】

該組成物は、さらにまたは別個に味覚マスキング成分、または感光性成分もしくは光保護成分も含みうる。抗酸化剤を、水性相(例えば、親水性抗酸化剤)または油相(例えば疎水性抗酸化剤、例えばビタミンE)に、1重量%以下、好ましくは0.01~0.5重量%、より好ましくは0.10~0.20重量%で組み込むことができる。

【0182】

該組成物は、さらにまたは別個に、所望により例えば該ミニビーズ態様において、該ミニビーズが胃環境中で残存する(または長く残存する)のを保証する付着剤を含む。本発明のミニビーズは、例えば所望のGI部位にミニビーズが局在する手段として浮遊または密度の減少を促進もしくは可能にする物質も含みうる。本発明は、該ミニビーズ態様において、胃または他のGI部位において膨潤および/または凝集する手段も有しうる。

【0183】

本発明組成物は、上記の種々の産業的用途を有する広範な活性成分に適用できる。その医薬用途内で、本発明は、特に、上記低溶解性薬剤の経口送達用の製剤に適している。以下の項では、さらなる例として、本発明をそのような薬剤の一つであるシクロスポリンにどのように適用することができるかについて記載する。

【0184】

シクロスポリンは、一般的に免疫抑制活性および抗炎症活性を有するポリペプチド群を形成する。最も一般的に知られているシクロスポリンはシクロスポリンAである。他の形のシクロスポリンには、シクロスポリンB、C、D、およびG、ならびにその誘導体が含まれる。本明細書において用語「シクロスポリン」はあらゆる種々のシクロスポリン、その誘導体またはプロドラッグ、または上記のあらゆる混合物を表す。

【0185】

軟ゼラチンカプセルまたは経口サスペンション形で利用可能なシクロスポリンAは、腎臓、肝臓および心臓移植の臓器拒絶の抑制、および重症の活動性リウマチ性関節炎(RA)および重症難治性尋常性乾癬の治療に用いられる。他の可能な適用には、ベーチェット病、貧血、ネフローゼ症候群、および移植片対宿主病(GVHD)(胃腸移植片対宿主病(GI-GVHD)を含む)、重症筋無力症、乾癬が含まれる。さらに、種々のまたは他の疾患がシクロスポリンAによる処置の恩恵を受けうる(Landford et al. (1998)Ann Intern Med;128:1021-1028)(この内容は本明細書の一部を構成する)。

【0186】

10

20

30

40

50

本発明は本明細書に記載の組成物を用いる上記疾患の1またはそれ以上の治療方法も提供する。

【0187】

とりわけ、本発明組成物は、活性成分の有効な結腸への送達を可能にする。これは、特に、本発明組成物において、シクロスポリンが、本明細書の他所に記載のポリマーコート
を有するミニビーズとしてに製剤化される場合に興味深い。該コートは、消化管(GIT)環
境でのシクロスポリンの吸収を抑制または制限することができるが、ある種の疾患ではシ
クロスポリンの結腸を標的とする送達における最適部位である近位結腸内での急激な放出
および/または持続放出を可能にする。そのような結腸の標的化は、特に結腸の疾患、例
えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、およびGVHD(GI-GVHDを含む)の治療において価値があ
る。小腸(全身バイオアベイラビリティについて)および結腸(局所作用について)から単
一剤形で吸収するための薬剤(特にシクロスポリン)を放出するのに適合した本発明組成物
が特に好ましい。

10

【0188】

本発明のミニビーズ中へのシクロスポリンのローディングは、各サイズゼロカプセル中
にCyAが25mgとなるように十分な量のミニビーズを硬ゲルカプセル(サイズ0またはサイズ1
)中にロードすることができる。

本発明組成物の製造方法

【0189】

実施例に関連してこの項に言及することが重要であることを読者に通知する。

20

【0190】

本発明組成物の基本的製造方法は、水溶性ポリマーマトリックス物質に対して選択した
ポリマー(またはポリマー混合物)の流体形(好ましくは溶液)(例えば、本明細書の他所で
より一般的に記載の、所望により上記の他の成分と混合したゼラチン、ガム、アルギネー
トなど)を油相と混合し、均質な流体エマルジョンを形成することである。必要な最終組
成物(本明細書の他所に記載の)を考慮すると、油相と水性相は、1:6~10の範囲、好まし
くは約1:7または1:8の割合で混合することができる。一般的には、該成分を、エマルジ
ョンにするために磁気または機械系(例えば当業者によく知られたオーバーヘッドスター
ラー)を用いて静かに攪拌するだけでよい。連続攪拌が好ましい。あらゆる適切な実験用
攪拌装置または産業規模のミキサー(例えばMagnetic Stirrer(マグネチックスターラー)
(Stuart製)またはOverhead Stirrer(オー場ヘッドスターラー(KNFまたはFisher製))をこの
目的に利用することができる。該装置を内容物(例えば水など)の蒸発が最小限となるよう
にセットアップすることが好ましい。本発明の方法のある態様において、この目的を達成
するために閉鎖攪拌系を用いることが好ましい。

30

【0191】

ポリマーマトリックスが実質的にソルビトールと共にゼラチンを含む態様において、ポ
リマーマトリックスの水性相は、適切な量のソルビトール(および所望により界面活性剤
)を水に加え、溶液になるまで約60~75 に加熱し、次いでゼラチンを加える(正確な添加
の順序やタイミングは重要でない)ことにより製造される。典型的「ゼラチン溶液」は、1
5~25% (好ましくは17~18%)のゼラチン、75%~85% (好ましくは77~82%)の水、お
よび1~5% (好ましくは1.5~3%)のソルビトールを含む。

40

【0192】

しかしながら、エマルジョンが形成される温度の選択は、活性医薬成分の温度不安定性
、ゼラチン中に含まれる可塑剤の量、ゼラチンの種類、および他の要因を含む種々の要因
に依存する。しかしながら、一般的には、該ゼラチン溶液(特に標準的または通常のゼラ
チンの場合)は液体状態に保つために60 ~70 に維持される。

【0193】

しかしながら、処理温度は、低融点ゼラチン(またはゼラチン誘導体またはゼラチンの
融点低下剤との混合物)、または他のポリマーマトリックス物質(例えば、本発明組成物に
組み込む活性成分が温度不安定性である場合はアルギン酸ナトリウムなど)を用いて望ま

50

しい目標温度、例えば37 に低下させることができる。あるいはまた、温度不安定性活性成分は、温度不安定性活性成分が高温倍あいつと接触する時間を制限する適切な装置または機械を用いることにより高温で処理することができる。例えば、ゼラチン小滴を、機械押し出しにより形成し、次いで、例えば冷却浴中で急速冷却する場合は、さらなる適切な注入チューブを用いて、該活性成分の高温ゼラチンへの暴露時間を制限して該活性成分のあらゆる熱性分解の程度を減らすようにビーズ形成ノズルから射出または他の小滴形成工程の直前に温度感受性活性成分を液体ゼラチン溶液に導入することができる(および該混合物は急速に乳化することができる)。この工程では、あらゆる適切な用具、例えばホモゲナイザー、例えばスクリュウホモゲナイザーを射出形装置(例えばWO 2008/132707 (Sigmoid Pharma)に記載のもの(この内容は本明細書の一部を構成する))を用いることができる。

10

【0194】

界面活性剤を加える場合は、例えば処理の始めに、他の成分(例えばポリマーマトリックス物質および可塑剤)を加えると同時に好都合に水性相に加える。製造中に水性相に導入する時点で物理的形狀の界面活性剤は、本発明組成物を製造し易くする役割を果たすかもしれない。したがって、液体界面活性剤を用いることができるが、特に水性相がゼラチンを含む場合は室温で固体形(例えば結晶または粉末)の界面活性剤を用いるのが好ましい。一般的には、これにより界面活性剤は0.8%~1% (重量)の量の水性相中に存在する。

【0195】

一般的には、該油相は加熱する必要がなく、活性成分およびこの場合は他の油相成分を室温で加えて、透明になるまで攪拌する。この他の成分には、揮発性(または非揮発性)溶媒を、共溶媒および/または可溶化剤(選択する場合)と共に含む。適切な量の油相活性成分(もしあれば)を加えて、本明細書の他所および実施例に記載の目的とする割合を達成する。シクロスポリンの場合、例えば油相への過剰なCyA (35~40%)の組み込みは、ゼラチン溶液と混合すると沈殿を生じることがあり、例えばCyAの乾燥重量の目標が10%である場合は25~27%が妥当である。活性成分に応じて(例えばシクロスポリンは完全に可溶化するのに数時間かかる)数分間~数時間、さらに一夜攪拌し続けることができる。油、例えば油相として室温で液体でないか、または完全な液体ではないワックス油(例えば、SolutolまたはCremophor RH40)を用いるかまたは含むことが望ましい場合は、僅かに暖かい、例えば40~50 が適切である。

20

30

【0196】

油相と加熱水性相を上記のごとく攪拌しながら加えてエマルジョンを形成する。次に、得られたエマルジョンは上記固化ミニビーズの組成物を有するが、まだ水分が存在する。

【0197】

次に、ポリマーマトリックス含有水性相が固化すると意図した鑄型、容器、シート、または小滴/ビーズの形になるように、該エマルジョンを鑄型または他の容器に注ぐかまたは導入するか、シート上もしくはシート間に注ぐか、または、別の液体中に滴下送達する(または押し出す)。成形、例えば遅延無くビーズ形成に進むことが好ましい。

【0198】

成形の代わりに、特殊な機械を用いて、例えば上記の半球形ビーズを作製する(本発明は半球形ビーズの形をとることができる(上記「形状、サイズ、および配置」の項参照))。2つの異なるエマルジョンを流している2つのチューブ(通常、断面は円である)を、押し出し点またはノズル(振動してよい)の直前で2つのエマルジョン流を分離し、押し出し点まで2つのエマルジョンが接触しないようにする平らな壁を有する単一の2つの内腔を有するチューブに結合させる特殊な装置を用いてそのような半球形を結合して作製された単一ビーズ(すなわち、単一ビーズは2つの異なる半分を持つ)を製造することができる。したがって、該結合した2つの内腔を有するチューブの断面は、押し出し点まで2つの半円である。操作すると2つの半球状エマルジョン流は、押し出されると結合して正常な小滴が射出/押し出しされて固化するように単一の実質的に球状のビーズを形成する。

40

【0199】

50

固化は、該マトリックスのポリマーに応じて種々の方法で、例えば鋳型、容器、シート、小滴/ビーズなどの周囲温度を変化させるか、または成形された形がゲルまたは固化されるように固化流体または硬化溶液を適用することにより、生じうる。ある態様において、温度変化および固化流体もしくは硬化溶液の両方を一緒にかまたは同時に用いられる。

【0200】

本発明組成物がミニビーズの形をとる好ましい態様において、該ミニビーズは、例えば液体エマルジョンを固化する液体に滴下することにより形成させることができる。ビーズにする該エマルジョンの粘性がある点に達する場合は、滴形成がより困難になり、特殊な装置が好ましい。

【0201】

温度を増減することにより固化を達成することができる場合は、固化が所望の速度で達成されるように、固化流体の温度を適合させることができる。例えば、ゼラチンをポリマーマトリックスとして用いる場合は、固化流体は、ポリマーマトリックスの固化が生じるエマルジョンの温度より低い温度である。この場合は、固化流体は冷却流体という。

【0202】

固化が化学的、例えば固化流体の成分に暴露して架橋を導入することにより達成することができる場合は、固化流体中のそのような成分の濃度および/またはその温度(または他の特性若しくは含有物)を調整し、所望の固化速度および程度を達成することができる。

例えば、アルギネートをポリマーマトリックスとして選ぶ場合は、固化流体の1成分は、アルギネートの架橋を導入し、次いで固化させることができるカルシウム含有構成要素(例えば塩化カルシウムなど)でありうる。あるいはまた、同じもしくは同様のカルシウム含有構成要素がビーズ形成前の液体エマルジョンの水性相に含まれ(例えば分散し)、例えば、エマルジョンの小滴が滴下または導入される固化流体に高または低pHを適用することにより架橋の導入をもたらすことができる。そのような静電架橋は、カルシウムイオンアベイラビリティ(濃度)および他の物理的条件(特に温度)の調節により該ミニビーズの得られる特性を変化させることができる。固化流体は、ガス(例えば空気)もしくは液体、またはその両方でありうる。例えば、ゼラチンをポリマーマトリックスとして用いる場合は、固化流体は、最初はガス状(例えば冷却空気を通す小滴)であり、次いで液体(例えば冷却空気内に入る小滴)でありうる。逆の順番を適用してもよいが、ガス状もしくは液体冷却液のみを用いてもよい。あるいはまた、該流体をスプレー冷却し、該エマルジョンを冷却ガス中にスプレーして固化させることもできる。

【0203】

固定化マトリックスを形成することを目的とするゼラチンまたは他の水溶性ポリマーの場合は、固化流体は、好都合には浴(冷却浴)の中に入れ、エマルジョンの小滴を受け、固化してビーズを形成することができる非水性液(例えば、中鎖トリグリセリド、鉱油、または好ましくは湿気が最小限である低HLBの同等物)であることが好ましい。非水性液の使用は、冷却を行う温度の選択に大きな柔軟性をもたらす。

【0204】

液体冷却浴を用いる場合、標準的ゼラチンをポリマーマトリックスとして用いる際に、一般的には20以下、好ましくは5~15の範囲、より好ましくは8~12に維持する。トリグリセリドを冷却浴中の冷却液として用いる場合は、好ましい例はミグリオール 810(Sasol)である。

【0205】

ゼラチンをポリマーマトリックスとして選ぶ場合は、適切な温度範囲は、例えば、活性成分がタンパク質である場合にタンパク質の三次構造の破壊を避ける適切な速度でゼラチンが確実に固化することを優先する。

【0206】

アルギネートをポリマーマトリックスとして選ぶ場合は、ミニビーズの典型的製造方法は、油滴が、0.1M塩化カルシウムを含む4の架橋浴内に上記のごとく分散している3%アルギン酸ナトリウム溶液を滴下してアルギン酸カルシウムを生成することを含む(この方

10

20

30

40

50

法は、カルシウムがミニビーズ内に拡散し、架橋もしくは凝結すると思われるので「拡散凝結(setting)ということもできる)。シリンジポンプまたはInotechの機械を用いて、小滴を生じるか、または本明細書の他所に記載のように振動しうる無菌針または他のノズル(本明細書の他所に記載)を通して押し出す(例えば、ポンプを用いる場合は5mL/h)ことができる。所望により、4.5mmのチューブを通した15~20L/minの気流を該ニードルの上方から下に向かって適用し、小滴サイズを減少させることができる。次に、新たに形成されたミニビーズを最大1時間、塩化カルシウム浴中で攪拌させることができる。カラギーナンをポリマーマトリックスとして用いる場合は、塩および温度の低下(例えば冷却油に滴下することによる)の両方を用いて固化させることができる。

【0207】

アルギネートを用いる場合の別のアプローチは、カルシウムイオンを活性化前に水性相に分散させて、親水コロイド粒子のゲル化をもたらす内部ゲル化である。例えば、これは、アルギネートの架橋をもたらすイオンの不活性形を加え、次いで例えばイオンの十分な拡散が完了した後にpHを変化させることにより活性化することにより達成することができる(Glicksman, 1983a; Hoefler, 2004(この内容は本明細書の一部を構成する)参照)。このアプローチは、急速なゲル化が望ましいか、および/または拡散アプローチが架橋浴中で拡散させることによりAPIの損失が生じうる場合に特に有用である。

【0208】

形の形成、成形、またはビーズ形成後、得られた形(shapeまたはform)を洗浄し、次いで適切であれば乾燥する。固化流体中で固化したミニビーズの場合は、上記製造方法の所望の最終工程は、固化流体から固化ミニビーズを除去することが含まれる。これは、例えば、固化流体(例えばMCT)が流出し、ビーズが保持されるメッシュバスケット中に回収することにより達成することができる。これは、好ましくは、遅滞なく、例えば、ビーズが形成されるとすぐに、またはその形成の5、10、15、20、25、または30分間以内に行われる。次に、過剰の固化流体を遠心分離(または他の過剰の液を除去するのに適合した装置または機械)を用いて除去し、次いで該ビーズを乾燥して水または遊離水を除去し、および/または先の工程において活性成分を溶解させるか、溶解を促進するのに用いたあらゆるさらなる溶媒、例えばエタノールまたはイソプロピルアルコールのいくらか若しくはすべてを除去し、次いで所望により洗浄し(例えば酢酸エチルを用いる)、次いで「乾燥」工程により過剰の溶媒(例えば、酢酸エチル)を除去する。イソプロピルアルコールは、処理の後で除去して油相または水性相中の残存物を減少させるのが好ましい溶媒の例である。乾燥は、当該分野で知られたあらゆる適切な方法で達成することができる。例えば、ドラム乾燥機(例えばFreund Drum dryer。もし用いる場合は一連のSpherex装置の部分でありうる)を15~25、好ましくは約20の温風で用いて該温風により水の蒸発またはエントレインメントをもたらすことができる。ポリマーマトリックスとして)例えば水性固定化相の主成分として)ゼラチンを用いるほとんどの場合で、乾燥工程が必要であり、ミニビーズの場合は、これは、上記のように空気乾燥により達成されることが好ましい。得られる組成物(本発明組成物)は、上記したように本質的に乾燥している。

【0209】

エマルジョン小滴が上記ビーズ形成方法の最初の工程で形成される方法では、小滴を種々の固化流体中に導入することを含めて、上記方法の変化が可能である。

【0210】

一般的には、該ミニビーズは、液体o/wエマルジョンと適切な固化流体(例えばガスまたは液体)の間に表面張力を適用し、最終ビーズを球形または実質的に球形にすることにより製造することができる。

【0211】

あるいはまた、該ミニビーズは、液体o/wエマルジョンをある直径の穴またはノズルを通して射出するかまたは押し出し、所望により選択した振動周波数および/または重力流をかけて製造することができる。用いることができる装置の例には、Freund Spherex、ITAS/Lambo、Globex、またはInotech処理装置がある。Freundが製造した本発明のミニビー

10

20

30

40

50

ズを製造するために望ましいかもしれないSpherex装置の操作は、米国特許5,882,680 (Freund)(この内容は本明細書の一部を構成する)に記載されている。10~15RPMの範囲の振動周波数を選ぶことが好ましいが、最終的選択(および別個に振幅を選択)は、ビーズにするエマルジョンの粘性に依存する。ポリマーマトリックスを低温で固化するために選ぶ場合は、溶液の流動性を維持するために穴/ノズルへのラインをある温度に維持することが適切かもしれない。

【0212】

Spherex装置(および他の装置)は、内腔中の液体がコアを形成し、外腔の液体がカプセルを形成するように、2液が確実に同時に押し出されるように二重同心内腔ノズルを使用するのに適しているかもしれない。カプセルを形成する液体は、記載した方法の一つに従って固化される。コアを形成する流体は本発明組成物の特定の態様を生じるように固化しやすいことが望ましいかまたは望ましくないことがある。

10

【0213】

このような方法に適した上記装置を用いて、組成物のコアが先の「形、サイズ、および形状」の項に記載の流体(fluid)(ガスまたは液体)を充填しているカプセルの形の本明細書を製造することができる(コアは、カプセル物質同様、所望により、本発明の、すなわち上記方法の一つに従った固化を受けやすい異なる組成物にも関わらず、組成物であってよいことに注意のこと)。好都合には室温で固体である中間層を有する球形の内部表面に中間内層、例えば非水性物質の内部フィルム層を含むことが望ましい場合には、3内腔ノズルおよび適切なチューブを用いることができる。

20

すなわち、一連の層の柔らかさ/硬さに関して、該組成物は、例えば2層の場合は固体：固体、または3層の場合は固体：固体：固体または液体/半液体：固体：固体として説明することができる。

【0214】

先の段落は、コートされていないビーズの製剤について述べている。本明細書の他所に詳細に記載のビーズがコートされているものが本発明の好ましい態様である。そのようなコーティングは、単一でも複数でもよく、種々に適用することができる(別項を参照のこと)。

【0215】

2つの同心穴(中心および外側)を用いる上記方法の1つ(所望により振動しているノズルを介してエマルジョンを射出)において、外側の流体は、例えば活性成分を含むかまたは該ミニビーズに制御放出特性をもたらさうるポリマー物質(ポリマーコーティング)のコート(該ミニビーズの外側)を形成することができ、内層(コア)は本発明組成物でありうる。Freundが製造したSpherex装置(米国特許5,882,680、Freund参照)を用いるのが好ましい(この内容は本明細書の一部を構成する)。

30

【0216】

Spherex装置を用いると非常に高い単分散が達成される。例えば、典型的100gでは、ミニビーズのバッチ97gが直径1.4~2mmまたは1~2mmであった。望ましいサイズ範囲は、異なるサイズの粒子を排除/スクリーニングするための当該分野で知られた方法により達成することができる。例えば、バッチを最初に例えば2mmメッシュに、次いで1.4mmメッシュに通すことでより大きい/小さなビーズを排除/選別して排除することができる。

40

【0217】

該ミニビーズをコートするのが望ましい場合は、直径1.4~2mmの範囲が良いサイズである(もしそれより小さいと、コーティング装置のスプレーがミニビーズを回避(バイパス)し、大きく硬すぎると、該ビーズは一定のコーティングを達成するのに必要な流動化しにくいかもしれない)。

【0218】

該ミニビーズは、内部(すなわち断面的に)均質、すなわちモノリシックであることが好ましいが、処理条件は、例えば、流体エマルジョンの温度、固化流体、これら流体中の成分の濃度、および乾燥を含むある処理工程が生じるのを可能にする時間を変化させること

50

により変化しうる。現在好ましくはないが、そのような変化は、不均一性、例えばビーズ表面ではなくコアに油滴を完全には固定化しないより柔らかいコアおよびより硬い膜を達成するミニビーズを製造する場合に手清い得することができる。本発明組成物のより大きい(例えば非ビーズ)形もしくは形状は、そのような不均一性を具体化するために特に操作されるかもしれない。しかしながら、現在、内部が均一なミニビーズ態様の本発明組成物が好ましく、これは均質な媒質、例えば良く分散したエマルジョンを用いてビーズ形成/小滴形成を行うことが好ましいことがある。ビーズにするエマルジョンのそのような均一性は、対称性を損なう乾燥条件を避ける助けとなりうる。

コーティング

【0219】

本発明組成物は、本明細書の他所に記載の多くの適用に用いることができる。活性成分の経口送達に用いる場合、該原理は、好都合な即時放出(即時放出プロフィール)であるか、またはいくらかの遅延後および/または延長された期間にわたり放出される(遅延および/または延長放出プロフィール)。即時放出では、該ミニビーズは、コートされていないか、または腸で即時放出されるために胃酸から保護されるよう腸溶コートされてうる。

【0220】

あるいはまた、制御放出が望ましい(すなわち、遅延、延長、または部位標的化放出など)か、または媒質非依存性放出が望ましい場合は、本発明では、ミニビーズにコートを適用することができる。適切なコートの適用は、例えば結腸放出が必要な場合に、10%未満の活性成分が4時間で溶解し(溶解媒質中)、次いで次の24時間で最大溶解(ほぼ100%)に向かって破裂する(突然放出)ことを可能にする。多くの別の標的プロフィールが可能であり、本例は単に例示である。

【0221】

すなわち、本発明のある態様によれば、該組成物は、少なくともそのいくらかが活性成分のミニビーズからの放出を制御するためのコートを有する(すなわちコートされている)小球体の形である。該コートは、ある態様ではフィルムであり、別の態様では膜である。該コート、フィルム、または膜は、好ましくはポリマーの特性を有する1またはそれ以上の物質、または所望により他の賦形剤または活性成分(例えば上記の活性成分の項に記載の可塑剤など)を含む2以上のそのような物質の組み合わせを含む。可塑剤を用いる場合、好ましい可塑剤には、親水性可塑剤、例えばクエン酸トリエチル(TEC)が含まれ、これは下記のコーティングにEudragitファミリーのポリマーを用いる場合に特に好ましい。メチルセルロースを用いるコーティングにおいて以下に詳述している別の好ましい可塑剤にはDBSがある。別のまたはさらなる所望により含まれる賦形剤に流動促進剤がある。流動促進剤は、流動性を改善するために粉末または他の媒質に添加される物質である。典型的な流動促進剤はタルクであり、これはEudragitファミリーのポリマーをコーティングに用いる場合に好ましい。

【0222】

ポリマーの組み合わせの場合は、組み合わせは、薬剤の放出において目的とする遅延(または他の変化)、および/またはコーティングのポーレイション、および/または薬剤の放出、および/または固定化マトリックスの溶解を可能にするためにコート内でのミニビーズの暴露を達成するために選択することができる。ある態様において、2種類のポリマーを混合して同じポリマー物質とするか、またはミニビーズに提供される分離したコートとして提供される。

【0223】

本発明組成物がミニビーズの2以上のポピュレーションを含みうることをすでに記載した。コーティングの態様内でポピュレーション間の差はコートにあり、ミニビーズの2(またはそれ以上の)ポピュレーションは、その一つがコーティングである種々の面でことなりうる。

【0224】

該コートは、下記のごとく適用することができ、厚さや密度が変化しうる。コートの量

10

20

30

40

50

は、本発明の乾燥組成物(例えばミニビーズ)に加えられた(によって増加した)さらなる重量により定義される。重量増加は、ビーズの乾燥重量の0.1%~50%、好ましくは1%~15%の範囲、より好ましくは3%~10%、または5~12%もしくは8~12%の範囲である。

【0225】

ポリマーコーティング物質は、メタクリル酸コポリマー、アンモニオメタクリレートコポリマー、またはその混合物を含みうる。メタクリル酸コポリマー、例えば、EUDRAGIT(登録商標)SおよびEUDRAGIT(登録商標)L(Evonik)が特に適している。これらポリマーは、胃抵抗性で腸溶性のポリマーである。該ポリマーフィルムは、純水及び希酸に不溶性である。それらはカルボン酸含有量に応じてより高いpHに溶解しうる。EUDRAGIT(登録商標)SおよびEUDRAGIT(登録商標)Lをポリマーコーティングの単一成分としてか、またはあらゆる比で組み合わせる比で組み合わせる用いることができる。該ポリマーの組み合わせを用いることにより、該ポリマー物質は、種々のpHレベルで可溶性を示すことができ、例えば該pH間でEUDRAGIT(登録商標)LとEUDRAGIT(登録商標)Sは独立して可溶性である。

10

【0226】

以後、商標「EUDRAGIT」を用いて、メタクリル酸コポリマー、特にEvonikからEUDRAGIT(登録商標)で販売されているものを表す。

【0227】

該コーティングは、主要な割合(例えば総ポリマーコーティング含有量の50%以上)の少なくとも医薬的に許容される水溶性ポリマー、および所望により少ない割合(例えば総ポリマー含有量の50%未満)の少なくとも1の医薬的に許容される水に不溶性のポリマーを含むポリマー物質を含むことができる。あるいはまた、膜コーティングは、主要な割合(例えば総ポリマーコーティング含有量の50%以上)の少なくとも医薬的に許容される水に不溶性のポリマー、および所望により少ない割合(例えば総ポリマー含有量の50%未満)の少なくとも1の医薬的に許容される水溶性ポリマーを含むポリマー物質を含むことができる。

20

【0228】

アンモニオメタクリレートコポリマー、例えば、EUDRAGIT(登録商標)RSおよびEUDRAGIT(登録商標)RL(Evonik)などが本発明に用いるのに適している。これらポリマーは、純水、希酸、緩衝溶液、および/または全生理学的pH範囲にわたる消化液に不溶性である。該ポリマーは、pHとは無関係に水および消化液中で膨潤する。次に、該ポリマーは、膨潤状態で水透過性であり、活性物質が溶解する。該ポリマーの透過性は、ポリマー中のエチルアクリレート(EA)、メチルメタクリレート(MMA)、およびトリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド(TAMCI)基の割合に依存する。例えば、EA:MMA:TAMCI比が1:2:0.2のポリマー(EUDRAGIT(登録商標)RL)は、該比が1:2:0.1のもの(EUDRAGIT(登録商標)RS)より透過性が高い。EUDRAGIT(登録商標)RLのポリマーは高浸透性の不溶性ポリマーである。EUDRAGIT(登録商標)RSのポリマーは低浸透性の不溶性フィルムである。このファミリー内の特に好ましい拡散制御pH非依存性ポリマーは、ポリマーを透過性にする塩として第4級アンモニウム基が存在する、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、および低含有量のメタクリル酸エステルのコポリマーであるRS30Dである。RS30Dは水性分散物として利用可能である。

30

40

【0229】

アミノメタクリレートコポリマーはあらゆる所望の比で混合することができ、該比は、薬剤の放出速度を修飾するために変更することができる。例えばEUDRAGIT(登録商標)RS:EUDRAGIT(登録商標)RLの比が90:10のものを用いることができる。あるいはまた、EUDRAGIT(登録商標)RS:EUDRAGIT(登録商標)RLの比は、約100:0~約80:20、または約100:0~約90:10、またはその間のあらゆる比でありうる。そのような製剤において、透過性の低いポリマーであるEUDRAGIT(登録商標)RSは、一般的には、より可溶性のRLを有する大部分のポリマー物質を含み、これは溶解すると、ギャップが形成されるのを助け、そのギャップを通して溶質が該ミニビーズと接触し、予め溶解した医薬活性物質が制御されて脱出するのを可能にする。

50

【0230】

アミノメタクリレートコポリマーは、薬剤の放出の望ましい遅延、および/または薬剤放出および/または固定化もしくは水溶性ポリマーマトリックスの溶解を可能にするためにコーティングのポーレイションおよび/またはコーティング内で該ミニビーズの暴露を達成するために、ポリマー物質内でメタクリル酸コポリマーと混合することができる。アンモニオメタクリレートコポリマー（例えば、EUDRAGIT(登録商標)RS)およびメタクリル酸コポリマーは、約99:1~約20:80の比で用いることができる。2種類のポリマーを混合して同じポリマー物質とするか、ミニビーズに適用する別のコートとして提供することもできる。

【0231】

Eudragit(登録商標)FS 30 Dは、メタクリル酸、メチルアクリレート、およびメチルメタクリレートからなる陰イオン性水性ベースのアクリル酸ポリマー分散物であり、pH感受性である。このポリマーは、カルボキシル基が少なく、高いpH(>6.5)で溶解する。そのような系の利点は、通常の粉末層形成および流動床コーティング技術を用いて妥当な処理時間で容易に大規模に製造することができることである。さらなる例には、官能基としてメタクリル酸を含む陰イオン性ポリマーの水性分散物であるEUDRAGIT(登録商標)L 30D-55があり、30%水性分散物として利用可能である。

【0232】

上記EUDRAGIT(登録商標)ポリマーに加えて多くの他のそのようなコポリマーを、薬剤放出を制御するのに用いることができる。これらには、メタクリレートエステルコポリマー、例えばEUDRAGIT(登録商標)NEおよびEUDRAGIT(登録商標)NMなどが含まれる。EUDRAGIT(登録商標)ポリマーに関するさらなる情報は、「Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems」、Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms、James McGinity編、Marcel Dekker Inc.、New York、109-114頁に記載されている(この内容は本明細書の一部を構成する)。

【0233】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の種々の誘導体もpH依存性可溶性を示し、本発明においてコーティングに用いることができる。これらには、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)(上部腸管で急速に溶解する)およびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)(その中のイオン化可能なカルボキシル基の存在がポリマーを高pH(LFグレードで>5.5、HFグレードで>6.8)での可溶性をもたらす)が含まれる。これらポリマーは、Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.から市販されている。コーティングに有用な本明細書に記載の他のポリマーと同様に、HPMCおよび誘導体を他のポリマー、例えばEUDRAGIT RL-30Dと組み合わせることもできる。

【0234】

本発明では、溶解プロフィールおよび/または本発明のミニビーズに組み込まれた活性成分を放出する能力がpH非依存性であるポリマーコーティング物質を用いることが特に好ましい。その例はすでに記載している(例えばEudragit RSおよびRL)。pH非依存性ポリマーコーティング物質の別の例は、エチルセルロース、特に、乳化剤、例えばオレイン酸アンモニウムの助けを借りて水に均質に懸濁された、粒子サイズがミクロン以下~ミクロンの範囲、例えば約0.1~10ミクロンのエチルセルロースの分散物がある。エチルセルロース分散物は、所望により、好ましくは可塑剤、例えばセバシン酸ジブチル(DBS)または中鎖トリグリセリドを含み得る。そのようなエチルセルロース分散物は、例えば米国特許No. 4,502,888に従って製造することができる(この内容は本明細書の一部を構成する)。本発明に用いるのに適した市販されているそのようなエチルセルロース分散物は、商標Sure lease(シュアリース)(登録商標)でColorcon of West Point, Pa. USAが販売している。この市販製品では、エチルセルロース粒子は、例えばオレイン酸および可塑剤と混合され、次いで所望により押し出しされ、融解する。次に、融解可塑化エチルセルロースを、例えば加圧下、例えばアンモニア水中で、所望により高剪断混合装置を用いて直接乳化する。オレイン酸アンモニウムがin situで形成され、例えば可塑化エチルセルロース粒子の分

10

20

30

40

50

散を形成し安定化することができる。次に、さらに精製水を加えて最終固体含有量とすることができる。米国特許No. 4,123,403を参照のこと(この内容は本明細書の一部を構成する)。

【0235】

以後、商標「Surelease(登録商標)」を用いて、エチルセルロースコーティング物質、例えば、乳化剤、例えばオレイン酸アンモニウムの助けを借りて水に均質に懸濁された、粒子サイズがミクロン以下～ミクロンの範囲、例えば約0.1～10ミクロンのエチルセルロースの分散物を表す。

【0236】

Surelease(登録商標)分散物は、pHに比較的非感受性の再現性のあるプロフィールを有する活性成分の放出速度を調整するためのコーティングとして用いることができるフィルム形成ポリマー、可塑剤、および安定化剤の組み合わせの例である。薬剤放出の主要手段は、Surelease(登録商標)分散膜を通じた拡散により、これはフィルム厚により直接調節される。Surelease(登録商標)を使用するのが特に好ましく、コートされたミニビーズの溶解性を修飾するためにコーティングに適用するSurelease(登録商標)の量を増減することができる。特記しない限り、用語「Surelease」はSurelease E-7-19020、E-7-19030、E-7-19040、またはE-7-19050を示すのに用いる。E-7-19020は、エチルセルロースをオレイン酸およびセバシン酸ジブチルと混合し、次いで押し出し、融解したものを含む。次に、融解可塑化エチルセルロースを、加圧下、アンモニア水中で、高剪断混合装置を用いて直接乳化する。オレイン酸アンモニウムがin situで形成され、可塑化エチルセルロース粒子の分散を形成し安定化する。次に、さらに精製水を加えて最終固体含有量とする。E-7-19030は、さらに該物質内に分散したコロイド状無水シリカを含む。E-7-19040は、中鎖トリグリセリドをセバシン酸ジブチルの代わりに含む以外はE-7-19020と同様である。E-7-19050は、エチルセルロースとオレイン酸を混合し、次いで融解および押し出したものである。次に、次に、融解可塑化エチルセルロースを、加圧下、アンモニア水中で、高剪断混合装置を用いて直接乳化する。オレイン酸アンモニウムがin situで形成され、可塑化エチルセルロース粒子の分散を形成し安定化する。しかしながら、E-7-19040が好ましい。

【0237】

本発明は、Sureleaseと、他のコーティング成分、例えばアルギン酸ナトリウム、例えば、商標Nutrateric(登録商標)で利用可能なアルギン酸ナトリウムの組み合わせを用いることも予期する。

【0238】

上記EUDRAGIT(登録商標)およびSurelease(登録商標)ポリマーに加え、他の腸溶、もしくはpH依存性ポリマーを用いることができる。そのようなポリマーは、フタレート、ブチレート、スクシネート、および/またはミリテート基を含むことができる。そのようなポリマーには、限定されるものではないが、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロース水素フタレート、セルロースアセテートトリミリテート、ヒドロキシプロピル-メチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、デンプンアセテートフタレート、アミロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、およびポリビニルブチレートフタレートが含まれる。さらに、適合性であればポリマーをあらゆる組み合わせで混合してさらなる制御または標的化放出プロフィールを提供することもできる。

【0239】

コーティングはさらにポリマー物質の透過性を増大するための少なくとも1の可溶性賦形剤を含むことができる。少なくとも1の可溶性賦形剤は、可溶性ポリマー、界面活性剤、アルカリ金属塩、有機酸、糖、および糖アルコールから適切に選ばれる。そのような可溶性賦形剤には、限定されるものではないが、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、塩化ナトリウム；界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート；有機酸、例えば、酢酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、グルタル酸、リンゴ

10

20

30

40

50

酸、コハク酸、および酒石酸など；糖、例えば、デキストロース、フルクトース、グルコース、ラクトース、およびショ糖など；糖アルコール、例えば、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、およびキシリトール；キサンタンガム、デキストリン、およびマルトデキストリンが含まれる。ある態様において、ポリビニルピロリドン、マンニトール、および/またはポリエチレングリコールは、可溶性賦形剤として用いることができる。少なくとも1の可溶性賦形剤は、ポリマーの総乾燥重量に基づいて約1%～約10重量%の範囲の量で用いることができる。

【0240】

放出を遅延または延長させるなどの放出速度の修飾は種々の方法で達成することができる。メカニズムは、所望の効果を達成するために腸内の局所pHに依存性または非依存性であり得、局所酵素活性に依存し得る。修飾放出製剤の例は当該分野で知られており、例えば、米国特許No. 3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；4,008,719；5,674,533；5,059,595；5,591,767；5,120,548；5,073,543；5,639,476；5,354,556；および5,733,566の記載されている(これらの内容は本明細書の一部を構成する)。

10

【0241】

上記のように、Sureleaseは、そのpH非依存性溶解特性により特に好ましいポリマーコーティングである。しかしながら、本発明者/出願人は、最適な溶解を達成するためにSureleaseの適切な量(重量増加)を選択することが困難であることをみいだした。Sureleaseが多過ぎると不完全な(またはゆっくり過ぎる)溶解をもたらすが、少な過ぎると速すぎる溶解をもたらすことがわかった。

20

【0242】

本発明者/出願人は、驚くべきことに特定の態様において、通常、細菌酵素(および所望により、または臍臓もしくは他の関連酵素により)分解される第2ポリマー(例えば多糖、特にヘテロ多糖)のSurelease(登録商標)を加えることによりこの問題が予期せず解決され、最適溶解プロフィールを達成するために本発明のミニビーズに加えるポリマーの量の調節に柔軟性を与えることを見いだした。

【0243】

したがって、本発明は、エチルセルロース(好ましくは、乳化剤、例えばオレイン酸アンモニウムなど、および/または可塑剤、例えば、セバシン酸ジブチルまたは中鎖トリグリセリドなど)、および通常、結腸中にみられる細菌酵素による分解に感受性の多糖の組み合わせである、結腸における活性ペイロードを放出することを意図した組成物(本発明のまたは本発明のものではない)用の新規コーティングも提供する。そのような多糖には、コンドロイチン硫酸、ペクチン、デキストラン、グアガム、およびアミラーゼ、キトサンなど、およびそれらのあらゆる誘導体が含まれる。キトサンは、結腸特異的放出プロフィールを得るために特に好ましい。本発明は、エチルセルロース(好ましくは、乳化剤、例えばオレイン酸アンモニウムなど、および/または可塑剤、例えば、セバシン酸ジブチルまたは中鎖トリグリセリドなど)、および通常、結腸中にみられる細菌酵素による分解に感受性の多糖の組み合わせを含む組成物も含み、該組成物は液体ビークル、例えば水を含むことがある。

30

【0244】

コーティングのために多糖だけを用いることが試みられたがあまり成功しなかった。非デンプン多糖のほとんどは、良好なフィルム形成特性を欠くという欠点がある。また、それらは消化管で膨潤し、多孔性になる傾向があり、早期の薬剤放出をもたらす。臍臓アミラーゼによる分解に耐性であるが結腸の細菌酵素により分解することができる非晶質アミロースでも、水性媒質中で膨潤する欠点があるが、これは不溶性ポリマー(メチルセルロースおよびアクリレートなど)をアミロースフィルムに組み込むことにより調節することができる。しかしながら、アミロースは水溶性ではなく、水溶性多糖は除外されないが、本発明者は、細菌酵素による分解に感受性の水溶性多糖(WSP)を本発明のこの態様に従ってコーティングとして用いると特に有利な結果をもたらすことがわかった。本発明のこの態様において特に好ましい多糖はペクチンである。利用可能な種々のグレードの(すな

40

50

わち、メチル化度(DM)、すなわちメタノールでエステル化されたカルボニル基のパーセンテージの異なる)種々のペクチン、例えば、高メトキシ(HM)ペクチンまたは低メトキシ(LM)ペクチンとして知られるDMが50%以上のペクチン、またはHMペクチンおよびLMペクチンを含むペクチンの組み合わせを用いることができる。この態様において、種々のアセチル化度(DAc)を有するペクチンを用いることもできる。まとめると、DMおよびDAcまたは置換度はエステル化度(DE)として知られている。DEが異なるペクチンを本発明に用いることができる。ペクチンの代替として、アルギン酸ナトリウムを本発明の態様において多糖として用いることができる。しかしながら、他の態様では、アミロースおよび/またはアミロースを含むデンプンを含むことが好都合である。例えば以下のものを含む、アミロースのパーセンテージが異なる種々のグレードのデンプンを用いることができる：Hylon V (National Starch Food Innovation)(アミロースのパーセンテージは56%)またはHylon VII(アミロースのパーセンテージは70%)。多糖ペクチン、アミロース、およびアルギン酸ナトリウムが、結腸送達、すなわち結腸で活性成分を放出することを意図する組成物のために特に好ましい。

10

【0245】

ペクチンは、コーティングに細孔を形成するものとして働くことができる(あるいはこれはエチルセルロース(好ましくはSurelease)により提供される。「細孔(ポア)」は、ミニビーズの表面からコアへの軸状の穴を意味せず、本発明のコーティング上および内に確率的に生じるコーティングの脆弱または欠損領域である。

【0246】

細孔形成物は、先にSurelease(例えばUS 2005/0220878参照のこと)や「胃不溶性」物質(例えばアルギネートなど)に関連して記載されている。

20

【0247】

水溶性多糖(WSP)がペクチンである本発明の特定の態様によれば、Surelease(登録商標)とペクチンの割合は、理想的には90:10~99:1、好ましくは95:5~99:1、より好ましくは98:2~99:1の範囲である。

【0248】

この特定の好ましい組み合わせ(Surelease(登録商標)+WSP、例えばペクチン)において、Surelease(登録商標)とWSPの重量増加および比は、そのようなコート層を有する場合に本発明組成物およびコーティングの挙動を改善するために変化させることができる。すなわち、驚くべきことに、コーティングポリマーのこの好ましい組み合わせの利点は、さらに重量増加を0~30%(好ましくは5~10%)の範囲に、Surelease/ペクチン比を95:5~99.5:0.5、好ましくは97:3~99:1(含む)の範囲にすることで示された。Sureleaseを用いる特に好ましい重量増加は、5~12%または8~12%の範囲である。

30

【0249】

上記の焦点は本発明のミニビーズから活性成分を延長および/または持続放出することであったが、早期の小腸でのAPI放出をもたらす非コートもしくは胃中でミニビーズが溶解するのを保護するためだけの十分なコーティング層を有する単純な腸溶コートミニビーズも予期される。

【0250】

該ミニビーズを乾燥し、次いでそれを適切なポリマーコートでコートする(上記/下記で詳述している)のが好ましい。ある態様において、第1コートを適用し、次いで第2コートを適用することも好ましい。一般的には、第1コートおよび第2コートは、同じ物質でも異なる物質でもよく、本明細書に記載のあらゆるクラスのコーティング物質から選ぶことができる。特定の態様において、第1コートは、所望によりコア(ビーズ)が第2コートと相互作用するのを保護し、および/またはビーズの内容物が第2コートに達するのを妨げる。例えば、第1コートは、ヒプロメロース、二酸化チタン、およびポリエチレングリコールの混合物から作られ、第2(アウター)コートは上記Surelease-ペクチン混合物から作られる。第1コートにヒプロメロース、二酸化チタン、およびポリエチレングリコールの混合物を用いるのが望ましい場合は、以下を含むそのような混合物に相当する市販製品を利用

40

50

することができる：Opadry White(Colorconから市販されている製品)。より一般的には、種々の製品が商標OpadryおよびOpadry IIで市販されている。さらなる非限定的例には、Opadry YS-1-7706-G white、Opadry Yellow 03B92357、Opadry Blue 03B90842が含まれる。これら組成物は、使用直前に水で希釈することができる乾燥フィルムコーティング組成物として利用可能である。OpadryおよびOpadry II製剤は、セルロース性フィルム形成ポリマー(例えばHPMCおよび/またはHPC)を含み、また、ポリデキストロース、マルトデキストリン、可塑剤(例えばトリアセチン、ポリエチレングリコール)、ポリソルベート80、着色剤(例えば二酸化チタン、1またはそれ以上の染料、またはレーキ)、および/または他の適切なフィルム形成ポリマー(例えばアクリレート-メタクリレートコポリマー)を含みうる。適切なOPADRYまたはOPADRY II製剤は、可塑剤、およびマルトデキストリン、およびポリデキストロース(限定されるものではないが、a)トリアセチンおよびポリデキストロースまたはマルトデキストリンまたはラクトース、またはb)ポリエチレングリコールおよびポリデキストロースまたはマルトデキストリンを含む)の1またはそれ以上を含みうる。特に好ましい市販製品は、Opadry White (HPMC/HPCベースの)およびOpadry II White (PVA/PEGベースの)である。最初の保護コート用の代替(非Opadry)製品には、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー(例えば商標Kollicoat IRで市販されている)およびメチルメタクリレートアンモニウムベースのコポリマー(例えば商標Eudragit Eで市販されている)が含まれる。別の好ましい例には低分子HPMCがある。所望のインナーコートは、アウター(または唯一の)コート(またはコーティング層)と同様に適用される。

【0251】

コーティング処理は、あらゆる適切な手段、例えばポリマーコート溶液(特に上記の)をミニビーズに適用するコーティング装置を用いて行うことができる。コーティング用ポリマーは、製造業者が提供する既成品の溶液を直接用いるか、または製造業者の指示書に従って使用前に作製することができる。

【0252】

適切なコーティング装置は当業者に知られており、例えば有孔パンまたは流動ビーズシステム、例えば、GLATT、Vector(例えば、CF 360 EX)、ACCELACOTA、Diosna、O'Hara、および/またはHICOATER処理装置などが含まれる。「Bottom Spray」形態に用いるMFL/01 Fluid Bed Coater (Freund)が最も好ましい。

【0253】

典型的コーティング条件は以下の通りである。

処理パラメーター	値
流動気流(m ³ /h)	20~60 (好ましくは、30~60)
吸気温度(°C)	20~65
排気温度(°C)	38~42
製品温度(°C)	38~42
噴霧空気圧(bar)	1.4以下、例えば0.8~1.2
スプレー速度(g/min)	2~10および3~25 RPM

【0254】

ポリマーコートの部分またはそれと独立して、本発明のミニビーズは、各層が本明細書の他所に記載の1またはそれ以上の医薬的または他の成分/賦形剤を含む1またはそれ以上の層を有する組成物を製造するための、医薬科学の分野で常套的な方法(例えばすでに記載したコーティング装置)を用いてさらなる薬剤層でコートすることができる。薬剤の層化とは、核、例えば本明細書に記載のミニビーズ上に溶液、サスペンション、または乾燥粉末由来の薬剤要素の少なくとも1の層または連続層を被覆させることを意味する。薬剤の層化には、溶液/サスペンションの層化、粉末の層化、および粉末薬剤の層化が含まれる。溶液/サスペンションの層化では、薬剤粒子を結合液に溶解または懸濁させる。粉末の層化では、活性物質の結合液への溶解性に関わらず、液飽和性が低いいため完全な溶解は

生じない。粉末薬剤の層化では、結合剤溶液を最初に予め製造した不活性シード(例えば本明細書に記載のミニビーズ)上にスプレーし、次いで粉末を加える。常套的パンコーターを上記のごとくポリマーコーティングに用いることができるが、流動化ベッドおよび遠心ロータリー造粒機を含む改良形のパンコーターが好ましい。適切な造粒機の例には、Rotor造粒機(Glatt)、Rotor-プロセッサ(Aeromatic)、Spir-a-Flow(Freund)、およびCF-造粒機(Freund)が含まれる。本発明の薬剤層化のためのシードとしてミニビーズを用いることは、薬剤層化処理によるペレット製造の最初の基質として伝統的非パレイル(non-par eil)を用いるより優れている。理由の一つに本発明のミニビーズの最適サイズがある。別の理由は、伝統的非パレイルの主要成分であるショ糖には糖尿病に対する有害作用や潜在的齶蝕原性を含むよく知られた欠点があることである。従来技術によれば、微晶質セルロース(MCC)も、薬剤層化用の基質として試験されてきたが、本発明者/出願人は、本発明の態様に用いることができる遠心造粒法において初期コア/ビーズを製造するためにMCCを用いることができると認識していない。すなわち、ある態様において、本発明は、薬剤をコートするシードまたは非パレイルとして(すなわち非パレイルのかわりに)本明細書に記載のミニビーズを用いることを含む薬剤コートしたペレットの製造方法を提供する。関連する態様において、本発明組成物は、1またはそれ以上の薬剤層でコートされた開示したミニビーズを含む。別の態様は、スプレー乾燥ベースの方法を含む上記薬剤層化方法の1またはそれ以上を用いることにより難水溶性活性成分の可溶性を増進する方法である。先に詳述したポリマーコートは、薬剤層化ミニビーズに適用してもしなくてもよい。しかしながら、所望により、そのような薬剤層化後に適用することができる。薬剤層を適用するには、ミニビーズ上に層化する薬剤を、所望により最初に適切な賦形剤、例えば本明細書の他所に記載の結合剤と混合することができる。この文脈において特に好ましい結合剤は、ポリビニルピロリドン(PVPまたはポビドンとしても知られる)である。種々のK値のPVPを用いることができる。PVPのK値は、その平均分子量、重合度、および固有粘度の関数である。PVP K-32を用いるのが特に好ましい。この態様において本発明組成物の乾燥重量の5%以下でそのような結合剤を作製することができる。約1%またはそれ以下が好ましい。薬剤層化に用いることができる他の適切な結合剤には、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および加水分解デンプン、マルトデキストリンが含まれる。薬剤層化に用いる組成物は、先により一般的に記載の放出を調節するために、所望によりポリマーコーティングでコートするかまたはポリマー層を含むことができる(このポリマーコート中に同じかまたは異なる活性成分を含む選択肢が含まれる)。

【0255】

したがって、本発明は以下を含む層化ビーズまたはミニビーズを含む：

分散油滴である水溶性ポリマーマトリックス物質、活性成分を含むコアを含むか、またはそれらからなるコア；および

該コアに含まれる活性成分と同じかまたは異なっていてよい活性成分を含む、該コアを取り囲む層。

【0256】

層化ビーズまたはミニビーズは、活性成分を含む複数の層(例えば2、3、4、または5層)を有することができ、各層の活性成分は互いの層の活性成分から独立して選ばれる。ある態様において、各層は、互いの層と同じ活性成分を含み、別の多様では、2層が同じ活性成分を含むことはない。本項において用語「活性成分(principle)」は、単一活性要素および活性要素の組み合わせの両方を含む。層化ビーズまたはミニビーズは、先により一般的に記載の放出を調節するための1またはそれ以上のポリマー層を含むことができる。そのようなポリマー層は、活性成分を含み、薬剤層および放出制御層を構成することができる。あるいはまた、ポリマー層は活性成分を含まないことがある。ポリマー層は、活性成分を含む、含まないに関わらず、コアとポリマー層の外側の薬剤層の間、または2つの薬剤層の間に位置するか、またはアウター層を形成することができる。

【0257】

したがって、本発明は、以下を含む層化ビーズまたはミニビーズを含む：

分散油滴である水溶性ポリマーマトリックス物質、活性成分を含むコアを含むか、またはそれらからなるコア；

該コアに含まれる活性成分と同じかまたは異なっていてよい活性成分を含む、該コアを取り囲む活性成分層；および

活性成分を含まないポリマー層。

【0258】

該ポリマー層は、コアと活性成分層の間に位置しうる。該ポリマー層は、該活性成分層の外部に位置しうる。層化ビーズまたはミニビーズは、複数の活性成分層を含むことができ、さらにまたはその代わりに複数のポリマー層を含むことができる。ある態様において、放出制御ポリマーを含む少なくとも1の活性成分層がある。ある態様では、最外層は活性成分を含むかまたは別の場合には活性成分を含まない放出制御ポリマーを含む。

10

【0259】

本発明組成物の所望によりコートされたミニビーズは、上記のように製造された後に直接製剤化することができる。別の態様において、該ミニビーズおよび/または最終固体製剤に異なる特性を持たせることが望ましいことがある。本発明に従ってこれを達成する方法の一つの方法は、造粒、例えば、ミニビーズと他の成分(例えば先に結合剤に関連して記載したもの)の粉末混合物の流れを改善することである。完全または破壊されたミニビーズの顆粒は、液体(例えば結合剤または溶媒溶液)を加え、従来技術に記載の造粒工程を行うことにより得ることができる。大量の造粒液は、より狭い粒子サイズ範囲とより硬い顆粒をもたらす、微細顆粒粒子の割合が減少する。目的の粒子サイズを得るのに必要な液体の最適量は、バッチ間の変動を最小にするために選ぶことができる。この態様では、湿式造粒法を用いて、固体剤形として存在する本発明組成物の、流動性、圧縮性、バイオアベイラビリティ、均一性、静電特性、および安定性を改善する。該顆粒の粒子サイズは、造粒液の量および供給速度により決定される。湿式造粒法を用いて、低用量混合物の流動性、圧縮性、バイオアベイラビリティ、均一性、粉末の静電特性、および剤形の安定性を改善することができる。この態様によれば湿式造粒法には、低粘性液(好ましくは水)を、ミニビーズを含む製剤の残りとして予め乾燥混合した結合剤を含む粉末混合物に加える、低または高剪断混合装置を用いることができる。用いることができる別の造粒方法には、高剪断、押し出し、および常套的湿式造粒法が含まれる。

20

【0260】

序論に記載したように、流体の利点を保持しながら簡単に、直接製造および成形することができる方法で流体活性成分が存在する固体組成物を得ることが望ましい。以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、この目的にかなう流体を含む固体組成物を示す。

30

【0261】

例えば、活性医薬品の分野において成功裏に経口投与するためには、該活性成分は、局所効果または全身吸収のために溶液でなければならず、通常放出前に安定化され、透過性でなければならず、理想的には拡張性、再現性、および品質保持期間を含む製造しやすさと製造コスト、ならびに例えば結腸に送達可能および/または結腸中で放出可能であることが証明されていなければならない。上記序論に記載したように、「放出前に安定化される」には、胃酸、タンパク質酵素などの分解から保護することが含まれる。以下の個々の例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、単一経口剤形でそのような複数の問題を同時に解決することができることを示す。

40

【0262】

上記の製剤化の問題は、水に不溶性または水に難溶性の活性エンティティ(entity)でより大きいことが多い。以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、そのような可溶性が困難な分子や活性剤またはプリンシプル(principle)に対するこれらの問題のいくつかまたは全てを解決する剤形を提供することが可能であることを示す。

【0263】

記載したように、活性成分が溶液である、すなわち、放出されるまで溶解状態を維持し

50

、溶解状態であり(すなわち、in vivoで溶解する必要がない(「予め溶解した」活性成分)、標的放出ゾーン(例えば結腸)に達するまで放出を抑え、可溶化状態を維持されることが望ましいことがある。以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、例えばin vitroヨウ化に基づいてこの問題を解決することができることを示す。

【0264】

活性成分が溶液であることの一般的必要性内でのさらなる具体的必要性は、担体またはマトリックスから分散/脱出直後も、製剤化した活性成分を溶解状態に維持することである。以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、この要求を満たすことができることを示す。

【0265】

以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、実質的に全ての活性成分が、標準的USP/EP/JPなどの方法に従って、コンペンディアル媒質(該媒質には界面活性剤を加えない)中でin vitroで可溶化および分散する(必ずしも溶解は維持されない)剤形を得ることができることを示す。

【0266】

消化管(GIT)中で活性成分の完全、十分、または予測可能な放出を妨げるコーティングなしに、放出を過剰に変動させずに、薬剤放出特性を修飾することを意図したポリマーでそのような剤形をコートすることが望ましい場合に、活性成分をどのように溶解状態に製剤化するかという問題に関して、以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、GITにおける活性成分の完全、実質的、または十分な放出を達成する、および/または臨床またはそれに代わるin vitro試験において適切な患者間および患者内変動性を有する経口剤形を得ることができる(例えばin vitro実験に基づいて)ことを示す。

【0267】

疎水性活性成分については、活性成分の水溶性または混和性を増大し、安定性を増大し、揮発性を減少させ、アベイラビリティ、特にバイオアベイラビリティを調節することが望ましい。同時に、製造および品質における制御の複雑さを避けるかまたは減らすことが望ましい。以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、これらの目標、特に、水溶性/混和性の増大; 安定性の増大; 揮発性の減少; バイオアベイラビリティの調節の1またはそれ以上に対処する経口医薬製剤を簡単に得ることができることを示す。

【0268】

序論に記載したように、単一投与剤形内に異なるコンパートメントを有するドラッグデリバリーシステム(薬物送達系)において、単一剤形内に含まれる複数の薬剤の制御放出、例えば同時放出を達成するのは困難なことがある。以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、これらの課題に対処する経口送達製剤を得ることができることを示す。

【0269】

先に記載したように、活性成分を界面活性剤で乳化または予め可溶化した液体に製剤化することは望ましいが困難なことがある。以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、その中に界面活性剤(または十分な量の界面活性剤)を組み込むことができる経口送達製剤を得ることができることを示す。

【0270】

記載したように、ペプチド薬、例えば、シクロスポリン、カルシトニン、ナイアシン、またはラクチンなどは、分子サイズ、難溶性、血漿中半減期が短いこと、膜輸送のための特殊なメカニズムが必要であること、および酵素分解に感受性であること(腸、プレシステミック、および全身性)を含むペプチドの独特な物理化学的特性のため、経口投与することや経口投与用に製剤化するのが難しい。以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、これらの問題の解決をもたらすことができる。ある態様は、酵素的分解、酸化的分解、または加水分解に感受性なペプチド薬を含む、そのような分解を防ぐかまたは減少させる組成物である。これは、本発明組成物に固有の、または化学物質

10

20

30

40

50

、例えば塩基/アルカリ(例えばNaOH)または酸(例えばクエン酸)に対するペプチド薬の保護環境もたらず物理化学的手段、例えばバリアー手段であろう。

【0271】

さらに、以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、シクロスポリンの吸収が限られる結腸および/またはGITの部位に送達するためのシクロスポリンAを製剤化する課題および問題に対処することができる。

【0272】

以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、例えばin vitro実験に基づいて、より近位の消化管における放出を防ぎ結腸で放出させ、純粋なpHベースおよび時間ベースの系から生じる放出プロファイルの変動性を回避するかまたは減少させ、幽門の通過の遅延を防ぐかまたは減少させ、および/または回盲部における滞留時間を減少させる粒子サイズを有する活性成分を含む組成物を提供することができる。

10

【0273】

以下の個々の実施例は、本発明の1またはそれ以上の態様において、比較的容易に製造することができる経口剤形を得ることができる。

【実施例】

【0274】

下記実施例1~13において、ミニビーズは一般的に記載のこく製造する。特記しない限り、該組成物を説明するのに用いる単位は0/00(1000分の)重量である。

【0275】

20

得られるミニビーズについて行ったある重要な試験は、容量アッセイ(content assay)である。この試験は、活性成分に関するものであり、製造後のミニビーズ中にうまく取り込まれた活性成分の割合を確認する。バッチの典型的試料を用いてこの分析を行う。典型的には、所定量の試料を検量し、適切な希釈剤中で抽出する。例えば確立された薬局方に記載の当業者に知られている標準的技術および方法論を用いる。例えば、CyAの場合は、用いる希釈剤は比64%/32%/3.5%/0.5%のアセトニトリル/精製水/メタノール/オルトリン酸である。抽出は、試料を周囲温度で2時間超音波処理し、次いでろ過し、試料を定量する参考標準品と同じ予め決定した濃度に希釈する。試料を調製したら、試料をシリカを詰めた金属カラムに通し、次いで予め設定した波長のUV吸収を検出するHPLCで分析する。これによりクロマトグラムを得、ピークとピーク面積を得る。次に、ピーク面積を用いて、試料中に存在する活性成分の%を計算する。

30

【0276】

容量アッセイにおいて100%の組み込みを達成することが理想であるが、実際にはそれより低いレベルの組み込みが許容される(ときとして測定誤差で100%より僅かに高い数字が得られることがあることに注意のこと)。したがって、容量アッセイ(CAということがある)は、十分な活性成分を組み込むことができなかつた製剤はより高い割合で組み込むことができたものより低品質であるという意味で製剤の「品質」の一つの尺度でもある。本発明者/出願人は、この尺度を他のものと一緒に用い、例えば本発明組成物のタイプや量を含む本発明組成物のパラメーターを定義した。

【0277】

40

下記実施例で行った別の試験は溶解試験であり、これにより本発明組成物の溶解プロファイルを得る。典型的にはこの試験は、U.S.P.タイプII装置(Paddles)を用い、pH6.8の緩衝液中、37、50rpmで行う。種々の時点で、例えば出発(0時間)から4時間まで、次いで6時間まで、次いで8時間までなどの期間に溶解した割合を記録する。一般的には(しかしこれは具体的目的による)、実験を続ける時間が長くなれば、より多くの活性成分が溶解し、各連続的割合はその時点の累積溶解評価である。100%の溶解が達成されることが有用であるが、それが達成される時間も重要であり、それは製剤の治療目的に依存する。経時的な溶解の減少(または突然の低下)は沈殿を示す。通常、完全溶解は、in vivoの能力の推定よりも品質制御に重要である。

実施例1

50

【0278】

シクロスポリンA(CyA)ビーズを上記のごとく製造した(実験のさらなる詳細は実施例48も参照のこと)。得られたCyAビーズ製剤は以下の組成を有した(mg/g(乾燥ベース))。

【表1】

シクロスポリンA	92.87
ゼラチン	551.93
D-ソルビトール	74.61
トランスクトール	144.95
クレモホールEL	75.43
ラブラファック リポフィル1349 WL	60.21

10

25% (w/w)のCyAを、4部の油(ラブラファック リポフィル(Labrafac Lipophile)1349 WL)、5部のクレモホール(Cremophor)EL、および10部のトランスクトール(Transcutol)から製造した油相に溶解した。次に、得られた油相を重量比1/8になるようにゼラチン溶液に加えた。乾燥後、ビーズは丈夫であり、粘着性ではなかった。容量アッセイでCyAの取り込みはほぼ95%であった。水中の溶解プロフィールは以下の通りであった。

【0279】

【表2】

0.5h	62, 16
1h	61, 49
3h	61, 05
4h	46, 65
6h	34, 26

20

実施例2

【0280】

下記組成物を先のごとく製造した。

【0281】

【表3】

シクロスポリンA	182.07
ゼラチン	544.39
トランスクトール	158.98
クレモホールEL	54.63
ラブラファック リポフィル1349 WL	59.93

30

【0282】

トランスクトールおよびクレモホールELも可塑剤として作用するのでゼラチン溶液にD-ソルビトールを加えなかった。該油相中のトランスクトールとクレモホールELの重量比は、2:1(実施例1)から3:1に増加した。40%のCyAを含む油相を得ることができた。油相とゼラチン溶液を混合したときにいくらかのCyAの沈殿物がみられた。容量アッセイは91%であった。放出プロフィールは以下の通りであった。

40

【0283】

【表4】

0.5h	12,03
1h	21,52
3h	29,71
4h	31,22
6h	32,83

実施例3

【0284】

10

本実施例のビーズは、CyAをEtOH(エタノール)に溶解し、次いでクレモホールELおよびMCT油を加え、最後にEtOHを一夜蒸発させて製造した。得られたCyA溶液は非常に粘性があり、ゼラチン溶液と混合した後もそのままであった。実施例3は以下の組成を有した。

【0285】

【表5】

CyA	139.83
クレモホールEL	111.30
ラブラファック リポフィル1394 WL	89.22
ゼラチン	560.12
D-ソルビトール	75.82
SDS	23.71

20

【0286】

接触アッセイ48%であり、以下の放出プロフィールであった。

【0287】

【表6】

0	0
1h	48,31
2h	50,26
3h	50,59
6h	51,13

30

実施例4

【0288】

本実施例では、CyAをEtOHに溶解し、次いでTween(ツイーン)80およびラブラフィル(Labrafil)M 1944CSの混合物を加え、EtOHを一夜蒸発させた。組成は以下のとおりであった。

【0289】

【表7】

CyA	145.30
ゼラチン	539.39
D-ソルビトール	74.11
SDS	23.04
ラブラフィルM 1944 CS	126.70
Tween 80	91.46

40

容量アッセイは75%であり、溶解プロフィールは以下の通りであった。

【0290】

【表 8】

0	0
0.5h	15,79
1h	22,13
2h	23,58
3h	23,52

実施例5

【0291】

本実施例では、CyAを再度EtOHに溶解し(一夜蒸発させた)、油相の他の成分は、ラブラフィルム 1944 CSおよびEpax(エパックス)6000 TG(オメガ3油)であった。製造中に問題はなかった。

10

【0292】

【表 9】

CyA	83.56
ゼラチン	538.46
D-ソルビトール	72.66
SDS	22.96
ラブラフィルム 1944 CS	141.39
Epax 6000 TG	140.97

20

【0293】

CyAの組み込みは92.5%であり、放出プロフィールは以下の通りであった。

【0294】

【表 10】

0	0
0.5h	90,17
1h	104,55
2h	103,48
3h	108,24

30

【0295】

CyAのローディングは8%w/wであった。

実施例6

【0296】

実施例1と比べて、CyAローディングは、油相とゼラチン溶液の重量比が1:8から1:7に減少することにより増加した。

【0297】

【表 11】

CyA	103.23
ゼラチン	504.16
D-ソルビトール	58.21
SDS	23.00
トランスクトール HP	160.91
クレモホールEL	84.98
ラブラファック リポフィル1349 WL	65.51

40

【0298】

この実施例6は、理論CyAの91%であり、以下の放出プロフィールを示した。

【0299】

50

【表 1 2】

0	0
0.5h	79,60
1h	88,04
2h	90,22
3h	89,76
6h	86,28

実施例7

【0300】

10

実施例5と同様に、下記組成物を製造した。容量アッセイの結果は87%であった。

【0301】

【表 1 3】

CyA	82.85
ゼラチン	538.67
D-ソルビトール	72.86
SDS	23.08
Epax 6000 TG	140.85
ラブラフィルムM 1944 CS	141.69

20

実施例8

【0302】

実施例7と同様に、下記組成物を製造した。容量アッセイの結果は75%であった。

【0303】

【表 1 4】

CyA	86.80
ゼラチン	610.08
SDS	25.41
Epax 6000 TG	138.33
ラブラフィルムM 1944 CS	139.36

30

実施例9

【0304】

実施例8と同様に、下記組成物を製造した。容量アッセイの結果は79%であった。

【0305】

【表 1 5】

CyA	74.80
ゼラチン	600.63
SDS	25.28
Epax 6000 TG	149.91
ラブラフィルムM 1944 CS	149.93

40

実施例10

【0306】

実施例9と同様に、下記組成物を製造した。ビーズ中のCyA濃度および取り込みを増加させることができた。製造中の問題には、溶液の粘性とビーズの形状(尾を引いた)が含まれた。容量アッセイの結果は97%であった。

50

【 0 3 0 7 】

【表 1 6】

CyA	106.59
ゼラチン	605.06
SDS	24.36
Epax 6000 TG	128.58
ラブラフィルM1944 CS	135.39

【 0 3 0 8 】

10

【表 1 7】

溶解

0	0
0.5h	93,93
1h	94,55
2h	96,13
3h	95,7
4h	94,15

実施例11

20

【 0 3 0 9 】

本実施例のビーズは実施例6のビーズと同様である。CyA含有量は製剤からD-ソルビトールを除くことにより11%に増加した。容量アッセイデータは98%であり、溶解プロフィールは以下の通りであった。

【 0 3 1 0 】

【表 1 8】

CyA	109.40
ゼラチン	537.20
SDS	24.51
トランスクトール HP	169.85
クレモホールEL	89.82
ラブラファック リポフィル1349 WL	69.22

30

【 0 3 1 1 】

【表 1 9】

溶解

0	0
0.5h	77,32
1h	77,21
2h	79,91
3h	83,07
4h	81,05

40

実施例12

【 0 3 1 2 】

実施例11と同様に、本実施例は、約12.5%のCyA、低含有量のゼラチン、および高含有量のSDSを含んでいた。接触アッセイは99.5%であり、溶解プロフィールは以下の通りであった。

【 0 3 1 3 】

50

【表 2 0】

CyA	124.30
ゼラチン	507.76
SDS	50.26
トランスクトール HP	172.02
ラブラファック リポフィル1349 WL	59.26
クレモホールEL	86.33

【 0 3 1 4 】

10

【表 2 1】

溶解

0	0,00
0.5h	39,80
1h	46,96
2h	56,89
3h	56,75
4h	56,08

20

Spherex(スフェレックス)CyAの実施例

【 0 3 1 5 】

下記実施例(実施例14~17)は、直径3mmの単腔ノズルを装着した上記Spherex装置を用いて製造した。特記しない限り、該ミニピースは、周波数15~40Hzで振動させている単穴(ノズル)を通して流体o/wエマルジョンを射出して製造した。該エマルジョンの温度は、60~80の範囲であり、約10に維持した中鎖トリグリセリド油の冷浴内に滴下した。これらの例に関連するさらなる実験の詳細は実施例49も参照のこと。

実施例14

【 0 3 1 6 】

この実施例は、接触アッセイで98%であり、以下の組成および溶解プロフィールを有していた。

30

【 0 3 1 7 】

【表 2 2】

CYA	116.26
ラブラファック リポフィル1349 WL	61.90
クレモホールEL	88.42
SDS	30.84
ゼラチン	525.48
トランスクトール HP	177.10

40

【 0 3 1 8 】

【表 2 3】

溶解

0	0,00
0.5h	37,43
1h	41,74
2h	41,57
3h	41,77
4h	41,92

10

良いビーズ(球状でサイズが均一)を得るのが困難であることがわかった。

実施例15

【0319】

この実施例はD-ソルビトールを加える以外は実施例14と同様であった。ビーズは実施例14のものに比べて形態と溶解プロフィールが改善され、接触アッセイは100%を達成した。

【0320】

【表 2 4】

CYA	109.91
Migyol 810	46.78
クレモホール EL	93.98
SDS	25.21
ゼラチン	499.16
トランスクトール HP	167.37
D-ソルビトール	57.59

20

【表 2 5】

溶解

0	0,00
0.5h	72,89
1h	79,63
2h	78,78
3h	78,30
4h	78,91

30

実施例16

【0321】

この実施例は、MCT油とクレモホールELの重量比が異なる種々の油相を用いる以外は実施例15と同様である。容量アッセイは95%であり、組成および溶解プロフィールは以下の通りであった。

40

【0322】

【表 2 6】

CYA	110.39
ラブラファック リポフィル1349 WL	58.83
クレモホール EL	83.77
SDS	23.53
ゼラチン	498.13
D-ソルビトール	57.46
トランスクトール HP	167.88

10

【表 2 7】

溶解

0	0,00
0.5h	53,32
1h	51,91
2h	53,64
3h	53,26
4h	54,98

20

実施例17

【0323】

この実施例は、SDS含有量を増加させたこと以外は実施例15と同様であった。この操作では、90%以上のビーズが1.4~2.0mmの範囲であった。組成および放出プロフィールは以下の通りであった。

【0324】

【表 2 8】

シクロスポリンA	107.91
ミグリオール 810	46.06
クレモホールEL	92.40
SDS	40.21
ゼラチン	492.38
トランスクトール HP	164.36
D-ソルビトール	56.69

30

【0325】

【表 2 9】

溶解

0	0,00
0.5h	64,80
1h	71,48
3h	73,79
4h	78,04

40

タクロリムス実施例

【0326】

実施例18~23に例示したビーズは実施例1~13に記載の方法で製造した。

50

【 0 3 2 7 】

実施例18a

この実施例は、油相をラブラフィルM 1944CS(40% w/w)、Tween 80(30% w/w)、およびトランスクトール P(30% w/w)で調製した。該油相の重量比は1：8であり、高品質のビーズが得られた(同じ油相/ゼラチン溶液の重量比1：6で製造したビーズは粘性であった)。薬剤の組み込みは93.5%であり、組成および放出プロフィールは以下の通りであった。

【表 3 0】

組成	mg/g
タクロリムス	11.10
ゼラチン	506.80
D-ソルビトール	70.64
アスコルビン酸*	48.40
トランスクトール	108.77
Tween 80	106.19
ラブラフィルM 1944 CS	148.09

10

*アスコルビン酸は酸化剤として用いる。

【表 3 1】

溶解(2媒質)

時間 (hrs)	水	0.15%SDS (aq.)
0	0	0
1	47, 22	73, 26
3	49, 00	76, 76
4	44, 39	68, 86
6	50, 91	70, 20
8	53, 52	71, 02
12	66, 75	70, 15
16	52, 67	79, 90

20

実施例18b

この実施例では、トランスクトールを用いず、APIをEtOHに溶解し、次いでラブラフィルM 1944 CSおよびTween 80を加え、最後にEtOHを一夜蒸発させた。ゼラチン溶液の重量比1：8に保って加えた。容量アッセイは81.55%であり、組成および溶解プロフィールは以下の通りであった。

【 0 3 2 8 】

【表 3 2】

組成	mg/g
タクロリムス	15.78
ゼラチン	496.88
D-ソルビトール	67.33
アスコルビン酸	47.35
Tween 80	146.26
ラブラフィルM 1944 CS	202.66

30

40

【 0 3 2 9 】

【表 3 3】

溶解(3媒質中):

時間(h)	水	0.15% SDS	0.3% SDS
1	40,72	66,4	78,73
3	42,24	61,01	72,46
4	44,23	59,95	79,39
6	45,59	64,24	77,96

実施例19

【0330】

10

この実施例では、ゼラチン溶液中、トランスクトールHPを可溶化剤に、SDSを界面活性剤に用いた。容量アッセイは98%であり、組成および放出プロフィールは以下の通りであった。

【0331】

【表 3 4】

組成	mg/g
タクロリムス	14.57
ゼラチン	496.03
D-ソルビトール	67.60
SDS	23.70
アスコルビン酸	47.33
トランスクトール	104.87
Tween 80	105.45
ラブラフィルM 1944 CS	140.45

20

【0332】

【表 3 5】

時間(hrs)	水	0.15% SDS	0.3% SDS
1	67,68	サンプリングなし	91,09
2	67,71	67,35	90,98
3	66,10	69,63	90,71
6	63,50	63,86	90,15

30

実施例20

【0333】

この実施例では、HPMC E 100(100は1%HPMC溶液の粘性(mPa/s)である)を結晶阻害剤として導入した。HPMCはゼラチン溶液に完全に可溶性ではないのでより勢いよく攪拌する必要があった。接触アッセイは102%であり、組成および溶解プロフィールは以下の通りであった。

【0334】

40

【表 3 6】

タクロリムス	14.95
ゼラチン	506.10
トランスクトール HP	107.06
ラブラフィルM 1944 CS	142.77
Tween 80	106.60
SDS	23.95
HPMC	29.76
D-ソルビトール	68.82

10

【 0 3 3 5】

【表 3 7】

	DIH20	0.15% SDS	0.3% SDS
0h	0	0	0
1h	66,06	84,03	98,35
3h	68,55	84,70	98,54
6h	68,55	82,60	94,85
12h	56,68	81,16	94,49
18h	56,65	83,25	98,19
24h	55,67	84,09	97,86

20

実施例21

【 0 3 3 6】

この実施例はゼラチン溶液/油相比を6.5 : 1に減少させた以外は実施例20に記載の製剤ときわめて同様の製剤である。CAは96.5%であり、組成および溶解プロフィールは以下の通りであった。

【 0 3 3 7】

【表 3 8】

タクロリムス	16.76
ゼラチン	469.90
トランスクトール HP	120.02
ラブラフィルM 1944 CS	160.05
Tween 80	119.51
SDS	22.23
HPMC	27.63
D-ソルビトール	63.89

30

40

【 0 3 3 8】

【表 3 9】

溶解プロフィール:

	DIH20	0.15% SDS	0.3% SDS
0h	0	0	0
1h	50, 20	73, 23	96, 32
3h	44, 24	72, 17	96, 59
6h	53, 54	71, 52	97, 23
12h	55, 10	79, 45	98, 39
18h	55, 70	80, 16	98, 80
24h	56, 45	79, 90	96, 28

10

実施例22

【0339】

この実施例では、SDS含有量を4%(乾燥ベースで)に増加させ、溶解を増加する量のHPMCを含む溶質中で行った。C.A. = 110%。

【0340】

【表 4 0】

タクロリムス	14.81
ゼラチン	497.67
トランスクトール HP	105.72
ラブラフィルM 1944 CS	141.18
Tween 80	105.64
SDS	40.00
HPMC	27.39
D-ソルビトール	67.59

20

【0341】

【表 4 1】

	DIH20	0.25% HPMC	0.50% HPMC	0.75% HPMC
0h	0	0	0	0
1h	31, 27	42, 13	53, 72	24, 17
4h	58, 03	43, 99	47, 28	49, 38
8h	57, 50	31, 38	43, 97	61, 08
12h	61, 00	32, 39	39, 19	54, 10
18h	56, 29	47, 28	35, 41	48, 69
24h	58, 65	49, 14	44, 72	46, 83

30

40

実施例23

この実施例では、実施例22同様に、SDS含有量を4%(乾燥ベースで)に増加させ、溶解を増加する量のHPMCを含む溶質中で行った。C.A. = 107%。

【0342】

【表 4 2】

タクロリムス	15.27
ゼラチン	510.82
トランスクトール HP	108.97
ラブラフィルM 1944 CS	145.51
Tween 80	108.89
SDS	41.75
D-ソルビトール	68.78

10

【 0 3 4 3 】

【表 4 3】

	DIH20	0.25% HPMC	0.50% HPMC	0.75% HPMC
0h	0	0	0	0
1h	32,19	63,76	18,23	35,06
4h	59,57	50,91	39,45	49,99
8h	45,73	39,68	40,26	48,91
12h	57,68	48,78	50,03	48,83
18h	62,30	52,13	60,10	47,12
24h	67,49	53,46	57,52	54,55

20

コートしたCyAビーズ

【 0 3 4 4 】

下記実施例は、ミニビーズがコートを有する(コートされている)本発明の態様を示す。実施例のこの全ての群において、コーティングにはMFL/01 Fluid Bed Coater(Freund)を「Bottom Spray」形態で用い、使用説明書にしたがって実施する。典型的なコーティング条件は、処理パラメーターの上記表に記載のごとくである。Sureleaseを用いる場合は、これはSurelease E-7-19040を表す。

実施例24

30

【 0 3 4 5 】

実施例1の該ミニビーズを5.82% Sureleaseでコートし、溶解は、3溶質(水、水中の0.15% SDS水、水中の0.30% SDS)を用いて行い、以下の結果を得た。

【 0 3 4 6 】

【表 4 4】

	H2O	0.15% SDS	0.3% SDS
0.5h	0,00	2,50	1,62
1h	0,00	1,60	1,38
3h	0,00	1,81	29,15
4h	0,00	1,84	44,12
6h	1,27	2,46	65,49
12h	9,73	4,18	88,59
18h	16,82	6,11	98,11
24h	22,69	7,77	101,35

40

実施例25

【 0 3 4 7 】

実施例1のミニビーズをコートして10%w/gとしたが、予期したように放出プロフィールはより遅かった(データ示さず)。

実施例26

50

【 0 3 4 8 】

実施例6のミニビーズを2.43% Sureleaseでコートし、下記溶解プロフィールを得た。

【 0 3 4 9 】

【表 4 5】

	H2O	0.15%SDS	0.3%SDS
0h	0,00	0,00	0,00
1h	7,77	25,73	45,03
3h	34,85	58,39	85,75
4h	43,61	67,23	89,75
6h	55,24	78,30	90,02
12h	67,09	89,55	91,76
18h	20,92	90,40	92,47
24h	11,22	91,80	93,32

10

【 0 3 5 0 】

水中の12~24時間のCyA放出の減少は、経時的にAPIが沈殿するためであった。実際に溶解した薬剤の量を推定するために、溶解後のコーティングシェル(ゴースト)中の薬剤含有量を分析し11.5%であることがわかった。すなわち、24時間後に、ほぼ90%のCyAが水中に放出された。

実施例27

20

【 0 3 5 1 】

実施例26のコートされたビーズをさらにコートして全コーティングの重量増加を4.89% Sureleaseとし、以下の溶解プロフィールを得た。

【 0 3 5 2 】

【表 4 6】

	H2O	0.15%SDS	0.3%SDS
0h	0,00	0,00	0,00
1h	6,23	2,10	3,92
3h	14,51	12,70	38,10
4h	23,97	23,07	48,87
6h	38,23	36,53	63,30
12h	57,33	61,17	85,69
18h	30,18	76,78	91,33
24h	13,65	84,35	93,08
ゴースト試料	12,55%		

30

実施例28

【 0 3 5 3 】

実施例11のビーズをコートして、重量増加を3.5% Sureleaseとし、以下の放出プロフィールを得た。

40

【 0 3 5 4 】

【表 4 7】

	H2O	0.15%SDS	0.3%SDS
0h	0,00	0,00	0,00
1h	0,00	4,01	8,93
3h	36,69	45,10	83,04
4h	52,61	62,44	91,12
6h	69,33	80,54	92,77
12h	82,19	92,74	93,66
18h	70,12	93,50	94,17
24h	26,50	94,00	95,33
ゴースト試料	4,46%		

10

実施例29

【0355】

実施例11のビーズをコートして、重量増加を5.45%Sureleaseとし、以下の放出プロフィールを得た。

【0356】

【表 4 8】

20

	H2O	0.15%SDS	0.3%SDS
0h	0	0	0
1h	0	0	1,09
3h	11,22	8,48	54,35
4h	24,48	17,06	75,38
6h	43,24	30,22	89,88
12h	68,85	52,79	92,93
18h	71,23	60,34	93,66
24h	73,37	65,61	94,25
ゴースト試料	5,68%	26,08%	

30

実施例30

【0357】

実施例14のミニビーズをコートして、重量増加を2.44%Sureleaseとし、以下の溶解プロフィールを得た。

【0358】

【表 4 9】

	H2O	0.15%SDS	0.3%SDS
0h	0,00	0,00	0,00
1h	14,02	51,46	86,14
3h	27,42	69,39	96,26
4h	30,18	70,37	96,32
6h	32,08	70,34	96,54
12h	30,01	71,27	97,90
18h	22,48	71,65	98,84
24h	15,22	72,71	99,12
ゴースト分析	12,68%	30,87%	

40

50

実施例31

【0359】

実施例16のビーズをコートして、重量増加を4.5%Sureleaseとし、以下の溶解プロフィールを得た。

【0360】

【表50】

	H2O	0.15%SDS	0.3%SDS
0	0,00	0,00	0,00
1	2,64	3,78	4,92
3	8,93	13,48	36,21
4	13,17	17,43	45,15
6	21,51	23,32	58,87
12	33,60	34,75	83,07
18	15,59	40,72	90,16
24	7,08	44,32	93,21
ゴースト	38,60%	48,01%	

10

実施例32

【0361】

実施例16と同様のビーズをコートして、重量増加を6.55%Sureleaseとし、以下の溶解プロフィールを得た。

【0362】

【表51】

37.5mg	H2O	0.15%SDS	0.3%SDS
0	0,00	0,00	0,00
1	1,02	1,36	2,83
3	3,43	9,11	30,13
4	5,94	13,01	37,39
6	10,91	19,24	48,18
12	12,14	33,00	70,88
18	8,72	41,77	81,42
24	7,50	47,11	84,88
ゴースト	48,41	43,62	

30

実施例33

実施例17のビーズをコートして、重量増加を3.6%Sureleaseとし、以下の溶解プロフィールを得た。

【0363】

40

【表 5 2】

	H2O	0.15% SDS
0h	0.00	0.00
1h	36.50	67.11
3h	65.64	92.00
4h	70.23	93.70
6h	62.61	94.64
12h	28.65	95.04
16h	11.94	94.56
18h	9.66	94.50
20h	7.50	94.76
24h	6.86	95.08
ゴースト	12,86%	

10

実施例34

【0364】

実施例17のビーズをコートして、重量増加を5.4% Sureleaseとし、以下の溶解プロフィールを得た。

20

【0365】

【表 5 3】

(5.4% Surelease)

37.5mg	H2O	0.15% SDS
0h	0.00	0.00
1h	3.40	13.37
3h	21.98	45.52
4h	26.07	53.54
6h	24.15	64.08
12h	13.11	80.17
16h	8.69	82.81
18h	7.47	82.27
20h	6.64	81.04
24h	8.74	78.47
ゴースト	32,82%	13,76%

30

実施例35

【0366】

実施例17のビーズをコートして、重量増加を8.7% Sureleaseとし、以下の溶解プロフィールを得た。

40

【0367】

【表 5 4】

(8.7% Surelease)

37.5mg	H2O	0.15% SDS
0h	0.00	0.00
1h	1.86	4.28
3h	6.01	24.54
4h	9.82	29.86
6h	14.23	40.15
12h	10.84	48.73
16h	7.69	49.98
18h	6.27	49.74
20h	5.19	49.64
24h	5.22	49.70
ゴースト	48,27	42,80

10

実施例36

【0368】

実施例17のビーズを、Sureleaseおよびアルギン酸ナトリウムの混合物であるNutratericでコートし、比85/15のSurelease/アルギネートの重量増加を4.6%とした。これは以下の溶解プロフィールを示した(4.6% Nutrateric 85/15)。

20

【0369】

【表 5 5】

	H2O	0.15% SDS
0h	0	0
1h	36,33	91,88
3h	40,6	96,27
4h	39,95	96,3
6h	37,15	96,68
12h	23,42	96,83
16h	14,39	96,17
18h	11,23	95,46
20h	9,03	95,29
24h	6,82	94,77
ゴースト	22,40	1,86

30

実施例37

【0370】

実施例17のビーズを、Sureleaseおよびアルギン酸ナトリウムの混合物であるNutratericでコートし、比85/15のSurelease/アルギネートの重量増加を11.3%とした。これは以下の溶解プロフィールを示した。

40

【0371】

【表 5 6】

(11.3% Nutrateric 85/15)

	H2O	0.15% SDS
0h	0	0
1h	30,95	90,13
3h	38,79	95,04
4h	38,81	95,35
6h	37,61	95,51
12h	22,81	96,21
16h	14,18	96,47
18h	10,86	96,1
20h	8,64	96,11
24h	6,39	96,14
ゴースト	23,33	2,23

10

実施例38

【0372】

実施例17のビーズを、Sureleaseおよびアルギン酸ナトリウムの混合物であるNutratericでコートし、比95/5のSurelease/アルギネートの重量増加を6.2%とした。これは以下の溶解プロフィールを示した。

20

【0373】

【表 5 7】

	H2O	0.15% SDS
0h	0	0
1h	22,76	52,23
3h	38,71	77,13
4h	40,09	84,44
6h	37,64	92,43
12h	12,3	93,94
16h	8,23	92,98
18h	7,72	92,36
20h	7,47	92,36
24h	7,47	92,36
ゴースト	36,33	-

30

実施例39

【0374】

実施例17のビーズを、Nutrateric(Sureleaseおよびアルギン酸ナトリウム)でコートし、比95/5のSurelease/アルギネートの重量増加を11.2%とした。これは以下の溶解プロフィールを示した。

40

【0375】

【表 5 8】

(11.2% Nutrateric 95/5)

37.5mg	H2O	0.15% SDS
0h	0	0
1h	5,93	31,39
3h	24,42	61
4h	25,44	66,75
6h	21,94	74,28
12h	11,13	83,24
16h	7,5	83,24
18h	6,51	83,5
20h	5,64	82,8
24h	5,65	82,8
ゴースト	43,66	-

10

実施例40

【0376】

実施例17のミニビーズをFS 30D(アクリル酸メチルベースのEudragit ポリマー)でコートして22%の重量増加とし、下記溶解プロフィールを得た。

20

【0377】

【表 5 9】

(22% FS 30 D)

0	0,00	0,00	0,00
1	10,46	10,92	11,44
2	33,87	32,39	32,89
3	46,34	55,81	54,16
4	52,86	66,98	66,07
6	55,35	73,72	78,28
12	46,71	80,17	85,35
16	42,48	81,31	86,72
18	41,62	81,64	87,19
20	40,86	81,79	87,68
24	39,89	81,76	89,04
ゴースト	14,37%	5,91%	1,18%

30

*最初の2時間はPBS(pH=7.4)中で行い、次いで試料を水、0.15% SDS、および0.3% SDS中に移した。

40

実施例41

【0378】

実施例17のミニビーズをRS 30D(アクリル酸メチルに基づくEudragit ポリマー)でコートして5%の重量増加とし、以下の溶解プロフィールを得た。

【0379】

【表 6 0】

(5% RS 30 D)

	H2O	0.15% SDS
0h	0	0
1h	0, 91	2, 23
3h	13, 1	7, 66
4h	22, 53	10, 97
6h	34, 21	16, 47
12h	35, 04	28, 32
16h	17, 13	35, 37
18h	15, 26	38, 06
20h	12, 31	40, 17
24h	13, 42	43, 52
ゴースト	31, 42	63, 14

10

実施例42

【 0 3 8 0 】

実施例17のミニビーズを比98/2のSureleaseとペクチンの混合物でコートし、合計重量増加を16.57%とし、3媒質中で以下の溶解プロフィールを得た(ペクチナーゼ含有脱イオン水、リン酸緩衝生理食塩水、SDSおよびペクチナーゼ含有ハックス緩衝溶液)。

20

(16.57% Surelease/ペクチン98/2)

【 0 3 8 1 】

【表 6 1】

	DiH2O c. 0.5% ペクチナーゼ	PBS pH 7.4	50/50 ハックス/H2O; 0.1% SDS; 0.5% ペクチナーゼ
0h	0, 00	0, 00	0, 00
1h	4, 81	7, 88	8, 75
3h	17, 07	37, 55	40, 00
4h	19, 52	46, 15	48, 90
6h	19, 26	56, 90	62, 15
12h	12, 35	71, 13	79, 03
16h	10, 45	73, 61	84, 29
18h	11, 06	72, 40	86, 03
20h	14, 80	65, 29	88, 32
24h	35, 37	54, 74	83, 66
ゴースト	28, 11%	14, 36%	11, 23%

30

【 0 3 8 2 】

溶解はペクチナーゼを加えて行った。

40

実施例43

【 0 3 8 3 】

実施例17のミニビーズを比98/2のSureleaseとペクチンの混合物でコートして総重量増加を22.5%とし、以下のような、塩酸で出発し、最初はSDSを含有するリン酸-酢酸(PA)緩衝液に交換する溶解実験(中列は時間(時間)である)の経過中に変化する溶質中の溶解プロフィールを得た。

【 0 3 8 4 】

【表 6 2】

(22.5% Surelease/ペクチン98:2)

0.1N HCl	0	0,00
0.1N HCl	1	3,50
0.1N HCl	2	10,11
P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	3	15,97
P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	4	24,28
P-A緩衝液 pH=7	6	42,54
P-A緩衝液 pH=7	12	66,43
P-A緩衝液 pH=7	16	70,74
P-A緩衝液 pH=7	18	70,94
P-A緩衝液 pH=7	20	70,57
P-A緩衝液 pH=7	24	67,05
	ゴースト	15,41

10

実施例44

【0385】

実施例17のミニビーズを比99/1のSureleaseとペクチンの混合物(ペクチン含有量は、実施例43よりSureleaseの対する固体重量比で2%から1%に減少した)でコートして総重量増加を10%とし、以下の溶解プロフィールを得る。

20

【0386】

【表 6 3】

(10% Surelease/ペクチン99:1)

0h	0.1N HCl	0,00
1h	0.1N HCl	8,31
2h	0.1N HCl	9,59
3h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	13,61
4h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	30,04
6h	P-A緩衝液 pH=7	47,22
12h	P-A緩衝液 pH=7	65,31
16h	P-A緩衝液 pH=7	72,67
18h	P-A緩衝液 pH=7	70,50
20h	P-A緩衝液 pH=7	72,51
24h	P-A緩衝液 pH=7	76,71
	ゴースト	2,79

30

実施例45

【0387】

この実施例は、重量増加を15%に増加した以外は実施例44と同様である。これは以下の溶解プロフィールを示した。

40

【0388】

【表 6 4】

(15% Surelease/ペクチン99:1)

0h	0.1N HCl	0,00
1h	0.1N HCl	0,00
2h	0.1N HCl	0,00
3h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	1,05
4h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	4,72
6h	P-A緩衝液 pH=7	16,81
12h	P-A緩衝液 pH=7	17,71
16h	P-A緩衝液 pH=7	21,94
18h	P-A緩衝液 pH=7	25,25
20h	P-A緩衝液 pH=7	25,94
24h	P-A緩衝液 pH=7	55,11
ゴースト		10,31

10

【 0 3 8 9 】

0.1%SDSが1/3~1/24時間維持され、以下のプロフィールが得られたので、低量のゴースト試料は、24時間後の実際の溶解が記録された55%より高いことを示唆した。

【 0 3 9 0 】

20

【表 6 5】

0h	0.1N HCl	0,00
1h	0.1N HCl	0,00
2h	0.1N HCl	0,00
3h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	1,28
4h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	5,91
6h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	32,17
12h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	64,87
16h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	70,83
18h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	77,71
20h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	79,90
24h	P-A緩衝液 0.1% SDS pH=7	89,18

30

【 0 3 9 1 】

すなわちこの実施例では、得られたゴーストの結果に従って24時間後に89%のAPIが放出された。

実施例46

【 0 3 9 2 】

40

実施例18のビーズを4.9% Sureleaseでコートし、以下の溶解プロフィールを得た。

【 0 3 9 3 】

【表 6 6】

時間 (hrs)	AV水	AV 0.15%SDS	AV 0.3%SDS
1	0	0	10,195
3	3,765	1,74	29,425
4	4,535	4,675	41,12
6	7,99	10,745	55,875
8	10,98	6,895	69,2
12	16,69	17,095	82,535
16	22,715	18,235	85,97
20	26,54	9,7	87,87
24	29,395	21,325	87,69

10

実施例47(a)および(b)

【0394】

実施例19のビーズを2つの異なる重量増加(2.47%(実施例47a)および4.89%(実施例47b))でSureleaseにてコートし、以下の溶解プロフィールを得た。

【0395】

【表 6 7】

溶解(実施例47a)

時間 (hrs)	水	0.15% SDS	0.3% SDS
1	19,25	29,00	55,64
3	56,66	51,95	95,38
4	65,42	64,82	98,16
6	69,99	77,03	104,18
8	71,34	80,08	103,12
12	67,02	76,28	101,38
16	66,18	78,42	101,50
20	63,16	80,31	106,47
24	63,77	82,99	99,46

20

30

【0396】

【表 6 8】

溶解(実施例47b)

時間 (hrs)	水	0.15% SDS	0.3% SDS
1	0	0	0
3	0	0	31,14
4	4,33	12,78	46,06
6	18,43	21,08	56,89
8	27,61	31,89	65,52
12	39,49	43,13	75,88
16	46,38	51,44	82,56
20	51,91	57,23	87,39
24	55,86	59,78	91,45
ゴースト	19,28%	38,25%	

40

実施例48

【0397】

以下の実施例では、油相および水性相を、マグネチックスターラー(Stuart製)を用いて成分を静かに攪拌し続けながら、1:6~10、好ましくは、約1:7または1:8の範囲の割合

50

で混合する。水性相(ソルビトール含有ゼラチン)を、水に適切な量のソルビトール(および界面活性剤としてSDS)を加え、溶液になるまで約60~75 に加熱し、次いでゼラチンを加えることにより調製した。該「ゼラチン溶液」は、15~25%(好ましくは、17~18%)のゼラチン;75%~85%(好ましくは77~82%)の水、および1~5%(好ましくは1.5~3%)のソルビトールを含む。ゼラチン溶液を60 ~70 に維持して流動状態に維持した。僅かに異なる方法では、SDSを、処理の開始時に他の成分(すなわちゼラチンおよびソルビトール)を加えると同時に水性相に加えた。SDS(界面活性剤)は水性相に0.8%~1%(重量)で存在した。油相が透明になるまで室温で撹拌した。適切な量のCyA(下記表参照)を加えて目標の割合とした。一夜撹拌し続けた。エマルジョンを、加熱した水性相に油相を上記のごとく撹拌しながら加えて形成した。次に、得られたエマルジョンは、まだ水が存在する固体化ミニビーズの組成物を有した。エマルジョンが形成されたら、8~12 に維持したMCT(冷却液)中に流動エマルジョンを滴下して滴を固体化することにより、遅滞なくビーズ化工程を開始した。次に、ビーズを、ビーズを保持して油を抜くメッシュバスケットに回収し、過剰の油を遠心して除去し、次いで乾燥し、酢酸エチルで洗浄し、次いで再度乾燥した。乾燥は、Freundドラム乾燥機を用い、15 ~25 の温風で行った。下記の組成の非コート(コートされていない)ミニビーズが得られた。

【0398】

【表69】

	Mg/g
CYA	80-120
トランスクトール HP	150-190
クレモホールEL	80-120
Migyol 810	20-60
SDS	15-50
D-ソルビトール	30-80
ゼラチン	450-550

実施例49

【0399】

本実施例のビーズは、最初に実施例48に記載のごとく、次いでFreund Spherex装置を用い、振動している直径3mmの単腔ノズルを通して流動o/wエマルジョンを射出して製造した。Freund製のSpherex装置の操作は使用説明書に従った。穴/ノズルまでのラインは、液体の流動性を保つために65~85 に維持した。Spherex装置を用いると高い単分散が得られ、100gバッチのうち、97gの微小球は直径1.4~2mmであった。より大きいビーズやより小さいビーズは、バッチを最初に2mmメッシュに、次いで1.4mmメッシュに通して排除した。得られたビーズは以下の組成を有した。

【0400】

【表 7 0】

成分	下限 (mg/g)	上限 (mg/g)
CyA	80	140
ゼラチン	490	610
D-ソルビトール	55	75
SDS	20	40
トランスクトール P	100	180
クレモホールEL	50	110
MCT油*	45	180
ラブラフィルM 1944 CS	40	150
Epax 6000**	80	150

10

*用いたMCTブランドには以下のものが含まれる：Mygliol(ミグリオール)810、ラブラファックリポフィル1349 WL、Captex(カプテックス)355など。

**EPA(エイコサペンタン酸)/DHA(ドコサヘキサエン酸)比～1.5のオメガ3油。

【 0 4 0 1】

実施例50

本実施例の非コートピースは、活性成分がCyAの代わりにタクロリムスであり、他の成分が下記表に示す通りである以外は実施例48に従って製造した。

20

【 0 4 0 2】

【表 7 1】

成分	下限 (mg/g)	上限 (mg/g)
タクロリムス	11	17
ゼラチン	470	510
D-ソルビトール	63	70
SDS	22	42
トランスクトール P	104	119
Tween 80	106	146
HPMC E 100	27	30
ラブラフィルM 1944 CS	140	203
アスコルビン酸	47	48

30

ワクチンの実施例

【 0 4 0 3】

以下の3つの実施例は、実施例48に記載の方法に従い、下記表に記載した量の成分(例えば主要活性成分としてCyAの代わりにオボアルブミンを用いて)製造した本発明組成物を例示する。

実施例51

40

【 0 4 0 4】

【表 7 2】

組成	mg/g
オボアルブミン	6-10
アルファ GalCer	0.1-0.5
モンタニド ISA 720	70-120
ラブラフィル M 1944 CS	280-320
Span 85	1-5
Tween 80	1-5
ゼラチン	450-550
D-ソルビトール	50-80
NaOH	1-10
HPMCP	30-80

10

20

【 0 4 0 5 】

水性相は、ゼラチン、D-ソルビトール、オボアルブミン、アルファGalCer、HPMCP、およびNaOHからなる。他の成分、モンタニド(Montanide)ISA 720、ラブラフィル(Labrafil) M 1944 CS、Tween 80、およびSpan(スパン)85は油相を構成する。

HPMCP(ヒドロキシ-プロピル-メチル-セルロース-フタレートまたはヒプロメロースフタレート)はpH5.5以上で可溶性のポリマーであるから、それを用いて胃環境への放出を防いだ。用いた油相と水性相の比は1:7であった。

実施例52

【 0 4 0 6 】

【表 7 3】

組成	mg/g
rCTB	1-5
アルファ GalCer	1-5
モンタニド ISA 720	80-120
ラブラフィル M 1944 CS	250-300
Span 85	10-20
Tween 80	25-35
ゼラチン	450-550
D-ソルビトール	30-60
NaOH	5-10
HPMCP	30-60

30

40

【 0 4 0 7 】

50

rCTBはコレラ毒素の組換えサブユニットBである(それを実施例51のオボアルブミンと置換する)。水性相と油相の組成は、水性相にTween 80の部分を加える以外は実施例1と同じである。

実施例53

【0408】

【表74】

組成	mg/g
rCTB	1-5
アルファ GalCer	1-5
モンタニド ISA 720	60-100
ラブラフィル M 1944 CS	200-260
Span 85	5-20
Tween 80	20-50
ゼラチン	500-600
D-ソルビトール	50-70

10

20

【0409】

この実施例では、水性相にHPMCPもNaOHも使用しなかった。次に、製造したビーズを、5.5%のL30-D55、Evonik(エボニック)ポリマー(pH5.5以上で可溶性)でコートした。また、この実施例では、(実施例52のように)Tween 80を水性相に部分的に溶解した。用いた2相の比は1:9に増加した。

さらなるタクロリムス製剤

実施例54

【0410】

以下の3つの実施例は、実施例48に記載の方法に従い、下記表に記載した量の成分を用い、CyAの代わりにタクロリムスを用いて製造した本発明組成物を例示する。しかしながら、油相(Solutol(ソルトール))を40~50 に温め、次いで、タクロリムスおよびBHTを加え、溶解した。

【0411】

【表75】

組成	mg/g
タクロリムス	21.21
ソルトール HS 15	402.62
BHT	0.15
ゼラチン	517.08
D-ソルビトール	58.95

40

【0412】

ソルトールHS 15は、ポリエチレングリコール660 12-ヒドロキシステアレートであり、

50

12-ヒドロキシステアリン酸のポリグリコールエステルで70%ソルトールとしたものは疎水性成分であり、ポリエチレングリコールで30%ソルトールとしたものは親水性成分である。BHT、ブチルヒドロキシトルエンは疎水性抗酸化剤である。

【0413】

3回の操作の平均溶解性は以下の通りである。

【0414】

【表76】

時間/h	1	2	3	4	5	6
平均	115.93	118.27	121.38	122.25	123.23	119.96

10

溶解方法：

装置 USPタイプII(Paddles)

媒質 Na3PO4 pH6.8

RPM 75

温度 37

【0415】

実施例55

本実施例では、物質の割合を下記表に記載のごとくし、実施例55の方法に従って製造を行った。

20

【0416】

【表77】

組成	mg/g
タクロリムス	20.54
ソルトール HS 15	390.02
BHT	0.14
ゼラチン	493.05
D-ソルビトール	56.26
SDS	39.98

30

【0417】

ゼラチン相にSDSを加え、油相とゼラチン相を混合して得られたエマルジョンは透明(ミクロエマルジョン)であり、次いでビーズを製造した(固体化ミクロエマルジョン)。

実施例56

40

【0418】

本実施例では、物質の割合を下記表に記載のごとくし、CyAの代わりにタクロリムスを用い、実施例48の方法に従って製造を行った。

【0419】

【表 7 8】

組成	mg/g
タクロリムス	21.68
トランスクトール	188.66
BHT	0.12
ゼラチン	452.86
D-ソルビトール	51.57
Eudragit EPO	128.66
クレモホール EL	104.96
ミグリオール 810 N	51.5

10

【 0 4 2 0 】

Eudragit (ユードラギット)EPOは酸性溶質に可溶性のポリマーである。これを製造中に、酢酸緩衝液(約pH3.5)中溶液として水性相(ゼラチンおよびソルビトール)に加えた。

20

【 0 4 2 1 】

【表 7 9】

時間/h	1	2	3	4	5	6
平均	90.68209	102.841	104.3954	101.6017	100.8962	103.3445

溶解方法：

装置 USPタイプII(Paddles)
 媒質 0.2M Na3PO4 pH6.8
 RPM 75
 温度 37

30

ラクチシン製剤実施例57

【 0 4 2 2 】

製造方法は、活性成分を置換し、BHTをSDSに置換した他は実施例54に従った。用いた量を下記表に示す。

【 0 4 2 3 】

【表 8 0】

組成	mg/g
ラクチシン	35.93
ソルトール HS 15	332.17
SDS	42.91
ゼラチン	529.42
D-ソルビトール	59.57

10

実施例58

【0424】

製造方法は、実施例17に記載したようにビーズをSurelease/ペクチン混合物(98:2(重量比))でコートした他は、実施例57と同様である。

実施例59

【0425】

この実施例は、SDS含有量を増加した他は実施例15と同様である。ここでは、90%以上のビーズは1.4~2.0mmの範囲であった。組成および放出プロフィールは以下の通りであった。

20

【0426】

【表 8 1】

ラクチシン	40.01
ミグリオール 810	55.69
クレモホールEL	109.01
SDS	40.41
ゼラチン	498.62
トランスクトール HP	200.15
D-ソルビトール	56.10

30

実施例60

【0427】

製造方法は、実施例17に記載したようにビーズをSurelease/ペクチン混合物(98:2(重量比))でコートした他は、実施例59と同様である。重量増加は7%であった。

2つの水溶性ポリマーはマトリックスを形成する

実施例61

【0428】

40

【表 8 2】

組成	mg/g
シクロスポリンA	179
トランスクトール P	272
クレモホールEL	152
ミグリオール 810	76.5
寒天	178
ゼラチン	142

10

【0429】

この製剤は、実施例1~13と同様の方法で製造した。寒天を最初に約90 に加熱した水に溶解した。溶液が透明になったら、温度を約70 に下げ、ゼラチンを加える。また、油相を全ての成分(CyA、トランスクトール(Transcutol)、クレモホール(Cremophor)、およびMygliol)と一緒に混合することにより調製した。2相を1:10(油相:水性相)の比で一著に混合した。本実施例のゼラチン/寒天混合物は、寒天単独より強いビーズをもたらした。また、該混合物は、ゲル化ポリマーの総量の減少をもたらした(約500mg/g~320mg/g(=178+142))。これは、より高濃度のシクロスポリンAの取り込みを可能にした(約100mg/g~179mg/g)。

20

ポイド/デッドスペースの流体による充填

実施例62

【0430】

【表 8 3】

無コートビーズ製剤(A):

組成	mg/g
シクロスポリンA	109
トランスクトール P	165
クレモホールEL	93
ミグリオール 810	46
ソルビトール	56
SDS	40
ゼラチン	490

30

【0431】

上記ビーズ(製剤A(無コート))を実施例14~17に記載の方法により製造した。次に、Diosna装置を用いて該ビーズを、実施例14~17に記載したようにSureleaseおよびペクチン(98:2)の4.6%(B)、7.4%(C)、および15.0%(D)重量増加となるようコートした。次に、液体媒質を充填した硬ゼラチンカプセルを下記表に示すように上記非コートビーズおよびコートしたビーズのそれぞれと混合した。

40

【0432】

【表 8 4】

液体媒質	ビーズ			
ネオラル	A	B	C	D
Span 85	A	B	C	D
コーン油	A	B	C	D
ラブラファック	A	B	C	D
トランクツール P	A	B	C	D
Tween 80	A	B	C	D

10

溶解実験

【0 4 3 3】

【表 8 5】

Span85			
時間(H)	反復1(%)	反復2(%)	平均
1	0	0	0
2	0	0	0
3	4.1	0	2.05
4	18.3	27.6	22.95
6	47.8	67	57.4
12	69.1	85.4	77.25
16	74.3	88.4	81.35
18	76.5	91.9	84.2
20	77.7	87.3	82.5
24	79.9	92.7	86.3

20

【0 4 3 4】

【表 8 6】

コーン油			
時間(H)	反復1(%)	反復2(%)	平均
1	1	7.8	4.4
2	0	16.5	8.25
3	16.8	49.4	33.1
4	29.2	61.7	45.45
6	63	73.3	68.15
12	69.6	83.6	76.6
16	73.5	85.8	79.65
18	75.3	86.6	80.95
20	77.2	70	73.6
24	79.4	88.4	83.9

40

【0 4 3 5】

【表 8 7】

ラブラファック			
時間(H)	反復1(%)	反復2(%)	平均
1	0	0	0
2	0	6.7	3.35
3	13.9	34.4	24.15
4	32.4	58.1	45.25
6	56.7	72.1	64.4
12	69.2	83.1	76.15
16	72.4	85.6	79
18	74.9	86.9	80.9
20	75.8	82.6	79.2
24	79.1	89.7	84.4

10

【 0 4 3 6 】

【表 8 8】

トランスクトール			
時間(H)	反復1(%)	反復2(%)	平均
1	0	12	6
2	13.1	15.7	14.4
3	12.7	26.7	19.7
4	17.7	28.2	22.95
6	24.7	30	27.35
12	24.3	35.7	30
16	27.8	40.9	34.35
18	32.9	43.9	38.4
20	32	45.6	38.8
24	37.5	51.2	44.35

20

30

【 0 4 3 7 】

【表 8 9】

Tween			
時間(H)	反復1(%)	反復2	平均
1	1.5	23.21	12.355
2	3.6	34.01	18.805
3	26.3	62.7	44.5
4	55.7	69.3	62.5
6	62.8	77.9	70.35
12	77.1	90.6	83.85
16	80.7	91.3	86
18	81.2	92	86.6
20	83.3	92.7	88
24	83.4	93.51	88.455

40

50

サケカルシトニン(sCT)を含む製剤実施例63

【0438】

sCTをゼラチン溶液に加え、先に用いた方法に従って60 で一夜混合した。

【0439】

【表90】

成分	mg	mg/g	%
サケカルシトニン	18.70	4.05	0.41
トランスクトール HP	1068.78	231.64	23.16
クレモホールEL	462.56	100.25	10.03
ミグリオール 810	342.36	74.20	7.42
SDS	182.90	39.64	3.96
D-ソルビトール	272.80	59.13	5.91
ゼラチン	2265.80	491.08	49.11
合計	4613.90	1000.00	100.00

10

実施例64

【0440】

水中のsCTの溶液をエマルジョンに加え、60 で~5分間、その他は実施例54に記載の方法に従って混合した。

【0441】

【表91】

成分	mg	mg/g	%
サケカルシトニン	9.40	4.08	0.41
トランスクトール HP	533.96	231.79	23.18
クレモホールEL	229.32	99.55	9.95
ミグリオール 810	172.22	74.76	7.48
SDS	65.70	28.52	2.85
D-ソルビトール	125.60	54.52	5.45
ゼラチン	1167.40	506.77	50.68
合計	2303.60	1000.00	100.00

30

実施例65

【0442】

水中のsCTの溶液をエマルジョンに加え、60 で~5分間、その他は実施例54に記載の方法に従って混合した。本実施例は、クエン酸を用いる以外は実施例65と同様である。

【0443】

40

【表 9 2】

成分	mg	mg/g	%
サケカルシトニン	9.40	3.92	0.39
トランスクトール HP	535.69	223.23	22.32
クレモホールEL	234.71	97.81	9.78
ミグリオール 810	173.89	72.47	7.25
SDS	69.90	29.13	2.91
D-ソルビトール	119.00	49.59	4.96
クエン酸	120.00	50.01	5.00
ゼラチン	1137.10	473.85	47.39
合計	2399.70	1000.00	100.00

10

実施例66

【0444】

sCTを油相に加え、それを60 で~5分間、その他は実施例54に記載の方法に従ってゼラチン溶液と混合した。

【0445】

【表 9 3】

20

成分	mg	mg/g	%
sCT	13.00	4.17	0.42
トランスクトール HP	632.60	202.88	20.29
クレモホールEL	320.90	102.92	10.29
ミグリオール 810	221.50	71.04	7.10
SDS	86.25	27.66	2.77
D-ソルビトール	130.25	41.77	4.18
クエン酸	156.70	50.26	5.03
ゼラチン	1556.83	499.30	49.93
合計	3118.03	1000.00	100.00

30

実施例67

【0446】

本製剤は先のsCT製剤と同様に製造した。

【0447】

【表 9 4】

乾燥ビーズ	mg	mg/g	%
サケカルシトニン	9.63	4.18	0.42
トランスクトール HP	542.18	235.28	23.53
クレモホールEL	238.64	103.56	10.36
ミグリオール 810	175.68	76.24	7.62
SDS	64.70	28.08	2.81
D-ソルビトール	114.70	49.77	4.98
ゼラチン	1158.90	502.90	50.29
合計	2304.43	1000.00	100.00

40

実施例68

50

【0448】

本製剤は先のsCT製剤と同様に製造した。

【0449】

【表95】

乾燥ビーズ	mg	mg/g	%
サケカルシトニン	9.55	3.71	0.37
トランスクトール HP	555.29	215.60	21.56
クレモホールEL	237.85	92.35	9.23
ミグリオール 810	180.96	70.26	7.03
SDS	71.00	27.57	2.76
D-ソルビトール	115.60	44.88	4.49
クエン酸	120.00	46.59	4.66
ゼラチン	1285.30	499.04	49.90
合計	2575.55	1000.00	100.00

10

実施例69

【0450】

本製剤は先のsCT製剤と同様に製造した。

【0451】

【表96】

乾燥ビーズ	mg	mg/g	%
サケカルシトニン	9.55	3.76	0.38
トランスクトール HP	556.72	219.42	21.94
クレモホールEL	238.46	93.98	9.40
ミグリオール 810	181.42	71.50	7.15
SDS	76.90	30.31	3.03
D-ソルビトール	130.70	51.51	5.15
NaTDC	120.00	47.30	4.73
ゼラチン	1223.50	482.21	48.22
合計	2537.25	1000.00	100.00

20

30

実施例70

本製剤は先のsCT製剤と同様に製造した。

【0452】

【表97】

乾燥ビーズ	mg	mg/g	%
サケカルシトニン	9.55	3.98	0.40
トランスクトール HP	542.13	226.03	22.60
クレモホールEL	232.21	96.82	9.68
ミグリオール 810	176.67	73.66	7.37
SDS	80.80	33.69	3.37
D-ソルビトール	118.90	49.57	4.96
C10	120.00	50.03	5.00
ゼラチン	1118.20	466.22	46.62
合計	2398.45	1000.00	100.00

40

50

実施例70

【0453】

本製剤は先のsCT製剤と同様に製造した。

【0454】

【表98】

乾燥ビーズ	mg	mg/g	%
サケカルシトニン	9.75	4.07	0.41
トランスクトール HP	541.45	225.78	22.58
クレモホールEL	232.61	97.00	9.70
ミグリオール 810	175.64	73.24	7.32
SDS	71.30	29.73	2.97
D-ソルビトール	116.80	48.70	4.87
プランタケア818	130.90	54.58	5.46
ゼラチン	1119.70	466.90	46.69
合計	2398.15	1000.00	100.00

10

実施例71

【0455】

乾燥重量で2.5%タクロリムスを含むタクロリムスビーズを製造し、次いで、上記の方法に従い、Vector CF 360 EX造粒機を用いる薬剤の層化(レイヤリング)によりイブプロフェンでコートした。物質は下記表に記載の最終重量を得るのに十分な量で用いた。イブプロフェンを最初に適切な割合でPVP(結合剤)と混合し、次いで層化を行った(時間:1時間未満)。次に、イブプロフェンを層化したタクロリムスビーズを、先の実施例に記載のごとく、適切な割合で、エチルセルロース(EC 10)と可塑剤のセバシン酸ジブチル(DBS)の混合物と約2時間混合した。

20

【0456】

コートしたビーズを標準的USP溶解方法で試験し、下記放出プロフィールを得た。

【0457】

【表99】

乾燥ビーズ	g	%
タクロリムスビーズ	800	62.39
イブプロフェン	200	15.60
PVP K-32	9.4	0.73
DBS	24.8	1.93
EC 10	248	19.34
合計	1282.2	100.00

30

40

実施例72

【0458】

本製剤は、イブプロフェンを層化したタクロリムスビーズを10%、15%、および20%の総重量増加でEudragit RL-30D、タルク(talc)(流動促進剤として)、およびDBSの混合物で先の実施例(それぞれ実施例72a、72b、および72c)に記載のごとくコートした以外は実施例71と同様である。

実施例72b(20% RL-30D)

【0459】

【表 1 0 0】

乾燥ビーズ	g	%
タクロリムスビーズ	920	56.53
イブプロフェン	230	14.13
PVP K-32	11.7	0.72
DBS	30.8	1.89
RL-30D	308	18.92
Talc	127	7.80
合計	1627.5	100.00

10

【 0 4 6 0】

実施例72aおよび72cは、RL-30Dの量が異なる以外は同様であった(成分間の重量比は同じ)。

【 0 4 6 1】

コートしたビーズの放出プロファイルを標準的USP溶解方法で試験した。イブプロフェンおよびタクロリムスについての試験は、別のビーズ試料を用いて行った。イブプロフェンは酸媒質中でのみ行った(24h)。タクロリムスは、最初に酸で2時間、次いで緩衝液(pH 6.8)で22時間(合計24時間)試験した。USPタイプII(Paddles)装置は、37℃、75RPMで用いた。媒質は0.1N HCLであったが、タクロリムスについては2時間後に酸媒質に0.2M Na₃PO₄ pH 6.8を加えた。

20

実施例72a(10% RL-30D)の放出プロファイル

【 0 4 6 2】

【表 1 0 1】

時間/h	溶解%	
	タクロリムス	イブプロフェン
1		7.68
2	40.57	14.88
3		32.62
4	66.36	53.6
5		67.15
6	94.95	75.45
8		82.2
12	90.85	86.29
24	80.79	85.39

30

実施例72b(15% RL-30D)の放出プロファイル

【 0 4 6 3】

40

【表 1 0 2】

時間/h	溶解%	
	タクロリムス	イブプロフェン
1		6.76
2	24.82	11.27
3		26.03
4	54.51	48.92
5		60.81
6	83.62	69.29
8		77.69
12	81.17	81.83
24	76.88	81.72

10

実施例72c(20% RL-30D)の放出プロフィール

【 0 4 6 4 】

【表 1 0 3】

時間/h	溶解%	
	タクロリムス	イブプロフェン
1		0.36
2	24.69	6.72
3		19.56
4	52.6	36.59
5		47.98
6	75.51	55.15
8		63.61
12	71.29	71.17
24	76.02	73.1

20

30

実施例73

【 0 4 6 5 】

本製剤は、タクロリムスビーズに最初に先の実施例に記載の方法でイブプロフェンを層化し、次いでテオフィリンをスプレー乾燥によりコートした以外は実施例72と同様である。次に、得られたイブプロフェン+テオフィリン層化タクロリムスビーズを実施例72に記載のごとくコートしたが、腸溶コートを得るためにEudragit L-30Dを用いた。L-30Dを、最初にタルク(流動促進剤として)、TEC(クエン酸トリエチル)、およびHPMC E5(Methocel(メトセル))と混合した。

40

【 0 4 6 6 】

【表 1 0 4】

乾燥ビーズ	g	%
タクロリムスビーズ	920	47.21
イブプロフェン	230	11.80
テオフィリン	100	5.13
PVP K-32	11.7	0.60
TEC	29	1.49
RL-30D	288	14.78
HPMC E5	20	1.03
Talc	350	17.96
合計	1948.7	100.00

10

【 0 4 6 7】

実施例73の放出プロフィールを、実施例72に記載のごとくタクロリムスおよびイブプロフェンについて測定した。

【 0 4 6 8】

【表 1 0 5】

	タクロリムス	イブプロフェン
1		2.73
2	0.55	5.58
3		6.72
4	0	7.66
5		8.6
6	0	9.48
8		11.26
12	0	14.95
24	0	27.39

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38

- (72)発明者 イバン・クールター
アイルランド、ダブリン9、ダブリン・シティ・ユニバーシティ、ジ・インベント・センター、シ
グモイド・ファーマ・リミテッド内
- (72)発明者 バーナード・フランシス・マクドナルド
アイルランド、ダブリン9、ダブリン・シティ・ユニバーシティ、ジ・インベント・センター、シ
グモイド・ファーマ・リミテッド内
- (72)発明者 ピンセンゾ・アバーサ
アイルランド、ダブリン9、ダブリン・シティ・ユニバーシティ、ジ・インベント・センター、シ
グモイド・ファーマ・リミテッド内

審査官 平井 裕彰

- (56)参考文献 特開平06-254382(JP,A)
特開昭61-126016(JP,A)
国際公開第2008/122967(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
A 6 1 K 9 / 0 0 ~ 9 / 4 7
4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 4 8