【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成20年10月9日(2008.10.9)

【公表番号】特表2008-511585(P2008-511585A)
【公表日】平成20年4月17日(2008.4.17)
【年通号数】公開・登録公報2008-015
【出願番号】特願2007-528874(P2007-528874)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　47/02　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　 9/00　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　47/02
Ａ６１Ｋ　 9/00

【手続補正書】
【提出日】平成20年8月22日(2008.8.22)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
食事と共に経口投与するための持続解放調剤であって、少なくとも医薬品有効成分（ＡＰＩ）及び任意に一種以上の医薬品添加剤を含んで成り、該持続解放調剤は、更にガス形成剤として少なくとも１つの炭酸塩と、少なくとも１つの酸を含むことを特徴とする持続解放調剤。
【請求項２】
ガス形成剤少なくとも５０ｍｇの単一適用投与量を含んで成る請求項１に記載の持続解放調剤。
【請求項３】
ガス形成剤少なくとも１５０ｍｇの単一適用投与量を含んで成る請求項１又は請求項２に記載の持続解放調剤。
【請求項４】
ガス形成剤が炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム及びこれ等の混合物から選ばれる請求項１～３の何れか１項に記載の持続解放調剤。
【請求項５】
ＡＰＩが三環式抗抑鬱薬、非ステロイド系解熱剤、鎮痛薬、抗癲癇薬、α受容体遮断薬、β遮断薬、鎮痙薬、抗痴呆薬、甲状腺ホルモン、プロトンポンプ抑制薬（ＰＰＩｓ）、キノロン、ループ利尿薬及び経口抗糖尿病薬から成る群から選ばれた少なくとも一種である請求項１～４の何れか１項に記載の持続解放調剤。
【請求項６】
ＡＰＩがアカボーズ；ミグリトール；膵臓エンザイム；エゼチミブ；アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン等のスタチン；又はオーリスタットから選ばれる請求項１～５の何れか１項に記載の持続解放調剤。
【請求項７】
調剤は、有被覆タブレット、非被覆タブレット、噛みタブレット、カプセル、有被覆顆粒、非被覆顆粒、有被覆粉末、非被覆粉末、又は懸濁液である請求項１～６何れか１項に記載の持続解放調剤。

【請求項８】
食事と共に経口投与するための持続解放調剤の製造のための、ガス形成剤としての少なくとも１つの炭酸塩、及び少なくとも１つの酸の使用。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【発明の詳細な説明】
【発明の名称】食事と共にするＡＰＩ投与時に持続解放効果を果たす経口投与調剤
【技術分野】
【０００１】
本発明は食事と共に経口投与するための持続解放調剤であって、少なくとも医薬品有効成分及び任意に一種以上の医薬品添加剤並びにある量のガス形成可能剤（以下、ガス形成剤とも云う）を含んで成り、該ガス形成剤が医薬品有効成分（Ａｃｔｉｖｅ　Ｐｈａｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ、以下、ＡＰＩと云う）の胃内容物との広く均一な混合を達成し、従ってＡＰＩの連続的初期吸収状態をもたらす遅延調剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
食事と共に口腔経路を介して、即時触発作用のあるＡＰＩを含む医薬品調剤を投与するとき、ＡＰＩの初期吸収の遅延が極めてしばしば現れるが、これは通常、絶食状態での投与と比較して、ＡＰＩの最大濃度の達するまでの時間が長引く一方、ＡＰＩの最大体濃度がより低いと云う事実状況から明らかである。食事中又は食後に持続解放調剤を経口投与すると、絶食状態での投与と比較して、測定されるＡＰＩ被疑物の体濃度が初めて観測されるまで長時間を示す。場合によっては、有意のプラズマ濃度が持続解放調剤の投与後数時間経って現れることが記述されることすらあり、この効果は「用量ダンピング」とも呼ばる。例えば、Schug BS, Brendel E, Wonnemann M, Wolf D, Wargenau M, Dingler A. Blume HH, “dosage form-related food interaction observed in a marketed once-day nifedipine formulation after a high-fat American breakfast” in Eur J. Parmacol. 2002; 58(2): 119-125 参照。
【０００３】
従来技術によれば、発泡性調剤にガス形成剤を用いることが知られている。そのような発泡性調剤は投与前に水性媒体に溶解され、このガス形成剤は投与体が水性媒体内で素早く分解するようにのみ作用する。従って、ＡＰＩの投与前、即ち適量の水に調剤が分解する間に、発泡が起こる（例えば、Bauer KH, Froemming KH, Fuhrer C; Pharmazeutische Technologie, 5th edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1997, p. 314 参照）。
【０００４】
このように溶解してしまった発泡剤の投与後には、ＡＰＩの連続的初期吸収と体循環が行われることは無いことに留意すべきである。むしろ、経口投与された既知の発泡性調剤はＡＰＩの特に迅速な初期吸収を引き起こすものの、これは適宜の液体（多くの場合、水）に分解された発泡性調剤が経口摂取後に生ずるものである。
【０００５】
固体経口投与体に添加物としてガス形成剤を用いることは、経口投与に適した錠剤又は噛み錠剤の製造で行われる。そこでは、例えば ”Oral tablet disintegrant of nimodipine for treating dementia”, Faming Zhuanli Shenqing Gongakai Shuomingshu, 6 pp. CODEN: CNXXEV; Chinese; CN 1394605 に開示されているようにガス形成剤が分解促進剤として作用する。だが、そのような場合には、ガスの発生は口腔又は胃に投与されている間に生ずる。しかしながら、そのような調剤に対してガス発生（又はガス形成)剤の含有量は医薬品有効成分の不連続の増大を阻止するには少なすぎるからである。
【０００６】

ＤＥ６９１２５６１９Ｔ２は、水に溶けない材料を長めの押出コアに被覆することにより得られる制御触発のための構造に言及している。炭酸カルシウムが、適宜の添加剤として述べられている。しかしながら、制御された触発行動との関連は示されていない。炭酸カルシウムの存在は持続解放効果をもたらすのではなく、この特許文献の図面から明らかなように迅速な触発を引き起こしている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

本発明の目的は従って、望ましくない高プラズマレベル（プラズマピーク）並びに食事と共に又は食後に経口投与されるＡＰＩの初期吸収の遅延の問題を有意に減じ得る投与体を提供することにある。更に、投与体は体循環内でＡＰＩの連続的濃度カーブをできるだけ獲得すべきである。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

驚くべきことに、固体経口投与体に添加剤としてガス形成剤を用いると、ＡＰＩプラズマレベルの望ましくないピーク並びに食事と共に又は食後に経口投与されるＡＰＩの初期吸収の遅延が有意に低減することが分かった。これはおそらく、本発明による投与体内に存在するガス発生剤の量により、投与体が含んでいるＡＰＩ又はＡＰＩを含む投与体の他の部分）が胃の内容物と好ましくは均一に混合されるようになることに基づく。

【０００９】

食後又は食中に本発明による投与体を投与すると、水に適切に溶けるＡＰＩに対して、少なくとも３０分、通常１時間以上に亘り、体循環内の調剤に存在する１つ以上のＡＰＩの連続的初期吸収を見ることができる。この持続解放効果は驚くべきことで、既知の発泡性投与体ではＡＰＩの急速な触発は間違いないはずであるから、経口固体投与体内に添加剤としてガス形成剤を用いる現在の通常の慣行に反する。持続解放投与体という意味では、現在のガス発生剤（分解を促進するのに用いられる）は、この発生剤では食事と共にする投与に関連して用量ダンピングの問題は更に悪くなると期待されることから、用いられていなかった。固体経口投与体における医薬品添加剤としてのガス発生剤に関するこの知識とは対象的に、本発明による投与体はガスの発生が患者の胃内に取り入れられた後初めて生ずると云う特徴がある。

【００１０】

本発明による投与体の有利な効果に不可欠な条件の一つは投与体内に十分な量のガス形成剤が存在することであり、もう１つは食事中、好ましくは食後にこの薬品を投与することである。本発明による投与体は好ましくは、胃内に糖、含水炭素、脂肪及び／又はたんぱく質が存在する間に投与されるべきである。

【００１１】

本発明の一実施態様によれば、持続解放効果をより延長させるか、又は改善するため、投与体内に存在するＡＰＩを完全に又は部分的に制御又は緩触発形式とすることができる。また、ＡＰＩを胃液の低ｐＨから守る耐胃液形式も適切である。当業者はＡＰＩについて、遅延調剤及び／又は耐胃液被膜を考慮することになる。

【００１２】

これに関連して、例えば、包被粒子又は添加剤の基質から成る粒子、例えば顆粒粒子又はペレット又は微粒子が適切な場合もある。添加剤と共に粒子状のＡＰＩを含む実施態様では、単一粒子の粒径は２ｍｍ下、好ましくは１ｍｍ下である。

【００１３】

食物摂取と無関係な本発明による投与体の投与は、これは絶食状態での投与も意味するが、このＡＰＩはこのように投与されても有効であり得るので、患者に危険なことは無い。

【００１４】

ガス発生剤として、二酸化炭素（CO_2）を放出する化合物が適している。好適なのは

、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム又はこれ等の混合物である。これ等のガス発生剤の２つ以上を任意の比率で混合しても良い。当業者は適したガス発生剤の組成として個別のＡＰＩ又はＡＰＩの組み合わせを、剤又は剤の組み合わせに応じて、選択するだろう。前記したように、更なる化学物質も二酸化炭素を放出する限り、選ぶことができる。

【００１５】

本発明による投与体に対して、ＡＰＩの胃内容物との広範な均一混合を可能にする量のガス発生剤が、単一投与として用いられる。例えば、５０ｍｇのガス発生剤は単一投与当り適した量である。好ましい実施態様によれば、投与当たり少なくとも１００～１５０ｍｇ、より好ましくは少なくとも２５０ｍｇ、更に好ましくは３００ｍｇ、妥当であれば５００ｍｇ、更には１０００ｍｇのガス発生剤が投与される。当業者は、ＡＰＩ及び特定のガレニック（ｇａｌｎｉｃ）調剤に応じて、本発明によるＡＰＩを胃内容物と均一に混合する効果が達せられるようなガス発生剤の量を選び決定するだろう。

【００１６】

二酸化炭素を放出するための本発明による好ましいガス発生剤に必要な酸は、胃内容物に由来するものでも良く、或いは経口投与体に存在するものでも良い。混合に適したものは全て生理学的に許容可能な酸であるが、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸又はこれ等の混合物等の添加剤が好ましい。特に好ましいにはアスコルビン酸である。本発明の好適な実施態様による１つ以上の酸は１００～３００ｍｇ、好ましくは１００～２００ｍｇの量、特に好ましくは約２００ｍｇの量で本発明による経口投与体に含まれる。当業者は経口投与体に応じて、酸の適量を選ぶであろう。

【００１７】

本発明による経口投与体は次の全身有効ＡＰＩに特に適している：アミトリプチリン、ドキセピン及びイミプラミン等の三環式抗抑鬱薬；特にインドメタシン、ジクロフェナック及びケトプロフェン等の非ステロイド系解熱剤；オキシコドン、モルフィン、トラマドール及びチリディン等の鎮痛薬；カーバマセピン、オクスカーバマセピン、バルプロイニック酸、フェニトイン及びガバペンチン等の抗癲癇薬；レボドーパ及びエンタカポン等の抗パーキンソン薬；ドクサゾシン等のα受容体遮断薬；ビソプロロール、アテノロール及びメトプロロール等のβ遮断薬；オキシブチニン等の鎮痙薬；メナンチン及びドネピジール等の抗痴呆薬、レボチロキシン及びリオチロキシン等の甲状腺ホルモン；フェロジピン、ニフェジピン、ニトレンジピン、アムロジピン及びディルチアゼム等のカルシウム拮抗薬；オメプラゾール、パントプラゾール及びランソプラゾール等のプロトンポンプ抑制薬（ＰＰＩｓ）；ノルフロクサシン、オフロクサシン、シプロフロクサシン、レボフロクサシン及びモキシフロクサシン等のキノロン；フロセミド及びトラセミド等のループ利尿薬；メトフォルミン、グリーベンクラミド、グリメピドリド及びナテグリニド等の経口抗糖尿病薬並びにニコチン酸及びペンタエリトリトールテトラニトラート。

【００１８】

また、殆ど予備全身的に有効な有効成分を含む投与体の投与の後、腸内で、又は腸壁又は肝臓を始めに通過する間に、ＡＰＩの胃内容物との好ましくは均一な混合物が有利である。その理由で、本発明による投与体は特にＡＰＩ：アカボーズ；ミグリトール；膵臓エンザイム；エゼチミブ；アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン等のスタチン；又はオーリスタットの投与に適している。特に適しているのはＡＰＩアカボーズである。

【００１９】

本発明による投与体は、被覆又は非被覆タブレット、噛みタブレット、カプセル、被覆又は非被覆顆粒、被覆又は非被覆粉末又は懸濁液で良い。単一投与当りの必要有効成分の投与量を複数の投与形式に分割、例えば数個の個々に分離した投与形式、例えば２又は３個のタブレット又はカプセルに分割することができる。そのような設計では、ガス形成剤の必要量は医薬品有効成分の投与総量によって決まる。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２０】
次の実施例は本発明による投与体を限定無しに述べている。
【００２１】
実施例１
炭酸水素ナトリウム５００ｍｇ、アカボーズ１００ｍｇ、微結晶性セルロース１００ｍｇ及びステアリン酸マグネシウム１０ｍｇから成るタブレット。炭酸水素ナトリウム、アカボーズ及び微結晶性セルロースをタンブルミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、短時間ミキシングを繰り返す。結果として生じる粉末を、タブレット成形機を用いてタブレットにプレス成形する。
【００２２】
実施例２
炭酸水素ナトリウム４００ｍｇ、クエン酸１００ｍｇ、アカボーズ５０ｍｇ、微結晶性セルロース１００ｍｇ及びステアリン酸マグネシウム１０ｍｇから成るタブレット。炭酸水素ナトリウム、クエン酸、アカボーズ及び微結晶性セルロースを自由落下ミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、再び短時間ミキシングを行った。結果として生じる粉末を、タブレット成形機を用いてタブレットにプレス成形する。
【００２３】
実施例３
炭酸水素ナトリウム２５０ｍｇ、アカボーズ２５ｍｇ及びステアリン酸マグネシウム５ｍｇから成るタブレット。炭酸水素ナトリウム及びアカボーズ自由落下ミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、再び短時間ミキシングを行った。粉末をハードゼラチンカプセルに充填する。
【００２４】
実施例４
炭酸水素ナトリウム２５０ｍｇ、クエン酸５０ｍｇ、アカボーズ２５ｍｇ及びステアリン酸マグネシウム５ｍｇから成るタブレット。炭酸水素ナトリウム、クエン酸及びアカボーズを自由落下ミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムを加え、再び短時間ミキシングを行った。粉末をハードゼラチンカプセルに充填する。
【００２５】
実施例５
胃液に耐性のあるペレット状のオメプラゾール１０ｍｇ（スターダ社のオメプラゾール）、炭酸水素ナトリウム３００ｍｇ、アスコルビン酸５０ｍｇ及びステアリン酸マグネシウム５ｍｇを含むカプセル。炭酸水素ナトリウムと酸を自由落下ミキサで混合し、ステアリン酸マグネシウムと耐胃液性ペレット（スターダ社のオメプラゾール）を加え、再び短時間ミキシングを行った。混合物をハードゼラチンカプセルに充填する。
【００２６】
実施例６
耐胃液性ペレット状のオメプラゾール１０ｍｇ（スターダ社のオメプラゾール）、炭酸水素ナトリウム３００ｍｇ、アスコルビン酸５０ｍｇ、微結晶セルロース５０ｍｇ及びステアリン酸マグネシウム５ｍｇを含むカプセル。炭酸水素ナトリウム、酸及び微結晶セルロースを自由落下ミキサで混合する。ステアリン酸マグネシウムを添加後、粉末は圧縮され、その後顆粒に粉砕される。顆粒と耐胃液性ペレット（スターダ社のオメプラゾール）が混合される。混合物はハードゼラチンカプセルに充填される。
【００２７】
アカボーズ５０ｍｇ、アスコルビン酸４０６ｍｇ及び炭酸水素ナトリウム１９４ｍｇをモルタルで混合し、ハードゼラチンカプセル（サイズ１）に充填する。
【００２８】
ランダム化臨床研究中に、健常な被験者５人は、絶食状態の朝に規定の朝食（オートフレーク１００ｇ、ミルク（１００ｍｌ、１．５％脂肪）及び蔗糖５０ｇ）後の３０分後、本発明によるハードゼラチンカプセルを取り、一方、参照ではアカボーズ（登録商標Gluc

obayの下で販売されている）５０ｍｇから成る従来の急速放出タブレットを取った。
【００２９】
これ等二つの適用間に、少なくとも７日のエルトリエーションがもたれた。
【００３０】
血液サンプル（各１．５ｍｌ）を以下の時点で得た：朝食の開始前５分、次いで朝食の開始後１０分、１５分、２０分、２５分、３０分、３５分、４０分、４５分、５０分、５５分、６０分、１時間１０分、１時間２０分、１時間３０分、１時間４０分、１時間５０分、２時間、２時間１５分、２時間３０分、２時間４５分、３時間、３時間１５分、３時間３０分、３時間４５分、４時間、４時間２０分、４時間４０分、５時間、５時間２０分、５時間４０分、６時間、６時間、６時間２０分、６時間４０分、７時間、７時間２０分、７時間４０分、８時間。血液サンプルのグルコース含有量を測定した。
【００３１】
血液中のグルコースの量に対して、図１に示す結果が得られた。本発明による投与体（ここではハードゼラチンカプセル）の適用ではプラズマ中のグルコースレベルが明確により平坦で有利である、一方、アカボーズは好ましくないピーク濃度を有している。
【図面の簡単な説明】
【００３２】
【図１】血液中のグルコースの量に対する結果を示す。