

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4558207号
(P4558207)

(45) 発行日 平成22年10月6日 (2010. 10. 6)

(24) 登録日 平成22年7月30日 (2010. 7. 30)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/352 (2006. 01) A 6 1 K 31/352
A 6 1 K 9/20 (2006. 01) A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/48 (2006. 01) A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 45/00 (2006. 01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/14 (2006. 01) A 6 1 K 47/14

請求項の数 20 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-580621 (P2000-580621)
 (86) (22) 出願日 平成11年11月9日 (1999. 11. 9)
 (65) 公表番号 特表2002-529413 (P2002-529413A)
 (43) 公表日 平成14年9月10日 (2002. 9. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB1999/003731
 (87) 国際公開番号 W02000/027392
 (87) 国際公開日 平成12年5月18日 (2000. 5. 18)
 審査請求日 平成18年11月2日 (2006. 11. 2)
 (31) 優先権主張番号 9824604. 4
 (32) 優先日 平成10年11月11日 (1998. 11. 11)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 509335188
 ティーアール ヘルスケア リミテッド
 TR Healthcare Limited
 イギリス国 ハダースフィールド, リンス
 ウェイト
 (74) 代理人 100094651
 弁理士 大川 晃
 (72) 発明者 ウィグモア・アレクサンダー・ジェームズ
 連合王国 ダービー, ロッキングトン, チ
 ャーチ・レーン, 7, ユーターン

審査官 松波 由美子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クロモン腸内遊離製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

崩壊剤：クロモンの比が少なくとも 1 . 5 : 1 (w : w) であるクロモンおよび崩壊剤と、両性界面活性剤または 1 0 未満の親水性 - 親油性バランス (H L B) 値を有する界面活性剤と、腸溶皮を含む経口用薬剤デリバリー組成物。

【請求項 2】

崩壊剤：クロモンの比が、1 . 5 : 1 から 2 . 5 : 1 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、錠剤として製剤化される、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4】

前記錠剤が、5 0 m g から 2 0 0 m g のクロモンを含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物が、前記クロモンを含む直径が 5 m m までの球形ペレットを含み、前記ペレットの各々が、腸溶皮を有する、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記両性界面活性剤または 1 0 未満の H L B 値を有する界面活性剤が、4 未満の H L B 値を有する、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の経口用薬剤デリバリー組成物。

【請求項 7】

10

20

前記 10 未満の HLB 値を有する界面活性剤が、ソルビタントリオレートである、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の経口用薬剤デリバリー組成物。

【請求項 8】

前記崩壊剤が、微結晶セルロースである、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ペレットが、熔融ペレットである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記ペレットが、0.7 mm から 1.8 mm の直径を有する、請求項 5 または 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 11】

前記ペレットが、胃の中で微細顆粒を遊離する物質で形成されている 1 つ以上のカプセルに包まれている、請求項 5、9 または 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

EDTA のような重金属イオンのキレーターを含む、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記クロモンが、ナトリウムクロモグリケートである、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

20

前記クロモンおよび崩壊剤が、一緒になって前記組成物重量の少なくとも 50 % を形成する、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

医薬として使用する、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

アレルギー症状を有する患者を治療する医薬の製造における、請求項 1 から 14 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 17】

1 日の用量として 100 から 5000 mg が投与される、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

30

治療される患者が、少なくとも 150 iu/ml の総血清 IgE レベルを有するように先ず選別されることを特徴とする、請求項 16 または 17 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 19】

治療される患者の血清 IgE レベルが、治療経過中に検査され、さらに前記レベルが、150 iu/ml に低下しない、または 150 iu/ml に向かって低下していかない場合には、クロモンの投薬が、増加される、または延長される、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

クロモンの治療効果の少なくとも一部分が抗ムスカリン薬の治療効果の少なくとも一部分と一時的にオーバーラップするように、前記患者に抗ムスカリン薬もまた投与される、請求項 16 から 19 のいずれか 1 項に記載の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、アレルギー症状、特に患者が消費する食品または飲料の性質に関係があるアレルギー症状の治療に関する。

【0002】

従来技術

摂取された物質に対するアレルギーは、体内のいずれの器官にも影響を及ぼす広範囲の症状として現れる。一般には、アレルギー症状は、特に胃腸管、皮膚、肺、鼻および中枢神経系に影響を与える。これらの器官に影響を与える摂取物質に対するアレルギー反応は、腹痛、腹部膨満、腸機能障害、吐き気、発赤、皮膚過敏、ぜん鳴および呼吸促迫、鼻水お

50

よび鼻づまり、頭痛および行動上変化として現れる。さらに、重篤な食品アレルギー反応では、心脈管系および呼吸器系が傷害され、アナフィラキシーショックを示し、ときに死亡する。

【 0 0 0 3 】

さらにまた、ある種の慢性疾患では、摂取物質に対するアレルギーは、ある割合の患者で疾病を引き起こす可能性が高い。これらの疾病には、アナフィラキシーショック、アトピー性皮膚炎、慢性じん麻疹、喘息、アレルギー性鼻炎、過敏性大腸症候群、偏頭痛および小児の多動が含まれる。さらに、食品アレルギーはある種の患者では炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎およびクローン病）の要因となる可能性がある。

【 0 0 0 4 】

この多数の症状および疾患は、医師に診断および管理について多大な問題をもたらす。二重盲検、プラセボコントロール付き食品試験（これは時間を要し、高価で潜在的に危険である）以外の食品アレルギーについての信頼できる検査が存在しないので、多くの医師たちは、アレルギーを原因とみなすことに積極的でなく、対症療法に頼る。例えば、ぜん鳴および喘息は気管拡張剤で処置され、アトピー性皮膚炎は局所コルチコステロイドで、鼻炎は鼻のうっ血除去薬で、さらに過敏性腸症候群は抗痙攣薬で処置される。

【 0 0 0 5 】

アレルギー症状、特に喘息の治療のために何年も研究されている薬剤の1つは、ナトリウムクロモグリケートである。これは、最初喘息の吸入予防処置としてフィソン（Fisons）によって1960年代に導入された。1972年には、注入粉末製剤“ライナクロム（Rynacrom）”が、鼻のアレルギーに導入され、続いて1975年により便利な鼻用スプレー溶液が導入された。1976年には、“オプチクロム（Opticrom）”と称される滴下容器用溶液が眼のアレルギーのために送り出され、1978年には、経口用粉末（“ナルクロム（Nalcrom）”）が先ず炎症性腸疾患の治療に、後に食品アレルギーの治療のために市販された。これらの名称は全て登録商標である。しかしながら、様々な臨床研究ではナトリウムクロモグリケートの経口製剤が炎症性腸疾患に適切な効果を有することは確認できず、1980年代初期にこの適用症は撤回された。

【 0 0 0 6 】

経口用ナトリウムクロモグリケート（ナルクロム）の臨床的有効性については、ある専門家は良好な効果を報告し、他の専門家は効果がほとんど変わらないかまたは効果が乏しいことを報告し変動がある。

【 0 0 0 7 】

ナトリウムクロモグリケートの現在の“ナルクロム”製剤は粉末からなり、これは、溶液として（すなわち粉末を水に溶解させてから）患者が用いるか、または胃内で溶解するゼラチンカプセルとして提供されている。予想される通り、ナトリウムクロモグリケートに関するフィソンの特許明細書は、この薬剤の理論的製剤を多数列挙したが、実際にはいずれも使用されなかった。したがって、アレルギー症状の治療で経口的に使用するために、英国特許1,423,985号明細書は、“胃腸管の適切な部分で”（特定されない）薬剤を利用可能にすることを意図した腸溶皮被覆組成物を開示し、さらに英国特許1,549,229号明細書は、前記薬剤の顆粒を含むゼラチンカプセルを開示している。これら2つの特許明細書の日付は1970年代にさかのぼり、これらの製剤の実際の効能が調べられた様子はない。

【 0 0 0 8 】

先に提案されたナトリウムクロモグリケートの粉末またはゼラチンカプセルは、この薬剤のナトリウム塩が胃の酸性状態では不溶性で不活性なクロモグリシン酸に変換されるために生体利用性が低いと我々は考える。十二指腸のアルカリ性媒体中では、クロモグリシン酸は塩に戻るかもしれないが、ナトリウム塩ではなく、おそらく例えばカルシウム塩のような不溶性で不活性な塩であろう。以前に（少なくとも論文上で）提案された腸溶皮被覆製剤は、十二指腸に腸溶皮から一度に全部遊離され、小腸を通過している食品全体に均等に分散されないのと同様に生体利用性は低いであろう。水性液に曝されたときナトリウム

10

20

30

40

50

クロモグリケートの周囲にゲルが形成され、これはナトリウムクロモグリケートの分散を抑える。ゲルはナトリウムクロモグリケートの表面を封入し、ゲル内に残存するナトリウムクロモグリケートがさらに水分を吸収するのを妨げるであろう。

【0009】

我々はこれをさらに詳しく調べ、ナトリウムクロモグリケートのようなクロモンは、特定の態様で製剤化されることを条件に、これら様々なアレルギー症状の治療に有効であることを見出した。さらに、患者は先ず特定の基準にしたがって選別することができる。

【0010】

発明が解決しようとする課題および課題を解決するための手段

本発明の第一の特徴では、以下のような態様でクロモンを含む経口用薬剤デリバリー組成物が提供される：(1)クロモンの10%以下、好ましくは5%以下が、前記組成物を模擬胃液に30分、1、2、3または5時間曝露した後で溶解し、さらに(2)クロモンの15から90%、好ましくは20、30、40、50、60、70、80または90から95%または100%が、前記組成物を模擬腸液に続いて曝露した後、10分以内、または好ましくは約1、2、3、4、5、6、7、8、9分以内に、または好ましさは劣るが約15、20、25または30分以内に溶解する。

【0011】

経口用薬剤デリバリー組成物は、ヒトに経口投与した後小腸で生体利用性を示すことができる。“経口用薬剤デリバリー組成物”という用語は吸入用薬剤デリバリー組成物を含まない。

【0012】

表示のように前記組成物が模擬胃液に曝露されている間、および曝露終了時には、組成物に含まれるクロモンの少なくとも50、60、70、80、90、95または100%が模擬胃液に接触していないことが望ましい。例えば、模擬胃液とクロモンとの接触を実質的に防止するように作用する腸溶皮を前記組成物が含むことが好ましい。

【0013】

模擬腸液は、重金属イオンまたはアルカリ土類金属イオン、すなわち周期表のIIa、Ib、IIIa、IVaまたはIVb族の金属イオン、例えば Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Pb^{2+} 、および/または特に Fe^{3+} 、 Fe^{2+} 、または Zn^{2+} を含むことができる。金属イオン、好ましくは Ca^{2+} および/または Mg^{2+} はそれぞれの濃度が約0.22 ppmから約200 ppm、例えば約1から100 ppm、または約2から20 ppm、好ましくは約15 ppmであろう。金属イオンは、ヒトの小腸で見出される濃度と類似の濃度で存在するであろう。また別には、金属イオン（好ましくは上記に規定した全ての重金属イオンまたは少なくとも Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Fe^{2+} および Zn^{2+} ）は実質的には存在せず、例えば個々の濃度は約0.22 ppm以下の濃度である。

【0014】

我々は、前記薬剤が、アレルギーを引き起こしている食品に小腸の粘膜表面が曝される前および同時に粘膜表面全体に均等に、さらに好ましくは一時的に密着して適用されることが好ましいと考える。しかしながら、粘膜が曝されるナトリウムクロモグリケートの最大濃度は累積的（すなわち時間×濃度）曝露よりも重要であると我々は考えている。したがって、低濃度（例えば0.05% w/v未満）のクロモンは、たとえ粘膜に長時間用いても生物学的に有効ではないであろう。“インタル（Intal）”ネブライザ溶液（登録商標）は、例えば1%のクロモン濃度で用いられ、ライナクロム、ロムソール（Lomusol）およびオブチクロムは、クロモン濃度2%または（いくつかの事例では）4%で用いられる。我々は、（例えば小腸の）粘膜表面では、好ましくは少なくとも1日に4回、またはアレルギーに曝露されると同時またはその前に、少なくとも0.05%、好ましくは0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%または4%（w/v）のクロモン（例えばナトリウムクロモグリケート（scg））の濃度が達成されるのが有益であろうと考える。

【0015】

本scg製剤によって腸内（例えば小腸内）で得られるscgの濃度の計算は具体例5で

10

20

30

40

50

考察される。以前の製剤では0.04%w:v未満の最大濃度が得られる。

【0016】

したがって、本組成物は、以下の条件下でクロモンの少なくとも0.05%、好ましくは0.06%、0.07%、0.09%、0.1%、0.11%、0.12%、0.13%、0.14%、0.15%、0.16%、0.17%、0.18%、0.19%、0.2%、0.5%、1%、2%または4%の濃度を達成することができる。本組成物は190 mLの模擬胃液（下記でさらに述べる）に添加され、37 で2時間保温される。穏やかにかき回した後で、部分標本5、10、15、50、100または150 mL（好ましくは5 mL）を取り出す。この部分標本のpHを水酸化ナトリウムを添加して7.5、6.5または5.5（好ましくは7.5）に調節する。穏やかにかき回しながら、この混合物を37 で1、2、3、4、5、6、7、8、9または10時間保温する。続いて液体中のクロモンの濃度を下記に述べるように測定する。また別には、この部分標本を模擬腸液（下記でさらに述べる；pH 7.5、6.5または5.5、好ましくは7.5）の5、10、15、50、100または150 mL（好ましくは5 mL）と穏やかにかき回して混合する。37 での保温およびクロモンの濃度の測定は同じ方法で実施する。模擬胃液への組成物の曝露が終了したときに、組成物が錠剤またはカプセルの形態としてなお存在している場合は、この部分標本には錠剤またはカプセルが含まれる。

10

【0017】

組成物は錠剤またはカプセル（前記クロモンを含む）の形態であることが好ましい。さらにまた、前記組成物は模擬胃液中での保温の終了時に錠剤またはカプセル（クロモンを含む）の形態であることが好ましい。さらにまた、前記錠剤またはカプセルは約10、20、30、40、50、60、70、80、90または100から約500、400、300、200または150 mgのクロモン、好ましくは約50から200 mgのクロモン、もっとも好ましくは約100 mgのクロモンを含むのが好ましい。錠剤またはカプセルは、下記でさらに考察するように腸溶皮で被覆することができる。

20

【0018】

クロモンは、ヒトに経口投与してから小腸に入ったとき可能な限り迅速に（すなわち、好ましくは組成物が腸液に曝露されてから10分以内に）生体が利用できるようになるのが好ましいと考える。これによって、遊離が緩徐である場合（すなわち10分以上かけて遊離する）よりも小容量の腸内容積中でクロモンが生体にとって利用可能になるという利点が得られ、したがって、上記で説明したように特に錠剤またはカプセルにクロモンが含まれている場合、前記錠剤またはカプセルが小腸に入ったとき、局所でより高濃度のクロモンを得ることができる。クロモンが遊離された小腸内容物が小腸に沿って進んでいくとき、小腸の連続部分がクロモンに曝露される。さらに、実質的にクロモンの全てが十二指腸（小腸の最初の約25 cm）内で生体利用性を発揮し、その結果、全空腸（すなわち十二指腸に続く小腸部分で長さが約3 m）が最大濃度のクロモンに曝露されるのが特に有益であると考えられる。空腸は、下記で考察するように、摂取物質に関係するアレルギー症状に対して小腸のもっとも重要な部分で、したがって我々は空腸がクロモンに曝されるべきもっとも重要な部分であろうと考える。

30

【0019】

ナトリウムクロモグリケートのようなクロモンは腸内ではほとんど吸収されない。摂取ナトリウムクロモグリケートの1%未満しか腸を通過している間に吸収されない（例えば以下を参照されたい：Moss et al., Toxicol & Appl Pharmacol 20:147-156(1971); Walker et al., J Pharm Pharmacol 24:525-531(1972)）。クロモンはまた腸内では顕著には代謝されない（例えば以下を参照されたい：Moss et al.(1971)上掲書；Walker et al.(1972)上掲書）。したがって、小腸でのクロモンの濃度は、クロモン遊離後クロモンの取り込みまたは代謝によってもおそらく顕著には変化しないであろう。小腸内容物の混合は局所濃度を低下させるであろう。小腸の正味の液体吸収は、具体例5で挙げた参考文献に記載されているようにクロモンの濃度を高めるであろう。したがって、空腸上部での濃度は十二指腸の中央部での濃度の約2倍であろう。膵液および胆汁の小腸への分泌によって、後部

40

50

小腸でのクロモンの濃度は低下する。

【 0 0 2 0 】

クロモンのわずかな部分のみが吸収または代謝によって小腸から除去されるので、本明細書で述べるように小腸でのクロモンの早期遊離は、小腸粘膜が曝露されるクロモン濃度を最大にできるので、小腸の2箇所以上でクロモンを遊離するよりも好ましい。

【 0 0 2 1 】

クロモンは好ましくは(ナトリウム)クロモグリケートまたはネドクロミル(ナトリウム)である。以下でナトリウムクロモグリケートという場合は、個々の化合物を指すとともにこのクロモン類を指す。

【 0 0 2 2 】

本組成物は、例えば錠剤またはカプセルとして、または使用直前に液体に懸濁できる単位剤形として製剤化できる。錠剤またはカプセルは腸溶皮をもつことができる。腸溶皮(必要な場合にはさらにカプセルも)は、アルカリ状態、例えば小腸に入ったときに溶解または崩壊(好ましくは迅速に)する。

【 0 0 2 3 】

好ましさは劣るが、錠剤またはカプセルは腸溶皮を持たないが、しかし胃の中で崩壊してナトリウムクロモグリケートを含む腸溶皮被覆組成物を遊離してもよい。同様に、懸濁可能な単位剤形製剤もナトリウムクロモグリケートを含む腸溶皮被覆組成物を含むことができる。

【 0 0 2 4 】

製剤がカプセルである場合は、好ましくは製剤は腸溶皮被覆カプセルではないであろう。これは、腸溶皮およびカプセルの両方を崩壊させる必要性により、腸液にナトリウムクロモグリケート含有組成物の曝露が腸溶皮被覆錠剤で達成される場合よりも遅れるからである。

【 0 0 2 5 】

薬剤は、例えば被覆崩壊の結果として、または被覆が多孔質となった後薬剤が分散し溶解する結果、“生体利用性”または可溶性を示すことができる。好ましくは被覆が崩壊する。上記で考察したように、クロモンの場合は、薬剤の分散および溶解には、水性環境(例えば腸液)に曝露されたとき、クロモンが迅速に分散されることを、またはクロモンが、非分散性ゲルが形成されるには不十分な小容積中の水性環境に曝露されることを必要とする。したがって、クロモンが大量の崩壊剤、例えば微結晶セルロースとクロモンに対して2.5:1の比で製剤化されるときは、崩壊剤はゲルが形成される前に錠剤の急速な崩壊を促進するであろう。クロモンが直径5mm未満、好ましくは1.5mm未満の腸溶皮被覆ペレットとして製剤化されるときは、各ペレットにおいて水性環境に曝露されるクロモンの表面積:体積の比は、クロモンがゲルを形成するよりはむしろ分散し溶解できるように十分に大きいであろう。したがって、腸溶皮被覆乾燥製剤からクロモンが遊離されるためには、被覆の崩壊または多孔性、並びにクロモンの分散および溶解が要求される。

【 0 0 2 6 】

組成物が前記ペレットを含むときは、組成物は、胃液中では前記ペレットからナトリウムクロモグリケートの遊離を妨げるが、腸液中では(好ましくは腸液への曝露から10分以内に)前記ペレットからナトリウムクロモグリケートの遊離(分散および溶解を含む)を許容することができるものであることが好ましい。

【 0 0 2 7 】

この速度は、模擬胃液および腸液中での前記ユニットの溶解速度としてin vitroで測定できる(フロー・スルー・セル(例えば、Sotax Dissotest CE6(Sotax AG, Basel, CH4123 Allschwil 1, Switzerland)で、12mmのセルを備えている)で8ml/分で37で測定する)。典型的には、(a)総ナトリウムクロモグリケートの10%未満、好ましくは5%未満が模擬胃液中(例えば、USP、pH1.2、酵素無し、例えばUSPXXII(2053ページ)、シグマ・アルドリッチ社(Sigma-Aldrich Company Ltd, Fancy Roa

10

20

30

40

50

d, Poole, Dorset, BH124QH, UK) より入手可能、カタログ番号 G 8 2 8 5) で、前記の組み合わせでは 2、3 または 5 時間後に遊離し、(b) 模擬腸液 (例えば U S P、p H 7 . 5、酵素無し、例えば U S P X X I I I) では、前記の組み合わせでは、総ナトリウムクロモグリケートの 1 5 から 9 0 %、好ましくは 2 0 から 9 5 % または 1 0 0 % が 2 時間、1 時間 3 0 分後に、または好ましくは 1 0、9、8、7、6、5、4、3、2 または 1 分後に、または 3 0 秒後に遊離する。

【 0 0 2 8 】

また別には、模擬腸液の p H は 6 . 5 または 5 . 5 であろう。装置 S o t a x (登録商標) C E 7 0 は、S o t a x (登録商標) C E 4 の代わりに用いてもよい。適切な場合には、以下の S o t a x (登録商標) のセルタイプを 1 2 m m の錠剤セルの代わりに用いてもよい：錠剤セル 2 2 . 6 m m ; 粉末および顆粒に適したセル；移植片に適したセル；または座薬および軟ゼラチンカプセルに適したセル。使用する方法および装置は U S P 4 方法に合わせることができる。例えば装置 S o t a x (登録商標) C E 7 0 を例えば U S P 4 に合わせる。フロー・スルー溶解法、例えば U S P 法は長期遊離および難溶性生成物に適している。S o t a x (登録商標) C E 7 0 では、例えばテストサンプルは小容積のセルに置かれ、このセルをテスト溶媒 (すなわち模擬胃液または腸液) が 3 7 の温度で通過する。溶媒の分散流を発生させるために、多孔性ガラス平板またはビーズ床から液流が誘導される。乱流または層流も低部の障壁を変えることによって達成できる。溶出液はセルを出たときにろ過され、さらに直ちに分析するかまたは分画することができる。

【 0 0 2 9 】

クロモン (例えばナトリウムクロモグリケート) 溶液の濃度は、溶液の吸収を 3 2 6 または 3 2 5 n m で測定するか、またはクロマトグラフィー (例えば高速液体クロマトグラフィー (H P L C)、当業者に周知の技術) によって測定できる。したがって、これらの技術は溶出液を分析し、それによってクロモンが本発明の組成物から溶液に入る (すなわち遊離される) 速度と程度を測定するために用いることができる。

【 0 0 3 0 】

上記で示したように模擬腸液は重金属イオンを含むことができる。そのような重金属イオンの好ましい濃度および性質は、本発明の先に述べた特徴に関連して上記で述べたとおりである。

【 0 0 3 1 】

腸内遊離製剤からクロモンを生体に利用できるようにする場合の制限因子は、腸溶皮がいったん崩壊したとき、または腸溶皮が多孔性になったとき (好ましくは崩壊したとき) の前記製剤の分散およびクロモンの溶解であろう。

【 0 0 3 2 】

これは、腸溶皮をもたない製剤 (すなわち腸溶皮を適用する前) を水性緩衝液または模擬腸液に曝露し、製剤の状態および/またはクロモンの溶解性の程度を調べることによって測定できる。

【 0 0 3 3 】

したがって、錠剤またはペレットを 2 0 の蒸留水 3 0 m L に入れ、様々な時間間隔で穿刺した。穿刺時に錠剤またはペレットは無傷のままでも崩壊していてもよい。錠剤またはペレットは、液体に曝露してから 1 0、9、8、7、6、5、4、3、2、1 分または 3 0 秒後 (好ましい順) に穿刺したとき崩壊するのが好ましい。錠剤またはペレットが蒸留水に曝露してから 2 分未満後に穿刺したときに崩壊するのが特に好ましい。

【 0 0 3 4 】

クロモンを含む製剤 (特に錠剤) が曝露後 1 または 2 分で崩壊しない場合には、さらに曝露しても (数時間曝露しても) 崩壊する可能性は極めて低いことが判明するであろう。これは、クロモンゲルが最初の数分で形成される場合は、クロモンゲルは錠剤と一緒に保持するためである。

【 0 0 3 5 】

サンプリングを実施しているとき、検査中に錠剤またはペレットを含む液体は標準化した

10

20

30

40

50

態様で混合されねばならないことは理解されよう（この標準化した混合態様は、液体の均質性を担保するために十分であるが、錠剤またはペレットの崩壊をもたらすほど激しいものであってはならない）。適切には、サンプルの液体は、アッセイのために部分標本を取り出す前に1分間に10秒穏やかに攪拌される。

【0036】

20 の蒸留水30 mLに曝露してから10、9、8、7、6、5、4、3、2または1分後に少なくとも50%、60%、70%、80%または90%のクロモンが溶液に入ることが好ましい。

【0037】

本発明の第一の特徴の実施例では、経口用薬剤デリバリー組成物は崩壊剤を含み、崩壊剤対クロモンの比は、少なくとも1.2:1 (w:w)、好ましくは少なくとも1.3または1.4:1、より好ましくは少なくとも1.5:1である。

10

【0038】

本発明の第二の特徴はクロモンを含む経口用薬剤デリバリー組成物で、前記組成物はさらに、少なくとも1.2:1 (w:w)、好ましくは少なくとも1.3または1.4:1、より好ましくは少なくとも1.5:1の崩壊剤:クロモンの比で崩壊剤を含む。好ましくは、クロモンはヒトで経口投与に続いて小腸内で生体利用性を発揮し、および/または前記組成物は上記の他の特性を有する。

【0039】

以下の好ましい特徴は前述の本発明の両方の特徴に適用される。

20

【0040】

好ましくは、崩壊剤:クロモンの比は、少なくとも1.3:1、1.4:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、4:1または5:1である。比は重量:重量で表されている。好ましくは、崩壊剤:クロモンの比は約20:1、15:1、10:1、8:1または5:1未満である。クロモンに対する崩壊剤の比率が高ければ、組成物の崩壊特性は良好であるが、特定のクロモンの量を分布させるために要求される組成物の体積もまた大きくなる。したがって、崩壊の改良と患者に投与されねばならない組成物の体積の減少との間でバランスが要求される。

【0041】

好ましくは、クロモンと崩壊剤を合わせて、例えば錠剤の形態として組成物の体積の少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%（体積で）を形成する。好ましくは、組成物の体積の残余は、下記で考察するように腸溶皮を形成する物質および/または界面活性剤からなる。

30

【0042】

特に好ましい実施例では、崩壊剤:クロモンの比は約1.4:1から2.5:1の間である。崩壊剤:クロモンの比が2.5:1未満、例えば1.5:1の場合は、好ましくは組成物はさらに下記に述べるように界面活性剤を含む。

【0043】

上記で述べた崩壊/溶解アッセイでは、具体例1で述べたように、261 mgの微結晶セルロース崩壊剤および100 mgのナトリウムクロモグリケート顆粒を含む錠剤の場合、水に曝露してから1または2分後に“吹雪”型外観を生じるためには穏やかに攪拌するだけで十分である。

40

【0044】

“崩壊剤”という用語は、成書(Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", 19版)で考察されたように当業者には周知である。崩壊剤は、投与後に医薬錠剤の破壊または崩壊を促進するために、または錠剤の崩壊を評価するためにデザインしたin vitro試験で錠剤に添加できる物質または物質の混合物である(前記錠剤の崩壊は、上記または成書(Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", 19版)にも記載されたとおりである)。崩壊剤は、澱粉、粘土、セルロース、アルギン、ゴム、および架橋ポリマーに分類できる。

50

【 0 0 4 5 】

本発明に用いることができる崩壊剤の例にはトウモロコシ澱粉およびジャガイモ澱粉、ビーガム (Veegum) H V、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木材産物、天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーゴム、かんきつ類パルプおよびカルボキシメチルセルロースが含まれる。クロスカルメロース (架橋セルロース)、クロスポビドン (架橋ポリマー)、ナトリウム澱粉グリコレート (架橋澱粉) および架橋 P V P は、典型的には錠剤組成物の 2 から 4 % で有効であるのでスーパー崩壊剤と称された。

【 0 0 4 6 】

1 つまたは 2 つ以上の崩壊剤が本発明の組成物で使用できることは理解されよう。上記に示した崩壊剤とクロモンの比は全崩壊剤とクロモンの比である。

10

【 0 0 4 7 】

好ましい崩壊剤は微結晶セルロースである。特に好ましい微結晶セルロースの形態には、アビセル (Avicel)、特にアビセル P H 1 0 1 または P H 1 0 2 (FMC Corporation, Pharmaceutical Division, 1735 Market Street, Philadelphia, PA19103) が含まれる。アビセル P H 3 0 1 および P H 3 0 2 (同一供給元) は、アビセル P H 1 0 1 および P H 1 0 2 よりもわずかに濃密で、例えばカプセル製剤に好ましい。

【 0 0 4 8 】

上記に挙げたスーパー崩壊剤は上記の比では単独では崩壊剤として用いるのは好ましくない。なぜならば、スーパー崩壊剤はそれ自体でゲルを形成し、このゲルは組成物の分散を遅らせるからである。しかしながら、スーパー崩壊剤は、本発明の組成物ではスーパー崩壊剤ではない崩壊剤 (例えば微結晶セルロース) と併用して用いることができる。したがって、スーパー崩壊剤は、製剤の体積の 2 0 % 超、3 0 % 超、4 0 % 超、5 0 % 超、6 0 % 超、7 0 % 超 または 8 0 % 超 を構成しないことが好ましい。

20

【 0 0 4 9 】

従来技術では、崩壊剤は錠剤重量の約 2 0 % までのみ日常的に用いられていることは理解されよう。腸溶皮が錠剤体積の約 1 0 % を構成し、錠剤の残り部分は崩壊剤およびクロモンで構成される本発明の典型的な錠剤では、崩壊剤対クロモンの比 1 . 5 : 1 は、崩壊剤が錠剤体積の約 5 4 % を構成することを意味するであろう。崩壊剤 : クロモンの比 2 . 5 : 1 は、崩壊剤が錠剤体積の約 6 5 % を構成することを意味するであろう。例えば英国特許第 1549229 号明細書で説明されたように、当技術分野ではナトリウムクロモグリケートは好ましくは賦形剤 (例えば崩壊剤) が実質的に存在しない状態で製剤化されていたこともまた理解されよう。

30

【 0 0 5 0 】

理論に拘束されないが、崩壊剤は、腸の内容物に曝露されたときにクロモンの分散および / または溶解を助けることによってクロモンの生体利用性を補助すると考えられる。崩壊剤は水性液に曝露されたときに膨潤しクロモンの分散に役立つことができる。例えば微結晶セルロースは水性液 (例えば水) に曝露されたとき激しく膨潤する。崩壊剤 : クロモンが少なくとも 1 . 2 : 1、1 . 5 : 1、2 . 0 : 1 または 2 . 5 : 1 (w : w) の比で存在しない場合は、クロモンは水性液に曝露されたときゲルを形成し、これはクロモンの分散を抑制する。このゲルはクロモンの表面を封印し、ゲル内に残るクロモンがさらに水に濡れるのを妨げる。対照的に本発明の組成物では、腸溶皮被覆錠剤は十二指腸に入り、この腸溶皮は溶解し、錠剤は迅速に崩壊してクロモンを遊離分散させ、続いてクロモンは溶解することができる。

40

【 0 0 5 1 】

クロモンは、崩壊剤 (例えば微結晶セルロース) と混合する前に顆粒化することができる。潤滑剤 (例えばステアリン酸マグネシウム) (当業者には周知である) を添加してもよい。さらに他の潤滑剤の例は、上掲書 (Remington) および他の成書 (Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 32 版) に記載されている。続いて当業者に周知でさらに具体例 2 で述べる方法を用いて、顆粒および崩壊剤から錠剤を形成することができる。錠剤中の崩壊

50

剤：クロモンの比は、下記に述べるように、特に界面活性剤が添加される場合には 2 : 5 : 1 または 1 : 5 : 1 であろう。当業者には周知で、さらに上掲書 (Remington) にも記載されているように、錠剤化で用いられる圧は錠剤の分散に影響を及ぼし、用いられる賦形剤に応じて調整を必要とする。

【 0 0 5 2 】

顆粒は直径が 25 から 250 μm 、25 から 500 μm 、200 から 1100 μm または 100 から 750 μm であろう。これらの数値は、製剤中の顆粒の好ましくは少なくとも 50 %、好ましくは少なくとも 75 %、90 %、95 %、99 % およびもっとも好ましくは 100 % を指す。平均粒子径は約 200 μm が好ましい。

【 0 0 5 3 】

クロモンは、具体例 1 または 2 で述べるように既知の技術 (例えば湿潤顆粒化法) を用いて顆粒化できる。稀釈剤をクロモンに添加して顆粒化中に液状化を助けることができる。稀釈剤は崩壊剤でもよい。例えば微結晶セルロースは顆粒化中に稀釈剤として、例えばクロモンの重量の約 10 % で用いることができる。稀釈剤として使用されるいずれの崩壊剤も、崩壊剤：クロモンの比の算出には崩壊剤に含まれる。

【 0 0 5 4 】

界面活性剤は、具体例 2 で述べるように例えば顆粒化時にクロモンに添加できる。界面活性剤は両性界面活性剤または非イオン性界面活性剤であることが好ましい。界面活性剤は陰イオン界面活性剤でも陽イオン界面活性剤でもないことが極めて好ましい (これらの用語は当業者には周知である (例えば上掲書 (Martindale) を参照されたい)。陰イオン性界面活性剤 (例えばラウリル硫酸ナトリウム) は水溶液中で分解して陰イオンおよび陽イオンを形成する。前者は界面活性に必要で、後者 (通常陰イオンより小さい) は界面活性特性を欠いている。陽イオン性界面活性剤 (例えばセトリミド) は水溶液中で分解して陽イオンおよび陰イオンを形成する。前者は界面活性に必要で、後者 (通常陽イオンより小さい) は界面活性特性を欠いている。界面活性剤の使用は、界面活性剤を含む組成物が、界面活性剤を含まないがナトリウムクロモグリケートに対してより高い比で崩壊剤を含む製剤と同様な特性をもつことを意味するであろう。したがって、使用する界面活性剤の量が増すことによって、崩壊剤の量を減少させることができ、したがってナトリウムクロモグリケートのある量について錠剤サイズを低下させることができる。これは、特に小児にとって錠剤の嚥下について利点を提供し、より容易にさらに迅速に空の胃を通過し、その結果、例えば 30 分後に摂取された食物より前に小腸に到達するであろう。必要な崩壊剤 (例えば微結晶セルロース) の量が減少することによって錠剤製造コストもまた低くなる。

【 0 0 5 5 】

“両性界面活性剤” という用語は当業者には周知である。そのような界面活性剤 (両 (溶解) 性表面活性剤とも呼ばれる) は、少なくとも 1 つの陰イオン基および少なくとも 1 つの陽イオン基を有し、したがって pH に応じて陰イオン特性、非イオン性特性および陽イオン特性を示すことができる。分子の等電点が pH 7 である場合、この分子は平衡しているという。両性界面活性剤は洗剤特性および殺菌特性を有するであろう。平衡化界面活性剤は、例えば眼および皮膚に特に非刺激性であろう。“非イオン性界面活性剤” も、例えば上掲書 (Martindale) で説明されているように周知である。

【 0 0 5 6 】

本組成物は、皮膚または粘膜に対してたとえ長期間使用されたとしても炎症を引き起こす可能性がある成分を含むべきではないことは理解されよう。過敏反応を生じる可能性がある化合物は避けるべきである。したがって、平衡化両性界面活性剤が好ましい。

【 0 0 5 7 】

界面活性剤は、その親水性 - 親油性バランス (HLB) 値を基にして性状が示される。HLB の尺度は、例えば上掲書 (Remington) の 21 章に記載されているように 1 から約 50 の数値スケールである。高い HLB 値 (10 を越える) は親水性界面活性剤を意味し、一方、1 から 10 までの HLB 値は親油性界面活性剤を意味する。

【 0 0 5 8 】

任意の H L B 値をもつ界面活性剤または界面活性剤の組み合わせを用いてもよい。例えば、高い H L B 値をもつただ 1 つの界面活性剤または複数の界面活性剤を用いてもよく、低い H L B 値をもつただ 1 つの界面活性剤または複数の界面活性剤を用いてもよく、高い H L B 値および低い H L B 値をもつ界面活性剤の組み合わせを用いてもよい。全ての両性または非イオン性界面活性剤は、ナトリウムクロモグリケート 錠剤の溶解に有益な作用をもつと考えらるが、低い H L B 値をもつ両性または非イオン性界面活性剤が最良の結果を与えるであろうと思われる。したがって、低い H L B 値をもつ両性または非イオン性界面活性剤が好ましい。

【 0 0 5 9 】

10

高い H L B 値とは、約 1 0、1 5、2 0、3 0 または 4 0 を越える場合、好ましくは約 1 0 を越える場合を指すと考える。低い H L B 値とは約 1 0、9、8、7、6、5、4、3、2 または 1 . 8 のいずれかに 等しいかまたはそれ未満、好ましくは約 5 から 1 . 5 の間のものを指すと考える。そのような界面活性剤は、泡立ち防止剤として有用であることが分かっている界面活性剤であろう。ソルビタンエステル、例えばソルビタン脂肪酸エステルは低い H L B 値をもつ界面活性剤の例である。H L B 値が約 2 . 5 未満である界面活性剤が特に好ましい。そのような界面活性剤の例は、ソルビタンエステル、ソルビタントリオレートで、これは H L B 値が 1 . 8 である。ソルビタントリスステアレートはまた別の例で、H L B 値は 2 . 1 である。

【 0 0 6 0 】

20

H L B 値は、上掲書 (Remington) に記載されているように代数の足し算であることは理解されよう。したがって、異なる H L B 値をもつ 2 つの界面活性剤の混合物は、この 2 つの個々の界面活性剤の H L B 値の間の H L B 中間値を有するであろう。界面活性剤の混合物が顆粒に加えられる場合は、上記で述べたように混合界面活性剤の H L B 値は低い H L B 値であることが好ましい。

【 0 0 6 1 】

界面活性剤の H L B 値が判明していない場合は、上掲書 (Remington) の 2 1 章または他の文献 (Griffin, J. Soc. Cosmet. Chem. 1:311(1949); Griffin, J. Soc. Cosmet. Chem. 5:249(1954)) に要約されている方法で決定できる。化合物、例えば界面活性剤が物の表面に広がる能力はその H L B と関係がある。H L B 値と誘電率の対数との直線関係は多くの非イオン性界面活性剤で認められた。H L B 値はまた、化合物の H L B 値に対する種々の化学基の影響を基に算出できる (Davies, Proc. Intern. Congr. Surface Activity, 2nd (1957), Butterworth, Academic, London, 426)。界面活性剤の H L B 値は、上掲書 (Remington) および、例えばクロード = オレオケミカルズ社 (Croda Oleochemicals Industrial, Cowick Hall, Snaith, Goole, East Yorkshire, DN149AA, UK) の提供する製品情報に記載されている。その抜粋を下記の表 1 に示す。

30

【 0 0 6 2 】

【表 1】

表1：クローダ＝オレオケミカルズ社が供給する
H L B値が4．7以下の界面活性剤

H L B値	製品名	化学的特性	
(クローダ社；全て商標名)			
1.7	Cithrol PGDO N/E	プロピレングリコールジオレエート N/E	10
1.8	Crill 45	ソルビタントリオレエート	
2.0	Cithrol EGMS N/E	エチレングリコールモノステアレート N/E	
2.1	Crill 41	ソルビタントリステアレート	
2.4	Cithrol PGMS N/E	プロピレングリコールモノステアレート N/E	
3.2	Cithrol PGMS S/E	プロピレングリコールモノステアレート S/E	20
3.3	Cithrol GMO N/E	グリセロールモノオレエート N/E	
3.4	Citrhol GMS N/E	グリセロールモノステアレート N/E	
3.7	Crill 43	ソルビタンセスキオレート	
3.9	Cithrol PGMO S/E	プロピレングリコールモノオレエート S/E	
3.9	Etocas 5	P O E (5) ヒマシ油	30
4.0	Crovol CR20G	P O E (2 0 %) アブラナ油	
4.0	Lanolin	ラノリン	
4.0	Super Hartolan	分子蒸留ラノリンアルコール	
4.3	Crill 4 Super	ソルビタンモノオレエート	
4.3	Crill 50	ソルビタンモノオレエート	40
4.4	Cithrol DEGMS N/E	ジエチレングリコールモノステアレート N/E	
4.4	Cithrol GMS S/E	グリセロールモノステアレート S/E	
4.7	Crill 3 Super	ソルビタンモノステアレート	
4.7	Crill 6 Super	ソルビタンモノイソステアレート	50

【 0 0 6 3 】

両性界面活性剤の例には、アミノカルボン酸、アミノプロピオン酸誘導体、イミダゾリン誘導体、例えばカルボキシル化イミダゾリン誘導体、ドジシン、ペンデカマインまたは長鎖ベティン、ニッコール(Nikkol) AM101(登録商標)(2 - アルキル - N - カルボキシメチル - N - ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベティン)、ニッコール(Nikkol) AM310(登録商標)(ラウリルジメチルアミノ酢酸ベティン)、ニッサンアノン(Nissan Anon) # 3 0 0 (1 2 w / v % アルキルジアミノエチルグリシンヒドロクロリド、3 w / v % アルキルジエチレントリアミノグリコールヒドロクロリド；Inui Shoji Co, ADG)、C 3 1 G (アルキルベティンおよびアルキルアミンオキシドの混合物)、N - テトラデシル - N , N - ジメチル - 3 - アンモニオ - 1 - プロパンスルホネート)、コカミドプロピルベティン、二ナトリウムココアンホジアセテートまたはココアンホアセテートが含まれる。これらのいずれも用いることができるが、アレルギー（特に経口ルートに関連するアレルギー）との関係が疑われたことがない化合物が望ましい。シャンプーに用いられたときのコカミドプロピルベティンに対するアレルギーの例が報告されている(De Groot et al, Contac

t Dermatitis 33(6):419-422(1995))。

【 0 0 6 4 】

両性界面活性剤は、他の物質とともにパッケージまたは混合されて（“両性界面活性剤”または両性界面活性剤調製物として）製造業者により供給され、さらに両性界面活性剤に関する参考文献は単独の両性界面活性剤および製造業者により両性界面活性剤として供給される調製物を包含することは評価されよう。

【 0 0 6 5 】

好ましい両性界面活性剤はコカミドプロピルベティンで、これは例えば 3 0 % 水溶液として供給される（例えばインクロナム（Incronam）3 0（Croda Oleochemicals, Cowick Hall, Snaith, Goole, East Yorkshire, DN149AA, UK）。

10

【 0 0 6 6 】

両性界面活性剤は二ナトリウムココアンホジアセテートでもよい。好ましくは、当業者に知られているように、二ナトリウムココアンホジアセテートはラウリル硫酸塩およびヘキシレングリコールとともにパッケージされているか、または混合されている。二ナトリウムココアンホジアセテートの好ましい調製物は以下の組成を有する：

二ナトリウムココアンホジアセテート	1 4 % w / w
ラウリル硫酸ナトリウム	1 2 . 5 % w / w
ヘキシレングリコール	7 % w / w
塩化ナトリウム	3 . 9 % w / w
ラウリルアルコール	1 . 0 % w / w
塩酸	1 . 0 % w / w
硫酸ナトリウム	0 . 2 5 % w / w
ホルムアルデヒド	0 . 0 3 % w / w
水	1 0 0 % w / w にする

20

上記のような調製物は、ロジア社（Rhodia Limited, Poleacre, Woodely, Stockport, Cheshire SK61PQ）が供給するミラケア（Miracare）2 M C A / E（登録商標）であろう。

【 0 0 6 7 】

さらに好ましい界面活性剤はココナッツに由来する両性界面活性剤、例えばナトリウムココアンホアセテートである。これは、ミラノール（Miranol）（Rhodia Limited, 上記のとおり）（特にミラノールウルトラ C 3 2）として供給されている。

30

【 0 0 6 8 】

ナトリウムココアンホアセテートの好ましい調製物は以下の組成を有する：

ナトリウムココアンホアセテート	3 0 - 3 2 % w / w
ナトリウムグリコレート	1 . 8 % w : wmax
塩化ナトリウム	7 . 6 % w : wmax
ナトリウムモノクロルアセテート	2 0 p p mmax
着色料（Gardner）	3 max
固形分	3 8 - 4 1 % w : w
水	1 0 0 % w / w にする
p H（2 0 % 水溶液）	8 . 5 - 9 . 5

40

特に好ましい界面活性剤はソルビタントリオレートで、非イオン性界面活性剤として分類される（例えば上掲書（Martindale））。これは、クリル（Crill）4 5（Croda Oleochemicals, Cowick Hall, Snaith, Goole, East Yorkshire, DN149AA, UK）として供給される。ソルビタントリオレートは非常に低い H L B 値（1 . 8）を有する。クリル 4 5 は室温で液体である。界面活性剤が室温で液体であるということは好ましい。

【 0 0 6 9 】

界面活性剤はクロモンの約 0 . 0 0 1、0 . 0 1、0 . 1、0 . 5、1、2、5、1 0、2 0、3 0、4 0 または 5 0 %（w : w）で添加される。好ましくは、界面活性剤はクロモンの約 2 %（w : w）で添加される。上記の割合は、好ましくは界面活性剤製剤、例えば両性界面活性剤製剤の活性成分、すなわち両性界面活性剤成分に対するものである。

50

【0070】

特に、界面活性剤がソルビタントリオレート、例えばクリル45の場合、前記界面活性剤は、クロモンまたは顆粒に対し約0.001、0.01、0.1、0.5、1、2、4、5、8、10、20、30、40または50% (w:w) で添加される。好ましくは、それは、錠剤の調製に使用される顆粒に対し約0.1%から20% (w:w)、より好ましくは約4% (w:w) で添加される。好ましくは、上記の割合はソルビタントリオレート製剤、例えばクリル45を指す。

【0071】

例えば、微結晶セルロースに対するscgの割合が1:2.5の錠剤は、クリル45が顆粒の2% (w:w) で加えられるとき満足な状態で崩壊する。クリル45の濃度が4% (w:w) に増加するとき、微結晶セルロースに対するクロモグリケートの割合は、1:2.5から1:1.5に減少でき、一方、同じ(満足できる)レベルの錠剤崩壊が維持される。錠剤の重量は375mgから250mgに減少し、これによって錠剤の直径は11mmから9mmに減少し、患者(特に小児)は錠剤を嚥下しやすくなる。上記で述べたように、錠剤は容易かつ迅速に空の胃を通過し、それによって例えば錠剤の30分後に嚥下された食物が到達する前に小腸に達する。錠剤の製造コストもまた必要とされる微結晶セルロースの量が減少するので低くなる。

【0072】

したがって、本発明の別の特徴では、さらに以下を含むクロモンを含む経口用薬剤デリバリー組成物が提供される:(1)両性界面活性剤、例えばコカミドプロピルベタインまたはナトリウムココアンホアセテート、および/または(2)2未満のHLB値を有する界面活性剤、または10未満、好ましくは5未満のHLB値を有するソルビタンエステル、例えばソルビタン脂肪酸エステル、例えばソルビタントリステアレート。好ましくは、クロモンは、ヒトに経口投与した後小腸で生体利用性を発揮し、より好ましくは模擬腸液に組成物を曝露してから10分以内に生体利用性を発揮し、および/または上記に示した他の好ましい特性を有する。

【0073】

本発明のさらに別の特徴は、アレルギー症状をもつ患者の治療用医薬であって、経口的に投与される前記医薬の製造における、両性界面活性剤または2未満のHLB値を有する界面活性剤、または10未満、好ましくは5未満のHLB値を有するソルビタンエステル、例えばソルビタン脂肪酸エステル、例えばソルビタントリステアレートの使用である。好ましくは、前記医薬はナトリウムクロモグリケートを含む。

【0074】

好ましさは劣る方法であるが、顆粒は、ノンパレイユ・シードをナトリウムクロモグリケートで被覆するか、またはクロモグリケートがその中に分散されているコアを形成することによって調製できる。そのようなコアを形成する場合に使用できる適切な結合剤は当技術分野では知られている。前記シードを製造するために用いられる賦形剤は1つまたは2つ以上の医薬的に許容できる物質、例えば糖、澱粉、微結晶セルロース、ワックスおよびポリマー性結合剤、例えば下記に列挙されているものを含むことができる。ノンパレイユ・シード上の第一の層は、ナトリウムクロモグリケートおよび水溶性または水に不溶性のポリマーを含むことができる。前記ポリマーはナトリウムクロモグリケートのための結合剤として、およびナトリウムクロモグリケート遊離の速度制限層として作用する。そのようなポリマーは以下から選択できる:セルロース誘導体、ビニルポリマーおよび他の高分子ポリマー誘導体または合成ポリマー、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテート、ポリビニルピロリドン、ポリピドンアセテート、ポリビニルアセテート、アクリルポリマーおよびコポリマー、ポリメタクリレートおよびエチレン-ビニルアセテートコポリマーまたはその組み合わせ。好ましい薄膜形成ポリマーは、水性懸濁液形態のエチルセルロース、またはアクリル酸およびメタクリル酸エステルのコポリマーである。

【0075】

均一に分散させたナトリウムクロモグリケートを含むシード上の第一の速度制限層は、上記の水に不溶性のポリマー、または水に不溶性のポリマー混合物、または水溶性および水に不溶性のポリマー混合物を場合によって含むことができる。好ましくは、そのような速度制限層はいずれも、製剤が腸液または模擬腸液に曝露されてから10分以内（または上記で説明したように10分未満）にナトリウムクロモグリケートが製剤から遊離するのを妨げないことは理解しえよう。

【0076】

場合によって前記被覆は、薄膜形成ポリマーの特性を改善する他の医薬的に許容できる物質を含むことができる。これらの物質は、例えば可塑剤、粘着防止剤、界面活性剤、および拡散促進または拡散遅延物質である。適切な可塑剤にはフタル酸エステル、トリアセチン、ジブチルセバケート、モノグリセリド、クエン酸エステルおよびポリエチレングリコールが含まれる。好ましい可塑剤はアセチルトリブチルシトレートおよびトリエチルシトレートである。適切な粘着防止剤にはタルクおよび金属ステアレートが含まれる。

10

【0077】

ユニットに適用される第一の被覆（用いられる場合）の量は重量で0.5%から30%、好ましくは1%から15%の範囲であろう。この量は、対応する事例ではナトリウムクロモグリケートの重量も同様に含んでいる。ユニットに適用される被覆（1つまたは2つの被覆の場合）は、被覆されたユニットの重量を基準にして、重量で1から50%、または5%から60%の間の範囲であろう。残余はシードまたはコアの重量を構成する。したがって、上記の割合は、被覆後のユニットの最終重量のパーセントとしての重量を指すことは明瞭である。また別には被覆の量は、シードまたはコアまたは活性成分の重量に対して重量で5から120%、好ましくは5から100%、より好ましくは5から50%、もっとも好ましくは6から10%の範囲である。

20

【0078】

例えば、ある過程ではナトリウムクロモグリケート粉末（この場合粒子の90%は30 μ m未満の直径を有するであろう）は、水とHPMCとの組み合わせの流動床乾燥装置中で噴霧顆粒化され、粒子からより大きな粒子にされる。

【0079】

また別には、ナトリウムクロモグリケートは、具体例3で考察したように溶融結合剤（例えばポリエチレングリコール）と混合され、せん断ミキサー中でその融点まで加熱され、さらに冷却される。これによって、約200 μ mまたは200から1100 μ mの相当大きな粒子が製造される。

30

【0080】

続いて、顆粒/粒子は前述の割合の崩壊剤とともに錠剤に成型され（また別にはカプセル中にパッケージされ）、さらに錠剤（またはカプセル）は腸溶皮で被覆される。また別には、ナトリウムクロモグリケートは、前述の割合で崩壊剤および/または界面活性剤とともに顆粒化され、この顆粒は腸溶皮で被覆され、および/または錠剤に成型またはカプセル中にパッケージされ、続いて腸溶皮で被覆される。

【0081】

特に界面活性剤が顆粒に混合されるときは、好ましくは、この顆粒は流動床システムを用いてトップスプレーまたはボトムスプレー（同方向または逆流）方式で製造され、さらに顆粒に対する許容不能なレベルの損傷を回避できる装置を用いて腸溶皮で被覆される。そのような装置は、例えば特許出願D K 9900116号明細書（Aeromatic Fielder）（他の装置で存在する仕切りが省略されている装置が開示される）に記載された錠剤被覆装置である。これは、被覆される顆粒または錠剤に対する損傷を減少させる作用を有する。この装置はノズルを出た後霧状ガスを包み込み、錠剤の上方分散を低下させる。

40

【0082】

コアが上記のような崩壊剤とクロモンの比を有する錠剤を、腸溶皮で被覆する前に崩壊剤でさらに被覆してもよい。好ましくは、そのような崩壊剤の被覆は実質的にクロモンを含まない。

50

【0083】

組成物は2つ以上の崩壊剤を含むことができる。例えば、クロモンと混合されている崩壊剤と、クロモン含有コアの周囲の別の被覆として用いられる崩壊剤とは異なっているもよい。

【0084】

好ましくは、崩壊剤は、重要な成分として（すなわち約10、20、30または40%w : w）重金属イオンまたはアルカリ土類イオンを含まない。例えば、二カルシウムリン酸塩は Ca^{2+} イオンを含み、したがって適切ではない。

【0085】

組成物は、他の化合物、例えば膨張剤および/または潤滑剤および/または界面活性剤および/または腸溶皮をさらに含むことができる。しかしながら、好ましくは組成物は、実質的にクロモン（これは水を含むことができる）、崩壊剤、潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム）、界面活性剤（例えばミラノールまたはソルビタントリオレエート）、および腸溶皮からなる。好ましくは、このリストから選択される成分は一緒になって、組成物の少なくとも70%、80%、90%、95%または98%を構成する。クロモン（これは水を含むことができる）および崩壊剤は一緒になって組成物の少なくとも40%、50%、70%、80%、85%、90%、95%または98%を構成する。腸溶皮は、典型的には錠剤の重量の約30%から2%、好ましくは約20%から3%、より好ましくは約15%から5%、例えば錠剤の重量の約10%を構成する。

【0086】

組成物は、アレルゲン（特に患者がそれに対して将来アレルギーを示すと考えられるアレルゲン）を含まないことが好ましい。しかしながら、そのようなアレルゲンを含む本発明の組成物は、例えばPCT国際公開公報WO85/00015号に記載されたように、脱感作治療で有用であろう。

【0087】

さらにまた、組成物は、それが小腸で遊離されたとき顕著なpH変化をもたらすために十分な量の、生理学的に許容できるpH調節性アルカリ金属を含まないことが好ましい。pH調節アルカリ性物質は、中性またはアルカリ性pHを示す腸液中では実質的に不溶性である（すなわち溶質1部に対して必要な溶媒は1000部以上）。それは酸可溶性塩であろう。それは実質的には、好ましくはアルカリ土類金属の、より好ましくはマグネシウムまたはカルシウムの不溶性炭酸塩、重炭酸塩、ケイ酸塩、水酸化物またはリン酸塩、例えば炭酸カルシウムである。

【0088】

本発明の第一の特徴のさらに別の実施例では、組成物は、クロモンを含む直径が0.7から5mmのペレットを含み、前記ペレットの各々は実質的に球形で腸溶皮を有する。

【0089】

本発明のさらに別の特徴は、クロモンを含む経口用薬剤デリバリー組成物で、前記組成物は、クロモンを含む直径が5mmまでの実質的に球形のペレットを含み、各ペレットは腸溶皮を有する。このペレットは、さらに界面活性剤、例えば両性界面活性剤または、上記およびさらに下記で述べるように、（望ましい順に）約3未満、4未満、5未満、6未満または6.8未満のHLB値をもつ界面活性剤またはソルビタンエステル、例えばソルビタン脂肪酸エステル、例えばソルビタントリオレエートを含むことができる。好ましくは、クロモンはヒトでの経口投与の後で小腸で生体利用性を発揮する。

【0090】

我々は、実質的に球形でないペレットの腸溶皮は有効ではないことを見出した。ペレットは被覆されているように見えるが、意図したものと異なるpHでは被覆は崩壊することを我々は見出した。例えば、約5またはそれ以上のpHで崩壊すると予想された被覆は約3.5のpHで崩壊する。

【0091】

“実質的に球形”ということは、ペレットを肉眼で調べたとき球形の外観を有することを

10

20

30

40

50

意味する。好ましくは、被覆されていないペレットは、被覆された後、実質的に球形のペレットを提供するために実質的に球形である。

【0092】

好ましくは、ペレットは0.7 mmから5 mm、4 mm、3 mm、2 mm、1.8 mm、1.5 mmまたは1.3 mmの直径を有し、好ましくは0.8 から1.5 mmの直径を有する。これらの寸法は腸溶皮被覆ペレットを指す。被覆されていないペレットは、0.5 mmから4.8 mm、3.8 mm、1.8 mm、1.6 mm、1.3 mmまたは1.1 mmの寸法、好ましくは0.6 mmから1.3 mmの寸法を有する。これらの数字は、組成物中のペレットの数で好ましくは少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、90%、95%、99%およびもっとも好ましくは100%を代表する。

10

【0093】

クロモンを含む実質的に球形のペレットは、例えば溶融結合剤(例えばポリエチレングリコール)と混合し、高せん断ミキサー中でその融点まで加熱し、さらに冷却することによって調製できる。続いて、ペレットを流動床乾燥装置で乾燥させる。このペレットは溶融ペレットと呼ぶことができる。そのようなペレットの調製方法の例は具体例2で示される。

【0094】

溶融結合剤は上記の水性結合剤である。例として、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルピロリドン(PVP)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)が含まれる。PEGは、被覆に特に適した強靱な顆粒を提供できるので好ましい。

20

【0095】

崩壊剤を含む組成物のための顆粒を製造するために上記で述べたように、界面活性剤、好ましくは両性界面活性剤または、約2未満、3未満、4未満、5未満、6未満または6.8未満のHLB値をもつ界面活性剤、例えばソルビタントリオレートを、例えば結合剤とともにクロモンに添加することができる。好ましい界面活性剤および使用できる量は上記で述べたとおりである。

【0096】

ペレットまたは錠剤またはカプセルは、当業者に周知の流動床による被覆システムまたは側面に通気孔を有する鍋でのコーティングパン技術を用いて腸溶皮被覆を施すことができる。

30

【0097】

ペレットは、上記のようにクロモンが十二指腸で生体利用できるように腸溶皮で被覆されるのが好ましい。

【0098】

錠剤、カプセルまたはペレットを腸溶皮で被覆するために用いられるポリマーは陰イオン性カルボン酸ポリマー群から選ぶことができる。これらのポリマーは、医薬的目的に適し、低いpHでは溶けにくいが高いpHでは溶解性が高く、溶解性のpH制限はpH4からpH7.5の範囲で、前記陰イオンカルボン酸ポリマーには以下が含まれる：セルロースアセートフタレート(例えばアクォテリック(Aquateric; FMC Corporation, Pharmaceutical Division, 1735 Market Street, Philadelphia, PA19103)、セルロースアセートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセートフタレートおよびアクリル酸ポリマー、例えば部分的にエステル化されたメタクリル酸ポリマー、例えばユードラジット(Eudragit)L、ユードラジットL100-55およびユードラジットS。これらのポリマーは単独で、または互いに混合して、または先に述べた水に不溶性のポリマーと混合して用いることができる。好ましいポリマーは水性分散形のユードラジットである。陰イオン性カルボン酸ポリマーは全ポリマー含有量の25から100%を構成する。

40

【0099】

腸溶皮は、場合によって薄層形成ポリマー(例えば可塑剤)、粘着防止剤、界面活性剤、および拡散促進または拡散遅延剤の特性を改善する、医薬的に許容できる他の物質を含む

50

ことができる。適切な可塑剤にはフタル酸エステル、トリアセチン、ジブチルセバケート、モノグリセリド、クエン酸エステルおよびポリエチレングリコールが含まれる。好ましい可塑剤はアセチルトリブチルシトレートおよびトリエチルシトレートである。適切な粘着防止剤にはタルクおよびステアリン酸金属塩が含まれる。

【0100】

ユニットに適用される腸溶皮の量は、被覆ユニットの重量を規準にして通常は重量で1%から50%、好ましくは2%から25%、より好ましくは10 - 15%の範囲、もっとも好ましくは約12%である。

【0101】

カプセルはゼラチンカプセル（例えば本質的にゼラチンからなる）で、これはさらに上記のように腸溶皮で被覆できる。適切なカプセルは当業者には周知である。カプセルは、小腸、または全胃腸管を無傷で通過するようなものであってはならない。カプセルは、腸溶皮無しで用いられた場合は、その内容物が胃の中で遊離されるようなものでよい。

【0102】

腸溶皮は、被覆カプセルの最大の崩壊が小腸（十二指腸、空腸、回腸）、好ましくは十二指腸で発生するように選択される。好ましくは、実質的に投与された全てのクロモンが十二指腸から先で生体利用性を発揮する。

【0103】

錠剤（またはカプセル）は胃を通過して小腸に入る（すなわち幽門を通過する）ことができることが好ましい。したがって、好ましくは、錠剤は、最終重量が小児用で500mgまで、好ましくは200から500mg、より好ましくは220から375mgであろう。より大きな錠剤は成人で許容できるであろう。好ましくは、錠剤サイズは、小児が容易に錠剤を嚥下できるようなものであることが好ましい（例えば、約0.8または0.9cm未満の寸法を有する）。下記で考察するように、好ましくは、各錠剤は目的の日量のナトリウムクロモグリケートより少ない量を含み、その結果毎日2錠以上を服用できる。

【0104】

錠剤またはカプセルが、腸溶皮で被覆されておらず、腸溶皮で被覆されたペレットを含む場合は、この錠剤またはカプセルは胃で崩壊し、腸溶皮被覆ペレットを胃の内容物中に遊離させると予想される。腸溶皮被覆ペレットはしたがって胃の内容物と混合され、胃の内容物の部分とともに十二指腸に入る。十二指腸の腸液に曝露されると、各ペレットの腸溶皮は崩壊し、ナトリウムクロモグリケートのペレットから遊離させる。このペレットは十分に大きな表面積対体積比を有し、ナトリウムクロモグリケートは溶液に入ることができる。

【0105】

上記で述べたように、クロモンは十二指腸で生体利用性を発揮するのが好ましい。しかしながら、好ましさは劣るが、（例えば）個々のペレットの別の群または集団が異なる腸溶皮を有し、その結果ペレットの薬剤内容物が、小腸の異なる場所で生体利用性を発揮するならば有利であるかもしれない。

【0106】

内容物が小腸を通過するとき、薬剤が種々の時間に、したがって小腸の異なる場所で生体利用性を発揮させることができる2つの具体的な方法は、同じ腸溶皮で種々の厚さでペレット/錠剤/カプセルを被覆するか、または異なるpHで溶解する異なる腸溶皮物質を使用することである。これはノンパレイユ製剤を提供することができる。両製剤は、腸の内容物が胃から小腸に入り、小腸を通過するとき、内容物のpHが徐々に上昇するという事実を利用する。適切な腸溶皮は当技術分野で知られており、下記でさらに詳細に考察する。

【0107】

腸溶皮ペレットはカプセルに充填するか、錠剤に打錠するか、または単位剤形サシェに充填することができる。後者では、その内容物は使用直前に適切なpHで液体に懸濁させ飲み下すことができる。したがって、腸溶皮ペレットは、懸濁液として（例えば使用時に懸

10

20

30

40

50

濁液として再構成される)、好ましくは食物とともに経口的に服用することができる。それらはまた、錠剤またはカプセル(例えばゼラチンカプセル)に充填することができる。それによって調製物の嚥下が容易になるが、調製物は胃で崩壊してペレットが均等に食物と混合されるのを助ける。

【0108】

被覆物の組成は、小腸(十二指腸、回腸、空腸)内、好ましくは十二指腸での被覆の崩壊を最大にし、さらに被覆微小顆粒/ペレットが小腸、または全胃腸管を無傷で通過する可能性を最小にするために最適化されねばならない。好ましくは、薬剤は十二指腸から先で生体利用性を発揮する。

【0109】

微小顆粒またはカプセルが小腸に入るまで崩壊せず薬剤を遊離しないことを担保するいずれの被覆も用いることができる。被覆は、pH感受性で、酸化還元反応感受性または特定の酵素もしくは細菌に感受性を有するものであって、それによって被覆は小腸でのみ溶解するか、または溶解を完了させることができる。したがって、微小顆粒またはカプセルは、それらが小腸に入るまで薬剤を遊離させない。

【0110】

被覆の量は、典型的には被覆適用前の乾燥顆粒を規準に4 - 20% w/w、または5から120% w/wの範囲である。使用される個々の被覆の量は、前記被覆が溶解するメカニズムに応じて選択されるであろう。カプセルのために適切な被覆の量は当業者には周知である。

【0111】

好ましい被覆物質は、pH5またはそれ以上(例えばpH5.5から7.5)で溶解するもの、例えば pK_a が3または5のポリ酸である。被覆はしたがって、それらが胃を出て小腸に入ったときにのみ溶解し始める。そのような被覆は、例えば以下の多様なポリマーから製造できる: セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、セルロースアセテートフタレート(CAP)、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)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)および文献に記載されたセラック(Healy, "Enteric Coatings and Delayed Release", Chapter 7 in "Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract", eds Hardy et al, Ellis Horwood, Chichester, 1989; Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", Chapter 93, 19th ed.). PVAPは、低pHで溶解し、したがって十二指腸から先で生体利用性を発揮できるのでCAPまたはCATより好ましい。

【0112】

他の物質にはメチルメタクリレートまたはメタクリル酸とメチルメタクリレートのコポリマーが含まれる。そのような物質は、ユードラジット(Eudragit)ポリマー(登録商標)(Rohm Pharma, Darmstadt, Germany)として入手できる。ユードラジットL、S、"LおよびS"およびLDは、メタクリル酸とメチルメタクリレートとの陰イオン性コポリマーで概して適切である。例えば、ユードラジットL100(50%遊離カルボキシル基)またはS100(30%遊離カルボキシル基)を用いることができる。ユードラジットL100-55は特に適切で、噴霧乾燥によりL30D-55から得ることができる。それは等量のメタクリル酸とエチルアクリレートを含み約50%の遊離カルボキシル基を有する。

【0113】

所望の場合には、ペレットにはまた、例えばワックス、シリコーン、エラストマーを用い、特に溶融顆粒化技術により徐放性または制御性遊離特性を付与できる。

【0114】

不溶性の重金属イオン塩またはクロモグリケート複合体が形成されるのを防止するために、重金属イオンのキレーター、例えばEDTAを本発明のいずれの製剤にも含有させることができる。もっとも有効であるためには、キレート剤は顆粒またはペレット内に含有さ

10

20

30

40

50

せるべきであるが、また別にはキレート剤は顆粒またはペレットと混合してもよい。

【0115】

適切な投薬方式には以下が含まれる。最初の1日当たりの投与量は、1mgから2g、好ましくは100 - 1000mg、より好ましくは約200 - 800mg、さらに好ましくは約300から500mgで、例えば2回に分けて12時間間空ける。これは、例えば1 - 3週間の間隔で、1日当たり最大1000 - 5000mgまで増加させることができる。1日の典型的な最大投与量は4000mgまたは100mg/kg/日である（どちらかより大きな方）。

【0116】

1日の投与量が複数の錠剤またはカプセルで投与されるのが好ましい。例えば、1日の投与量は1日4回1錠服用として投与するか、または1日4回2錠服用（すなわち8錠）として投与できる。これは、ナトリウムクロモグリケート溶液が1日にそれぞれ4回または8回小腸で遊離されるという利点を有する。組成物は食物の前、例えば食事の約30分前、すなわち前の食事の少なくとも2時間後に投与されるのが好ましい。

10

【0117】

さらに本発明の別の特徴では、本発明の組成物を経口的に投与することによってアレルギー症状について患者を治療する方法が提供される。患者はまず最初に血清IgEレベルを検査され、総レベルは少なくとも150iu/mlである。

【0118】

適切なIgE検査にはin vitro総IgEテストおよびin vitro固有IgEテストが含まれ、例えばファルマシア・アンド・アップジョン（Pharmacia & Upjohn）が販売するユニキャップ（UniCAP）総（または固有）IgEテストがあり、これは、アレルギー試薬としてアレルギーイムノキャップ（Allergen ImmunoCAP）を用いる。

20

【0119】

我々は、ナトリウムクロモグリケートで治療する前に患者のIgEレベルについて患者をスクリーニングすることが望ましいことを見出した。より具体的には、総血清IgEレベルが150iu/mlより低い患者はこの治療に应答する蓋然性が低いと我々は考える。以前の試験ではIgEレベルを測定したが、患者はこのIgEレベルに従って選別されたわけではなかった。これが、従来の研究がナトリウムクロモグリケートがアレルギー症状の治療にいつでも有効であるとは限らないという印象を我々がもった理由の1つである。

30

【0120】

したがって、本発明の別の特徴にしたがえば、患者は、その総血清IgEレベルが150iu/mlを越えているか否かに応じて治療のために選別される。患者は治療の直前に検査してもよいが、また以前の検査結果を参照してもよい。

【0121】

食品アレルギーおよび食品アレルギーによる疾患の病理は不明であるが、多数の患者における主要な欠陥は、小腸、特に空腸の粘膜のアレルギー性炎症反応であると我々は考えている。前記アレルギー性反応は、食品中の特定の物質と、この物質に対して患者が産生した特異的IgE抗体との反応によって惹起される。このアレルギー性炎症反応は本来の症状を惹起する場合もあるが、通常は示さない。我々は、この炎症反応は腸の透過性を高め、多くの物質（患者がアレルギーを示す物質を含む）の吸収を増加させると考える。二次的標的器官で二次的アレルギー反応を引き起こすのはこれら物質の吸収の増加である。二次的器官は、例えばアトピー性皮膚炎およびじん麻疹の場合の皮膚、喘息の場合の器官粘膜、および過敏性大腸症候群の大腸粘膜である。

40

【0122】

さらに我々は、食品アレルギー治療で経口投与されたナトリウムクロモグリケートの主要な作用態様は、小腸粘膜のIgE仲介アレルギー性炎症反応の重篤度を減少させ、したがってアレルギー物質の吸収増加を防ぐことであると考え。二次標的器官のアレルギー反応の重篤度は当該器官に到達するアレルギーの量と関係するので、この薬剤の作用は二次標的器官のアレルギー反応の重篤度を低下させる。

50

【 0 1 2 3 】

ナトリウムクロモグリケートのさらに別の作用は、I g E 産生細胞（Bリンパ球）のI g E 抗体合成能力を低下させることであることが最近示された。食品アレルギーの場合の関連Bリンパ球は小腸粘膜で見出されると提唱された。

【 0 1 2 4 】

本発明はしたがって、経口投与ナトリウムクロモグリケートの急性抗原 / I g E 抗体反応の重篤性を低下させる能力だけでなく、局所I g E 抗体の産生低下による全体的な感受性を低下させる能力に基づいて、経口投与ナトリウムクロモグリケートによる長期治療を提供する。これは、先ず最初に局所で測定されるI g E 抗体の低下で認識され、最終的には全身的に測定されるI g E 抗体の量（すなわち総血清I g E として血中に存在する）で認識されるであろう。

10

【 0 1 2 5 】

本発明の特徴の基本は、食品アレルギー症状の治療での経口ナトリウムクロモグリケートの有効性は、I g E 仲介疾患の明瞭な証拠を有し、その臨床反応が最初に局所I g E 抗体レベル続いて全身I g E 抗体レベルの低下と密接に関連する患者を選別することによって、第二に、小腸分泌液中の（特に十二指腸全体にわたって）薬剤の濃度を最大にする製剤を用いて薬剤の生体利用性を増加させることによって増大するということである。

【 0 1 2 6 】

本発明の好ましい特徴を下記の非限定的具体例を参考にして述べる。

【 0 1 2 7 】

20

具体例具体例 1：顆粒製剤（ 1 ）

以下の溶液を作製する：製剤 A 1、A 2 または A 3

【 0 1 2 8 】

【 外 1 】

製剤A 1 :

水 (精製) 1 0 0 0 g

ナトリウムクロモグリケート 1 5 0 g

(固形分 1 4 . 2 9 %)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1 6 . 6 8 g

1 1 6 6 . 7 g

10

製剤A 2 : (より大きく強靱な顆粒用)

水 (精製) 2 0 0 0 g

ナトリウムクロモグリケート 3 0 0 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 5 4 g

2 3 5 4 g

20

製剤A 3 : (さらにより強靱な顆粒用)

水 (精製) 2 0 0 0 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 2 2 g

2 2 2 2 g

【 0 1 2 9 】

1 0 0 0 g の顆粒について、顆粒の重量の 1 2 % を構成する固形被覆物 (1 2 % (固形物) 被覆物) は 1 1 . 2 7 % の固形物を有する懸濁液 1 0 6 5 g を必要とする。

【 0 1 3 0 】

粉末ナトリウムクロモグリケートの 1 0 0 0 g を M P I スプレー・グラニューター (Aeromatic-Fielder-UK) のボウルに入れ、取り入れ口の温度が 7 0 の高温空気を用いて流動化する。用いた空気速度は約 1 0 0 m³ / 時間である。

30

【 0 1 3 1 】

材料をいったん流動化し、粉末床が 4 0 の温度に達したら、製剤 A 1、A 2 または A 3 を流動化床の上に配置された 2 つの流体ノズルから約 2×10^5 パスカル (2 バール) で霧状化空気を用いて噴霧し、顆粒を製造する。使用速度は約 2 7 g / 分で、したがって 1 1 6 7 g の溶液を噴霧するために要した時間は約 4 4 分である。

【 0 1 3 2 】

噴霧が完了したら、ベッド温度が 4 6 になるまで生成物を高温の空気流の中で乾燥させる。(最低の到達ベッド温度は 3 5 である。)

40

粉末を全て採集したら、得られた重量は 1 0 0 0 + 溶液固形物 = 1 1 6 6 . 7 g であるはずである。

【 0 1 3 3 】

しかしながら、得られた典型的な収量は約 9 0 % であった。

【 0 1 3 4 】

続いて顆粒を崩壊剤とともに錠剤に成型する。

【 0 1 3 5 】

具体例 2 : 顆粒製剤 (2)

単位剤形、例えば錠剤またはカプセルを製造する場合に流動および圧縮特性を改善するた

50

めに顆粒化が所望される。

【 0 1 3 6 】

湿潤顆粒化

流動床システムでの噴霧顆粒化を用いて自由に流動するナトリウムクロモグリケート顆粒を製造する。

【 0 1 3 7 】

ナトリウムクロモグリケートは、流動化を助ける稀釈液、例えば微結晶セルロースとともに流動床で流動化される。結合剤および/または界面活性剤、例えば両性界面活性剤イラノール・ウルトラ C 3 2 またはソルピタントリオレエートの溶液を粉末床の上に噴霧する。結合剤は、ナトリウムクロモグリケート、PVP、HPMC、PEG または他の水溶性結合剤である。

10

【 0 1 3 8 】

さらに新たな結合剤または界面活性剤を用いずに水を使用することができる。これは、ナトリウムクロモグリケートの限定的溶解性のためである（5 % まで容易に溶解し、10 % までは困難であるが溶解する）。

【 0 1 3 9 】

キレート剤、例えば EDTA は 0 . 1 % で混合することができる。

【 0 1 4 0 】

顆粒の強度およびサイズは結合剤の量およびタイプを変えることによって変化させることができる。結合剤は典型的にはナトリウムクロモグリケートの約 10 % (w : v) で用いることができる。

20

【 0 1 4 1 】

顆粒は同じ装置で乾燥させ、易流動性物質を生成する。

【 0 1 4 2 】

500 g のバッチサイズの場合の典型的な条件は以下のとおりである：

入口空気温度：70

床温度：30 から 40 、典型的には 30 から 35

噴霧速度：20 - 25 g / 分

流動床の空気速度：70 - 100 m³ / 時間

噴霧結合剤溶液は典型的には 10 - 15 % w : w の固形物含有量を有する。

30

【 0 1 4 3 】

これらの条件はバッチサイズが変わる場合には調整が必要である。

【 0 1 4 4 】

製造される顆粒の粒子サイズは 100 μm から約 750 μm まで変更可能である。適切な平均粒子サイズは約 200 μm である。

【 0 1 4 5 】

乾燥：乾燥の終了点は、顆粒が乾燥すると床温度が上昇するので床温度を測定することによって調べることができる。45 - 50 の終了点床温度では、乾燥ロス (Loss on Drying, LOD) は 4 . 0 - 8 . 0 % である。LOD は、赤外線バランスシステムで 105 ± 2 0 分後に記録される重量ロスを指す。終了点を 50 - 55 の床温度に設定することによってさらに乾燥させることができる。

40

【 0 1 4 6 】

乾燥顆粒

ナトリウムクロモグリケートはローラー圧縮によって顆粒化し、さらに当業者に知られているように、得られた顆粒を微粉碎機を通しそしてサイズに分ける。

【 0 1 4 7 】

上記のように製造した湿潤または乾燥成形顆粒（または具体例 1 に述べたように製造した顆粒）を続いて崩壊剤（例えば微結晶セルロース）および適切な潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム）と混合して圧縮混合物を製造し、さらにこれを錠剤にする。

【 0 1 4 8 】

50

迅速錠剤崩壊のために、ナトリウムクロモグリケート 1 部に対して微結晶セルロースを少なくとも 2 . 5 部の割合で、例えば 2 5 0 m g 微結晶セルロース : 1 0 0 m g ナトリウムクロモグリケートが必要とされる。界面活性剤が顆粒に含まれる場合は、低比率、例えば微結晶セルロース 1 . 5 部対ナトリウムクロモグリケート 1 部で十分である。

【 0 1 4 9 】

典型的には錠剤は 2 6 1 m g の微結晶セルロース (例えばアビセル (Avicel) P H 1 0 1 またはアビセル P H 1 0 2) を含む。1 0 0 m g の活性物質に対する最終的錠剤重量は 3 7 5 m g である。これを 1 1 m m の二重半径の通常の凹面錠剤打ち抜き機で錠剤にし、4 から 1 0 キログラム (当該技術分野で用いられる用語で、キログラム / c m² に対応する) の硬さに打ち抜く。

10

【 0 1 5 0 】

この錠剤を流動床による被覆システムを用いるか、または側面に通気孔をもつ鍋によるコーティング・パン法を用いて腸溶皮で被覆することができる。シューテリック (Shuterick, ポリビニルアセテート) (Colorcon Ltd, Orpington, UK) またはユードラジット、アクアコート (Aquacoat)、アクオット (Aquat) またはアクオテリック (Aquqteric) を腸溶皮として用いることができる。錠剤は 5 から 2 0 % のレベル、通常は 1 0 から 1 5 %、特に 1 2 % のレベルに被覆される。

【 0 1 5 1 】

カプセルへの充填

また別には、ナトリウムクロモグリケートおよび崩壊剤の適切な充填物 (例えば 1 カプセル当たり 1 0 0 または 2 0 0 m g ナトリウムクロモグリケート) を硬質ゼラチンカプセルに量り入れ、カプセルを封入し、流動化噴霧被覆装置または回転被覆鍋で腸溶皮被覆する。充填物はナトリウムクロモグリケートおよび崩壊剤、例えば微結晶セルロースおよび場合によって界面活性剤、例えば両性界面活性剤 (例えばミラノール・ウルトラ (Miranol Ultra) C 3 2) を含むことができる。顆粒中のナトリウムクロモグリケートに対する崩壊剤の割合は 1 . 2 : 1 (w : w) 以上、好ましくは 1 . 4 : 1 から 2 . 5 : 1 である。

20

【 0 1 5 2 】

具体例 3 : 顆粒化 - 高せん断ミキサー法

また別の方法は、溶融顆粒化技術を用いる高せん断ミキサー法の使用を含む。

30

【 0 1 5 3 】

工程 1 - この方法は S C G を溶融結合剤 (例えば P E G) ととも周囲環境条件下で混合することを含む。続いて、混合物を前記結合剤の融点 (約 6 0) まで加熱し、十分に混合しておおよそのサイズが 2 0 0 から 5 0 0 μ m の球形粒子を製造し、さらに冷却する。

【 0 1 5 4 】

工程 2 - 続いて流動床噴霧被覆装置 (エアロマチック・フィールダー社 (Aeromatic-Fielder Ltd, Hampshire, UK) から入手できる) でこれらの粒子を、A Q O A T (Shin-Etsu)、アクオテリック (セルロースアセテートフタレート水性再懸濁性粉末および適切な可塑剤、例えばジエチルフタレート (DPE) ; FMC Corporation, Pharmaceutical Division, 1 735 Market Street, Philadelphia, PA 19103) または他の市販の被覆剤、例えば C A P (FMC)、C A T (Eastman Kodak)、P V A P (Colorcon) またはユードラジット (Rohm Pharma)) を用いて腸溶皮被覆する。

40

【 0 1 5 5 】

個々の顆粒の腸溶皮被覆

上記のように製造した顆粒 1 0 0 0 g を流動床被覆装置 (例えば M P I プレシジョンコーター) のボウルに移す。この装置は、流動化顆粒に被覆溶液 / 懸濁液を噴霧するために上向き噴霧システムを用いる。

【 0 1 5 6 】

霧状化気体圧は約 3×10^5 パスカ (3 バール) である。

【 0 1 5 7 】

50

顆粒床は、噴霧開始前に約 36 に予備加熱される（入口空気温度は 60 を使用）。

【0158】

約 3×10^5 パスカル（3 バール）の霧状化空気圧を用い約 18 g / 分の速度で被覆溶液（製剤 B）を顆粒上に噴霧し、したがって 1065 g の溶液を噴霧するために要する時間は約 60 分（1 時間）である。被覆中に顆粒の温度は徐々に下降し、終了までに約 25 に達した。全被覆物が付加されたら、工程を停止する前に床の温度を約 40 に加熱して被覆物を乾燥させる。乾燥を含む全工程時間は 1.5 時間（90 分）である。これまで製造されたほぼ全ての事例 / バッチで、収量は 100 % で非常に良好であった。

【0159】

【外 2】

10

被覆懸濁液

製剤 B :	%	顆粒 1000 g に対して
アクトット HPMC-AS-LF	7.0	74.55
トリエチルシトレート	1.96	20.87
タルク粉末	1.1（固形物：	11.72
二酸化チタン	1.0 11.27 %)	10.65
ラウリル硫酸ナトリウム	0.21	2.24
精製水	88.73	944.97
	100.00	1065 g

20

【0160】

最後に、被覆顆粒をカプセルに充填し最終剤形を得る。

【0161】

工程 3 - 続いて、これらの被覆粒子を用いて多様な経口用剤形、例えば嚥下用カプセル、または嚥下用錠剤を製造するか、または単位剤形サシェ（その内容物を使用直前に適切な pH の液体に懸濁して飲み薬とする）に充填するか、または適切な稀釈剤を加えた小ビンに薬剤師が懸濁直前に一部分を充填し飲み薬とする。

30

【0162】

具体例 4

食品アレルギーまたは慢性疾患、例えば過敏性大腸症候群、鼻炎、喘息、結膜炎、アトピー性皮膚炎、じん麻疹、偏頭痛、湿疹、多動（これらは食物に対するアレルギーが原因因子であることが明らかにされている）の症状をもつ患者をファルマシア・アンド・アップジョン社のユニキャップ総 IgE 検査（UniCAP Total IgE Test, Pharmacia & Upjohn）によって総 IgE について精査し、さらにまた好ましくは同社のユニキャップ特定 IgE 検査および / または摂取アレルギーの皮膚反応検査によって食品および飲料に対する感受性について精査する。総血清 IgE レベルが 150 iu / ml を越える場合、または皮膚反応検査またはユニキャップ特定 IgE 検査が陽性の場合、患者は本発明の製剤による治療に適していると考えべきである。

40

【0163】

成人および 12 歳を超える小児は、400 mg から 1 日の投与量を開始し、2 回に分けて食事前、例えば午前 8 : 00 および午後 8 : 00 に服用するべきである。カプセルまたは錠剤は全体を水を用いて嚥下し、ミルク、ミルクセーキ、フルーツジュースまたは他のアレルギーを生じる可能性がある食品は用いない。

【0164】

12 歳から 5 歳の小児は、1 日の投与量を 200 mg から開始し、2 回に分けて食事前、

50

例えば午前 8 : 0 0 および午後 8 : 0 0 に服用する。カプセルは上記のように嚥下する。

【 0 1 6 5 】

5 歳未満の小児は、1 日の投与量を 5 0 から 1 0 0 m g で開始し、2 回に分けて食事前、例えば午前 8 : 0 0 および午後 8 : 0 0 に服用する。カプセルは上記のように嚥下する。

【 0 1 6 6 】

患者は最初症状の悪化を経験するかもしれない。これは、治療が効果を有するということの陽性の証拠である。これらの患者では、再び増量する前に 1 週間投与量を半減させるべきである。また別には、抗コリン作動性薬剤、例えばジシクロミンヒドロクロリドまたはプロパンテリンプロミドも最初の 1 週間同時に投与してもよい。

【 0 1 6 7 】

4 週間後にまた血清 I g E 測定を実施するべきである。これが低ければ、症状の改善がなくても患者は治療に反応していることを示している。

【 0 1 6 8 】

血清 I g E 測定は、6 ヶ月間は毎月、さらに 6 ヶ月間は 3 ヶ月ごとに、その後は 6 ヶ月ごとに実施するべきである。I g E レベルの低下の持続は摂取アレルゲンに対する感受性の低下、および症状の改善を示している。

【 0 1 6 9 】

たとえ症状がなくても、または症状が顕著に改善されなくても、患者は治療を継続することが重要である。そうしなければ、I g E レベルは再び上昇し始め、治療を再開したとき、I g E レベルが上がって症状が静まるために時間を要するが、患者は待つことができず治療が有効でないと考える。

【 0 1 7 0 】

具体例 5 : ナトリウムクロモグリケートの臨床効果に影響を与える因子

ナトリウムクロモグリケートは釣り鐘型の用量反応曲線または S 字型用量反応曲線を有するであろう。いずれの場合も、十分な薬剤濃度が存在しない場合は、所望の臨床効果が達成されないことを意味している。

【 0 1 7 1 】

以下の腸液の動態モデルが小腸で得られるナトリウムクロモグリケートの濃度を算出する場合に使用できる。

【 0 1 7 2 】

腸の特性および腸液動態についての参考文献は以下に表示する。

【 0 1 7 3 】

前提事項は以下のとおりである :

薬剤は、水溶性、低吸収性 (1 - 2 %) で、食物粒子または胃の粘膜には吸着せず、酸不溶性 ($pK_A 2$)、脂質不溶性である。1 日に平均的な胃には 8 リットルが通過し (6 m l / 分)、胃に含まれる液体の平均的体積は 1 0 0 m l である。

【 0 1 7 4 】

例えば、患者にナトリウムクロモグリケートで予備処置し、続いて 1 5 分後に食物 (約 9 0 m l の体積) でチャレンジした場合、その時間にナトリウムクロモグリケートを希釈する総体積は 1 0 0 m l (胃の内容物) + 9 0 m l (食事の体積) = 1 9 0 m l である。

【 0 1 7 5 】

胃を出るナトリウムクロモグリケートの濃度は (投与量 (g) $\times$ 1 0 0 / 1 9 0 m l) % (w / v) である。したがって、投与量が 8 0 0 m g ならば、前記濃度は 0 . 4 2 % で、4 0 0 m g の場合は 0 . 2 1 %、2 0 0 m g では 0 . 1 1 %、さらに 1 0 0 m g では 0 . 0 5 % である。

【 0 1 7 6 】

しかしながら、このナトリウムクロモグリケートの濃度では、それが胃液に曝露されてしまった場合はほとんど生体利用性を発揮できない。なぜならば、上記で考察したように、ナトリウムクロモグリケートは酸性媒体中では不溶性で、酸性度の低い媒体に入った場合でも溶解されないからである。

10

20

30

40

50

【0177】

ナルクロム (Nalcrom) (登録商標) はカプセルとして提供され、このカプセルを引きは
ずして内容物を熱い水に溶かし、続いて冷水で希釈することによって飲み薬を調製する。
また別にはナルクロン (Nalcron) (登録商標) (フランス) およびロムダール (Lomudal
Gastrointestinal) (登録商標) (スカンジナビア) はアンプルに入った2%溶液とし
て提供され、その内容物を飲み下す。

【0178】

ナルクロム (登録商標) の場合、飲み薬としての溶液の濃度は50 ml に0.2 g ですな
わち0.4% (w : v) である。投薬後の胃の濃度 (おそらく溶液状態ではない) は0.
13% (0.2 g / 150 ml) である。

10

【0179】

4時間後、1300 ml の液体が胃を通過し、したがってこの時点で胃の濃度 (おそらく
溶液状態ではない) は、0.2 g / 1300 ml すなわち0.015% (w : v) である
。

【0180】

胃の中でガストロフレナル (Gastrofrenal) (登録商標) によって得られるナトリウム
クロモグリケートの濃度

ガストロフレナル (登録商標) は、サシェ中で5 g の砂糖と混合されたナトリウムクロ
モグリケートの粉末として提供される。サシェの内容物をコップに入れ、水を加えてこの
溶液 / 懸濁液を飲み下す。

20

【0181】

500 mg が胃に140 ml として送られ、したがって最初の濃度は0.5 g / 240 ml
すなわち0.2% である。

【0182】

アルトリン (Altolyn) (登録商標) - 崩壊剤を含む本発明の製剤

アルトリン (登録商標) は錠剤で、100 mg のナトリウムクロモグリケートが迅速に小
腸で早期に崩壊する。

【0183】

100 mg のナトリウムクロモグリケートを含む錠剤とともに150 ml のものが幽門括
約筋を通過する場合、0.1 g / 150 ml すなわち0.067% (w : v) の濃度が得
られる。200 mg のナトリウムクロモグリケートを含む錠剤の場合は、0.2 g / 15
0 ml すなわち0.13% (w : v) の濃度が得られる。15 ml または5 ml のものが
100 mg のナトリウムクロモグリケートを含む錠剤とともに幽門括約筋を通過する場合
、0.1 g / 15 ml または0.1 g / 5 ml すなわち0.67% (w : v) または2%
(w : v) の濃度が得られる。

30

【0184】

111 ml のものが幽門括約筋を通過する場合には (8 リットル / 24 時間 = 111 ml
/ 20 分)、得られる濃度はそれぞれ0.09% および0.18% (w : v) である。

【0185】

崩壊は、錠剤がアルカリ性状態に達すると直ちに錠剤の腸溶皮が迅速に溶解することによ
って惹起される。続いて液体が錠剤の内側コアに達し、ナトリウムクロモグリケートと結
合した崩壊剤を膨潤させ活性成分を非常に速やかに分散させる。

40

【0186】

錠剤はまた最大量のクロモグリケートがナトリウム塩として維持されるように (すなわち
不溶性の塩として沈殿しないように) キレート剤を含む。

【0187】

製剤の好ましい投与量は1日に2錠8回で、その結果、ナトリウムクロモグリケートの放
出が1日に8回小腸で発生する。

【0188】

腸溶皮被覆錠剤での崩壊剤の使用は、小腸で迅速にナトリウムクロモグリケートが分散す

50

るのを補助する。ナトリウムクロモグリケートの製剤化は、ナトリウムクロモグリケートの物理特性が通常と異なるために困難である。ナトリウムクロモグリケートの他の錠剤製剤では、ナトリウムクロモグリケートは直ちにグルテン状のゲルを形成し、このゲルは薬剤を封入してさらに膨潤するのを妨げる。

【0189】

具体例6：ソルビタントリオレエートを含む錠剤

錠剤は、ソルビタントリオレエートを含むナトリウムクロモグリケート顆粒から調製される。ソルビタントリオレエートはクロダ・オレオケミカル (Croda Oleochemicals-Healthcare, Cowick Hall, Snaith, Goole, East Yorkshire, DN149AA, UK) からクリル (Crill) 45として供給されている。

10

【0190】

ナトリウムクロモグリケート顆粒 (2%のクリル45 (w:w) を含むであろう) および微結晶セルロースから1 (ナトリウムクロモグリケート顆粒) : 2.5 (微結晶セルロース) の割合で製造された錠剤は、水に曝露されたとき満足な速さ (すなわち10分未満) で崩壊する。顆粒のクリル45の含有量が4%に増加したとき、微結晶セルロースに対する顆粒の割合は、1 : 2.5から1 : 1.5に低下し、一方、水に曝露されたとき同様に満足な速さ (すなわち10分未満) で崩壊する。

【0191】

in vitro測定によれば、ナトリウムクロモグリケートは小腸で早期に遊離される。錠剤は、例えば下記の臨床試験の結果によって示されるように、有効な濃度のナトリウムクロモグリケートを小腸で生じる。得られた臨床効果は、ナトリウムクロモグリケートの従来の市販製剤 (ナルクロム (登録商標)) を用いて達成された結果よりもはるかに優れている。この臨床効果の改善は、下記の具体例によって示されるように、チャレンジ状況についても、小腸のアレルギー疾患の管理のための長期的投薬についても明瞭である。

20

【0192】

男性 (AE、59歳)、タマネギに対する過敏歴を有する。3錠 (3 × 100 mg) をタマネギを摂取する30分前に水とともに服用する。下痢および疼痛という通常の反応は完全に阻止された。

【0193】

男性 (AW、46歳)、生涯にわたって菜食主義者であり、牛乳、バター、チーズおよびヨーグルトを含む酪農製品に対するアレルギー歴を有する。食事でタンパク質を補給するために、酪農製品を時折意図的に摂取し、さらに多くの場合、仕事で旅行中に意図せずにホテルの食事 / 加工食品を摂取することによって酪農製品を摂取する。このような場合の症状には以下のようなものが含まれる：7.5 cmから15 cm (3インチから6インチ) のウエストサイズの増加を示すはなはだしい腹部膨満、下痢、腸通過時間の短縮、および排便の増加。食事の30分前に水とともに2錠 (ナトリウムクロモグリケート100 mg / 錠) を服用するという治療方法によって上記の反応は完全に阻止され、排便は1日1回に戻り、便の粘度も通常に復帰し、患者が過敏であった食品を摂取したときでさえ腹部膨満は防止された。錠剤は不快感をもたらさず、錠剤を服用して以来、胴回りは112 cm (44インチ) から92 cm (36インチ) に減少した。より多様な食事も現在は摂取することができる。

30

40

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
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/08

(56) 参考文献 特表昭 6 0 - 5 0 1 5 5 9 (J P , A)
特開昭 5 3 - 9 4 0 3 8 (J P , A)

(58) 調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/352
A61K 9/20
A61K 9/48
A61K 45/00
A61K 47/14
A61K 47/38
A61P 37/08