

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5072358号
(P5072358)

(45) 発行日 平成24年11月14日(2012.11.14)

(24) 登録日 平成24年8月31日(2012.8.31)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10

請求項の数 27 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-521230 (P2006-521230)
 (86) (22) 出願日 平成16年7月21日(2004.7.21)
 (65) 公表番号 特表2006-528197 (P2006-528197A)
 (43) 公表日 平成18年12月14日(2006.12.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/023542
 (87) 国際公開番号 W02005/009380
 (87) 国際公開日 平成17年2月3日(2005.2.3)
 審査請求日 平成19年7月3日(2007.7.3)
 (31) 優先権主張番号 60/489, 159
 (32) 優先日 平成15年7月21日(2003.7.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 511291027
 カプスゲル・ベルギウム・ナムローゼ・フ
 ェンノートシャップ
 Capsugel Belgium NV
 ベルギー2880ボルネム、レイクスウェ
 ッヒ11番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100138911
 弁理士 櫻井 陽子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 製薬用処方

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

医薬にて用いるための押出しかつ射出成形されるカプセル部材であって、

a) 15%ないし50% w/wの量にて存在する、メタクリル酸、メタクリル酸メチル
およびアクリル酸メチルの比率が10:25:65であり、平均分子量が220000で
 あるコポリマー；

b) その各々が異なる分子量を有する、合計30%ないし70% w/wの量にて存在す
 る少なくとも2種のヒドロキシプロピルセルロース(HPC)ポリマー、ここで、少なく
 とも2種のHPCポリマーの第一のHPCポリマーは80000の平均分子量を有するポリ
 マーであり、第二のHPCポリマーは140000の平均分子量を有するHPCポリマ
 ーおよび370000の平均分子量を有するHPCポリマーからなる群から選択される；

c) 10%ないし25% w/wの量にて存在する滑剤；

d) 2.5%ないし3.0% w/wの量にて存在する崩壊剤、膨潤性固体、非還元糖、水
 可溶性充填剤、ウィッキング剤または無機塩、その組み合わせまたは混合物から選択され
 る少なくとも1つの溶解修飾賦形剤；

e) 0%ないし10% w/wの量にて存在する界面活性剤；

f) 0%ないし10% w/wの量にて存在する可塑剤；および

g) 0%ないし10% w/wの量にて存在する加工処理剤

を含む、カプセル部材。

【請求項2】

10

20

コポリマーが 15% ないし 30% w/w の量にて存在するところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 3】

5% w/w 未満の量にて存在する界面活性剤を含むところの、請求項 1 または 2 記載のカプセル部材。

【請求項 4】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウムまたはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるところの、請求項 3 記載のカプセル部材。

【請求項 5】

界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウムであり、2% w/w 未満の量にて存在するところの、請求項 4 記載のカプセル部材。

10

【請求項 6】

滑剤が 10% ないし 15% w/w の量にて存在するところの、請求項 1 - 5 のいずれか一項に記載のカプセル部材。

【請求項 7】

滑剤がステアリルアルコール、グリセロールモノステアレート (GMS)、タルク、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、非晶質ケイ酸、またはヒュームドシリカ；あるいはその組み合わせまたは混合物であるところの、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載のカプセル部材。

【請求項 8】

20

滑剤がステアリルアルコールであり、10% ないし 15% w/w の量にて存在するところの、請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載のカプセル部材。

【請求項 9】

少なくとも 1 つの溶解修飾賦形剤が

i) 澱粉グリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン (架橋ポリビニルピロリドン) またはコポビドンから選択される崩壊剤；

ii) ポリビニルピロリドン、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、第三ヒドロキシプロピルセルロースポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される膨潤性固体；

iii) キシリトールまたはマンニトールより選択される非還元糖；

30

iv) ラクトースまたは澱粉より選択される水可溶性充填剤；

v) 塩化ナトリウムである無機塩；

あるいはその組み合わせまたは混合物であるところの、請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載のカプセル部材。

【請求項 10】

少なくとも 1 つの溶解修飾賦形剤が澱粉グリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン (架橋ポリビニルピロリドン) またはコポビドンあるいはその組み合わせまたは混合物より選択される崩壊剤であるところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 11】

40

少なくとも 1 つの溶解修飾賦形剤がポリビニルピロリドンコポビドン、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースあるいはその組み合わせまたは混合物より選択される膨潤性固体であるところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 12】

少なくとも 1 つの溶解修飾賦形剤が 5% ないし 15% w/w の量にて存在するところの、請求項 9 - 11 のいずれか一項に記載のカプセル部材。

【請求項 13】

可塑剤がクエン酸トリエチル (TEC)、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)、クエン酸アセチルトリブチル (ATBC)、フタル酸ジブチル、セ

50

バシン酸ジブチル (D B S)、フタル酸ジエチル、三酢酸ビニルピロリドングリコール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、プロピレングリコール、ヒマシ油；あるいはその組み合わせまたは混合物であるところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 1 4】

加工処理剤がタルクであり、1 %ないし 5 % w / w の量にて存在するところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 1 5】

コポリマーが 1 5 %ないし 2 5 % w / w の量にて存在し、滑剤がステアリルアルコールであり、溶解修飾賦形剤が澱粉グリコール酸ナトリウムであって、界面活性剤がドデシル硫酸ナトリウムまたはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

10

【請求項 1 6】

少なくとも 2 種のヒドロキシプロピルセルロースポリマーが、8 0 0 0 0 と 1 4 0 0 0 の平均分子量を有するポリマーからなるヒドロキシプロピルセルロースのブレンドであるところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 1 7】

少なくとも 2 種のヒドロキシプロピルセルロースポリマーが、8 0 0 0 0 と 3 7 0 0 0 の平均分子量を有するポリマーからなるヒドロキシプロピルセルロースのブレンドであるところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

20

【請求項 1 8】

少なくとも 2 種のヒドロキシプロピルセルロースポリマーが各構成部材にて等しい % w / w 量にて存在するところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 1 9】

少なくとも 1 つの溶解修飾賦形剤はまたウィッキング剤である第二の溶解修飾賦形剤を含むところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 2 0】

少なくとも 1 つの溶解修飾賦形剤がラクトースまたは澱粉から選択される水可溶性充填剤であり、5 %ないし 2 0 % w / w の量にて存在するところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

30

【請求項 2 1】

少なくとも 1 つの溶解修飾賦形剤がキシリトールまたはマンニトールから選択される非還元糖であり、2 . 5 %ないし 1 5 % w / w の量にて存在するところの、請求項 1 記載のカプセル部材。

【請求項 2 2】

成分	% w / w	
	A	B
請求項 1 に定義されるコポリマー	2 4 . 0	2 4 . 0
ステアリルアルコール	1 2 . 0	1 2 . 0
H P C 分子量 8 0 0 0 0	3 0 . 0	3 0 . 0
H P C 分子量 1 4 0 0 0 0	3 0 . 0	0 . 0
H P C 分子量 3 7 0 0 0 0	0 . 0	3 0 . 0
澱粉グリコール酸ナトリウム	2 . 0	2 . 0
ドデシル硫酸ナトリウム	1 . 0	1 . 0
ポリオキシプロピレンーポリ オキシエチレンブロックコポリマー	1 . 0	1 . 0
合計	1 0 0	1 0 0

40

のいずれかの構成を含む、医薬にて用いるための成形されるカプセル部材のための組成物。

50

【請求項 2 3】

成分	% w / w		
	A	B	C
請求項 1 に定義されるコポリマー	24.0	29.0	21.0
ステアリルアルコール	12.0	12.0	12.0
HPC 分子量 80000	32.0	25.0	32.0
HPC 分子量 140000	32.0	30.0	32.0
澱粉グリコール酸ナトリウム	0.0	2.0	2.0
ドデシル硫酸ナトリウム	0.0	1.0	0.0
ポリオキシプロピレン-ポリ オキシエチレンブロックコポリマー	0.0	1.0	1.0
合計	100	100	100

のいずれかの構成を含む、医薬にて用いるための成形されるカプセル部材のための組成物。

10

【請求項 2 4】

医薬にて用いるための押出、射出成形されるカプセル部材であって、

15%ないし30% w / w の量にて存在する、メタクリル酸、メタクリル酸メチルおよびアクリル酸メチルの比率が 10 : 25 : 65 であり、平均分子量が 220000 であるコポリマー；

20

その各々が異なる分子量を有する、合計 30%ないし 70% w / w の量にて存在する少なくとも 2 種のヒドロキシプロピルセルロース (HPC) ポリマー、ここで、少なくとも 2 種の HPC ポリマーの第一の HPC ポリマーは 80000 の平均分子量を有するポリマーであり、第 2 の HPC ポリマーは 140000 の平均分子量を有する HPC ポリマーおよび 370000 の平均分子量を有する HPC ポリマーからなる群から選択される；

10%ないし 15% w / w の量にて存在するステアリルアルコールである滑剤；

2.5%ないし 15% w / w の量にて存在する崩壊剤、非還元糖、水可溶性充填剤、ウィッキング剤または無機塩、その組み合わせまたは混合物から選択される少なくとも 1 つの溶解修飾賦形剤；

0%ないし 10% w / w の量にて存在する界面活性剤；

30

0%ないし 10% w / w の量にて存在する可塑剤；および

0%ないし 10% w / w の量にて存在する加工処理剤

を含む、カプセル部材。

【請求項 2 5】

膨潤性固体である、第二の溶解修飾賦形剤を含む、請求項 2 4 記載のカプセル部材。

【請求項 2 6】

膨潤性固体がポリビニルピロリドン、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、あるいはその組み合わせまたは混合物より選択されるところの、請求項 2 5 記載のカプセル部材。

40

【請求項 2 7】

可塑剤がクエン酸トリエチル (TEC)、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル (ATEC)、クエン酸アセチルトリブチル (ATBC)、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル (DBS)、フタル酸ジエチル、三酢酸ビニルピロリドングリコール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、プロピレングリコール、ヒマシ油；あるいはその組み合わせまたは混合物であるところの、請求項 2 4 記載のカプセル部材。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

50

(技術分野)

本発明は、新規な医薬上許容されるポリマーブレンドを用いる、射出成形された単一または複数の構成部材 (single or multi-component) の剤形の調製に関する。

【0002】

(従来技術)

経口投与について種々のタイプの医薬剤形が知られている。一般に経口投与を意図とする医薬カプセルがよく知られている。かかるカプセルは、一般に、医薬上許容される高分子物質、例えば、ゼラチンのような経口摂取可能な高分子物質の包被壁を含むが、カプセルの仕切りの他の物質、例えば、澱粉およびセルロースを基剤とするポリマーもまた知られている。かかるカプセルは、一般に、カプセル形成体上にフィルムを作製し、ついでそれを乾燥させることにより製造される柔らかな仕切り (wall) を有する。射出成形により製造される硬い仕切りのカプセルもまた知られている。例えば、米国特許第4576284号、米国特許第4591475号、米国特許第4655840号、米国特許第4738724号、米国特許第4738817号および米国特許第4790881号 (全て、ワーナー・ランバート (Warner Lambert) に付与された特許) を参照のこと。これらの特許は、ゼラチン、澱粉および他のポリマーでできているカプセルの具体的な構成を開示し、親水性ポリマー - 水の混合物を射出成形することによるその製造方法を開示する。米国特許第4576284号は、カプセルを閉じ、カプセルを充填する際に成形によってその場で成形される、キャップを備えた、かかるカプセルを具体的に開示する。米国特許第4738724号は、広範囲に及ぶ硬質カプセルの形状および部材を開示する。

【0003】

各区画が異なる薬物放出特性を有するか、または、例えば、異なる薬物または処方を含む型のカプセルを含む多区画カプセルもまた、例えば、とりわけ、米国特許第4738724号 (Warner-Lambert)、米国特許第5672359号 (University of Kentucky)、米国特許第5443461号 (Alza Corp.)、WO95/16438 (Cortecs Ltd.)、WO90/12567 (Helminthology Inst.)、DE-A-3727894およびBE900950 (Warner Lambert)、FR2524311およびNL7610038 (Tapanhony NV)、FR28646 (Pluripharm)、米国特許第3228789号 (Glassman)、および米国特許第3186910号 (Glassman) において知られている。米国特許第4738817号は、米国特許第3228789号および米国特許第3186910号のものと類似の構成を有する水で可塑化されたゼラチン製の多区画カプセルを開示する。米国特許第4738817号 ('817) (Wittwerら)、米国特許第4790881号 ('881) (Wittwerら) およびEP0092908 (Wittwer, F.) はすべて、ゼラチンと他の賦形剤とで調製される射出成形カプセルを開示する。Wittwerらの '817および '881はまた、他の親水性ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、メチルセルロース、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、酢酸フタル酸セルロース (CAP) を、およびポリビニルピロリドンを用いてカプセルを調製する。米国特許第4790881号およびEP0091908は共に、一般にアクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステル (オイドラギット (Eudragit)) を含む、その使用に適する腸溶性を有する他のポリマーを提案するも、いずれも明示しておらず、具体的な詳細は何ら示されていない。

【0004】

薬物を分散させるか、埋め込むか、または固溶体として溶解させた、固体ポリマーのマトリックスを含む医薬剤形も知られている。かかるマトリックスは射出成形方法により形成されうる。この技法はCuff G. およびRaouf F.、Pharmaceutical Technology、6月 (1998)、96 - 106頁にて論じられている。かかる剤形用のいくつかの具体的な処方が、とりわけ、米国特許第4678516号、米国特許第4806337号、米国特許第4764378号、米国特許第5004601号、米国特許第5135752号、米国特許第5244668号、米国特許第5139790号、米国特許第5082655号、米国特許第5552159号、米国特許第5939099号、米国特許第5741519号

10

20

30

40

50

、米国特許第4801460号、米国特許第6063821号、WO99/27909、CA2227272、CA2188185、CA2211671、CA2311308、CA2298659、CA2264287、CA2253695、CA2253700およびCA2257547に開示されている。

【0005】

米国特許第5705189号は、薬物コーティングを行うにおいて熱可塑剤として用いるための一群のメタクリル酸、メタクリル酸メチルおよびアクリル酸メチルのコポリマー、およびカプセルに関するものである。射出成形工程で生じる歪みまたは捻れに関するカプセル形態の質についての情報は何もない。また、その中で示されるエマルジョンの粘度/温度図についての剪断速度のデータも示されていない。

10

【0006】

医薬上許容されるポリマーブレンドが、熱溶解により押し出されるか、またはカプセルなどの多区画とすることのできる適当な剤形に射出成形される、医薬剤形を調製することも望ましい。この剤形としての製薬用ポリマー組成物は活性剤を含有する各セグメントで異なる物理化学特性を提供することができ、その結果、各セクションにて成形されるべき適当なポリマーを選択するだけで生成されうる、迅速な溶解、即時、遅延、パルスまたは修飾放出を含む、都合のよい剤形を選択することができる。

【0007】

(発明の開示)

本発明は、新規な製薬用組成物、ならびに射出成形されたカプセルのシェル、連結部材、スパーサー、複数の構成部材の射出成形されたカプセルのシェル、連結部材またはスパーサー、複数の構成部材の医薬剤形、および本願明細書に記載の他の態様を製造する際その製薬用組成物の使用を提供する。

20

本発明のもう一つ別の実施形態は、とりわけ、該剤形にて医薬上許容されるポリマーと適当な賦形剤の、新規な処方または組成物を用い、患者の個々の投与要件に適合する剤形にてより大きな柔軟性を提供する別のかつ改良された医薬剤形を提供することである。

本発明のもう一つ別の実施形態は、射出成形により、新規な医薬上許容されるポリマーブレンドを含む複数の構成部材の剤形を生成する方法を提供することである。これらの複数の構成部材の剤形は、そこから放出される、医薬上許容される活性剤を含有するのに適している。

30

【0008】

本発明によれば、射出成形されたカプセルのシェル、および/または連結部材は、オイドラギット4135Fを含む組成物で提供される。

カプセルのシェルまたは連結部材は、約20ないし70%w/wの量にて配合されたオイドラギット4135Fと、約20ないし約70%w/wにて配合されたヒドロキシプロピルセルロース誘導体あるいはヒドロキシプロピルセルロース誘導体の混合物からなる中実マトリックスを含む。該組成物は、所望により、さらに約0%w/wないし約30%w/wの量にて配合された溶解修飾賦形剤；約30%w/wまでの量にて配合された滑剤；約10%w/wまでの量にて配合された可塑剤；および約10%w/wまでの量にて配合された処理剤 (processing agent) を含んでいてもよい。

40

【0009】

もう一つ別の実施形態において、医薬剤形は複数のサブユニットを含んでおり、その各々が薬物含有のカプセル区画である。この場合、各区画は、好ましくは医薬上許容されるポリマー材料でできた仕切りにより少なくとも一つの隣接する区画から物理的に分離されている。少なくとも一つのサブユニットが薬物含有のカプセル区画である場合において、その仕切り厚は好ましくは約0.3 - 0.8 mmの範囲にあることが好ましい。

本発明の複数の構成部材の剤形は放出性の違う異なる剤形を種々組み合わせることができるという点で高度の汎用性を提供する。例えば、サブユニットは実質的に即時放出性サブユニット、遅延放出性サブユニットまたはパルス放出性サブユニットとしうる。

本発明の他の目的および利点は以下の記載から明らかであろう。

50

【0010】

(発明の詳細な記載)

本発明は医薬上許容されるポリマーと賦形剤の新規な組成物に関するものであり、そのポリマー組成物は、積層剤形または複数の構成部材の剤形のように、一緒に利用することのできる1またはそれ以上の構成部材に射出成形されてもよい。このポリマーブレンドは経口投与用の活性剤をも含有しうる単一の構成部材に射出成形されることが理解される。

本発明はまた、本明細書に記載の新規な医薬上許容されるポリマーブレンドを含む成分上に医薬上許容されるフィルムコーティングを塗布することに関する。フィルムコーティングは、当該分野にて周知なように、遅延放出処方またはpH調節処方である。一つの適当なコーティングがオイドラギットL30D-55である。腸溶性コーティングは、GM P A e r o c o a t e r カラムコーターなどの標準装置を用いて塗布することができる。成分の重量増は、名目上、約3%ないし約5% w/wである。

10

【0011】

本明細書に記載の医薬上許容されるポリマーブレンドを一貫した迅速な溶解特性を付与するように設計する。

好ましい複数の構成部材の剤形はW001/08666(2001年2月8日)に開示されているものであり、その内容を出典明示により本明細書の一部とする。

本発明の剤形の部材、例えばカプセル区画の仕切り、中実サブユニット、またはクロージャーまたは連結部材は、一般に安全とされている、例えば経口摂取用で、上記したカプセル区画の仕切り、中実サブユニット、またはクロージャーもしくは連結部材のその形状との形成能を有する医薬上許容されるポリマーブレンド(および接着結合部が形成される場合、接着剤)を含む。ポリマー材料を所望の形状とする好ましい形成方法は、熱または冷ランナー射出成形方法とすることのできる、射出成形である。かかる方法に適する射出成形装置は知られている。

20

【0012】

医薬剤形は、その各々が結合し、本願明細書に記載されるような医薬上許容されるポリマー材料でできた仕切りによって少なくとも一つの区画から物理的に分離されている複数のカプセル区画を含んでいてもよく、その隣接する区画が組立て剤形にて一緒に結合されており、少なくとも患者に投与される前はその結合により一体を保持しており、1またはそれ以上の区画が薬物を含有するものである。適当には、この第一の実施形態の組立て剤形においては、少なくとも二つ、例えば、かかるカプセル区画が三個ある。三つまたはそれ以上のかかる区画が、組立て剤形にて、例えば、そのラインの両端に二個の末端区画を、そして一またはそれ以上の中間区画を含む配列にて一列に配置されていてもよい。適当には、かかるカプセル区画が二つのものであってもよい。適当には、かかるカプセル区画の一つは徐放性成分、すなわち、時間遅延後、例えば該区画が腸に達した時にカプセル区画の仕切りが溶けるか、破裂するか、あるいは破られてその中身を放出するような材料でできていてもよい。適当には、かかる二つのカプセル区画の他方は即時放出性成分、すなわち、即時または効率的に即時に、例えば該区画が口中または胃にある時にカプセル区画の仕切りが溶けるか、破裂するか、あるいは破られてその中身を放出するような材料で

30

40

【0013】

1またはそれ以上、例えば、すべてのカプセル区画は、実質的に円筒状であってもよく、この実質的に円筒状とは、縦軸を横切る断面が円形、楕円形または偏円形の形状、および側面が平行またはテーパを有し、例えば、その広がり的一部で円錐状のテーパが付されている形状を包含する。かかる実質的に円筒状のカプセル区画は、その組立て剤形がまた全体を通して実質的に円筒形であるように縦方向に配置されている末端の一方または両方で結合可能な部分を備えていてもよい。

適当には、メタクリル酸コポリマー(オイドラギットE(登録商標)、オイドラギットE100(登録商標)オイドラギット(登録商標)Lおよび/またはオイドラギット(登

50

録商標) S)、ポリ(メタ)アクリレートコポリマー、例えばオイドラギット(登録商標) 4135Fおよびメタクリル酸アンモニウムコポリマー(オイドラギット(登録商標) RLおよび/またはオイドラギット(登録商標) RSなど)が射出成形に使用される。オイドラギット(登録商標) 4135Fなどのポリ(メタ)アクリレートコポリマーの群が本発明の好ましい態様である。

【0014】

腸液で溶解し、カプセルに形成することのできる、アクリル酸および/またはメタクリル酸をベースとするポリマーが、例えば、その内容を出典明示により本明細書の一部とする、米国特許第5705189号(Roehm GmbH)に開示されている。これらのポリ(メタ)アクリレートコポリマーは押し出し可能であり、カプセルハーフに射出成形され、ここで
10
アクリル酸および/またはメタクリル酸の割合は一般にコポリマーの20%w/wまたはそれ以上であった(実施例1-8)。これらの実施例においては、グリセロールモノステアラートが離型剤としてポリマーの3-5%重量で添加された。

【0015】

米国特許第5705189号に開示されている特定のポリマー、メタクリル酸、メタクリル酸メチルおよびアクリル酸メチルのコポリマー(好適には、10:25:65の割合)であるエマルジョンE2(6欄、10行)が、本発明で使用するのに好ましいポリマーであることが判明した。この成分比はまた、オイドラギット(登録商標) 4135Fとしても知られており、オイドラギットFS30Dより得られる固形物であり、上記したようにRohm Pharma/Degussa, Darmstadt, Germanyより入手可能である。しかしながら、ブレ
20
ンドしていないポリマー単独では射出成形に適さないことが判明したため、本明細書の教示に従ってブレンドし、単一カプセルまたは多区画の剤形を組み立てるための適当な構成部材、すなわち、射出成形され、歪みがなく、捻れのないカプセル/サブユニットの構成部材を生成しなければならない。本発明の目的のためには、オイドラギット4135Fおよび同様の割合の成分の種々の誘導体のブレンド、すなわち、10-40%w/wのメタクリル酸; 30-80%のアクリル酸メチル; および0-40%メタクリル酸メチルなどのメタクリル酸と、メタクリル酸メチルと、アクリル酸メチルのコポリマーブレンドが挙げられるが、E1およびE3エマルジョンコポリマーとして米国特許第5705189号に記載されるものに限定されるものではない。オイドラギット4135Fは平均分子量が約220000である。
30

【0016】

ポリマーE4135Fの場合、少なくとも一種の滑剤および一種の溶解修飾剤の使用が品質、すなわち歪みなく形成され、射出用金型より容易に剥がれる構成部材を得るのに不可欠である。米国特許第5705189号に示されるように、そこに記載のポリマーはすべて、その教示によれば、ブレンドされた組成物との比較において粘度が大きい。

オイドラギット4135F(登録商標)ポリマーはpH7より上でのみ、例えば結腸において溶解し、そのため、徐放性構成部としての形成に適している。反対に、オイドラギットE100(登録商標)ポリマーは酸中で溶解し、そのため、即時放出性構成部として使用するのに適している。

これらの、および他の医薬上許容されるポリマーは、American Pharmaceutical AssociationとPharmaceutical Society of Britainが共同で出版している、Handbook of Pharmaceutical Excipientsに詳しく記載されている。
40

【0017】

上記したように、オイドラギット4135FはpH7.2より上で水和して徐々に破壊される。腸管腔のpHにて大きな被験者間変動があり、多数の患者にて必要とされるpHのカプセルの仕切りへの有意な暴露を得ることが困難であることが判明した。さらには、0.5mmのシェル仕切り厚では非修飾ポリマーの場合に溶解時間が長い(30時間より長い)という結果が得られる。結果的に、このポリマーを用いて射出成形したシェルにてパルス放出を達成するには、その処方にて種々の賦形剤が必要とされる。そのような賦形剤として、HPMCおよび超崩壊剤などの膨潤剤; SDSまたはプルロニック(Pluron
50

ic) 種などの界面活性剤；ラクトースまたはPEGなどの微細孔形成剤／チャネル化剤；HPMC、POLYOX (Union Carbide) のようなポリエチレンオキド、またはヒドロキシプロピルセルロース (HPC) などの同時ブレンド (co-blend) するための付加的なポリマー；微気候 pH 条件を調節するための付加的な緩衝化剤が挙げられるが、これに限定されない。

【0018】

オイドラギット 4135F と同時ブレンドする好ましいものがポリマー HPC である。一の適当なブランドが Hercules Incorporated の一事業部である Aqualon により クルセル (Klucel) (登録商標) として市販されているものである。クルセル HPC は種々の等級にて製造されており、その等級は用途により決定される。選択されるクルセルポリマーはクルセル EF、クルセル JH、クルセル LF、およびクルセル GF、あるいはその組み合わせである。他のクルセルポリマーを低分子量ポリマーと組み合わせて用い、本発明で使用するためのブレンド成分を生成してもよいことが理解される。クルセル E は 150 - 700 (EF ファームでは 25 の 10% 濃度の水溶液で 200 - 600 mPas；EXF ファームでは 300 - 600 mPas) の範囲の粘度、および約 80000 の分子量を有し；JF は 25、5% 濃度の水溶液で 150 - 400 mPas の粘度および約 140000 の分子量を有し；LF は 25、5% 濃度の水溶液で 75 - 150 mPas の範囲の粘度および約 95000 の分子量を有し；GF は 25、2% 濃度の水溶液で 150 - 400 mPas の範囲の粘度、および約 370000 の分子量を有し；クルセル M は約 850000 の分子量および 25 で 2% 濃度の水溶液で 4000 - 6500 mPas の範囲の粘度を有し；およびクルセル H は約 1150000 の分子量および 25 で 1% 濃度の水溶液で 1500 - 3000 mPas の範囲の粘度を有する。

【0019】

日本曹達株式会社もまた、ニッソウ (Nisso) HPC - L (20、2% 濃度の水溶液で 6.0 - 10.0 mPas の粘度) および HPC - M (20、2% 濃度の水溶液で 150 - 400 mPas の粘度) として、商品名ニッソウ (Nisso) HPC の下、ヒドロキシプロピルセルロースの商用銘柄を生産する。

種々の等級の HPC の mPas などの粘度測定結果の詳細については、出典明示によりその内容を本明細書の一部とする、Handbook of Pharmaceutical Excipient、第三版、(2000)、243 - 248 頁を参照のこと。本発明の目的のためには、HPC の等級をおよその分子量の範囲で、また別法としておよその粘度範囲で表すこともできる。

【0020】

さらには、個々のポリマーまたはヒドロキシプロピルセルロースポリマーのブレンドに対する言及は、一般に、30000 以上で 370000 以下の分子量を有する低分子量のヒドロキシプロピルセルロース；370000 以上で 850000 以下の分子量を有する中分子量の HPC；および 850000 以上で 1300000 以下の分子量を有する高分子量の HPC などの、その分子量で分類してもよい。適当には、HPC ポリマーまたは HPC ポリマーのブレンドは約 30000 以上で 370000 までの低分子量である。もう一つ別の実施形態において、HPC ポリマーまたは HPC ポリマーのブレンドの分子量の範囲は約 50000 から約 170000 であり、適当には約 80000 から約 140000 である。ブレンドは、多くの変動のうち、異なる分子量のヒドロキシプロピルセルロースポリマーと一緒に組み合わせることで達成されうる。本発明において用いるために、選択される HPC ポリマーにおける制限は射出成形に適するものであるということである。したがって、ポリマーは熱可塑性でなければならない。一般に、低分子量の HPC 等級は本質的に熱可塑性ではない。HPC ポリマーのブレンドが用いられる場合、それは二つのポリマーを含んでもよく、あるいは二つ以上の HPC ポリマーを含んでもよく、所望の特性を得るためにある数の HPC ポリマーを w/w% の量とすることができ、それも本発明の範囲内にある。本発明で示される実験はコポリマーの等しいまたは略等しい量を教示しており、それは単なる例示にすぎず、本発明の範囲を限定するものではない。二つのポリマーのブレンドは 0.1 : 100 ないし 100 : 0.1 の割合を有する、0.1% などの

0%よりわずかに大きいものであってもよく、三つのポリマーのブレンドは0.1:1.0:0.1または1.0:0.1:0.1または0.1:0.1:1.0などであってもよい。

【0021】

上記したように熱可塑性ポリマーである、これらのポリマーの添加は、結合状態に対する感度を減少させ、水和の前および後の両方で伸長特性を改良し、1ないし6のpHでより強固なポリマーの膨張性を提供する。

これらのポリマーの同時ブレンドにより、多くの条件下でブレンドしていないポリマー組成物より水和作用が増大し、大きく膨張するシェルが得られることが判明した。これにより、溶解再現性が有意に改善され；カプセルのシェルの放出が溶融セッティングによりそれほど影響を受けず；水和作用を強化し、溶解後の構造的完全性があまり損なわれない；そして得られたシェルの外観および伸長特性が優れている処方得られる。

E4135と同時ブレンドされた構成部材は、長期にわたる貯蔵条件後で安定であることが判明した。

ポリマーポリメタクリレート、オイドラギット4135Fは、約20ないし約90%w/wの量で、好ましくは約20ないし約40%w/wの量で処方に配合される。

【0022】

ヒドロキシプロピルセルロースの量は、処方の約20ないし約70%w/w、好ましくは約30ないし約60%w/wである。一つ以上のHPCが配合されている場合、各HPCの個々の量は合計で全体の20ないし70%w/wの量を達成するように変化しうる。本発明の一の実施形態において、オイドラギット4135Fの組成物は少なくとも二つの分子量の異なるヒドロキシプロピルセルロースポリマーのブレンドを含む。

所望の分子量のブレンドを得るために等量または略等量を用いることもできるが、少量の高分子量HPCを少量の低分子量HPC等とブレンドしてもよい。したがって、より少ない量、例えば10%w/w量のHPCポリマーまたはそのブレンドであっても本発明の使用には適している。

【0023】

E4135FとHPCとを同時ブレンドすることで侵食性で、かつpH非依存性の処方得られることが判明した。

ポリマー組成物をまず溶融押出し工程にて溶融させ、それがメルトフロー、強度、脆弱性および他の所望の成形特性を補助するように付加的な添加剤または賦形剤を含有してもよいことが理解される。これらの付加的な賦形剤は、滑剤または滑沢剤、可塑剤、吸収促進剤、付加的な界面活性剤、フレーバー剤、および顔料等を包含するが、限定されるものではない。

該組成物は種々の仕切り厚で成形されうるが、カプセルまたは構成部材は約0.3ないし約0.8mmの、適当には約0.5mmの仕切り厚を有することが好ましい。しかし、溶解能は所望の放出特性に応じて仕切り厚を適宜調整することで調整されるであろう。仕切り厚の増加は構成部の歪みを減少させるのに不可欠であり、あるいは仕切り厚の変更に加えて付加的な賦形剤を修飾することも不可欠である。

【0024】

押出し操作に用いるための賦形剤または添加剤に加えて、ポリマー組成物はその特性を修飾し、種々の用途に適合させるために他の物質を含んでいてもよい。これらは上記したものを包含してもよく、付加的に、界面活性剤、吸収促進剤、滑剤、可塑剤、溶解修飾剤、処理助剤、着色剤、フレーバー剤および甘味剤を包含してもよいが、限定されるものではない。

【0025】

界面活性剤の処方への配合は粘度および処方ブレンドの表面張力を低下させるのに不可欠であるか、または望ましいが、高配合量では得られる剤形の特性に悪影響を及ぼす可能性がある。界面活性剤の選択はHLB値を指針としてもよいが、必ずしも有用な基準ではない。ツウーイン（登録商標）80（HLB=10）、プルロニックF68（HLB=2

10

20

30

40

50

8) および SDS (HLB > 40) などと、HLB 値が本発明にて利用されているが、低 HLB 値の界面活性剤、例えばプルロニック F 92 および F 127 も用いることもできる。BASF、USA で製造されるプルロニックは POLOXAMER の異名である。プルロニック F 68 は約 8400 の分子量を有する。プルロニック F 1127 は約 12600 の分子量を有する。プルロニックはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであり、ポリオキシプロピレン - ポリオキシエチレンのブロックコポリマーにも言及する。

【0026】

界面活性剤はオリゴマー界面修飾剤とも称され、プルロニック (登録商標) (Pluronic) ; レシチン、アエロゾル OT (登録商標) (ナトリウムジオクチルスルホスクシネート)、ラウリル硫酸ナトリウム (ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) とともいう)、ポリオキシル 40 (登録商標) 水素化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、すなわちツウィーン (登録商標)、例えばツウィーン 20、60 および 80 などのポリソルベート、ソルビタン脂肪酸エステル、すなわち、ソルビタンモノラウレート、モノオレレート、モノパルミテート、モノステアレートなど、例えば、スパン (登録商標) またはアルラセル (登録商標)、エンソープ (登録商標)、カムプル (登録商標) またはソルベスター (登録商標)、トリトン X - 200、ポリエチレングリコール、グリセリルモノステアレート、ビタミン E - TPGS (登録商標) (d-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000 スクシネート)、シュークローズ脂肪酸エステル、例えばシュークローズステアレート、シュークローズオレアート、シュークローズパルミタート、シュークローズラウレート、およびシュークローズアセタートブチレート、およびその組み合わせおよび混合物を含むが、これに限定されない。本発明の一の実施形態において、ビタミン E - TPGS (登録商標)、ラウリル硫酸ナトリウム、シュークローズ脂肪酸エステル、レシチンおよびプルロニック種などの界面活性剤が使用される。本発明のもう一つ別の実施形態において、ラウリル硫酸ナトリウムまたはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマー、あるいはその組み合わせまたは混合物のような界面活性剤が使用される。

【0027】

処方は、適当には、所望により、約 0 ないし約 10% w/w の界面活性剤を含有してもよい。SDS (テキサポン K - 12 (登録商標)) またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーが処方に使用される場合、それらは 2 重量% 未満、より好ましくは < 1% w/w の量にて配合されていることが適当である。

ポリマー担体またはオリゴマー界面修飾剤が、適宜選択されるとすれば、それ自体が吸収促進剤として作用してもよい。本発明で使用するのに適当な吸収促進剤として、チトサン、レシチン、レクチン、シュークローズ脂肪酸エステル、例えば、ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸から誘導されるもの、およびビタミン E - TPGS、ならびにそれらの組み合わせあるいは混合物が挙げられるが、これに限定されない。適当には、これらの吸収促進剤は約 0 ないし約 20% w/w の範囲で配合される。

【0028】

可塑剤はまた、組成物の溶融特性を補助するために使用される。本発明で使用される可塑剤の具体例は、トリエチルシトレート (TEC)、トリアセチン、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート (ATEC)、アセチルトリブチルシトレート (ATBC)、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル (DBS)、フタル酸ジエチル、ビニルピロリドングリコールトリアセタート、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、プロピレングリコールあるいはヒマシ油およびそれらの組み合わせあるいは混合物である。ポリマー同時ブレンド物質がいずれの可塑剤が使用に適するかを決定するであろう。例えば、トリアセチンは、一般に、約 5% のレベルのオイドラギット 4135F と一緒に用いるのは好ましくない。適当には、該可塑剤は約 0 ないし約 20% w/w の量で配合される。好ましくは、該可塑剤は約 0 ないし約 5% w/w で配合されてもよい。本発明の一の実施形態において、オイドラギット 4135F 処方の射出成形

10

20

30

40

50

されたシェルを形成する能力は、上記した可塑剤を添加することなく、達成されうる。

【0029】

溶解修飾剤または物質は、シェルの崩壊および/または膨潤特性を変化させる、放出修飾を補助するものである。多種の薬剤が使用されてもよく、さらに以下に詳細に記載されており、「エクスプロタブ」(澱粉グリコール酸ナトリウム)、「コリドン-CL」(架橋PVP)、BASFから市販されているコリドンVA64(コポビドン)、スターチ1500、膨潤固体または薬剤、例えば主としてK値の低い等級(K-15、K-25であるが、K-30ないしK-90でも可)の、ISP-プラスドンまたはBASF-コリドンで製造されているポリビニルピロリドン(PVP、米国薬局方にてポビドンとしても知られている)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)などのセルロース誘導體、低分子量溶質、例えばキシリトール、マンニトール、ラクトースおよび澱粉などのウィッキング剤、塩化ナトリウムのような無機塩(典型的には約5ないし約10%のレベル)と表わされる既知の崩壊剤などの種類のものを包含する。

10

コリダンVA64またはコポビドンは、コポリビドン、コポビドナムまたはコポビドンとしても知られており、二つのモノマー、ビニルピロリドンおよび酢酸ビニルを一定の割合で含む。

【0030】

さらに具体的には、溶解修飾剤として用いることのできる膨潤固体として知られている種類の薬剤として、ポリ(エチレン)オキシド、セルロース誘導體、例えばエチルセルロースおよびフタル酸酢酸セルロース、特に低分子量のヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、例えばクルセルEFおよびLF等級、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および他のヒドロキシアルキルセルロース誘導體が挙げられるが、これに限定されない。適当には、溶解修飾賦形剤として使用される膨潤性固体は約5%ないし約70%w/wの範囲にて配合される。他の適当な溶解修飾賦形剤は、約2.5ないし約15%w/wの範囲にて配合されるキシリトールまたはマンニトールなどの種類の非還元糖を包含するが、これに限定されない。適当には約5ないし約20%の範囲にて存在するラクトースおよび澱粉などの種類の水可溶性充填剤もまた含まれる。

20

【0031】

崩壊剤とも言われるもう一つ別の種類の溶解修飾賦形剤、例えば、澱粉グリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムNF(FMC製のAc-Di-sol)、コポビドンおよびクロスコポビドン(架橋ポリビニルピロリドン)およびその組み合わせまたは混合物を用いてもよい。適当には、この種類の崩壊剤は約10ないし40%、さらに好ましくは約20ないし約30%w/wの範囲で存在する。一またはそれ以上の種の溶解修飾賦形剤を単独で、あるいはその相互の混合物として組み合わせ用いてもよく、その結果として、処方中に合計約2.5ないし約70%w/wの範囲にて存在することが解る。一のかかる組み合わせはクロスカルメロースナトリウムと澱粉グリコール酸ナトリウムである。もう一つ別のものとしてはヒドロキシプロピルセルロースとラクトースの組み合わせである。

30

【0032】

一般に処理助剤または補強剤として分類される付加的な薬剤はタルクのような賦形剤を含まう。適当には、その処理助剤は約0ないし約10%w/wで存在しうる。

40

該処方または滑剤または滑沢剤などの成形処理剤を必要とする。これらは、ステアリルアルコール、ステアリン酸、グリセロールモノステアレート(GMS)、タルク、ステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、非晶質ケイ酸、ヒュームドシリカおよびレシチンならびにそれらの組み合わせあるいは混合物を含むが、これに限定されない。これらは主に組成物の流れ促進剤として作用する。適当な等級のステアリルアルコールはクロダコールS95(Croda Oleochemicals)などの市販品である。滑剤として選択される材料はまた粉碎に適するものでなければならない。本発明の一の実施形態において、滑剤はステアリルアルコールまたはGMSである。本発明のもう一つ別の実施形態において、滑剤はステアリルアルコールである。

50

【 0 0 3 3 】

適当には、処方配合される滑剤の量は約 0 ないし約 3 0 % w / w、より適当には約 1 0 ないし約 2 5 % w / w、最も適当には約 1 0 ないし約 1 5 % w / w である。ステアリルアルコールについての好ましい実施形態において、それは約 1 0 ないし約 2 0 % w / w、より好ましくは約 1 2 ないし約 1 5 % w / w にて存在する。

ステアリルアルコールは、成形処理用滑剤として作用するが、ブレンドの流れをよくする滑剤に起因しうる成形品のゆがみ、すなわち熱く柔らかいシェルを型から取り外す時の多投与区画の仕切りにてしわくちゃにならないという利点をもつ。適当には、本発明で使用される滑剤は、特にレシチンなどの天然物が使用されると、金属イオン汚染を導入しない。

10

ステアリルアルコールなどの滑剤の配合は流れを促進することが判明した。ステアリルアルコールの割合を高くすればするほど流動性が増し、より薄いシェルを成形することが可能であることが判明した。

【 0 0 3 4 】

本発明の一の実施形態は、ステアリルアルコール、膨潤性固体、澱粉グリコール酸ナトリウムおよび/またはクロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースポリマーまたは H P C のブレンド、界面活性剤およびポリマーオイラギット 4 1 3 5 F または同様のコポリマーブレンドの組み合わせである。適当には、界面活性剤が S D S である場合、それは 2 % w / w あるいはそれ以下、より好ましくは 1 % w / w あるいはそれ以下で存在し、2 0 % w / w 未満の膨潤性固体が存在する。適当には、澱粉グリコール酸ナトリウムおよび/またはクロスカルメロースナトリウムが 1 0 % w / w の量にて存在する。

20

【 0 0 3 5 】

本発明の最終生成物、すなわちカプセルおよび/または構成部材またはサブユニットはまた、付加的に、ポリマー組成物中に、それらが一緒に溶解されることの容易性を高めるのに製造される物質、例えば、ポリマーがレーザーエネルギーを吸収するのを補助する炭素（例えば 0 . 2 - 0 . 5 % ）、酸化鉄あるいは二酸化チタン（例えば 0 . 5 - 1 . 0 % ）などの不透明材料を含んでもよい。そのような不透明材料は一般に安全であると認識される。

例えば、複数のサブユニット、例えばカプセル区画、中実サブユニットあるいはそれらの組み合わせのそれぞれが、同じあるいは異なるポリマーを含んでもよい。例えば複数のサブユニット、例えばカプセル区画、中実サブユニットあるいはそれらの組み合わせのそれぞれが、同じあるいは異なる薬物を含んでもよい。例えば、サブユニットは、各々、同じ薬物を含むが、種々の速度で、患者への投与後に種々の時間で、あるいは患者の胃腸系の種々の位置で、内容物を患者の胃腸管中に放出してもよい。別法として、サブユニットは、各々、異なる薬物を含有してもよく、その各々が同じあるいは異なる速度、あるいは投与後の時間、あるいは患者の胃腸系の位置で放出されてもよい。

30

【 0 0 3 6 】

例えば、二つあるいはそれ以上のサブユニット、例えば二つのカプセル区画が、各々、二つあるいは三つ以上の薬物あるいは処方の組み合わせが患者に投与されうるように、種々の薬物、および/または種々の薬物処方、および/または種々の処方の同じ薬剤を含んでよい。

40

本発明の剤形は、特異的投与要求に応える剤形を提供するために、その薬剤の内容物および/または薬剤内容物の放出特性において異なるサブユニットをともに組み立てるのを可能にする。

各サブユニットおよびその組立て剤形全体の大きさおよび形状は、そこに含まれる物質の性質および量、および意図された投与態様および受容者により決定されてよい。例えば、経口投与を意図した剤形は、経口投与を意図した既知のカプセルと同様の形状や大きさであってよい。

【 0 0 3 7 】

該剤形は経口投与に適する 1 またはそれ以上の薬物を含有する経口用剤形としての服用

50

に特に適しており、そのような薬物のすべての種類に適するようである。

カプセル区画に含まれる薬物は、適当な形態、例えば散剤、顆粒、コンパクト、マイクロカプセル、ゲル、シロップあるいは液体として存在してもよい；ただし、カプセル区画の仕切りの材料が後半の三つの形態の液体内容物に対しては十分に不活性であることを条件とする。区画の内容物、例えば薬物は、調剤ピン (dosating pin) あるいは型充填 (die filling) のような、カプセルを満たすのに慣習的に使用されるような標準的方法により区画中に導入されてよい。

サブユニットはその薬剤内容物放出特性において互いに異なってもよく、これは種々の方法で達成されうる。例えば、一またはそれ以上の中実サブユニットおよび/またはカプセル区画は実質的に即時放出性、すなわち薬剤内容物を実質的に摂取後すぐにあるいは胃に到達後すぐに放出するものであってもよい。このことは、例えば、薬剤内容物を実質的にすぐに放出するために溶解するか、崩壊するか、あるいはそうでなければ破れるマトリックスポリマーあるいはカプセル区画の仕切りにより達成され得る。一般に、即時放出性サブユニットはカプセル区画であることにより提供されるのが好ましい。

【 0 0 3 8 】

例えば、1またはそれ以上の中実サブユニットおよび/またはカプセル区画は徐放性サブユニットであってもよい。ポリマーのバルクマトリックスは仕切りの薄いカプセルよりもゆっくりと溶解し、あるいは分散して薬剤内容物を放出するようなので、これらは中実サブユニットであるのが好ましい。

例えば、1またはそれ以上の中実サブユニットおよび/またはカプセル区画は、例えば患者の胃腸系の所定の地点で薬剤内容物を放出する、パルス放出性サブユニットであってもよい。これは上記のオイラギット (登録商標) ポリマーのような、規定の pH 環境でしか溶解あるいは分散しないポリマー物質の使用により達成される。例えば E 1 0 0 は酸に不安定である。

【 0 0 3 9 】

例えば、上記のカプセル区画 - 連結部材 - カプセル区画の剤形において、一つのカプセル区画が効果的に即時放出性であり、他方が徐放性、遅延性あるいはパルス放出性であってもよい。これを達成するために、例えば一つのカプセル区画は、そのカプセル区画が胃あるいは消化管の上部でその薬剤内容物を放出させるポリマー物質からできていてよく、(第二区画の密閉部材として作用する) 連結部材および第二区画そのものが、腸環境でのみその薬剤内容物を放出する材料、例えば上記の腸溶性ポリマーからなってもよい。

【 0 0 4 0 】

サブユニットが胃腸管でその薬剤物質内容物を放出する時間あるいは位置の決定は、例えばサブユニット物質、例えば中実サブユニットマトリックスポリマーあるいはカプセル区画の仕切りの材料の性質により、あるいは密閉部材により閉じられる端の区画の場合は密閉部材物質の性質により、達成される。例えば、異なる、例えば隣接する区画の仕切りは、異なる区画に異なる薬剤放出特性を与えるために、異なるポリマー、あるいはそうでなければ溶解あるいは崩壊特性において異なるポリマーから作られてもよい。同様に、例えば、異なる、例えば隣接する中実サブユニットのポリマーマトリックス物質は、異なる中実サブユニットに異なる薬剤放出特性を与えるために、異なるポリマー、あるいはそうでなければ溶解あるいは崩壊特性において異なるポリマーから作られてもよい。

【 0 0 4 1 】

例えば、マトリックス、仕切り、あるいは密閉部材の材料は胃で薬物を放出するために胃の pH で溶解あるいは分散するポリマーであってもよい。別法として、異なる区画が異なる放出特性を持つように、異なる区画の仕切りの材料は異なってもよい。

例えば、中実サブユニットあるいはカプセル区画が、腸で薬物を放出するために小腸あるいは大腸の pH で溶解あるいは分散する腸溶性ポリマーを含むマトリックスあるいは仕切りあるいは密閉部材をそれぞれ備えていてもよい。そのような適当なポリマーが上記した、例えば米国特許第 5 7 0 5 1 8 9 号に言及されている。

【 0 0 4 2 】

付加的あるいは別法として、仕切りの厚い区画が仕切りの薄い区画よりゆっくりと崩壊するように、仕切りの材料は区画の間で厚さにおいて異なってもよい。

付加的あるいは別法として、区画の仕切りあるいは密閉部材は、優先的に溶解する弱い領域あるいは点を有していてもよく、薬物内容物の放出の開始時間および/または放出速度をそれにより決定してもよい。例えば、そのような弱い点は穴、例えば区画の仕切りあるいは密閉部材におけるレーザーにより開いた穴といった小さい穴を含んでもよく、これらの穴は消化管の所定の位置で溶解するポリマー物質、例えば腸溶性ポリマー物質のフィルムで閉じられている、および/または覆われていてもよい。例えば、そのような弱い点はカプセル区画が形成される成形作業中に形成されるカプセル区画の仕切りの薄い部分を含んでもよい。

10

【0043】

サブユニットは、付加的にあるいは別法として、薬剤放出特性を修飾する面あるいは他の構造的特徴を有していてもよい。例えば、中実サブユニットに内部腔またはチャンネルを設け、表面積を大きくすることができる。例えば、中実サブユニットは、中空の円筒形、ドーナツ形、あるいはトロイドの形態とすることができ、その形状は液体媒質中で一次的に溶解あるいは崩壊する傾向にあり、相応してそこに分散される薬剤内容物が一次的に放出される傾向にあることが知られている。

本明細書で使用される医薬上許容される試薬、活性剤あるいは薬剤は、哺乳類、好ましくはヒトでの使用に薬理学的活性をもつ活性薬剤を含むということを意味している。薬理学的活性は病態の予防であっても、治療のためであってもよい。

20

【0044】

本明細書で使用される「活性剤」、「薬剤部分」あるいは「薬剤」なる語は互換的に使用される。

活性剤の水溶解性は米国の薬局方により定義される。それゆえ、そこで定義される「かなり溶ける」、「よく溶ける」、「溶ける」および「少し溶ける」という基準に合う活性剤は本発明に含まれる。

【0045】

好適な薬物は、鎮痛剤、抗炎症性剤、駆虫剤、抗不整脈剤、抗生物質（ペニシリン系を含む）、抗凝血剤、抗鬱剤、抗糖尿病剤、抗てんかん剤、抗ヒスタミン剤、降圧剤、抗ムスカリン剤、抗結核剤、抗腫瘍剤、免疫抑制剤、抗甲状腺剤、抗ウイルス剤、不安鎮静剤（催眠剤および神経遮断剤）、収斂剤、アドレナリン受容体遮断剤、血液製剤およびその代用剤、強心剤、コルチコステロイド、咳止め（去痰剤および粘液溶解剤）、診断剤、利尿剤、ドーパミン作用剤（抗パーキンソン病剤）、止血剤、免疫剤、脂質調節剤、筋弛緩剤、副交感神経作用剤、副甲状腺カルシトニンおよびビホスホナート、プロスタグランジン、放射性医薬品、性ホルモン（ステロイドを含む）、抗アレルギー剤、刺激剤および食欲抑制剤、交感神経興奮剤、甲状腺剤、PDE IV阻害剤、NK3阻害剤、CSBP/RK/p38阻害剤、抗精神病剤、血管拡張剤およびキサンチンを含むが、これに限定されない、種々の既知の種類から選択されうる。

30

【0046】

好ましい薬物は経口投与および静脈投与用のものを含む。これらの種類の薬剤の記載および各種類の一覧表は、出典明示によりその内容を本明細書の一部とする、Martindale、The Extra Pharmacopoeia、第29版、The Pharmaceutical Press、ロンドン、1989年に見ることができる。薬物は市販されているか、および/またはその分野で既知の技術により調製されうる。

40

ポリマーブレンドは好ましくは既知の医薬上許容されるポリマーから選択されうる。これらのポリマーの物理化学特性、ならびに最終の射出成形構成部材の厚さは、速溶解、即時放出、遅延放出、徐放性などの修飾放出、調節放出、あるいはパルス放出等の剤形の設計を指示するだろう。

【0047】

ポリマーブレンドは選択された成分が押し出し成形機の供給ホッパーに送られるホット

50

メルト押し出し成形品を生産するよく知られた方法により作られる。好適な周知の装置は本明細書のブレンドのホットメルト押し出し成形品を生産するのに容易に利用できる。

多投与カプセルにおける（２時間の間隔のような）速放出性カプセルあるいは構成部材の生産において、ポリマーオイラギット４１３５Ｆ（ローム）は本明細書に記載されている数種の賦形剤をブレンドすることにより、（本明細書で示されているような）薄い仕切りの構成部材シェルへと押し出され得る。実験のセクションによりわかるように、今回、滑剤およびヒドロキシプロピルセルロースの同時ブレンドを含む処方は、確実に再現することができ、歪みが減ったかあるいは歪みがなく、シェルの型から射出されうる、安定した射出成形構成部材を生産することが明らかにされた。

【 0 0 4 8 】

10

加えて、ヒドロキシプロピルセルロースのブレンドを用いることで、処方の必須の構成部材において予期せぬ減少が生じ、それにより費用および混合時間が減少することが見出された。

３０ないし７０％の範囲にある種々の割合のクルセルＨＰＣを用いる試験品を処方し、溶解時間の変化について試験した。３０ないし６０％のクルセルを含有する処方が、擬似胃液および擬似腸液の両方と同様の溶解時間（２時間未満）を有することが判明した。３０％未満のクルセルを含有する処方の溶解時間は長く、可変的であり、４０％より大きなレベルのクルセルが再現できる放出プロフィールを提供するのに必要であることを示している。

【 0 0 4 9 】

20

より遅い放出を確保するために、製薬用処方種々の親水性賦形剤を含む。好ましくは、親水性賦形剤は、押し出し温度で溶融しないもの、例えばラクトース、無機塩、ＨＰＣ、ファーマコート６０３（ガラス転移温度１７５のＨＰＭＣ）である。もう一つ別の実施形態において、コポビドンはまた、ＨＰＭＣ、ならびに他のセルロース誘導体または膨潤剤を含む、オイラギットＦ４１３５との有用な成分であることが見出された。上記したように、これらの膨潤性固体は分子量による多くの等級、例えばＨＰＣの９５Ｋあるいは８０Ｋ等級で市販されている。例えば、ＨＰＣの分子量が変化してもシェルを水和する能力は保たれるが、水和速度は遅くなるかもしれない、すなわち膨張速度は減少するだろう。それゆえ、シェルの溶解時間が長く、その間に構成部材の放出という結果になる可能性がある。種々のパーセントおよび異なる分子量を有するクルセル（登録商標）ＨＰＣを用いる試験体を処方し、溶解時間の変動について試験した。４０ないし７０％のクルセル（登録商標）を含有する処方、同様の溶解時間を有することが判明した。１０ないし３０％のクルセル（登録商標）を含有する処方の溶解時間も同様であると予想される。

30

【 0 0 5 0 】

本発明を以下の実施例を用いて説明する。該実施例は単なる例示であり、何ら本発明の範囲を限定するものではない。温度はすべて摂氏度であり；溶媒は特記しない限りすべて利用可能な最高純度のものである。不完全な型充填またはカプセルのシェルのクラッキングは最終製品にとって申し分のないものではないと理解される一方で、それは本発明の文脈の中で成形かつ射出可能である処方を示唆するものである。

【 0 0 5 1 】

40

実施例 1

医薬上許容されるポリマー組成物を有する複数の構成部材の医薬剤形の製造をここに記載する。ＵＳＳＮ１０／０６０８４９または２００２年８月８日公開のＷＯ０２／０６０３８４に記載の一般的方法の条件を用い、種々の複数の構成部材のカプセルおよび適当なサブユニットを成形してもよい。ＵＳＳＮ１０／０６０８４９は１６または１９mmのＡＰＶ押出機およびＭＣＰ機を用いるなどの構成部材についての押出および射出成形の条件を記載する。

【 0 0 5 2 】

オイドラギット４１３５Ｆおよびヒドロキシプロピルセルロース（種々の分子量のクルセルの組み合わせ）含有の処方を押出し、ペレット化し、射出成形した。

50

【 0 0 5 3 】

【表 1】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3
	———%w/w———		
オイドラギット 4 1 3 5 F	24.0	24.0	24.0
ステアリルアルコール	12.0	12.0	12.0
クルセル E F	30.0	30.0	0.0
クルセル J F	30.0	0.0	30.0
クルセル G F	0.0	30.0	30.0
エクスプロタブ	2.0	2.0	2.0
SDS	1.0	1.0	1.0
プルロニック F 6 8	1.0	1.0	1.0
	100	100	100

10

【 0 0 5 4 】

0.5 mm の仕切りのセクションの型を用いて製造したシェルは、ブレンド中にクルセルが配合されていることに起因して極めて柔軟な特性であることが判明した。

実施例 1 および実施例 2 の処方を USP 溶解装置を用いて試験した。シェルを最大溶解強度を用いて超音波的にオイドラギット 4 1 3 5 F / 10% フェーマコート / 12% ステアリルアルコールの連結部材に溶解させた。一つを除いてすべてのサンプルは約 1.5 時間で放出された。2 つの処方間の放出時間で有意な違いは明らかではなかった。

20

【 0 0 5 5 】

実施例 4

【表 2】

処方

	%w/w
オイドラギット 4 1 3 5 F	24.00
クルセル L F	30.00
クルセル J F	30.00
ステアリルアルコール	12.00
エクスプロタブ	2.00
テキサボン K-12	1.00
プルロニック F 6 8	1.00

30

【 0 0 5 6 】

該処方を押し出し、ペレット化したが、175 での射出成形の際に、不完全な型充填が生じた。

【 0 0 5 7 】

実施例 5

40

【表 3】

処方

	%w/w
オイドラギット 4 1 3 5 F	24.00
クルセル L F	30.00
クルセル G F	30.00
ステアリルアルコール	12.00
エクスプロタブ	2.00
テキサボン K-1 2	1.00
プルトニック F 6 8	1.00

10

【0058】

該処方を押し出し、ペレット化したが、175 での射出成形の際に、不完全な型充填が生じた。

【0059】

実施例 6

【表 4】

処方

	%w/w
オイドラギット 4 1 3 5 F	24.00
クルセル J F	30.00
クルセル G F	30.00
ステアリルアルコール	12.00
エクスプロタブ	2.00
テキサボン K-1 2	1.00
プルトニック F 6 8	1.00

20

【0060】

該処方を押し出し、ペレット化したが、175 の 0.5 mm 仕切りセクションでの射出成形の際に、不完全な型充填が生じた。

【0061】

実施例 7

【表 5】

処方

	%w/w
オイドラギット 4 1 3 5 F	24.00
クルセル E F	32.00
クルセル J F	32.00
ステアリルアルコール	12.00

40

【0062】

該処方を押し出し、ペレット化し、178 の 0.3 mm および 0.5 mm 仕切りセクションの射出成形に付し、シェルは満足したものが製造された。

この実施例において製造された 0.5 mm のシェルを 5 ジップ / 分 (dpm) のジップ速度で USP 3 溶解装置を用いて試験した。サンプルはすべて USP 3 にて 45 - 60 分間に放出され、2 時間後にはシェルは連結部材 (オイドラギット 4 1 3 5 F / 10% ファーマコート / 12% ステアリルアルコール) から完全に分離され始めた。放出のメカニ

50

ズムは一定期間にわたってマトリックスが膨潤することのようであり、剥離はユニットをシールするのに使用した溶融条件とはあまり関係ないようである。

【 0 0 6 3 】

実施例 8

【表 6】

処方

	%w/w	
オイドラギット 4 1 3 5 F	29.00	
クルセル E F	25.00	
クルセル J F	30.00	10
ステアリルアルコール	12.00	
エクスプロタブ	2.00	
テキサボン K-1 2	1.00	
プラトニック F 6 8	1.00	

【 0 0 6 4 】

該処方を押し出し、ペレット化し、185 の 0.3 mm および 0.5 mm 仕切りセクションの射出成形に付した。0.5 mm のシェルは満足のものであったが、0.3 mm シェルのいくつかは小さなクラックが現れた。

20

【 0 0 6 5 】

実施例 9

【表 7】

処方

	%w/w	
オイドラギット 4 1 3 5 F	10.00	
クルセル E F	70.00	
ステアリルアルコール	12.00	
エクスプロタブ	5.00	
テキサボン K-1 2	1.00	30
プラトニック F 6 8	2.00	

【 0 0 6 6 】

該処方を押し出し、ペレット化し、185 の 0.3 mm および 0.5 mm 仕切りセクションの射出成形に付した。0.3 mm シェルの製造の間に、偶発的なゲート遮断が生じた。

【 0 0 6 7 】

実施例 10

【表 8】

処方

	%w/w	
オイドラギット 4 1 3 5 F	10.00	
クルセル L F	70.00	
ステアリルアルコール	12.00	
エクスプロタブ	5.00	
テキサボン K-1 2	1.00	
プラトニック F 6 8	2.00	40

【 0 0 6 8 】

該処方を押し出し、ペレット化し、185 の 0.5 mm 仕切りセクションの射出成形に

50

付した。0.3 mm仕切りセクションのシェルを製造しようとしたが、連続的なゲート遮断が生じたため、その製造を断念した。

【0069】

実施例 1 1

【表 9】

処方

	%w/w	
オイドラギット 4 1 3 5 F	15.00	
クルセル EF	55.00	
ステアリルアルコール	12.00	10
エクスプロタブ	2.00	
テキサボン K-1 2	1.00	
ラクトース	15.00	

【0070】

該処方をダイの温度を 110 およびスクリュウ速度を 200 rpm で 1 kg / 時間にて押出した。これらの条件で 38% のトルクおよび 4 パールのダイ圧が得られた。射出成形した 0.5 mm 仕切りセクションのシェルはサンプルの約 50% で小さなクラックを含んだ。もう一つ別の例として、0.3 mm のシェルもまた、165 で成形し、この場合には 100% のシェルがクラックを含むことが分かった。加えて、170 の温度では、おそらくラクトースの分解のために黄色に変色することも分かった。

20

【0071】

実施例 1 2

【表 10】

処方

	%w/w	
オイドラギット 4 1 3 5 F	15.00	
クルセル EF	55.00	
ステアリルアルコール	12.00	
エクスプロタブ	2.00	30
テキサボン K-1 2	1.00	
マンニトール	15.00	

【0072】

該処方をダイの温度を 110 およびスクリュウ速度を 200 rpm で 1 kg / 時間にて押出し、38% のトルクおよび 3 パールのダイ圧を得た。射出成形した 0.5 mm 仕切りセクションのシェルはサンプルの約 50% で小さなクラックを示した (170 で成形)。もう一つ別のこの処方を用いる実験にて、0.3 mm のシェルもまた射出成形し、100% のシェルがクラックを含むことが分かった (180 で成形)。

【0073】

実施例 1 3

40

【表 1 1】

処方

	%w/w
オイドラギット 4 1 3 5 F	1 5 . 0 0
クルセル E F	5 5 . 0 0
ステアリルアルコール	1 2 . 0 0
エクスプロタブ	2 . 0 0
テキサボン K-1 2	1 . 0 0
マンニトール	1 5 . 0 0

10

【 0 0 7 4 】

該処方をダイの温度を 1 1 0 およびスクリー速度を 2 0 0 r p m で 1 k g / 時間にて押し出し、4 3 % のトルクおよび 3 バールのダイ圧を得た。1 6 5 で射出成形した 0 . 5 m m 仕切りセクションのシェルは満足のいくものであったが、1 7 5 で射出成形した 0 . 3 m m のシェルはサンプルの約 5 0 % で小さなクラックを有した。

【 0 0 7 5 】

実施例 1 4

実施例 7 に従って製造したシェルを用い、0 . 3 m m のシェルを腸溶性コーティング剤として 5 %、1 0 % および 1 5 % オイドラギット L 3 0 D - 5 5 を用い、エアロマティック・エアロコーター (Aeromatic Aero-coater) にてフィルムコートした。溶解度の結果は 1 5 % 腸溶性コーティングが再現性のある放出時間で放出にて必要な遅延を提供することが示す。その放出は試験した 1 2 個のサンプルのうち 1 1 個で約 2 時間 ± 2 0 分であることが測定された。

20

【 0 0 7 6 】

本願明細書にて引用される、限定されるものではないが特許および特許出願を含め、すべての刊行物を出典明示によりその内容を本明細書の一部とする。

上記した記載は、本発明の好ましい実施形態を含め、本発明を十分に開示するものである。本明細書中に具体的に開示されている実施形態の修飾および改良は添付した特許請求の範囲の範囲内にある。さらに工夫することなく、上記した記載に従って、当業者は本発明を最大限利用することができる。したがって、本願明細書の実施例は単なる例示であり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。独占的権利または特権を請求する本発明の実施形態は添付した特許請求の範囲の記載のとおりである。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48

- (72)発明者 スティーブン・マーク・マカリストター
英国シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス
- (72)発明者 ロナルド・ケイ・ラビー・ジュニア
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19426、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード12
50番
- (72)発明者 エイドリアン・ブラウン
英国シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フ
ロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス

審査官 伊藤 清子

- (56)参考文献 特表2004-522746(JP,A)
特開平09-183728(JP,A)
特開2003-171277(JP,A)
特開昭58-134019(JP,A)
特開平11-322584(JP,A)
特開平09-143073(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72
A61K 47/00-47/48