

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4251671号
(P4251671)

(45) 発行日 平成21年4月8日 (2009.4.8)

(24) 登録日 平成21年1月30日 (2009.1.30)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/60	(2006.01)	A 6 1 K	31/60
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00

請求項の数 8 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願平8-250402
 (22) 出願日 平成8年9月20日 (1996.9.20)
 (65) 公開番号 特開平9-110697
 (43) 公開日 平成9年4月28日 (1997.4.28)
 審査請求日 平成15年8月12日 (2003.8.12)
 (31) 優先権主張番号 M195A001987
 (32) 優先日 平成7年9月28日 (1995.9.28)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 596138169
 クリノス・インドウストリア・ファルマコ
 ビオロジカ・エッセ・ピー・アー
 イタリア国、22079・ピラ・ジユアル
 デイア (コモ)、ピアツツア・ベンテシモ
 ・セツテンブレ・2
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100080403
 弁理士 中村 至
 (74) 代理人 100094776
 弁理士 船山 武
 (74) 代理人 100105393
 弁理士 伏見 直哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所的使用のための安定したメサラジン水性懸濁液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メサラジン及び、金属イオン封鎖剤、制菌剤、酸化防止剤、追加の緩衝剤もしくは無機酸から選択される通常の賦形剤とを含む水性チキソトロピー懸濁液の形態の薬剤組成物であって、前記組成物が、1.2% w/v から 1.6% w/v のコロイドセルロースと、コロイドセルロースに対する重量比率 (パーセンテージ) が 4% から 20% である (即ち、前記溶液の全体積を基準として 0.048 重量% から 0.32 重量% である) 量の 1 つ以上の親水性増粘剤とを含み、且つ、その pH が 4.5 から 5.1 であることを特徴とする薬剤組成物。

【請求項 2】

コロイドセルロースに対する前記親水性増粘剤の重量比率 (%) が 4% から 10% であることを特徴とする請求項 1 に記載の薬剤組成物。

【請求項 3】

コロイドセルロースのパーセンテージが 1.4% w/w であることと、コロイドセルロースに対する前記親水性増粘剤の重量比率 (%) が 6% 又は 7% であることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の薬剤組成物。

【請求項 4】

前記親水性増粘剤が、カルボキシポリメチレン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、及び、カラゲーニンから成るグループから選択されることを特徴

10

20

とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の薬剤組成物。

【請求項 5】

前記親水性増粘剤がヒドロキシエチルセルロースであることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれかに記載の薬剤組成物。

【請求項 6】

不活性ガスを推進剤として含む加圧容器内に収容された請求項 1 から 5 のいずれかに記載の薬剤組成物。

【請求項 7】

前記加圧容器の内側に配置した気密的に密封の袋の中に収容された請求項 1 から 6 のいずれかに記載の薬剤組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の薬剤組成物を製造するための方法であって、

a) 各々に使用する蒸留水の全体積の 60% v/v と 30% v/v に相当する 2 つの別々の蒸留水アリコートの中に、コロイドセルロースと前記増粘剤とを別々に溶解させる段階、

b) 前記 2 つの蒸留水アリコートを混合し、更に前記組成物の他の賦形剤を加える段階、

、

c) 真空下で活性成分を前記懸濁液に加え、十分に攪拌する段階、及び、

d) 蒸留水を加えて前記懸濁液を最終体積にする段階

を含むことを特徴とする前記方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、従来技術によるメサラジン水性懸濁液よりも安定していることを特徴とする、水性懸濁液の形の新規のメサラジン組成物に係わる。

【0002】

【従来の技術】

メサラジン (D. C. I)、別名メサラミン (USAN) は、5 - アミノサリチル酸 (即ち、5 - ASA) に対して国際的に使用されている名称である。

【0003】

上記化合物は、クローン病治療用の薬剤組成物の有効成分である。

【0004】

有効成分がその放出直後から腸粘膜に対して直接作用することが可能であるという理由から、より迅速な治療効果を生じさせるために注腸剤の形で上記薬剤組成物を直腸投与することが一般的である (A. B. R. Thompson "New development in the use of 5 - aminosalicylic acid in patients with inflammation bowel disease" Aliment. Pharmacol. Therap. 1991; 5 449 - 470)。

【0005】

メサラジンは生理的 pH 又は弱酸性 pH では水に殆んど溶解しないので、メサラジンを含む注腸剤は水性懸濁液の形態である。従って、解決すべき主たる課題は、上記組成物に特有の安定性の欠如である。

【0006】

当該技術分野の文献に開示されている及び / 又は現在市販されている水性懸濁液の形のメサラジンの薬剤は、下記に示すように上記組成物の安定性を十分解決し得ない、当業界で公知の方法によって調製されている。

【0007】

上記薬剤は、増粘剤、場合によっては界面活性剤、酸化防止剤 (ナトリウム又はカリウムイオンを陽イオンとして含むことが一般的であるメタ亜硫酸水素塩)、及び、制菌剤、金

10

20

30

40

50

属イオン封鎖剤（EDTA）を含む。一般的に使用される他の賦形剤は無機塩又は酢酸塩緩衝剤であり、この場合、その塩の陽イオンはナトリウム又はカリウムである。

【0008】

【発明が解決しようとする課題と課題を解決するための手段】

本発明による局所的使用のためのメサラジン懸濁液は、従来技術によるメサラジン懸濁液よりも長期に亘って均一（均質）な状態を維持するので、上記の安定性の問題に対する有利な解決策を与える。従来のメサラジン注腸剤の添付文書では特に患者自身が局所的使用の直前に組成物をその場で均一化することが推奨されているが、本発明によるメサラジン注腸剤が従来のものよりも長期に亘って均一性を維持することは、こうして患者自身が自ら局所的使用の直前に組成物を均一化する手間を省くことができるという利点をもたらす。

10

【0009】

本発明によって、上記の安定性の問題は、選択した量のコロイドセルロースと選択した量の親水性増粘剤とを使用して水性懸濁液の形にメサラジンを調合することによって解決される。

【0010】

上記賦形剤のために、この新たな液体組成物はチキソトロピー的挙動を示す。従って、貯蔵を開始してから一定の時間が経過した後に上記コロイド溶液に対して低速度の剪断を加えることによって、こうした溶液が数千 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ のオーダーの絶対粘度を示すことを確認している。これに対して、上記コロイド溶液を攪拌して中速度又は高速度の剪断を行う場合（例えば、組成物を加圧容器又はプラスチック製スクイズボトルから投薬する時に、こうした中速度又は高速度の剪断が生じる）には、上記懸濁液が、数 $\text{mPa}\cdot\text{s}$ の粘度を有する非常に流動性が高い液体となる。

20

【0011】

上記液体の高い流動性は、こうした液体が大腸の内側に対して非常に良好な展着特性を持たなければならず、実際に適切な展着特性を示すために、メサラジン注腸剤にとって重要な特徴であると考えられる（I. R. Wilding 他, "Colonic spreading of a non-chlorofluorocarbon mesalazine rectal foam enema in patients with quiescent ulcerative colitis", Aliment. Pharmacol. Ther. 1995, 9, 161-166と、R. A. Vittti 他, "Quantitative distribution of radiolabeled 5-aminosalicylic acid enemas in patients with left-sided ulcerative colitis", Digestive Diseases and Sciences, vol. 34, 11, 1792-1797, 1989と、M. Campieri 他, "Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enema in patients with ulcerative colitis", Digestive Diseases and Sciences 37 12 1890-1897 1992と、M. M. C. van Buul "retrograde spread of therapeutic enemas in patients with inflammatory bowel disease", Hepato-Gastroenterol, 36 (1989) 199-201を参照されたい）。

30

40

【0012】

本発明に到達するために、本出願人は、下記の表Iに示す従来技術の組成物について物理的測定と化学的分析を更に行うことによって、綿密な分析作業を行った。この作業から、メサラジンの安定した水性懸濁液を調製することが当業界では望ましいという結論を得た。

【0013】

50

表Ⅰを詳細に見ると、組成物Aは特許出願WO 92/12758 (pp. 18) から公知の組成物である。この組成物の調製と、その後での加圧容器内への充填とが、その実施例1に説明されている。

【0014】

組成物Bと組成物Cは、イタリアで現在市販されている薬剤である。

【0015】

表Ⅱには、次の物理的測定と化学的分析とを行うことによって得た分析結果を示す。

【0016】

A. 容器を開けてビーカー内に組成物を回収することによって得たメサラジン懸濁液の体積又はその対応する重量。組成物Aと組成物Cに関しては、容器を空にする前と空にした後に容器の重量を測定することによって上記物理的測定を行った。組成物Bに関しては、得た重量をその対応する体積に換算するために、懸濁液の密度を測定した。

10

【0017】

B. 組成物Aと組成物Bと組成物Cの各々の活性成分含量のHPLC分析を、後で詳細に説明するように行った。この分析によって得た結果を表Ⅱの1)に示す。

【0018】

C. 次の手順に従って容器から取り出した後に得た懸濁液の重量又は体積。

【0019】

- 組成物Aの場合には、容器頂部のバルブを押すことによって；
- 組成物Bと組成物Cの場合には、プラスチック製ボトルから絞り出すことによって。

20

【0020】

組成物Bの体積を、かさ密度の分析の後に測定した。

【0021】

D. 容器から取り出した懸濁液中に含まれるメサラジンの量。この結果を表Ⅱの2)に示す。

【0022】

E. 容器内に残った組成物の残留体積と、その中に含まれる活性成分の量(表Ⅱの3)を参照されたい)。

【0023】

【表1】

30

表 I

従来技術のメサラジン水性懸濁液の組成				
賦形剤	化合物	組成物 A (w/w %)	組成物 B (w/v %)	組成物 C (w/w %)
	メサラジン	6.67	4	6.67
増粘剤	コロイドシリカ	—	1.7	—
	キサンタンガム	—	—	0.25
	ポリビニルピロリドン	—	0.84	—
	Carbopol (登録商標)	—	—	0.075
	メチルセルロース	—	0.84	—
	ヒドロキシエチルセルロース	1.20	—	—
制菌剤	安息香酸ナトリウム	—	0.38	0.1
金属イオン 封鎖剤	EDTA二ナトリウム塩	0.1	—	0.1
酸化防止剤	メタ亜硫酸水素カリウム	—	0.25	0.47
	メタ亜硫酸水素ナトリウム	0.5	—	—
	酢酸カリウム	—	—	0.41
	酢酸ナトリウム	0.82	—	—
	リン酸	—	0.1	—
	酢酸	十分な量	—	—
溶媒	蒸留水	100 gにする のに十分な量	100 mlにする のに十分な量	60 gにするのに 十分な量
容器		加圧70ml容器	プラスチック製 スクイズ・ボトル	プラスチック製 スクイズ・ボトル

【0024】

【表2】

表 II

表 I の従来技術のメサラジン水性懸濁液－容器からの回収試験と活性成分の量の測定			
	組成物 A	組成物 B	組成物 C
試験対象の組成物の製造時点からの経過時間	1 6 カ月	2 1 カ月	1 8 カ月
1) 容器を開けた後の組成物の回収 － 量 (重量又は体積) － 活性成分含量 (%w/w 又は w/v)	61.7 g 6.67	102 ml 4.08	61 g 6.76
2) 容器を開けた後の組成物の回収 － 量 (重量又は体積) － 1) の回収量に対する 2) の回収量の比率 (%w/w 又は w/v) － 活性成分含量 (%w/w 又は w/v)	59.2 g 95.9 5.10	91.2 ml 89.4 3.84	48.9 g 80.2 7.34
3) 容器から取り出した後に容器内に残留した組成物の回収 － 量 (重量又は体積) － 1) の回収量に対する 3) の回収量の比率 (%w/w 又は w/v) － 活性成分含量 (%w/w 又は w/v)	1.98 g 3.2 39.30	8.8 ml 8.6 7.27	11.5 g 18.8 4.43
4) 1) で回収したメサラジンの重量 (g) で割り算した活性成分の回収重量 (g)	0.99	0.98	0.99

【 0 0 2 5 】

表 I I のデータは、3つの異なるサンプルの各々に対して同じ3種類の分析を繰り返すことによって得た9つの測定値の平均を表す。

【 0 0 2 6 】

これらの測定の前に、懸濁液を入念に振とうした。活性成分の分析を、25 の恒温に維持し且つ流量 1 mL / 分で平衡化した、Whattmann (登録商標) Partisil (登録商標) 100 SCX 長さ 25 のカラムを使用した液体クロマトグラフ上での HPLC によって行った。UV 検出器を波長 300 nm に設定した。1.9 L の 2 度蒸留した H₂O 中に 8.38 g の NaH₂PO₄ を溶解し、その後で、透明な溶液を得た時に、80 mL のアセトニトリルを加えることによって、移動相 (本明細書では溶媒溶液又は溶媒とも呼ぶ) を調製した。濃リン酸を使用して pH を 2.0 ± 0.1 の値に調整した。その溶液を 2 度蒸留した水で体積 2 L にし、その後で脱気した。

【 0 0 2 7 】

既知の滴定値を有するメサラジン約 46 mg を 50 mL メスフラスコ内で直接重量測定し、その後で上記溶媒で所定の体積まで希釈することによって、メサラジンの標準溶液を調製した。

【 0 0 2 8 】

こうして得た懸濁液を、透明な液体を得るまで音波処理した。上記溶媒と同じ溶媒で 1 mL を 50 mL メスフラスコ内で所定の体積まで希釈した。サンプル濃度は 0.0184 mg / mL であった。

【 0 0 2 9 】

組成物 A と組成物 C とに含まれるメサラジンを分析するために、各々の組成物約 700 mg (活性成分 46 mg を含む) を 50 mL メスフラスコ中で重量測定し、移動相で所定の

体積に希釈した。音波処理と攪拌を交互に行うことによって、上記組成物を完全に溶解した。この溶液 1 mL をピペットで取り出し、50 mL メスフラスコ中で上記溶媒で所定の体積に希釈した。

【0030】

上記試料におけるメサラジン理論濃度は、上記標準溶液の濃度とほぼ同一だった。その後で、標準溶液と、上記の通りに希釈した上記注射剤試料を、この順番に液体クロマトグラフィーカラム中に注入した。組成物 B に関しては、分析手順は幾らか異なっていた。予めサンプルの密度を 25 mL ピクノメーターで測定した。試料 A と試料 C とに関して、上記の通りに第 1 の希釈ステップを行った。第 2 の希釈は、50 mL メスフラスコ中ではなく 30 mL メスフラスコ中で行った。

10

【0031】

表 I I に示すデータは、従来技術のメサラジン水性懸濁液が、1 年から 2 年の範囲内の期間内に、多量の活性成分を含む固体残渣の沈殿を伴って不安定になることを明らかに示している。更に、この表 I I から、この固体残渣の沈殿の後に、上清液中の活性成分の濃度が、添付ラベルに記載されている濃度（表 I を参照されたい）とは異なったものになったということも明らかである。

【0032】

“Remington: The Science and Practice of Pharmacy - Nineteenth Edition”, vol. II, pp. 1515 - 1516 に示されている薬剤用水性懸濁液の調製に関する従来技術の開示内容に関しては、上記組成物の最も重要な賦形剤は増粘剤と界面活性剤であり、界面活性剤は湿潤固体粒子に作用するということが記述されている。

20

【0033】

上記刊行物には次の処方も示されており、これらの処方は、水性懸濁液を即座にその場で調製するために使用可能である。

【0034】

A. カルボキシメチルセルロースナトリウム 2.5%、トラガカントガム 1.25%、グアーガム 0.5%。

【0035】

B. ヒドロキシプロピルメチルセルロース（増粘剤）で安定化させた Avicel（登録商標）RC 591（コロイドセルロース、即ち、微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの共沈物）、即ち、錠剤から調製したプロパノロール分散液と塩酸オルフェナドリン分散液のための懸濁ビヒクルとして使用される。

30

【0036】

C. 0.3% 以上の濃度の Carboxpol（登録商標）934。スルファメタジン 10% を水中に懸濁させるためのビヒクルとして使用される。

【0037】

上記の従来技術は、「即座にその場で調製する懸濁液」とその中で定義されている懸濁液を調製するための情報を提供するが、これは、こうした懸濁液が長期の貯蔵寿命を持たないということを意味する。

40

【0038】

特に、増粘剤又はその混合物を使用して作る懸濁液の調製に対応した上記 A、C の処方に関しては、本出願人は、下記で説明する実験において、上記賦形剤だけではメサラジン懸濁液を安定化させられないということを実証している。

【0039】

更に、中性 pH では水に僅かしか溶解できず且つこの点でメサラジンと同様の性質を有するスルファメタジンと共に増粘剤を含む組成物 C の場合には、安定したメサラジン液体組成物を調製するための有用な情報を得ることは不可能である。

【0040】

上記組成物中に界面活性剤を含むことに関しては、本出願人は、下記において、この賦形

50

剤がメサラジン懸濁液の安定性に対して何ら影響を与えないということを実証している。

【 0 0 4 1 】

上記 B に示した処方本発明の組成物の賦形剤と同じ賦形剤を開示することが明白である。

【 0 0 4 2 】

上記問題に関し、次の事項が、上記の后者の開示内容から見て本出願の新規性と進歩性に関する判断において重要であると考えられる。

【 0 0 4 3 】

- メサラジンとは違って、プロパノロールと塩酸オルフェナドリンは両方とも水溶性である (Index Merck 10a Edition, pp. 7743, 7740, 6749, 6752 を参照されたい)。言い換えれば、上記処方によって懸濁させられるものは、錠剤組成物の賦形剤であって、その活性成分ではない。上記賦形剤を、一般的な非水溶性又は僅かに水溶性の錠剤賦形剤、即ち、カオリンやデンプン等のような希釈剤、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウムのような潤滑剤に特定することが十分可能だろう。

10

【 0 0 4 4 】

- 上記従来技術の文献に示されている情報は、特定量のコロイドセルロースとヒドロキシプロピルセルロースを開示していない。従って、本発明の組成物中の上記成分の変化量の範囲を上記従来技術の文献に基づいて推定することは全く不可能だった。更に、後述するように、こうした変化量の範囲が、懸濁液の安定性とチキソトロピー効果 (特に、上記で概説した高速度の剪断を受ける場合の著しい粘度の低下) の両方を確実なものとするために決定的に重要であり、このチキソトロピー効果については下記において定量的に明らかにする。

20

【 0 0 4 5 】

EP - A 0 3 9 8 2 0 7 は、活性成分とそのアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩と、酸化防止剤と、金属錯化剤とを含む 5 - A S A 溶液を開示する。EP - A 0 4 6 8 5 5 は、直腸投与時に泡を生じさせることが可能な流体ビヒクルの形の組成物を開示している。この懸濁液は、少なくとも 1 つの界面活性剤と、発泡推進剤と、活性成分用の懸濁剤又は安定化剤と、泡増粘剤とを含む。

【 0 0 4 6 】

USA 4, 6 5 7, 9 0 0 は、プラスチック袋内に気密的に封入された、概ね無酸素の雰囲気内の単位用量ポリエチレンボトル中に収容した、亜硫酸水素塩 0.25 % を含む 5 - A S A 水性懸濁液を開示している。この開示された組成物は、約 0.1 % から 0.25 % の濃度の天然ガム又は合成ガムも含み、更に、5 - A S A の固化を防ぐための凝集剤 (例えば、水中ゲル化性架橋ポリアクリル酸) を約 0.05 % から 0.15 % の濃度で含む。

30

【 0 0 4 7 】

USA 4, 6 6 4, 2 5 6 は、5 - A S A と酸化防止剤とキレート化剤と緩衝剤とから成る、パッケージングした注腸剤溶液又は懸濁液を開示している。この組成物を不活性気体下でプラスチック製ボトルの中に収容し、更に、実質的にプラスチック / アルミニウムラミネートでできた、拡散が生じない非光透過性の袋の中に封入する。

40

【 0 0 4 8 】

WO 9 1 / 0 1 1 2 9 は、使用直前に水を加えることによって再構成することが可能な直腸投与用の固体組成物を開示している。この固体組成物は、様々な活性成分 (例えばメサラジン)、消泡添加剤、増粘剤 (こうした増粘剤の中で、本明細書で取り上げるに値するものはセルロース誘導体である)、他の賦形剤 (例えば、湿潤剤)、溶液の等張性と浸透圧モル濃度を調整するための化合物、希釈剤、及び、低揮発性液体 (例えば、グリセリン、ポリプロピレングリコール等) を含むことが可能である。上記文献の実施例 3 は、5 - A S A、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び、多分散シリカゲルを含む固体組成物を開示している。その実施例 4 は、5 - A S A、ビニルピ

50

ロリドン/酢酸ビニルコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、及び、消泡剤を含む固体組成物を開示している。

【0049】

上記の従来技術の文献は何れも、メサラジン懸濁液を安定させて均一なコロイド系を得ることを可能にする、増粘剤とコロイドセルロースとの組合せを開示していない。

【0050】

この問題に関連して考察に値することは、USA 4,657,900が、上記組合せの代わりに、凝集剤（即ち、懸濁液の凝集を生じさせる物質）と組み合わせた増粘剤（天然又は合成ガム）を開示していることである（“Remington's Pharmaceutical Sciences - fifteenth edition”, pp. 325を参照されたい）。言い換えれば、上記の従来技術の文献の開示内容は、本発明とは反対の方向に向けられている。

10

【0051】

再びWO 91/01129について述べると、開始固体組成物を懸濁させるために実質的に任意に水の添加を行うというこの文献に開示されている特徴は、本発明に関連する従来技術としてのこの文献の妥当性を無効且つ無意味なものにする。

【0052】

本発明の組成物に到達するために、本出願人は、表Iの組成物Aを部分変更することによって得た組成物に対して安定性試験を行ったが、この試験のために組成物Aを選択したのは、この組成物Aが上記で取り上げた組成物の中で調製が最も容易であると評価したからである。

20

【0053】

この時に行った部分変更は、上記“Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition”の記載内容と概ね同じだった。

【0054】

得られた結論は次の通りである。

【0055】

- 実施例2に詳細に示すように、増粘剤だけを使用する場合には安定したメサラジン水性懸濁液を調製することが不可能である。実際に、ヒドロキシエチルセルロースの量を当初の組成物Aに含まれるヒドロキシエチルセルロースの量の約2倍（即ち、2.2% w/w）にした時にさえ、こうして得た懸濁液が数千mPa.sのオーダーの絶対粘度値を有する濃厚なゲルの形態であったにもかかわらず、その懸濁液は依然として不安定なままであった。1カ月に亘って暗所に置いた密閉ガラス容器中で室温でコンディショニングした後、沈殿物が分離したことを観察した。

30

【0056】

この安定性の欠如を、上清ゲル中の活性成分を分析することによって更に確認した。この分析によって、活性成分の滴定値が、調製直後の組成物で測定した場合の滴定値に比較して92.9%に低下したことが判明した。

【0057】

40

- 実施例3で詳細に説明するように、界面活性剤を組成物Aに添加すること、メサラジン懸濁液の安定性を大きく改善するようには見えなかった。この実施例では、組成物A中のヒドロキシエチルセルロースの量を2.0%までに増やし、0.25% w/wのTween（登録商標）20を加えることによって得た注腸剤懸濁液の調製を説明している。

【0058】

この場合に、懸濁液アリコートで4000rpmで15分間遠心し、その後で試験管の底を調べることによって、懸濁液に安定性を定性的に分析した。こうして沈殿物の存在を発見した。上清中の活性成分の滴定値が、調製に使用したメサラジンの量に基づいて計算した理論値の73.35%であることが判明した。

【0059】

50

本出願人の知見によって、即ち、1.2%から1.6%（組成物全体のw/v）の範囲内のコロイドセルロースと、コロイドセルロースに対して0.04から0.2の範囲内の重量比率（w/w）の量（即ち、4%から20%の量）の1つ以上の親水性増粘剤と共に、メサラジンの水性懸濁液を調製することによって、従来技術によるメサラジン水性懸濁液に比較して向上した安定性を有するメサラジン水性懸濁液を得るという問題が解決された。

【0060】

コロイドセルロース量の範囲の上限と下限に基づいて計算した増粘剤の重量を組成物の全体積で割り算し、適切なパーセンテージを決定する場合には、上記増粘剤の量の範囲は、0.048%から0.32%（w/v）に相当する。

10

【0061】

【発明の実施の形態】

水中分散性セルロースと定義されることもあるコロイドセルロースは、セルロースと、8.3 - 18.8%（w/w）のカルボキシメチルセルロースとの混合物である（Handbook of Pharmaceutical Excipients Second Edition, 1994, pp. 86を参照されたい）。適切な例は、Avicel RC 591（登録商標）、Avicel RC 581（登録商標）、及び、Avicel CL-61（登録商標）である。

【0062】

本発明の目的のために有効な増粘剤は、カルボキシポリメチレン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カラゲーニンから成るグループから選択される親水性ポリマーである。

20

【0063】

本発明による懸濁液は更に、一般的な賦形剤（例えば、酸化防止剤、金属イオン封鎖剤、制菌剤、緩衝剤、無機塩）も含む。pHは4.5から5.1の範囲内である。

【0064】

コロイドセルロースの量の変化範囲と増粘剤の量の変化範囲は、下記の実験と分析測定とから得た結果から決定した。

【0065】

実施例4に詳細に示す第1組の試験では、様々な濃度でコロイドセルロースと親水性増粘剤とを含む99種の水性懸濁液を各々1リットルずつ調製した。これらの懸濁液を調製するために、最初に、各々に1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.8%、及び、2.0%の適切なパーセンテージw/v（1リットル中の最終濃度）でコロイドセルロースを含む9種の懸濁液を調製した。これら9種の懸濁液の各々から、コロイドセルロースを基準として適切な重量%（即ち、2重量%、4重量%、6重量%、8重量%、10重量%、12重量%、14重量%、16重量%、18重量%、20重量%、25重量%）の増粘剤（ヒドロキシエチルセルロース）を含む更に別の11種の組成物を調製した。メサラジンと他の賦形剤を同じ実施例4で説明する通りに加えた。

30

【0066】

99種の最終懸濁液を各々500mLずつ蓋付きガラス容器（内側寸法；直径46mm、高さ56mm）に移し、一方、各々の残りの500mLアリコート（登録商標）Artisana, Casnate-Como）内に充填した。注射器の平らな底部と一体構造をなす注射針ホルダーは、2.4mmの内径を有していた。

40

【0067】

注射器とガラス容器の両方を、3、外界温度、30、及び、40の温度で、1カ月に互って暗所内でコンディショニングした。

【0068】

このコンディショニング期間の終了時点でガラス容器の内容物を検査した結果、1.2%

50

w / v 未満のコロイドセルロースを含む組成物を入れたガラス容器の底に、沈殿物が存在することが判明した。30 と 40 の温度でコンディショニングした懸濁液では、こうした沈殿物の量は多かった。

【0069】

この現象が増粘剤の添加量とは無関係であることも確認した。

【0070】

更に、コロイドセルロースに対する増粘剤の重量比率が4%未満である場合には、セルロース量が1.2% w / v より多くても、それだけでは望ましい安定性を得るには不十分であると判断した。セルロース量が1.2% w / v である場合には、この賦形剤に対する増粘剤の重量比率は、溶液の全体積を基準として0.048% w / v のパーセンテージに相当した。

10

【0071】

更に、コロイドセルロースの濃度が1.6% w / v より高い場合には、懸濁液は高い粘度を維持し、その組成物は、手作業で注射器から押し出した後にゲル状の稠度を呈し、本発明の注腸剤のチキソトロピー挙動を示さないことを観察した。

【0072】

セルロースに対する増粘剤の重量比率を20% w / w より大きい値に増大させることによって、即ち、コロイドセルロースの量が1.6% w / w である場合に懸濁液全体を基準として計算した0.32% w / v より大きい値に増大させることによって、注射器から押し出した液体が、非常に高い値の粘度を急速に回復したことも判明した。

20

【0073】

メサラジン注腸剤が一般的に低粘度の液体であるという観点から見て、更には、本発明の組成物が従来技術のメサラジン懸濁液と実質的に同一の性質を有することを実証する実施例7で報告する臨床薬理学的検査結果を考慮した場合に、このことは不適切であると考えられた。本発明の組成物が従来技術のメサラジン懸濁液と実質的に同一の性質を有することは、本発明の注腸剤が相当に長期間に亘ってさえ低粘度を維持する可能性が極めて高いことを示唆した。従って、新たなメサラジンのチキソトロピー組成物がコロイドセルロースと増粘剤とを上記範囲内の量で含むことが重要であると結論付けた。

【0074】

実施例4の組成物に対して本出願人が行った実験に関して再び言及すると、ここで指摘しておくべきことは、1.2% から 1.6% の間のコロイドセルロースと（セルロースに対する重量比率%として）4% から 20% の間の増粘剤とを含むロットから採取した数個の注射器は、注射針を取り除いた後に、約970 mg から 1100 mg の間の重さをプランジャーに加えることによって注射器が4秒以下で空になったということである。

30

【0075】

上記懸濁液に対して行った絶対粘度測定によって、上記定性試験に合格する組成物が、温度20、剪断速度37.6 sec⁻¹で測定した時に7 mPa・s 以下の絶対粘度を有することが明らかになった。使用した粘度計は、No. 1 測定回転子（寸法φ11×8 mm）を備えた回転粘度計 Contraves Low Shear 30であった。この装置を、剪断応力 τ Pa 1% 0.01305に相当するレンジ3にセットした。上記絶対粘度測定に使用した組成物の体積は約700 μL だった。

40

【0076】

指摘しておくべきことは、同一条件下での組成物Bと組成物Cの絶対粘度が上記限界の極めて近くであったということである（表Iを参照されたい）。

【0077】

本発明の組成物に対して行った更に別の調査に関して言及すると、第2の組の実験では、注射器試験で最善の挙動を示す懸濁液の組成がどれであることを更に詳細に調べた。

【0078】

実施例4に示す処方と同じ処方に従って、最初に、各々に1.2% w / v、1.3% w / v、1.4% w / v、1.5% w / v、及び、1.6% w / v の濃度のコロイドセルロー

50

スを含む5種の懸濁液を調製した。これらの懸濁液の各々から、上記の選択範囲の下半分の量のヒドロキシエチルセルロースを含む、即ち、コロイドセルロースに対する重量%として各々に4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%のヒドロキシエチルセルロースを含む7種の組成物を調製した。こうして全体で35種のサンプルを調製した。

【0079】

得られた結果から、非常に適切なチキソトロピー挙動と流動特性とを有する組成物は、1.4w/vのコロイドセルロースと、このセルロースの量を基準として6重量%から7重量%の範囲内の量（即ち、組成物全体を基準としたパーセンテージw/vとして表す場合に、（1.4w/vのコロイドセルロースに基づいて計算した）0.084w/vから0.098w/vの範囲内の量）の増粘剤とを含むという結論に達した。

10

【0080】

上記実験で得た結果を考慮して、本発明による新規の組成物の実際の貯蔵寿命を調べるために、上記の場合よりも長い期間に亘って室温で行う第2組の安定性試験を行うことにした。

【0081】

表IIIにその組成を示す3種類の注腸剤組成物の3種のロットを、実施例4に示す指示に基づいて、実施例5に従って調製した。

【0082】

注腸剤を、実施例1の第2の部分で説明した手順と同じ手順で窒素気体下で加圧容器の中に充填した。各々の容器に、事前の密度測定による確認では注腸剤組成物62gに相当する体積60mLの注腸剤を充填した。

20

【0083】

この場合、この62gという量は、懸濁液の調製に使用する処方に基づいて算出した各容器の理論的な組成物含量であった。注腸剤組成物を充填した容器を室温でコンディショニングし、その後で、ゼロ時間後と、1年後と、2年後の各々に、3つのサンプルを分析用に採取した。容器のバルブ軸を押して懸濁液を容器から放出させ、懸濁液の重量と活性成分含量を測定した。容器内の残留懸濁液の重量も調べた。この容器内の残留懸濁液の分析を行うために、アクチュエータを押して容器を空にし、その後で慎重に重量を測定し、容器を開けて水と水性エタノールとで洗浄した。更に、容器をオープン内で30で乾燥させ、再び重量を測定した。表IVに示す安定性試験の結果は、本発明による新規のメサラジン組成物が2年間安定していることを実証している。

30

【0084】

本発明の更に別の実施様態は、新規のメサラジン水性懸濁液を製造するための方法である。

【0085】

この方法は、実施例6に示すように、次の段階、即ち、

- 調製に必要な蒸留水の全体積の60%と30%とに各々のパーセンテージが相当する2つの別々の蒸留水アリコートの中に、コロイドセルロースと増粘剤とを別々に溶解する段階、
 - 得られた2つの水溶液を混合し、組成物の他の賦形剤を添加する段階、
 - 真空下で、攪拌しながら、上記混合液の中に活性成分を加えて懸濁させる段階、及び
 - 所期の最終体積を得るために上記水性懸濁液に蒸留水を加える段階
- から成る。

40

【0086】

こうした新たな組成物は、体積60mL中に2g又は4gのメサラジンを収容したスクイーズボトル、又は、窒素で加圧した容器の中に収容することが可能である。こうした加圧容器としては、両面がプラスチック被覆材で被覆されたアルミニウム箔で作られた懸濁液収容用の小形の袋を内側に備えた、容器が適切である。

50

【 0 0 8 7 】

こうすることによって懸濁液は推進剤から密封隔離され、その結果、他の多くの面でも有利であるが、加圧容器からの懸濁液の放出の際に懸濁液と共に推進剤が腸の中に送り込まれることが防止される。

【 0 0 8 8 】

図 1 を参照すると、この図に示されるように、曲線 A、曲線 B、曲線 C は、3 つの組成物の各々の流動挙動を示す（縦座標はパスカル単位での剪断応力、横座標は s^{-1} 単位での剪断速度を表す）。曲線 A は、実施例 8 の組成を有する本発明による組成物を表し、曲線 B と曲線 C は各々に表 I の組成物 B と組成物 C とを表す。これらの図を、上記の回転粘度計と同一の回転粘度計（Low Shear 30）と測定カップ内の同体積の溶液とを使用 10
して得た。温度は 20 に固定した。回転粘度計を設定したレンジ（レンジ 5）は、剪断応力 τ Pa 1 % 0.0326 に相当する。上記曲線の各点は、15 秒間隔で同一サンプルで測定した 18 個の個々の測定値の平均である。最初に、溶液中に浸けた、特定の剪断応力で回転する測定回転子を備えた測定カップ内で、サンプルを約 10 分間平衡化した。この時間内では測定値は全く一定不変だった。曲線 A は、本発明による懸濁液のチキソトロピー特性を示す。曲線 B と曲線 C は、メサラジンを含む従来技術の懸濁液がチキソトロピー特性を全く持たないか、僅かしか持たないという点で異なっていることを示す。

【 0 0 8 9 】

【表 3】

表 Ⅲ

第 2 組の安定性試験で使した組成物の組成 (w/v)									
	I A	I B	I C	II A	II B	II C	III A	III B	III C
メサラジン	6.67	6.67	6.67	6.67	6.67	6.67	6.67	6.67	6.67
コロイドセル ロース (C. C.)	1.2	1.2	1.2	1.4	1.4	1.4	1.6	1.6	1.6
ヒト'ロキシエチル セルロース (H. C.)	0.048	0.084	0.120	0.056	0.098	0.140	0.064	0.112	0.16
(H. C.) / (C. C.) 比率 (% w/w)	4	7	10	4	7	10	4	7	10
酢酸ナトリウム	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
EDTA 二ナトリウム塩	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
メタ亜硫酸 水素ナトリウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
酢酸	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26

【 0 0 9 0 】

【表 4】

表 IV

表Ⅲで示した組成物に対して室温で行った安定性試験で得た結果 (この表に示すデータは3つの測定値の平均である) Form. rec. =バルブを押して容器を空にしビーカー中に取り出すことによって 回収した組成物(数値はグラム単位); % on the theor. content =理論含量を基準とした回収組成物重量の重量%; Mesalazine titre= 回収した組成物中のメサラジンの滴定値; Residue g. =容器を開いて空にした 後で確認した組成物の残留グラム数									
	I A	I B	I C	II A	II B	II C	III A	III B	III C
ゼロ時間									
Form. rec (g.)	60.84	60.96	61.03	60.93	61.10	60.86	60.99	61.03	61.05
% on the theor. content	98.2	98.4	98.5	98.4	98.6	98.2	98.5	98.5	98.6
Mesalazine titre	6.66	6.67	6.67	6.66	6.68	6.67	6.67	6.67	6.67
Residue (g.)	0.78	0.74	0.80	0.75	0.67	0.77	0.64	0.82	0.72
1年									
Form. rec (g.)	61.06	60.86	61.13	60.85	60.98	60.94	60.85	61.10	60.88
% on the theor. content	98.6	98.2	98.7	98.2	98.4	98.4	98.2	98.6	98.5
Mesalazine titre	6.66	6.65	6.66	6.67	6.65	6.66	6.65	6.67	6.68
Residue (g.)	0.70	0.80	0.65	0.78	0.79	0.78	0.89	0.65	0.86
2年									
Form. rec (g.)	60.87	60.97	60.85	60.99	61.02	60.93	61.14	61.07	60.97
% on the theor. content	98.2	98.4	98.2	98.5	98.5	98.4	98.7	98.6	98.4
Mesalazine titre	6.68	6.67	6.66	6.65	6.67	6.67	6.67	6.67	6.65
Residue (g.)	0.80	0.75	0.83	0.74	0.78	0.73	0.65	0.67	0.80

【0091】

【実施例】

実施例 1

表Ⅰの組成物 A の調製

窒素雰囲気下において、蒸留水 4.8 kg 中に 5 g の EDTA と 41.0 g の無水酢酸ナトリウムを溶解した。その後で、氷酢酸 19 mL によって pH を 4.8 に調整した。更にメタ亜硫酸水素ナトリウム 25 g を加えた。溶液を反応容器に移した後、この反応容器を気密封止した。この容器内を減圧した (300 - 400 mmHg)。激しく攪拌しながらヒドロキシエチルセルロース (Natrosol (登録商標) 250 HHR) 60 g を溶解した。その後で、溶液を 45℃ まで温め、その温度でゲル状の稠度を呈した。更に温度を 25 - 35℃ に低下させた。メサラジン 333.5 g を加えた後に、再び減圧し、激しい攪拌を開始した。

【0092】

組成物 A による懸濁液 5148 g (体積約 5040 mL) を得、その懸濁液を、窒素気体で加圧 (9 - 10 気圧) した容器 (直径 35 mm、容積 110 mL) 50 個の各々に配分した。各々の容器に 60 mL の懸濁液を充填した。

【0093】

10

20

30

40

50

実施例 2

メサラジン 6 . 6 7 % w / w、増粘剤（ヒドロキシエチルセルロース）2 . 2 % w / w、EDTA二ナトリウム 0 . 1 % w / w、メタ亜硫酸水素ナトリウム 0 . 5 % w / w、及び酢酸ナトリウム 0 . 6 7 % w / wを含む懸濁液の調製

最初に、窒素雰囲気下で、6 g の EDTA 二ナトリウムと 40 . 35 g の無水酢酸ナトリウムを蒸留水 5 . 7 k g 中に溶解し、氷酢酸約 17 m L によって pH を 4 . 83 に調整し、更にメタ亜硫酸水素ナトリウム 30 g を加えた。その後で、激しく攪拌しながらヒドロキシエチルセルロース（N a t r o s o l（登録商標）250 H H R）120 g を加え、ゲルが形成されるまで溶液を穏やかに攪拌しながら 50 に温めた後に、反応容器に移し、この反応容器を気密封止した。反応容器内を減圧し、粘性溶液を攪拌しながら 50 に加熱した。得られた塊をゆっくりと冷却した後に、攪拌しながらメサラジン 400 . 2 g を加えた。懸濁液をコロイドミルで磨砕し、窒素下で容器内に回収した。生成物 5 . 01 k g（約 4910 m L）を得た。活性成分の分析滴定値は理論滴定値に一致した。

【0094】

その組成物 1 リットルを 100 m L ガラス容器（内径 4 . 6 c m、外径 6 c m、高さ 56 m m）16 個の各々に 60 m L アリコートずつ配分した。その後で容器を気密封止し、暗所に 25 で貯蔵した。1 カ月後に 3 個のガラス容器を取り出し、内容物を慎重に別々のビーカーにあけた。固体残留物がガラス容器の底部に存在することを観察した。上清に対して行った活性成分の H P L C 分析によって、上清中のメサラジンの滴定値はゼロ時間における滴定値の 93 . 9 % であることが判明した。

【0095】

実施例 3

メサラジン 6 . 6 7 % w / w、増粘剤（ヒドロキシエチルセルロース - N a t r o s o l（登録商標）250 H H R）2 % w / w、界面活性剤（T w e e n（登録商標）20）0 . 25 % w / w、EDTA二ナトリウム 0 . 1 % w / w、酢酸ナトリウム 0 . 6 7 % w / w、及び、メタ亜硫酸水素ナトリウム 0 . 5 % w / wを含む懸濁液の調製

1 . 25 g の T w e e n（登録商標）20 と、0 . 5 g の EDTA 二ナトリウム塩と、3 . 36 g の無水酢酸ナトリウムを蒸留水 440 g 中に溶解した。氷酢酸約 1 . 4 m L によって pH を 4 . 8 に調整し、更にメタ亜硫酸水素ナトリウム 2 . 5 g を加えた。その後でヒドロキシエチルセルロース 10 g と活性成分 33 . 33 g とを混和し、実施例 1 で説明した手順と同じ手順で溶液中に溶解した。終了時に蒸留水を加え、500 g の懸濁液を得た。調製したばかりの懸濁液のアリコートを 100 m L 遠心分離管 4 個の各々に移し、15 分間 4000 r p m で遠心した。上清を慎重に取り除いた後に、試験管の底部に固体残渣が存在することを発見した。分析（H P L C）によって、上清中の活性成分の滴定値が、当該懸濁液を調製するのに使用したメサラジンの量に基づいて予測した滴定値の 74 . 35 % であることが判明したが、このことから明らかなように、上記固体残渣は非常に多量のメサラジンを含んでいた。

【0096】

実施例 4

各々に 1 % w / v、1 . 1 % w / v、1 . 2 % w / v、1 . 3 % w / v、1 . 4 % w / v、1 . 5 % w / v、1 . 6 % w / v、1 . 8 % w / v、2 . 0 % w / v の濃度のコロイドセルロースと、コロイドセルロース量に対する重量パーセントとして各々に 2 %、4 %、6 %、8 %、10 %、12 %、14 %、16 %、18 %、20 %、25 % の増粘剤と、6 . 6 7 % w / v のメサラジンと、0 . 8 % w / v の酢酸ナトリウムと、0 . 1 % w / v の EDTA 二ナトリウムと、0 . 5 % w / v のメタ亜硫酸水素ナトリウムとを含むメサラジン懸濁液の調製

各々の懸濁液を下記の手順で 1 リットルの標準量に調製した。

【0097】

最初に、各々に 125 g、137 . 5 g、150 g、162 . 5 g、175 g、187 . 5 g、200 g、225 g、250 g のコロイドセルロース（A v i c e l（登録商標）

R C 591)を別々に加えた9つの水の7.5 Lアリコートを各々に10 L反応容器に移すことによって、9つの異なるコロイドセルロース懸濁液を調製した。コロイド溶液が得られるまで攪拌を続けた。

【0098】

従って、上記コロイドセルロース量に基づいて計算すると、上記9つの懸濁液の各々の600 mLアリコート中には、各々に10 g、11 g、12 g、13 g、14 g、15 g、16 g、18 g、20 gのコロイドセルロースが含まれていたことになる。

【0099】

本実施例の表題に示したコロイドセルロースに対する重量比率を得るように、適切な量のヒドロキシエチルセルロース(Natrosol(登録商標)250 HHR)を蒸留水アリコート300 mL中に溶解した。この増粘剤の透明な溶液が得られた後に、この溶液を、ヒドロキシエチルセルロース量の算出の基礎となった量のコロイドセルロースを含む対応する600 mLアリコートと混合した。その後で、こうして得た溶液の各々に無水酢酸ナトリウム8 gと氷酢酸2-3 mLとを加えた。最終pHは約4.8であった。更に、EDTA二ナトリウム塩1 gとメタ亜硫酸水素ナトリウム5 gを加えた。

【0100】

窒素雰囲気下で攪拌しながら各々の溶液に66.7 gの5-ASAを混和し、均一な分散が得られるまで攪拌を続けた。その後で、蒸留水を加えて懸濁液を体積1リットルにした。

【0101】

各懸濁液を2つの部分に分けた。その一方の半分を、実施例2で説明したのと同じ寸法を有する100 mLガラス容器に入れた。他方の半分を、上記特徴を有する注射器(Sterringa(登録商標)注射器、Artisana、Casnate Como)に入れた。

【0102】

同じ懸濁液を入れたガラス容器と注射器を4つのグループに分け、個々のグループを、各々に3、室温、30、及び、40の温度で1カ月間貯蔵した。

【0103】

最後に、沈殿物が最終的にガラス容器の底部に集まったかどうかを確認するためにガラス容器を慎重に上下反転させ、1.2 % w/v未満のコロイドセルロース含量を有するサンプルの全てに固体残渣が存在することを確認した。更に、30と40で貯蔵したサンプルでは、沈殿物が特に多量に存在した。沈殿物が分離しなかった懸濁液の粘度を後で検査した。注射針を取り外した後で注射器の中身を空にすることによって、予備的な定性試験を行った。これと同時に、絶対粘度測定を上記サンプルの幾つかに対して行った。これらの試験と検査は両方とも上記説明の通りである。

【0104】

1.6 %より多い量のコロイドセルロースを含む組成物は粘度が非常に高く、注射器を空にする上記定性試験では、所期の結果を得られなかった(上記説明を参照されたい)。

【0105】

一方、コロイドセルロースに対する重量比率で表す場合に上限の20 %より高い(即ち、25 %)の量の増粘剤を含む組成物は、高い粘度値を非常に早期に回復したので、高いチキソトロピー性を示した。これは、上記説明の中で既に述べた理由から好ましくない特徴であると考えられた。更に、コロイドセルロースに対する増粘剤の重量比率が4 %未満である場合には組成物が不安定であることを確認した。

【0106】

実施例 5

組成物全体を基準として各々に1.2 % w/v、1.4 % w/v、1.6 % w/vの濃度のコロイドセルロースと、コロイドセルロースの上記濃度の各々に基づいて算出した各々に4 % w/w、7 % w/w、10 % w/wの量の増粘剤(ヒドロキシエチルセルロース)と、メサラジン6.67 %と、酢酸ナトリウム0.8 %と、EDTA二ナトリウム0.1

10

20

30

40

50

%と、メタ亜硫酸水素ナトリウム 0.5 %とを含む 9 つのメサラジン懸濁液の調製

各々の懸濁液を下記の手順で 1 リットルの標準量に調製した。12 g、14 g、及び、16 g の量のコロイドセルロース (Avicel (登録商標) RC 591) の各々を、別々の蒸留水アリコート 600 mL の中に攪拌しながら懸濁させた。コロイド状の懸濁液が得られるまで攪拌を続けた。上記濃度の各々に関して 600 mL のサンプルを 3 つ調製した。

【0107】

ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol (登録商標) 250 HHR) を各々に下記の量で含むヒドロキシエチルセルロース水溶液 300 mL を別々に調製した。

【0108】

A) 480 mg、840 mg、1200 mg、
B) 560 mg、980 mg、1400 mg、
C) 640 mg、1120 mg、1600 mg。

【0109】

グループ A の溶液の各々を、コロイドセルロース 1.2 % w / v を含む懸濁液 600 mL と混合した。

【0110】

グループ B の溶液の各々を、コロイドセルロース 1.4 % w / v を含む懸濁液 600 mL と混合した。

【0111】

グループ C の溶液の各々を、コロイドセルロース 1.6 % w / v を含む懸濁液 600 mL と混合した。

【0112】

その後で、こうして得た懸濁液に無水酢酸ナトリウム 8 g と氷酢酸 2 - 3 mL を加えた。最終 pH は約 4.8 だった。更に、EDTA 二ナトリウム塩 1 g とメタ亜硫酸水素ナトリウム 5 g とを加えた。

【0113】

窒素雰囲気下で攪拌しながら各々の溶液に 66.7 g の 5 - ASA を混和し、均一な分散が得られるまで攪拌を続けた。その後で、蒸留水を加えて懸濁液を体積 1 リットルにした。

【0114】

外界温度で 25 mL ピクノメーターを使って行った密度測定で、1.03 の平均値が得られた。

【0115】

その後で、上記懸濁液を加圧容器に移し、これらの容器の各々は組成物 60 mL を含んでいた。これらの容器は実施例 1 で説明した容器と同じだった。

【0116】

実施例 6

最終生成物 60 mL に関して次の組成 (特に示さない限りパーセンテージ w / v である) を有する本発明の組成物の工業用バッチの調製: メサラジン 6.67 %、コロイドセルロース 1.4 %、コロイドセルロースに対して 7 % w / w のヒドロキシエチルセルロース、酢酸ナトリウム三水和物 1.08 %、メタ亜硫酸水素ナトリウム 0.5 %、EDTA 二ナトリウム 0.1 %、pH 4.8 に調整するのに十分な量の氷酢酸

600 L ステンレススチール製反応容器内で、激しく攪拌しながらコロイドセルロース (Avicel (登録商標) RC 591) 5.880 kg を蒸留水 252 L 中に懸濁させた。この工程を、コロイドミルを付随的に使用することによって促進した。200 L ステンレススチール製反応容器内で、別の温水 (45) のアリコート 126 L 中に、ヒドロキシエチルセルロース 0.411 kg を攪拌しながら懸濁させた。その後で溶液を室温まで冷却し、上記セルロース懸濁液に加え、十分に混合した。この結果得たコロイド状溶液に対して、EDTA 二ナトリウム塩 0.420 kg、酢酸ナトリウム三水和物 4.522 k

10

20

30

40

50

g、メタ亜硫酸水素ナトリウム 2 . 1 0 0 k g を、この順番で加えた。その後で、反応容器を気密封止し、減圧した (2 0 0 m m H g) 。更に、メサラジン 1 4 k g を攪拌しながら加えた。氷酢酸約 1 L を加え、蒸留水で溶液を最終体積 4 2 0 L にした。

【 0 1 1 7 】

上記量の材料を使用して、本発明の懸濁液 6 0 m L を各々含む 7 0 0 0 個の加圧容器を用意することが可能だった。

【 0 1 1 8 】

実施例 7

新規の組成物を使用する薬理的臨床検査と大腸内の移動距離の評価

この臨床検査のために、活性成分 5 - A S A を 1 0 0 メガベクレルのコロイド ^{99m}Tc スルフィド (T e c h n e t i u m アイソトープ 9 9 スルフィド) で標識しておいた。この塩は 6 時間の半減期を有するにすぎないので、組成物を投与前 2 時間以内に標識した。

【 0 1 1 9 】

1 8 歳から 7 0 歳までの 1 2 人の男女の患者に対して臨床検査を行った。容認基準は次の通りだった。

【 0 1 2 0 】

肛門から 2 0 c m 以上まで進行しているが脾変曲の上方には達していない遠位の潰瘍性結腸炎 (検査開始の少なくとも 7 日前に結腸内視鏡検査によって確認) 、軽微な又は中程度の炎症、少なくとも 1 回の排泄において血液及び粘液を伴う 1 日当たり 5 回以上の下痢、腹痛、頻拍、貧血、食欲不振、及び、嘔吐。

【 0 1 2 1 】

患者 1 2 人中の 6 人で、小腸の S 状結腸部分と結腸の他の部分とにおいて疾病が生じていることを確認した。

【 0 1 2 2 】

臨床検査開始 4 8 時間前に、スルファサラジン又は他の 5 - A S A 関連活性成分を使用した治療を中断した。

【 0 1 2 3 】

実施例 8 による組成物 6 0 m L を各々の患者に直腸投与した。

【 0 1 2 4 】

その後で、注腸剤投与から 5 分、3 0 分、6 0 分、1 2 0 分、1 8 0 分、2 4 0 分の各時点で、腹臥位の姿勢に保った患者の腹部に対してシンチグラム造影撮影法による分析を行った。

【 0 1 2 5 】

こうして得た結果は、患者 1 2 人中 1 1 人 (9 2 %) において注腸剤が S 状結腸の上方にまで達し、そのうち 6 人では注腸剤が横行結腸にまで到達していた。後者のグループでは、総放射能の約 1 9 % が横行結腸内で確認できた。直腸から最も遠い位置に組成物が到達するのに要した平均時間は 4 時間だった (患者 6 人では 3 時間、他方の半分の患者では 6 時間だった) 。

【 0 1 2 6 】

実施例 8

(組成 % w / v)

メサラジン	6 . 6 7 %
コロイドセルロース	1 . 4 0 %
ヒドロキシエチルセルロース	0 . 0 7 %
酢酸ナトリウム三水和物	1 . 0 8 %
メタ亜硫酸水素ナトリウム	0 . 5 0 %
E D T A ナトリウム塩	0 . 1 0 %

p H 4 . 6 にするのに十分な量の氷酢酸
1 0 0 m L にするのに十分な量の水

実施例 9

10

20

30

40

50

(組成% w / v)

メサラジン	3 . 3 3 %
コロイドセルロース	1 . 2 0 %
カルボキシポリメチレン	0 . 2 0 %
酢酸ナトリウム三水和物	1 . 0 8 %
メタ亜硫酸水素ナトリウム	0 . 5 0 %
E D T A二ナトリウム塩	0 . 1 0 %

p H 4 . 9 にするのに十分な量の氷酢酸
1 0 0 m L にするのに十分な量の水

実施例 1 0

10

(組成% w / v)

メサラジン	6 . 6 7 %
コロイドセルロース	1 . 6 0 %
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0 . 1 6 %
酢酸ナトリウム三水和物	1 . 0 8 %
メタ亜硫酸水素ナトリウム	0 . 5 0 %
E D T A二ナトリウム塩	0 . 1 0 %

p H 5 . 1 にするのに十分な量の氷酢酸
1 0 0 m L にするのに十分な量の水

実施例 1 1

20

(組成% w / v)

メサラジン	3 . 3 3 %
コロイドセルロース	1 . 3 0 %
キサンタンガム	0 . 2 6 %
酢酸ナトリウム三水和物	1 . 0 8 %
メタ亜硫酸水素ナトリウム	0 . 5 0 %
E D T A二ナトリウム塩	0 . 1 0 %

p H 4 . 5 にするのに十分な量の氷酢酸
1 0 0 m L にするのに十分な量の水

実施例 1 2

30

(組成% w / v)

メサラジン	6 . 6 7 %
コロイドセルロース	1 . 5 0 %
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0 . 0 6 %
酢酸ナトリウム三水和物	1 . 0 8 %
メタ亜硫酸水素ナトリウム	0 . 5 0 %
E D T A二ナトリウム塩	0 . 1 0 %

p H 4 . 8 にするのに十分な量の氷酢酸
1 0 0 m L にするのに十分な量の水

実施例 1 3

40

(組成% w / v)

メサラジン	3 . 3 3 %
コロイドセルロース	1 . 3 0 %
メチルセルロース	0 . 1 0 %
酢酸ナトリウム三水和物	1 . 0 8 %
メタ亜硫酸水素ナトリウム	0 . 5 0 %
E D T A二ナトリウム塩	0 . 1 0 %

p H 4 . 7 にするのに十分な量の氷酢酸
1 0 0 m L にするのに十分な量の水

実施例 1 4

50

(組成% w / v)

メサラジン	3 . 3 3 %
コロイドセルロース	1 . 4 0 %
キサンタンガム	0 . 2 1 %
酢酸ナトリウム三水和物	1 . 0 8 %
メタ亜硫酸水素ナトリウム	0 . 5 0 %
E D T A二ナトリウム塩	0 . 1 0 %

p H 4 . 6 にするのに十分な量の氷酢酸

6 0 m L にするのに十分な量の水

実施例 1 5

10

(組成% w / v)

メサラジン	6 . 6 7 %
コロイドセルロース	1 . 6 0 %
カルボキシポリメチレン	0 . 3 2 %
酢酸ナトリウム三水和物	1 . 0 8 %
メタ亜硫酸水素ナトリウム	0 . 5 0 %
E D T A二ナトリウム塩	0 . 1 0 %

p H 4 . 8 にするのに十分な量の氷酢酸

1 0 0 m L にするのに十分な量の水

実施例 1 6

20

本発明の懸濁液を充填したアルミニウム製袋を内部に収容した加圧容器の説明

容器の内側容積：1 1 0 m L (外径：3 5 m m)

内部 (窒素) ガス圧：9 気圧

アルミニウム箔で作った袋をアクチュエーターの垂直軸線を中心として配置する。この袋は加圧容器の内側容積全体の約 6 0 % を占め、本発明の懸濁液 6 0 m L が充填されている。そのアルミニウム箔の外側をプロピレンで被覆し、内側をポリエチレンテレフタレートで被覆する。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明によるメサラジン水性懸濁液 (A) と従来技術によるメサラジン水性懸濁液 (B、C) の各々の流動特性を示すグラフである。

30

【図 1】

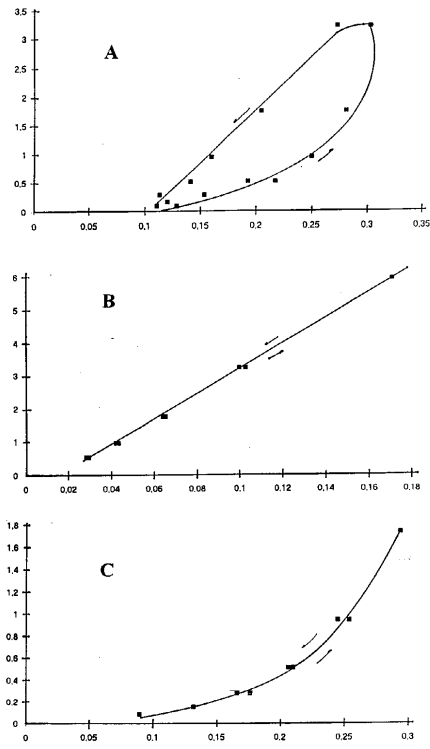


FIG. 1

フロントページの続き

- (72)発明者 ジアンカルロ・ファロルフィ
イタリア国、22100・コモ、ピア・デイ・ミレ・8
- (72)発明者 フランコ・ラチユアーダ
イタリア国、20149・ミラノ、コルソ・センピオーネ・75
- (72)発明者 ラウラ・フェルロ
イタリア国、20121・ミラノ、ピア・ブレーラ・24/6

審査官 當麻 博文

- (56)参考文献 特開平03-047161(JP,A)
国際公開第95/023591(WO,A1)
特開昭60-204713(JP,A)
特開昭59-074134(JP,A)
特表平06-506367(JP,A)
特開平04-234315(JP,A)
米国特許第04664256(US,A)
米国特許第04657900(US,A)
特表平04-501276(JP,A)
特表平11-503716(JP,A)
特表平06-502384(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/33~33/44
A61K 9/107
A61K 9/12
A61K 47/38
A61P 1/00
CAplus(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)