



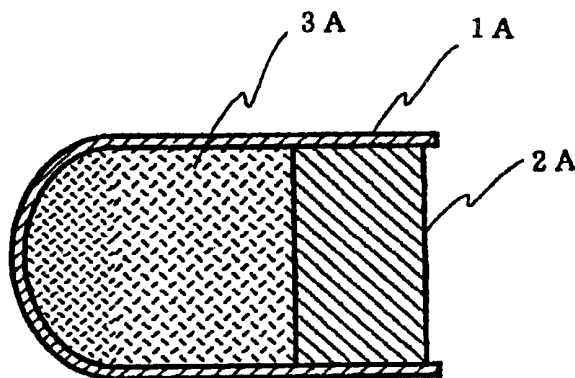
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 47/30</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/40942</p> <p>(43) 国際公開日 1999年8月19日(19.08.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00570</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月10日(10.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/28365 1998年2月10日(10.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大村朋幸(OMURA, Tomoyuki)[JP/JP] 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 九州研究所内 Fukuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: PREPARATIONS WITH CONTROLLED RELEASE

(54) 発明の名称 放出制御製剤



(57) Abstract

Preparations with controlled release containing at least one medicinally active ingredient which are composed of a male piece and a female piece engaging with each other and active substance(s) encapsulated therein, characterized in that the male and female pieces are made of a material gelling in the intestinal juice. It is preferable that the male and female pieces contain ethyl acrylate/methyl methacrylate/trimethylammonium ethyl chloride methacrylate copolymer and the female piece comprises a water-insoluble polymer. In these preparations, the male piece gels and becomes water-permeable within a relatively neutral pH region and thus drug(s) are released pulsatively, which makes it possible to allow the drug(s) to exert the action in a limited part, for example, the lower part of the small intestine or the large intestine, or to deliver peptide(s) to the limited part without being digested.

(57)要約

雄型ピースと雌型ピースとから構成され、それらがお互いにはまりあって内部に活性物質を封入し、その雄型ピースが腸液ゲル化材料から形成されていることを特徴とする少なくとも1種類の医薬活性成分を含有する放出制御製剤。好ましくは、雄型ピースがアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体およびメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体を含有し、雌型ピースが水不溶性高分子から構成されているものである。

本発明の放出制御製剤によれば、pHの比較的中性に近い領域においてのみ雄型ピースがゲル化透水化し、パルス的に薬物を放出する。よって、小腸下部や大腸等の局所で効果的に薬物を作用させたり、ペプチド等を上記局所に分解を受けることなく送達することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR キリシヤ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

明 細 書

放出制御製剤

技術分野

本発明は活性物質、特に医薬活性成分を放出制御するための新規な製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は投与後一定時間のラグタイム（薬物を放出しない時間）に続いて比較的短時間に薬物を放出するのに適した製剤、すなわちパルスの放出製剤に関する。

背景技術

薬物療法において、（１）潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患に対する局所治療や（２）小腸内で化学分解や酵素分解を受けやすいペプチド性薬物の経口投与治療等の分野では、小腸下部から大腸に選択的に薬物を送達することが望まれる。このため近年、小腸下部から大腸に薬物を選択的に送達するためには、ヒトの消化管内の物理的、生理的環境および製剤の消化管内移動時間を考慮した製剤設計が行われている。

たとえば、これまでの腸溶性製剤や徐放性製剤ではこのような視点からの製剤設計はなされておらず、前者の製剤は胃内での薬物溶出は効果的に抑制するが小腸上部で薬物が急速に溶出され、薬物の大部分が吸収ないし分解されてしまうため、大腸には到達しない。また後者の製剤は持続的に薬物が溶出されるため、製剤が胃、小腸を通過する間にかなりの薬物が溶出されるという問題があった。

また、水不溶性高分子と腸溶性高分子を組み合わせた放出制御膜を持つ製剤（特開平 3 - 7 2 3 8 号、ヨーロッパ特許 4 0 5 9 0 号）も知られているが、これらは経口投与後もしくは小腸に移行してから薬物を徐々に溶出する製剤であり、溶出開始時間や溶出開始 pH を制御するものではなく、消化管下部へ薬物を集中的に持っていくことはできない。

上記のごとき従来の腸溶性製剤および徐放性製剤の欠点に鑑み、より高度、高性能な薬物送達システムを目指して、消化管内の適切な部位（特に小腸、大腸等の消化管下部）の特定領域をターゲット部位として、該部位での正確な薬物放出

を可能にする新しい放出制御製剤の開発が行われるようになった。

製剤学的手法を用いた様々な消化管下部で部位特異的に薬物を放出するような経口投与システムとしては、たとえば、製剤の消化管移動時間を利用して放出開始時間を制御する方法または腸内細菌を利用して放出部位を制御する方法等が知られている。

特公平2-58246号には、薬剤の胃中における滞留時間の長短にかかわらず、結腸において特異的に崩壊させて活性成分が放出されるような圧縮錠剤が開示されている。しかし、この圧縮錠剤は結腸内に存在する細菌を利用する製剤であるため、結腸内細菌の個人差によって崩壊時間にばらつきを生じたり、腸内細菌による分解活性が低い場合には分解に時間がかかるといった欠点があった。

特開平4-235123号には、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（オイドラギットRS；登録商標、ローム・ファーマ社）および撥水性塩（ステアリン酸カルシウム）からなる被膜をコーティングした放出制御型製剤が開示されている。これは、一定時間後に医薬化合物を放出する、いわゆるシグモイド型放出制御型製剤であるが、被膜中の水の透過速度を制御することによって、溶出開始までの時間を制御するものであり、溶出開始時間を適切に制御するためには被膜量の正確なコントロールが必要であった。また、被膜を厚くした場合、溶出開始後薬物の速やかな溶出速度が得難いという欠点もあった。さらに、この製剤は経口投与されてから一定時間後に薬物が放出されるシステムであり、放出部位の特定が困難であった。

特開平4-264022号には、キトサンを主体とする基剤からなる硬カプセルに固体有機酸および主薬成分を含有する固型製剤を充填し、前記カプセルの表面に腸溶性被膜を形成する下部消化管放出型経口製剤が開示されている。これは、溶出開始までの時間を硬カプセルの厚さで調節するものであって、溶出開始時間を制御するためにはカプセル膜厚の正確なコントロールが必要であった。

特表平4-505004号には、水不溶性カプセルに水膨潤性の栓をし、吸水と同時に栓が膨潤し始め、一定時間後に栓が外れ、カプセル内の薬物が放出する

システムの放出制御製剤が開示されている。しかし、この製剤は経口投与されてから一定時間後に薬物が放出されるシステムであり、製剤の胃内滞留時間に個人差があることより消化管内での放出部位を特定することが非常に困難であった。

これら従来の局所治療用腸溶製剤も、構造が複雑であったり、pHや胃内滞留時間等個人差により溶出開始時間にバラツキが生じるといった欠点があり、ラグタイムのコントロールが難しく、しかも溶出開始後、速やかに全量が溶出することによって有効な血中濃度を得るという点では十分ではなかった。

そこで製剤の消化管内移動時間を利用するシステムとして、製剤の小腸通過時間が個体間で殆ど一定であることにより、製剤の胃内滞留時間のバラツキを除去し、小腸内の移動時間を利用するシステムが幾つか考え出されている。これらのシステムは胃内滞留時には薬物の放出はなく胃から排出され小腸に移行してから一定時間後、すなわち胃から一定の距離離れた部位、たとえば、消化管下部の大腸部位で特異的に薬物を放出することが可能である。

具体的には、たとえば、特開平4-501411号には、pH7.0以上で溶解する陰イオン性コポリマーをコーティングした内部層と、pH非依存的に膨潤ゲル化してゲル層を形成するゲル化ポリマーを含む中間層と腸内で速やかに溶解する適量の胃耐性ポリマーを含む外層部の三層からなるコーティングを施すことにより一定のラグタイム後に薬物を放出する製剤が開示されている。しかしながら、この製剤は、ゲル化ポリマーの溶解速度が消化管内の運動に影響されやすくラグタイムにバラツキが生じる可能性があり、上記のとおり非常に構造、製法とも複雑なシステムであるという欠点を有する。

これ以外にも、前述した特表平4-505004号の製剤に腸溶性被膜を施した大腸送達システム、特開平8-143476号にはアクリル酸系ポリマー混合物被覆製剤、また特開平9-87169号には、酸性物質を含有するカプセルを低pH溶解被膜および腸溶性被膜で被覆するシステムも開示されている。

しかし、これらの腸溶性被膜の機能と薬物放出時間の制御の機能の二つを合わせ持ったシステムは非常に構造的に複雑かつ製造に時間と手間がかかるのが現状

である。

本発明は、予め設定した時間およびpHで薬物を急速に放出しうる製剤を提供しようとするものである。

発明の開示

本発明者は、小腸または大腸等の消化管下部の特定部位に到達するまで薬物を放出せず、その部位に到達後はパルス的に速やかに全量の薬物を放出するような経口投与製剤を開発することを目的として鋭意研究を重ねた結果、少なくとも2個の相互嵌合型ピースから形成され、その中の腸液ゲル化性材料より成る雄型ピース（プラグ）で活性物質を内包する雌型ピースに栓をするのみで、胃内のような低pH領域では全く薬物を放出せず、小腸および大腸のようなpHの比較的中性に近い領域においてのみ雄型ピースが腸液に接触する側の面から徐々にゲル化し、一定時間後に雄型ピースの最も厚みの薄い部分がゲル化透水化されたと同時にパルス的に短時間に薬物を放出することを見出し、本発明を完成した。

本発明の放出制御製剤は、雄型ピースと雌型ピースとから構成され、それらがお互いにはまりあって内部に活性物質を封入し、その雄型ピースが腸液ゲル化性材料から形成されていることを特徴とする少なくとも1種類の医薬活性成分を含有する放出制御製剤である。

好ましい態様としては、雄型ピースが腸液ゲル化性材料としてアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体およびメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体を含有してなるものである。

上記アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体の共重合比（アクリル酸エチル：メタクリル酸メチル：メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル（モル比））が約1：2：0.1～0.2であるのがより好ましく、また、メタクリル酸・アクリル酸エチルの共重合体の共重合比（メタクリル酸：アクリル酸エチル（モル比））が約1：1であるのがより好ましい。

上記アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体 1 重量部に対し、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体が 0.3～2.0 重量部含有されているのがより好ましい。

また、本発明の放出制御製剤の好ましい態様としては、雌型ピースが水不溶性高分子から構成されてなるものである。

また、本発明の放出制御製剤の好ましい態様としては、剤形が錠剤もしくはカプセル剤からなるものである。

図面の簡単な説明

図 1 は本発明の製剤（カプセル剤）の模式図を示す。

図 2 は本発明の製剤（錠剤）の模式図を示す。

図 3 は試験例 1 における日本薬局方第 2 液中での薬物溶出試験結果を示す図である。

発明の詳細な説明

本発明は、内部に活性物質を包含する少なくとも 2 個の相互嵌合型ピースから形成され、その雄型ピース部分が腸液ゲル化性材料から形成され、pH の低い胃液中では形態の変化はなく、pH の高い腸液（pH 5.5 以上）への湿潤時にのみ徐々にゲル化透水化することから成る、活性成分を含有する放出制御製剤を提供するものである。

本発明の製剤は、例えば、1～2 個の開口部を有する雌型ピースの前記開口部が腸液ゲル化性物質からなるプラグで閉鎖された形態とするのが好ましく、腸液中への浸漬時に前記プラグが表面からゲル化透水化し、最も薄い部分がゲル化完了したと同時に活性物質を周囲環境にパルス的に放出する。

本発明の製剤に用いられる雄型ピースは腸液ゲル化性材料から形成される。腸液ゲル化性材料としては、好ましくはアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体との混合物を挙げることができる。特にアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合

体の共重合比（アクリル酸エチル：メタクリル酸メチル：メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル（モル比））が約1：2：0.1～0.2であり、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体の共重合比（メタクリル酸：アクリル酸エチル（モル比））が約1：1である前記高分子の混合物を用いるのがより好ましい。

共重合比（アクリル酸エチル：メタクリル酸メチル：メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル（モル比））が約1：2：0.1～0.2のアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体の具体例としては、オイドラギットRS（Eudragit RS：登録商標、ローム・ファーマ社製）シリーズを挙げることができ、共重合比が約1：2：0.1のものとして、オイドラギットRS100（顆粒）、RSPO（微粉末）またはRS30D（固形分30%水分散液）等があり、特にオイドラギットRS100またはRSPOが好適に用いられる。また、共重合比が約1：2：0.2のものとして、オイドラギットRL100（顆粒）、RLPO（微粉末）またはRL30D（固形分30%水分散液）等があり、特にオイドラギットRL100またはRLPOが好適に用いられる。

また、共重合比（メタクリル酸：アクリル酸エチル（モル比））が約1：1のメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体の具体例としては、例えば、オイドラギットLD（Eudragit LD：登録商標、ローム・ファーマ社製）シリーズを挙げることができ、好ましくはオイドラギットL100-55（微粉末）またはL30D-55（固形分30%水分散液）であり、特に好ましくはオイドラギットL100-55である。

本発明において、上記両共重合体の雄型ピース中における配合比率は、特に制限はなく、両共重合体を含有していればよいが、一般的にはアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体1重量部に対してメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体が0.3～20重量部、好ましくは0.4～15重量部、特に好ましくは0.5～10重量部となる

ように含有されているのが適当である。また雄型ピース中には後述のような賦形剤、結合剤、滑沢剤、凝集防止剤、医薬化合物の溶解補助剤等、通常この分野で常用され得る種々の配合剤が配合されてもよい。

製剤が経口投与製剤として使用される場合には、雌型ピースは生物学的および医学的に適合性であり、非アレルギー性であり、体液および生物組織に非刺激性である材料から形成されることができる。雌型ピースは水不透過性材料または水透過性材料を原料として製造することができるが、水不透過性である材料より構成されることが好ましい。水透過性材料を用いる場合には、雄型ピースがゲル化する様な液性の溶液もしくは腸液を透過させない材料を選択することが好ましい。また雌型ピースは水膨潤性でない材料から構成されることが好ましい。

雌型ピースにおける水不透過性材料または水透過性材料としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメチルメタクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリエステル、酢酸セルロース、ニトロセルロース、エチルセルロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体およびプラグに用いられる材料と同様の材料から選ばれる水不溶性高分子が用いられる。該水不溶性高分子は1種または2種以上を用いることができる。雌型ピースは均一構造であることもまたは積層構造（複数の異なる材料層からなる構造）であることも可能である。

さらに雌型ピースは、少なくともラグタイムの間にその構造的強度を維持できるのならば、生分解性材料（腸内細菌で分解するようなアゾポリマー、ポリサッカライドなど）もしくは水溶性材料（ゼラチン、澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコールなど）から形成することもできる。雌型ピースの壁が均一構造でない場合には、開口部を形成する壁部分は水膨潤性でない材料から構成されることが好ましい。

また、生分解性材料または水溶性材料で雌型ピース本体を形成し、これの外部及び/または内部を水不溶性被膜を用いて被覆してなる形態としてもよい。この

場合、外部の被覆はほぼ全面を被覆し、内部は全面被覆してもよいが、少なくとも雄型ピースと接触する部分を被覆するのが好ましい。また、外部や内部だけでなく、雌型ピース本体の開口部の壁部端面を水不溶性被膜で被覆するのがより好ましい。要は雄型ピースのゲル化による薬物の放出が起こるまでに生分解性材料または水溶性材料からなる雌型ピース本体が分解または膨潤（溶解）して雄型ピースが雌型ピースから外れてしまうことがないようにする。この被覆層は例えば生分解性材料または水溶性材料からなるピース本体を上記例示した水不溶性高分子のいずれかの溶液中に浸漬して水に不溶性の層を形成させるか、または生分解性材料または水溶性材料からなるピース本体に上記例示した水不溶性高分子のいずれかの溶液を噴霧して形成することができる。好適な雌型ピースの具体例としては、例えば、通常の硬質ゼラチンまたは澱粉カプセルをピース本体として、これをエチルセルロース溶液、ポリ酢酸ビニル溶液、または前記雄型ピースに用いられる材料と同様のポリマーで被覆したものや、水溶性材料からなるカプセルをピース本体として、これを前記の生分解性材料で被覆したもの、等が挙げられる。

雌型ピースは製剤として都合のよい形状、たとえば楕円面状、回転楕円面状、円筒状等に形成される。一般に円筒状であるカプセルが好ましいがそれに限るところではない。本発明の製剤の好ましい形は、一端または両端が開いた円筒状の雌型ピースの一方の開放端または両開放端内に雄型ピースである腸液ゲル化性材料製のプラグを有する。このような製剤は、たとえばある長さに切断され、一端が任意にシールされ、その開放端または両端をプラグ挿入によって閉鎖された押し出し成形プラスチック管から容易に成形される。また雌型ピースは、ロッド型の回りに円筒形を形成すること、成型型上にポリマー溶液などを塗布すること、適切な熱可塑性ポリマーを圧縮成形もしくは射出成形すること、粉末を圧縮成形すること、また直接反応成形することなどによって製造することができる。

雄型ピース（プラグ）は、その頂部が雌型ピース開口部の端面と同じ高さになるように挿入されるか、プラグがはずれない程度にその頂部が開口部の端面より

突出した状態となるように挿入されるか、または雌型ピースの筒形壁がプラグの頂部を越えて伸びるような深さまで挿入されることができる。プラグは円筒形状であることが便利であり、このような形状の物は前記の腸液ゲル化性材料を棒状に成形したロッド材料を切断して容易に得ることができる。また通常医薬品製造で用いられる打錠機などによっても容易に成形できる。プラグはこれに一定の深さの穴をあけたような凹型の形状でもかまわない。またV型の溝を掘った割線錠剤のような形状でもよい。また円錐断面のような、他の形状をとることもできる。円筒形状のプラグの長さ \times 直径の比（長さ：直径）は好ましくは0.1：1.0～2.0：1までの範囲内、さらに好ましくは0.2：1.0～3：1までの範囲内であるが、これに限定されるものではない。

円筒形製剤とする場合、製剤は嚥下されるようなサイズであることが便利であり、このような製剤は特にヒトのための、また動物においても、経口投与製剤として役立つ。中空円筒の長さは典型的に5～50 mm、好ましくは10～30 mmの範囲内であり、外径は1 mm～20 mmの範囲内である。製剤は通常公知の経口投与製剤の外寸径に一致する外寸径を有するものとする。たとえばカプセルはトリプルゼロからゼロまで、および1から8までの範囲内のサイズを有する。この時の雄型ピース（プラグ）の長さは1 mmから10 mmであることが好ましいが、これに限定されるものではない。図1は本発明の製剤の形態をカプセルとした時の一具体例を示し、一端が閉塞し他端が開口した水不溶性のカプセル（雌型ピース）1 Aの開口に腸液ゲル化プラグ（雄型ピース）2 Aが嵌入され、カプセル内に薬物3 Aが封入されている。また、図2は本発明の製剤の形態を錠剤とした時の一具体例を示し、水不溶性の錠剤外層部（雌型ピース）1 B内に薬物層3 Bと腸液ゲル化プラグ（雄型ピース）層2 Bがこの順に充填されている。図2の錠剤は例えば雄型ピース層および薬物層を二重錠として圧縮成型した後、通常の有核打錠機により外層部を付与することによって製造することができる。

雄型ピースを構成する腸液ゲル化性材料によって腸液浸漬後の内容物の放出遅延時間（ラグタイム）を調節することができる。材料のゲル化速度および透湿度

は、製剤のラグタイムを決定するための重要なパラメータである。たとえば、上記腸液ゲル化性材料の好適例として挙げたアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体に対するメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体の配合比率を増加させることによりゲル化速度および透水性を速くすることができ、ラグタイムは短くなる。つまり製剤のラグタイムに関しては雄型ピースのゲル化速度および透水性に逆比例する。また、雄型ピースの厚みを変えることにより、このラグタイムを変えることもできる。このラグタイムは雄型ピースの最も薄い部分の厚みに比例する。より具体的に言うならば、雄型ピースをプラグとした場合のプラグの最も薄い部分の厚みに比例する。

上記のように、本発明の製剤においては腸液内への浸漬後からプラグのゲル化透水性による薬物放出までのラグタイムを上記パラメータ、すなわち、雄型ピースを構成する腸液ゲル化性材料のゲル化速度、透水性、および雄型ピースの厚みのうちの少なくとも1つ以上を調節することによって変えることができる。ラグタイムは広範囲な時間にわたって、すなわち30分から24時間まで用途に応じて変化しうる。通常消化管下部もしくは大腸を送達部位とする場合には製剤の小腸内移動時間である3～4時間をラグタイムの設定目標とすることが望ましい。

製剤は放出遅延期間を通して雄型ピースと雌型ピースとの間の結合が完全な水密性であるように構成されることが好ましい。雌型ピースの壁は少なくとも雄型ピースの最も厚みの薄い部分がゲル化透水性するまで雄型ピースと構造的結合性を確実に保持するように構成される。つまり薬物の放出が始まるまでは雄型ピースと雌型プラグとは分離することなく密着していなければならない。この点が途中で雄型ピースであるプラグが雌型ピースから外れるPulsincap（特表平4-505004号に記載の放出制御製剤）とは異なる。

製剤の内容物は、たとえば粒状固体形状の活性物質であり、または他の都合のよい投与形状の活性物質である。たとえば、活性物質は、通常の医薬品添加剤と組み合わせて、製剤に粉末、流体溶液または懸濁液として封入することができる

。ただし、流体媒質は雌型ピースもしくは雄型ピースの形成に用いられる材料と相互作用しない物とする。また賦形剤などとの圧縮成形錠剤の形状も取ることができ、単一錠剤または複数のこのような錠剤を封入することもできる。医薬品添加剤としては賦形剤、結合剤、滑沢剤、凝集防止剤、医薬化合物の溶解補助剤等、通常この分野で常用され得る種々の配合剤が配合されてもよい。賦形剤としては、白糖、乳糖、マンニトール、グルコース等の糖類、でんぷん、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられ、結合剤としては、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、グルコース、白糖、乳糖、麦芽糖、デキストリン、ソルビトール、マンニトール、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール類、アラビアゴム、ゼラチン、寒天、でんぷん等が挙げられる。また、滑沢剤、凝集防止剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイダルシリカ、ステアリン酸、ワックス類、硬化油、ポリエチレングリコール類、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。さらに、医薬化合物の溶解補助剤としては、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸等の有機酸やラウリル硫酸ナトリウムなどの種々の界面活性剤、香料、色素などが挙げられる。

以上のように、少なくとも2個の相互嵌合型ピースから形成され、その中の腸液ゲル化性高分子より成る雄型ピース（プラグ）で活性物質を含んだ水不溶性雌型ピースに栓をするのみで、小腸または大腸等の消化管下部の特定部位に到達するまで薬物を放出せず、その部位に到達後はパルス的に速やかに全量の薬物を放出することができる。すなわち、本発明の製剤は胃内のようなpHの低い領域では全く薬物を放出せず、小腸および大腸のようなpHの比較的中性に近い領域においてのみプラグが上面から徐々にゲル化し、一定時間後に雄型ピース（プラグ）の最も厚みの薄い部分がゲル化透水化されたと同時にパルス的に短時間に薬物を放出する。

本発明のパルス放出型製剤に活性物質として用いられる薬物の種類には経口投

与可能な薬物であれば特に限定されない。かかる医薬化合物としては、化学療法剤、抗生物質、呼吸促進剤、鎮咳去たん剤、抗悪性腫瘍剤、自律神経用薬剤、精神神経用薬剤、局所麻酔剤、筋弛緩剤、消化器官用薬剤、抗ヒスタミン剤、中毒治療剤、催眠鎮静剤、抗癲癇剤、解熱鎮痛消炎剤、強心剤、不整脈治療剤、利尿剤、血管拡張剤、抗脂血剤、滋養強壯変質剤、抗凝血剤、肝臓用薬剤、血糖降下剤、血圧降下剤、大腸炎治療剤、ペプチドタンパク等が挙げられる。とりわけ、疾患部位である小腸下部および大腸において効率よく作用させることが必要な大腸炎治療剤およびクローン病治療薬や胃内において分解を受け易いペプチド、タンパク系医薬品に適している。

実施例・試験例

本発明を実施例および試験例によって詳細に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例 1

開放端部が適当な直径のプラグ（雄型ピース）によって閉鎖された円筒形カプセル（雌型ピース）からなる一連の製剤を製造した。

（プラグの調製）

タルク 50 g を転動流動層造粒装置（MP-01 型装置）に入れ転動流動させ、これにオイドラギット R S P O（ローム・ファーマ社製）15 g、オイドラギット L 100-55（ローム・ファーマ社製）35 g、クエン酸トリエチル 5 g、タルク 50 g、エタノール 900 g および水 100 g からなる溶液を噴霧造粒し造粒末を得た。この造粒末 155 g にステアリン酸マグネシウム 0.7 g を添加混合し、打錠末とした。次いで打錠機（クリーンプレスコレクト 12 HUK；菊水製作所）により径 6 mm 平面杵で 100 mg 錠剤を製錠した。この錠剤に径 4 mm の一定の深さの穴を開け、底部最低厚みが約 400 μ m、500 μ m、600 μ m である凹型錠剤（プラグ）を得た。

（製剤の調製）

雌型ピースはゼラチンカプセル（ワーナー・ランバート社製）2号カプセルの

内面および外面をエチルセルロースでコーティングすることにより得た。カプセルの内部にはアセトアミノフェン50mg、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム50mgを封入した。次いでこのカプセルの開口部を上記作製したプラグにより閉鎖することにより本発明の製剤を得た。すなわち、底部最低厚みが約400 μ mのプラグを用いた製剤、底部最低厚みが約500 μ mのプラグを用いた製剤、および底部最低厚みが約600 μ mのプラグを用いた製剤、の3種類の製剤を作製した。

試験例1

上記実施例1で得た3種類の製剤について、日本薬局方第1液(pH1.2)および第2液(pH6.8)を用いて、日本薬局方のパドル法(37 $^{\circ}$ C、50rpm)による溶出試験を行った。この試験結果によれば、実施例1で得られた各製剤は、第1液中では薬物の溶出は全くみられなかった。また、第2液については、図3に示すとおり、プラグ底部の厚みにより溶出開始までのラグタイムが変化し、ラグタイムの変化があるにもかかわらず、薬物が全て速やかに100%放出されており、パルス型の溶出パターンを示すことがわかる。図3中の特性線に付された数値(μ m)は各製剤のプラグの底部最低厚みである。

産業上の利用可能性

本発明の放出制御製剤は、経口投与後、胃液内では形態の変化がない、すなわち薬物が溶出されず、胃内の滞留時間の長短にかかわらず、胃内通過後所定時間を経過するまで医薬活性成分を溶出しないが、一定時間経過後、消化管下部において速やかに医薬活性成分を放出して、十分な有効血中濃度を得ることができるという特徴を有している。特に、雄型ピース中に含有される腸液ゲル化性材料のゲル化速度、透水性、雄型ピースの厚み(例えば、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体とメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体を含有するプラグにおけるこれら両共重合体の配合割合及び/またはプラグの厚み)を変化させることによって胃内通過後から溶出開始までの時間を任意に調整できるという特徴を有している。従って、胃

排出後、一定時間後にパルス的に急激な溶出が起こり、確実に所定の腸内部位での薬物溶出が可能となり、それ故小腸下部もしくは大腸等の局所で効果的に薬物を作用させたり、ペプチド、タンパク類を分解を受けることなく薬物を小腸下部もしくは大腸まで送達できる。また、本製剤は一定サイズのカプセル内へ最大量の活性物質を封入することができるので、人および動物に用いるための経口投与剤形として特に有用である。

本発明は日本で出願された平成10年特許願第28365号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請 求 の 範 囲

1. 雄型ピースと雌型ピースとから構成され、それらがお互いにはまりあって内部に活性物質を封入し、その雄型ピースが腸液ゲル化性材料から形成されていることを特徴とする少なくとも1種類の医薬活性成分を含有する放出制御製剤。

2. 雄型ピースが腸液ゲル化性材料としてアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体およびメタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体を含有してなる請求の範囲第1項記載の放出制御製剤。

3. アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体の共重合比（アクリル酸エチル：メタクリル酸メチル：メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル（モル比））が1：2：0.1～0.2である請求の範囲第2項記載の放出制御製剤。

4. メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体の共重合比（メタクリル酸：アクリル酸エチル（モル比））が1：1である請求の範囲第2項記載の放出制御製剤。

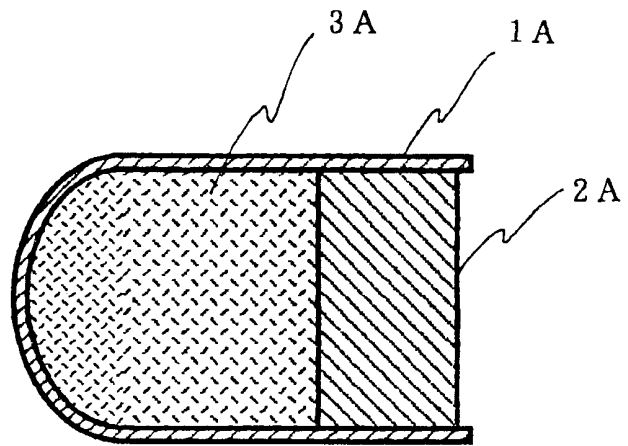
5. アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体の共重合比（アクリル酸エチル：メタクリル酸メチル：メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル（モル比））が1：2：0.1～0.2であり、かつ、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体の共重合比（メタクリル酸：アクリル酸エチル（モル比））が1：1である請求の範囲第2項記載の放出制御製剤。

6. アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体1重量部に対し、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体が0.3～20重量部である請求の範囲第2項記載の放出制御製剤。

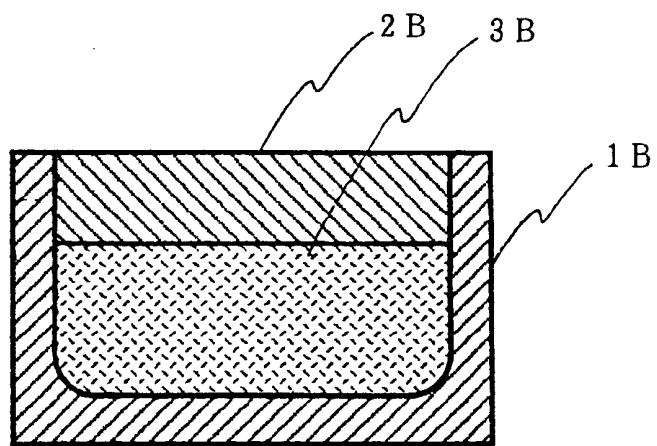
7. 雌型ピースが水不溶性高分子から構成されていることを特徴とする請求の範囲第1項記載の放出制御製剤。

8. 剤形が錠剤もしくはカプセル剤である請求の範囲第1項記載の放出制御製剤。

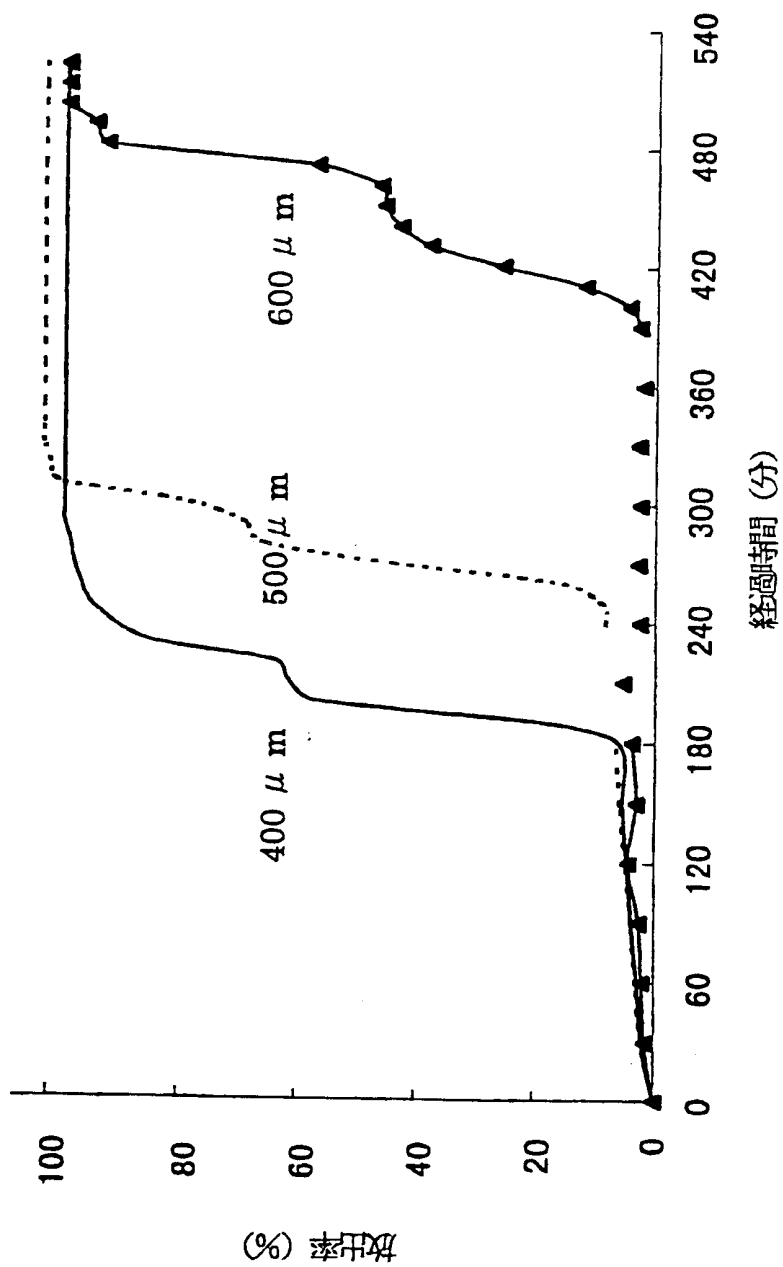
☒ 1



☒ 2



3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00570

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁶ A61K47/30		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁶ A61K9/00-9/72, 47/00-47/48		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1999 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1999 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-1999		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 94/09746, A1 (R.P.Shellar Corp.), 11 May, 1994 (11. 05. 94), Full text ; Fig. 1 & JP, 8-505372, A	1-8
A	WO, 94/09745, A (R.P.Shellar Corp.), 11 May, 1994 (11. 05. 94), Full text ; Fig. 1 & JP, 8-505371, A	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 10 May, 1999 (10. 05. 99)		Date of mailing of the international search report 25 May, 1999 (25. 05. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl^o A61K47/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o A61K9/00-9/72, 47/00-47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

- 日本国実用新案公報 1922-1996年
- 日本国公開実用新案公報 1971-1999年
- 日本国登録実用新案公報 1994-1999年
- 日本国実用新案登録公報 1996-1999年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 94/09746, A1 (アール・ピー・シェラー・コーポレーション) 11. 5月. 1994 (11. 05. 94) 全文, 第1図 & JP, 8-505372, A	1-8
A	WO, 94/09745, A (アール・ピー・シェラー・コーポレーション) 11. 5月. 1994 (11. 05. 94) 全文, 第1図 & JP, 8-505371, A	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

ハテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願


の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一ハテントファミリー文献

国際調査を完了した日
10. 05. 99

国際調査報告の発送日
25. 05. 99

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  4C 9261
八原 由美子
電話番号 03-3581-1101 内線 3451