

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5973117号

(P5973117)

(45) 発行日 平成28年9月7日(2016.9.7)

(24) 登録日 平成28年7月22日(2016.7.22)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16
A 2 3 P 10/25 (2016.01)	A 2 3 P 10/25
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 10 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-587743 (P2001-587743)	(73) 特許権者	513144626
(86) (22) 出願日	平成13年5月29日 (2001.5.29)		アッヴィ・ドイチュラント・ゲー・エム・
(65) 公表番号	特表2003-534369 (P2003-534369A)		ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー
(43) 公表日	平成15年11月18日 (2003.11.18)		ドイツ国、65189・ピースバーデン、
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/006116		マインツァー・シュトラッセ・81
(87) 国際公開番号	W02001/091727	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開日	平成13年12月6日 (2001.12.6)		弁理士 平木 祐輔
審査請求日	平成19年12月26日 (2007.12.26)	(74) 代理人	100118773
審査番号	不服2012-17374 (P2012-17374/J1)		弁理士 藤田 節
審査請求日	平成24年9月6日 (2012.9.6)	(74) 代理人	100169971
(31) 優先権主張番号	100 26 698.3		弁理士 菊田 尚子
(32) 優先日	平成12年5月30日 (2000.5.30)	(74) 代理人	100187481
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 小原 淳史
		(74) 代理人	100180932
			弁理士 和田 洋子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己乳化性の活性物質配合物およびこの配合物の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

i) 0.1~50重量%の、少なくとも1種の活性物質を含む活性成分、

ii) 6~60重量%の、少なくとも1種の脂質を含み、50 を超えない融点を有する脂質成分、および

iii) 20~93.9重量%の、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、セルロースフタレートおよび(メタ)アクリル樹脂から選択される少なくとも1種の結合剤を含む結合剤成分、

を含む自己乳化性固形配合物であって、

前記脂質成分が、12を超えないHLBを有し、

前記脂質成分の含有量が、前記結合剤成分を基準にして、40重量%を超えず、

前記配合物が、前記脂質成分および前記結合剤成分を含む分子分散体を含み、

前記配合物が、本質的に前記活性物質の結晶を含まない、

前記配合物。

【請求項 2】

本質的に前記活性物質の結晶および前記脂質の結晶を含まない、請求項 1 に記載の配合物。

【請求項 3】

前記活性物質が、水に対して低い溶解度を有する、請求項 1 に記載の配合物。

【請求項 4】

前記脂質成分が、30 よりも低い融点を有する、請求項 1 に記載の配合物。

【請求項 5】

前記脂質成分の含有量が、前記結合剤成分を基準にして、25重量%を超えない、請求項 1 に記載の配合物。

【請求項 6】

前記結合剤が、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、またはビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマーである、請求項 1 に記載の配合物。

【請求項 7】

成分 i)、ii)、およびiii)を含む可塑性混合物の溶融押出により得られる、請求項 1 に記載の配合物。

10

【請求項 8】

前記結合剤が、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマーである、請求項 1 に記載の配合物。

【請求項 9】

前記活性物質が、活性医薬成分である、請求項 8 に記載の配合物。

【請求項 10】

前記脂質が、モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドである、請求項 8 に記載の配合物。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、活性物質成分と、脂質成分および結合剤成分を有する配合基剤と、をベースとする自己乳化性配合物、ならびに生命科学分野における剤形としてのこの配合物の使用に関するものである。本発明はまた、可塑性混合物を形成するように配合成分を混合することにより自己乳化性配合物を調製する方法、しかるべき場合には剤形として該配合物を製造する方法、ならびに生命科学分野において少なくとも1種の活性物質を適用する際の配合基剤の使用について記述したものである。

【0002】

乳化された形態で活性物質を利用できることがしばしば望まれる。したがって、製薬技術分野では、活性物質が胃腸管などに適切に吸収されるようにするために低い溶解度の活性物質を所定の添加剤と共に製剤化する。こうした添加剤は、通常、きわめて高いHLB値を有するノニオン界面活性剤、たとえば、Cremophor(登録商標)、Tween(登録商標)などを含む。このことは、作物保護分野の場合と同じように製剤分野にもよくあてはまる。

30

【0003】

たとえば、WO 00/00179では、従来の乳化剤を添加することにより油または脂肪を乳化または微小乳化し、次に、これらのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンに水への溶解度の低い活性物質を配合している。

【0004】

これらの添加剤は、通常、化学的には不活性であるとみなされているが、特に高用量で局所のおよび/または全身的毒性により顕在化するおそれのある欠点を抱えていることが知られている。

40

【0005】

局所刺激があるうえに、生物によるこれらの可溶化剤の取り込みによって生じるこれらの物質の望ましくない副作用を取り除くこともできない。

【0006】

たとえば、非経口投与のためのエマルジョンでは、通常、乳化性のリン脂質、特にレシチンが使用される。しかしながら、リン脂質の不適當な化学的安定性が原因で、これらのエマルジョンには、かなり大きな保存安定性の問題がつきまとう可能性がある。そのうえ、そのようなエマルジョンの調製は複雑である。すなわち、高圧下、すなわち数100パー

50

ルの圧力下で、脂質や脂質誘導体などの他のエマルジョン成分と共にリン脂質を水中に均質化することが必要になる。

【 0 0 0 7 】

上記の液体エマルジョンのほかに、「固体」エマルジョンも知られている。これらの配合物は、水性系に溶解してエマルジョンを形成するので、一般に自己乳化性系と呼ばれている(M.O. Bachynsky et al., 「自己乳化性経口送達系の効率を左右する因子」 Drug Development and Industrial Pharmacy, 23 (8), (1997)809-816; US 5,858,401を参照されたい)。冒頭で述べた可溶化促進性添加剤は、これらの場合にも主として使用されるが、公知の欠点を伴う。Tween(登録商標)などの低分子量界面活性剤が特に使用されるが、そのほかに、高分子グリセリド界面活性剤をベースとする自己乳化性系についても記載されている(A.T.M. Serajuddin, 「界面活性および自己乳化性のビヒクル中への固体分散による低水溶性薬物の生物学的利用能の増強」, Bulletin Technique Gattefosse, No.90, (1997), pp. 43-50)。これらの高分子グリセリドは、HLB値が大きいので界面活性剤として作用する可能性がある(たとえば、Gelucire(登録商標)44/14のHLBは14である)。これらの配合物の多くは、半固体のコンシステンシーをもつため、ゼラチンカプセル中に充填しなければならない。このことは、特に、通常低融点であるグリセリド界面活性剤を使用する場合にあてはまる。

10

【 0 0 0 8 】

自己乳化性の剤形を提供するという本発明の基本的な目的は、驚くべきことに、配合基剤が脂質成分と結合剤成分とを含む配合物により達成される。

20

【 0 0 0 9 】

したがって、本発明は、
 i)少なくとも1種の活性物質と、
 ii)脂質成分、
 iii)結合剤成分、および
 iv)適切な場合には、他の添加剤、
 を含む配合基剤と、
 をベースとする自己乳化性配合物に関する。

【 0 0 1 0 】

「配合物」という用語は、本発明の枠内で、成分i)、ii)、iii)および適切な場合にはi v)から構成された混合物を意味する。

30

【 0 0 1 1 】

活性物質とは、本発明の目的では、生理学的作用を有するすべての物質を意味する。それらは、特に、活性医薬成分(人間医学および獣医学の分野においてヒトおよび動物を対象として)、植物処理用の活性物質、殺虫剤、ヒトおよび動物の食物用の活性物質、芳香剤、着替剤ならびに香油である。投与単位あたりの活性物質の量および濃度は、活性および放出速度に依存して、広い範囲内で変化させうる。一つの条件は、それらが所望の効果を達成するのに十分であるということである。

【 0 0 1 2 】

本発明の目的に合った活性物質としては、このほかに、ビタミンおよびミネラルが挙げられる。ビタミンとしては、A群、B群のビタミン、ビタミンC、D群、E群、F群、H群、IおよびJ群、K群ならびにP群のビタミンが挙げられる。ここで、B群とは、B₁、B₂、B₆およびB₁₂ならびにニコチン酸およびニコチンアミドのほかに、アデニン、コリン、パントテン酸、ピオチン、アデニル酸、葉酸、オロト酸、パンガム酸、カルニチン、p-アミノ安息香酸、myo-イノシトールおよびリボ酸のようなビタミンBの性質を有する化合物をも含めた意味を有するものとする。本発明の目的に合った活性物質としてはまた、治療用ペプチドが挙げられる。植物処理剤としては、たとえば、ピンクロゾリン、エポキシコナゾールおよびキンメラックが挙げられる。

40

【 0 0 1 3 】

活性医薬成分としては、たとえば、アセプトロール、アセチルシステイン、アセチルサ

50

リチル酸、アシクロビル、アルプラゾラム、アルファカルシドール、アラントイン、アロ
 プリノール、アンプロキソール、アミカシン、アミロリド、アミノ酢酸、アミオダロン、
 アミトリプチリン、アムロジピン、アモキシシリン、アンピシリン、アスコルビン酸、ア
 スパルテム、アステミゾール、アテノロール、ベクロメタゾン、ベンセラジド、ベンザ
 ルコニウムヒドロクロリド、ベンゾカイン、安息香酸、ベタメタゾン、ベザフィブレート
 、ビオチン、ピペリデン、ピソプロロール、プロマゼパム、ブロムヘキシム、プロモクリ
 プチン、ブデソニド、ブフェキサマック、ブフロメジル、ブスピロン、カフェイン、樟腦
 、カプトプリル、カルバマゼピン、カルビドパ、カルボプラチン、セファクロル、セファ
 レキシム、セファドロキシム、セファゾリン、セフィキシム、セフォタキシム、セフタジ
 ジム、セフトリアキソン、セフロキシム、セレギリン、クロラムフェニコール、クロルヘ
 キシジン、クロルフェニラミン、クロルタリドン、コリン、シクロスポリン、シラスタチ
 ン、シメチジン、シプロフロキサシン、シサプリド、シスプラチン、クラリスロマイシン
 、クラブラン酸、クロミプラミン、クロナゼパム、クロニジン、クロトリマゾール、コデ
 イン、コレスチラミン、クロモグリク酸、シアノコバラミン、シプロテロン、デソゲスト
 レル、デキサメタゾン、デクスパンテノール、デキストロメトルファン、デキストロプロ
 ポキシフェン、ジアゼパム、ジクロフェナック、ジゴキシム、ジヒドロコデイン、ジヒド
 ロエルゴタミン、ジヒドロエルゴトキシム、ジルチアゼム、ジフェンヒドラミン、ジピリ
 ダモール、ジピロン、ジソピラミド、ドンペリドン、ドーパミン、ドキシサイクリン、エ
 ナラプリル、エフェドリン、エピネフリン、エルゴカルシフェロール、エルゴタミン、エ
 リスロマイシン、エストラジオール、エチニルエストラジオール、エトボシド、ユーカリ
 (Eucalyptus globulus)、ファモチジン、フェロジピン、フェノフィブレート、フェノテ
 ロール、フェンタニル、フラビンモノヌクレオチド、フルコナゾール、フルナリジン、フ
 ルオロウラシル、フルオキセチン、フルルビプロフェン、フロセミド、ガロパミル、ゲム
 フィブロジル、ゲンタマイシン、イチョウ(Gingko biloba)、グリベンクラミド、グリピ
 ジド、クロザピン、カンゾウ(Glycyrrhiza glabra)、グリセオフルピン、グアイフェネシ
 ン、ハロペリドール、ヘパリン、ヒアルロン酸、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、
 ヒドロコルチゾン、ヒドロモルホン、イプラトロピウムヒドロキシド、イブプロフェン、
 イミベネム、インドメタシン、イオヘキソール、イオパミドール、イソソルピドジニトレ
 ート、イソソルピドモノニトレート、イソトレチノイン、ケトチフェン、ケトコナゾール
 、ケトプロフェン、ケトロラック、ラベタロール、ラクツロース、レシチン、レボカルニ
 チン、レボドーパ、レボグルタミド、レボノルゲストレル、レボチロキシム、リドカイン
 、リパーゼ、イミプラミン、リシノプリル、ロペラミド、ロラゼパム、ロバスタチン、メ
 ドロキシプロゲステロン、メントール、メトトレキセート、メチルドーパ、メチルプレド
 ニゾロン、メトクロプラミド、メトプロロール、ミコナゾール、ミダゾラム、ミノサイク
 リン、ミノキシジル、ミソプロストール、モルヒネ、多種ビタミンの混合物または組合せ
 およびミネラル塩、N-メチルエフェドリン、ナフチドロフリル、ナプロキセン、ネオマイ
 シン、ニカルジピン、ニセルゴリン、ニコチンアミド、ニコチン、ニコチン酸、ニフェジ
 ピン、ニモジピン、ニトラゼパム、ニトレンジピン、ニザチジン、ノルエチステロン、ノ
 ルフロキサシン、ノルゲストレル、ノルトリプチリン、ナスタチン、オフロキサシン、
 オメプラゾール、オンダンセトロン、パンクレアチン、パンテノール、パントテン酸、パ
 ラセタモール、ペニシリンG、ペニシリンV、ペントキシフィリン、フェノバルビタール、
 フェノキシメチルペニシリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、フェニト
 イン、ピロキシカム、ポリミキシムB、ポビドンヨード、プラバスタチン、プラゼパム、
 プラゾシン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロパフェノン、プロプラノロール、プロ
 キシフィリン、プソイドエフェドリン、ピリドキシン、キニジン、ラミプリル、ラニチジ
 ン、レセルピン、レチノール、リボフラビン、リファンピシン、ルトシド、サッカリン、
 サルブタモール、サルカトニン、サリチル酸、シンバスタチン、ソマトロピン、ソタロー
 ル、スピロノラクトン、スクラルフェート、スルバクタム、スルファメトキサゾール、ス
 ルファサラジン、スルピリド、タモキシフェン、テガフル、テプレノン、テラゾシン、
 テルブタリン、テルフェナジン、テトラサイクリン、テオフィリン、チアミン、チクロピ

10

20

30

40

50

ジン、チモロール、トラネキサム酸、トレチノイン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムテレン、トリメトプリム、トロキセルチン、ウラシル、バルプロ酸、バンコマイシン、ベラパミル、ビタミンE、フォリン酸、ジドブジンが挙げられる。

【0014】

本発明に従って使用することのできる活性物質としては、このほかに、アンゲリカ油(*angelicae aetheroleum*)、アニス油(*anisi aetheroleum*)、アルニカ油(*arnicae aetheroleum*)、ミカン油(*aurantii aetheroleum*)、吉草油(*valeriana aetheroleum*)、basilici aetheroleum、ベルガモット油(*bergamottae aetheroleum*)、セイバリー油、*bucco aetheroleum*、樟脳(*camphora*)、ショウガ油(*cardamomi aetheroleum*)、カシヤ油、ケノボジ油(*chenopodii aetheroleum*)、キク油(*pyrethri aetheroleum*)、*cinae aetheroleum*、シトロネラ油、レモン油(*limonis aetheroleum*)、シトラス油(*citri aetheroleum*)、コスタス油、クルクマ油(*curcumae aetheroleum*)、カーリナ(*carlina*)油(*carlinae aetheroleum*)、エレミ油、タラゴン油、ユーカリ油(*eucalypti aetheroleum*)、ウイキョウ油(*foeniculi aetheroleum*)、松葉油(*piceae aetheroleum*)、松油、*filicis aetheroleum*、ガルバナム油、*gaultheriae aetheroleum*、ゼラニウム油、グアヤクウッド油(*guaiaci aetheroleum*)、ヘイゼルワート(*hazelwort*)油(*asari aetheroleum*)、アイリス油(*iridis aetheroleum*)、オトギリソウ油(*hyperici aetheroleum*)、ショウブ油、カモミール油(たとえば、*chamomillae romamae aetheroleum*; *matricariae aetheroleum*)、モミ葉油(*pini aetheroleum*)、ニンニク油(*allii sativi aetheroleum*)、コリアンダー油(*coriandri aetheroleum*)、キャラウェイ油(*carvi aetheroleum*)、*lauri aetheroleum*、ラベンダー油(*lavandulae aetheroleum*)、レモングラス油、ロベージ油(*levistici aetheroleum*)、ベイ油、*lupuli strobuli aetheroleum*、メース油、マヨラナ油(*majoranae aetheroleum*)、マンダリン油、メリッサ油(*melissae aetheroleum*; *calaminthae aetheroleum*)、メントール(*mentholum*)、*millefolii aetheroleum*、ミント油(*menthae arvensis aetheroleum*)、サルビア油、ナツメグ油(*myristicae aetheroleum*)、甘松香油(たとえば、*Nardostachys jatamansi*由来)、チョウジ油(*caryophylli aetheroleum*)、ネロリ油、ニアオウリ(*niaouli*)、オリバナム油、*ononidis aetheroleum*、オポプラナックス(*opopranax*)油、オレンジ油、オレガノ油、オルトシフォン(*orthosiphon*)油、パッチュリ油、パセリ油(*petroselinum aetheroleum*)、プチグレン油、ペパーミント油(*menthae piperitae aetheroleum*)、ヨモギギク油(*tanacetum aetheroleum*)、ローズウッド油、ローズ油、ローズマリー油(*rosmarini aetheroleum*)、ヘンルーダ油(*rutae aetheroleum*)、*sabinae aetheroleum*、サフラン油(*croci aetheroleum*)、セージ油(*salviae aetheroleum*)、ビャクダン油(*santali aetheroleum*)、サッサfras油(*sassafras aetheroleum*)、セロリ油(*apii aetheroleum*)、カラシ油(*senapsis aetheroleum*)、*serphylli aetheroleum*、インモルテル油(たとえば、*Helichrysum italicum*由来)、モミ油、チャノキ油、テルペンチン油(*terebinthinae aetheroleum*)、サイム油(*thymi aetheroleum*)、杜松油(*juniperi aetheroleum*)、乳香油、ヒソップ油(たとえば、*Hyssopus officinalis var. decumbens*)、セダー油、ケイ皮油(*cinnamomi aetheroleum*)、サイプレス油のような多くの精油(*aetheroleum*)が挙げられる。

【0015】

前述の精油のうちいくつかは、殺虫剤(たとえば、キク油およびショウブ油)または忌避剤(たとえば、カシヤ油、樟脳、テルペンチン油、シトロネラ油、ケイ皮油およびチョウジ油)として使用することができる。

【0016】

精油は、通常、物質の混合物である。特筆すべき混合物の成分は、テルペン化合物類、たとえば、モノテルペン、セスキテルペン、ビテルペンおよびトリテルペン、フェニルプロパン誘導体、単純フェノール類およびそれらのエーテル類、フェノールカルボン酸、直鎖炭化水素およびそれらの誘導体、矩鎖の酸、硫黄含有化合物、たとえば、カラシ油、ならびに窒素含有物質、たとえば、インドール誘導体およびアントラニル酸エステルである。

【0017】

10

20

30

40

50

真の意味では、「精油」という用語は、植物原料から水蒸気蒸留により得られる物質の混合物を意味する。このタイプの油は、油の量および性質ならびにそれを得るために利用される植物原料に依存して、油抽出法(アンフリユラージュ法)、溶媒抽出法、圧搾法および他の機械的方法、ならびに水蒸気蒸留などの蒸留法により、取得することができる。このようにして得られた油は、さらなる精製にかけることができる。この油は、特に、水蒸気蒸留された油の場合が有利であり、そして医薬用途および化粧用途の場合に特に都合がよい。

【0018】

本発明の配合物中の活性物質成分i)は、少なくとも1種の活性物質、特に、先に述べた活性物質のうちの1種を含有する。また、他の活性物質、特に、先に述べた活性物質から

10

【0019】

本発明の枠内にある特別なタイプの活性物質は、脂肪様の性質をもつため、脂質に属するとみなすことが可能であり、しかるべき場合には、脂質誘導體または脂質含有混合物ともみなすことができる。以後、このタイプの活性物質を脂質様活性物質と記す。脂質に関する記述は、そのような脂質様活性物質をも対象としたものである。本発明に従って使用することのできる脂質様活性物質は、特に油、その中でも前述の精油である。このタイプの活性物質は、活性物質成分i)および脂質成分ii)の一部または全体を形成してもよい。

したがって、特定の態様において、本発明は、

i')少なくとも1種の脂質様活性物質および適切な場合には他の活性物質と、

20

ii')適切な場合には別の脂質成分要素、

iii)結合剤成分、および

iv)適切な場合には他の添加剤、

を含む配合基剤と、

をベースとする自己乳化性配合物に関する。

【0020】

したがって、成分i')は、活性物質成分i)と脂質成分ii)の少なくとも一部分とを含み、成分ii')は、i')に含まれない脂質成分ii)の一部を含む。この態様の特定の実施形態では、成分i')は、活性物質成分i)と脂質成分ii)とを含み、その結果として成分ii')は存在しない。成分i')は、少なくとも1種の脂質様活性物質を含む。すなわち、成分i')は、2種

30

以上のこれらの脂質様活性物質を含んでいてもよいし、1種以上の他の活性物質を含んでいてもよい。この態様の他の特定の実施形態では、成分i')は、少なくとも1種の脂質様活性物質からなる。

【0021】

したがって、「脂質成分」という用語は、別段の記載がないかぎり、一般的には成分ii)を指し、特別な場合には、たとえば、必要に応じて成分ii')と組み合わせられた成分i')の脂質要素を指す。

【0022】

本発明の配合物は、水性媒質に配合物を溶解させたときに得られるエマルジョンの可溶化特性の恩恵を受ける活性物質に特に有利である。これらは、特に、低い溶解度の活性物質、中でも、1部の活性物質を溶解するのに、少なくとも100部、特に少なくとも1,000部、好ましくは少なくとも10,000部の水が必要である活性物質、さらには、水に自由に溶解するが特定の投与形態では不十分な結果しか得られない活性物質である。

40

【0023】

活性物質成分i)は、通常、配合物の0.1~50重量%、好ましくは1~30重量%、特に5~20重量%を構成する。重量%のデータは、別段の記載がないかぎり、配合物の全重量を基準にしたものである。

【0024】

本発明の配合物の配合基剤は、添加剤を含む。すなわち、1実施形態では、配合基剤は、少なくとも1種の脂質と、少なくとも1種の結合剤と、適切な場合には他の添加剤とを含

50

み、活性物質成分が少なくとも1種の脂質様活性物質を含む他の実施形態では、少なくとも1種の結合剤と、適切な場合には他の添加剤および/または他の脂質とを含む。

【0025】

本発明の固形配合物の脂質成分は、少なくとも1種の脂質を含む。この脂質は、脂質誘導体および脂質含有混合物をも意味するものである。

【0026】

脂質という用語は、脂肪および脂肪様物質に対する総称である。脂肪との類似性は、特に、溶解特性により規定される。したがって、脂肪様物質は、脂肪そのものと同様に、たとえば、実際上水に不溶である。本発明の意味するところによれば、特に、1部の物質を溶解するのに少なくとも1,000~10,000部、好ましくは少なくとも10,000部の水が必要である場合、物質は水に不溶である。それらはまた、親油性または疎水性であるとも記される。

10

【0027】

本発明の1実施形態では、好ましい脂質は、生物が同化することのできるもの、すなわち、たとえば、取り込んで、適宜に代謝することのできるものである。この意味で、胃腸管を介して取り込むことのできる脂質および脂質誘導体は、特に医薬用途の枠内で本発明の特定の実施形態を実現するものである。天然脂質および天然脂質の誘導体が好ましく、これらは植物源であっても動物源であってもよい。

【0028】

特に、医薬用途の枠内では、脂質成分中の少なくとも1種の脂質は、好ましくは内因性脂質から選択される。内因性脂質としては、特に、偶数個の炭素原子を有する脂肪酸をベースとする脂質、中でも、対応するグリセリド、および脂肪酸またはそれらの誘導体が挙げられる。

20

【0029】

脂肪酸という用語は、脂肪族飽和もしくは不飽和カルボン酸のグループを意味する。鎖は通常非分枝状であり、6~30個、好ましくは8~22個、特に8~18個炭素原子を有する。飽和脂肪酸としては、たとえば、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸およびメリシン酸が挙げられる。不飽和脂肪酸は、1個以上の不飽和、特に、1個、2個、3個、4個、5個または6個の不飽和を有するものであってもよい。たとえば、単不飽和脂肪酸としては、パルミトレイン酸、オレイン酸およびエルカ酸が挙げられ、二不飽和脂肪酸としては、ソルビン酸およびリノール酸が挙げられ、三不飽和脂肪酸としては、リノレン酸およびエレオステアリン酸が挙げられ、四不飽和脂肪酸としては、アラキドン酸が挙げられ、五不飽和脂肪酸としては、クルパノドン酸が挙げられ、六不飽和脂肪酸としては、ドコサヘキサエン酸が挙げられる。

30

【0030】

単不飽和または多不飽和の脂肪酸、特に、オレイン酸、パルミトレイン酸、エルカ酸、リノール酸、リノレン酸が好ましい。

【0031】

グリセリドという用語は、グリセロールのエステルを意味する。エステル基の数に応じて、モノ、ジおよびトリグリセリドと呼ばれる。モノグリセリド中の酸残基は、1または2位に存在しうる。また、ジもしくはトリグリセリド中の酸残基は、同一であっても異なってもよく、グリセロールの3つの可能な位置に考えられるあらゆる形で分布させうる。酸残基は、好ましくは上記の脂肪酸である。たとえば、モノグリセリドとしては、グリセロールモノベヘネート、グリセロールモノカプレート、グリセロールモノココエート、グリセロールモノエルケート、グリセロールモノイソステアレート、グリセロールモノラノレート、グリセロールモノラウレート、グリセロールモノリノレエート、グリセロールモノミリスチート、グリセロールモノオレエート、グリセロールモノパルミテート、グリセロールモノリシノレエート、グリセロールモノステアレートが挙げられ、ジグリセリド

40

50

としては、グリセロールジカプリレート、グリセロールジラウレート、グリセロールジミリスチレート、グリセロールジオレエート、グリセロールジパルミテートおよびグリセロールジステアレートが挙げられ、トリグリセリドとしては、グリセロールトリカプリレート、グリセロールトリラウレート、グリセロールトリミリスチレート、グリセロールトリオクタノエート、グリセロールトリオレエート、グリセロールトリリシノレエートおよびグリセロールトリステアレートが挙げられる。

【0032】

好ましいのは、不飽和脂肪酸残基、特に、本発明に従って好適に使用することのできる脂肪酸残基を有するモノ、ジおよびトリグリセリド、中でも、グリセロールモノオレエート、グリセロールジオレエート、グリセロールトリオレエートである。

10

【0033】

本発明の配合物の脂質成分は、好ましくは、少なくとも1種の上記脂質を含むかまたは少なくとも2種の上記脂質の混合物を含む。また、脂質成分は、このタイプおよび別のタイプの他の脂質を含有していてもよい。

【0034】

本発明の1実施形態では、脂質成分は1種の上記脂質からなる。

【0035】

本発明の他の実施形態では、脂質成分は、少なくとも2種の上記脂質の脂質混合物、特に、脂肪酸混合物、グリセリド混合物または脂肪酸/グリセリド混合物からなる。

【0036】

植物源であっても動物源であってもよい天然脂質の誘導体としては、特に、化学的および/または物理的に処理された天然脂質が挙げられる。好適な化学的処理は、たとえば、不飽和脂肪酸またはグリセリド中の不飽和脂肪酸残基の水素化である。好適な物理的処理は、たとえば、天然脂質混合物の分別である。

20

【0037】

本発明に従って使用することのできる脂質としては、このほかに、脂質に加えて他の成分をも含有しうる脂質含有天然物抽出物が挙げられる。ここで特筆すべきものとしては、関連する薬局方に列挙されている脂質および脂質混合物ならびにそれらの誘導体、たとえば、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、ピーナッツ油、アーモンド油、アマニ油、カカオ脂、ヒマワリ油、中鎖長トリグリセリド(triglycerida mediocatenalia)、カルシウムベヘネート、グリセロールモノステアレート、中鎖長の部分グリセリド(partialglycerida mediocatenalia)、より長鎖の部分グリセリド(partialglycerida longicatenalia)などの植物油または動物脂が挙げられる。これらは、適切な場合には、水素化ヒマシ油または精製ヒマシ油のように水素化または精製されたものであってもよい。この場合にも、不飽和の脂肪酸または脂肪酸残基を含有する脂質が好ましい。

30

【0038】

本発明の特定の実施形態では、脂質成分の少なくとも一部分を少なくとも1種の脂質様活性物質により構成する。脂質様活性物質に関する上記の記述が準用される。特定の実施形態は、少なくとも1種の脂質様活性物質、特に前述の油、中でも精油からなる脂質成分を有する本発明の配合物を含む。

40

【0039】

特定の実施形態では、脂質成分ii)または必要に応じて成分ii')と組み合わせられた成分i')の脂質要素は、12を超えない、好ましくは8を超えない、特に5を超えないHLBを有する。HLB系(親水性親油性バランス系)は、界面活性物質に数値を割り当てるものであり、親油性物質のHLB値は低く、親水性物質のHLB値はより高い(Fiedler, H.B., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (1996))。特に、脂質成分ii)または必要に応じて成分ii')と組み合わせられた成分i')の脂質要素は、水に不溶であるかまたはごくわずかにしか溶解しない。したがって、この実施形態は、特に、前述の脂肪酸およびグリセリドまたは油、中でも精油を用いて実現することができる。

50

【0040】

他の好ましい実施形態では、脂質成分ii)または必要に応じて成分ii')と組み合わせられた成分i')の脂質要素は、50 を超えない、好ましくは40 を超えない、特に30 よりも低い融点を有する。したがって、この実施形態は、トリデカン酸、ラウリン酸、エレオステアリン酸、好ましくは、ウンデカン酸、カプリン酸、エルカ酸、特に、ペラルゴン酸、カプリル酸、エナント酸、カプロン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、パルミトレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、クルパノドン酸およびドコサヘキサエン酸のような脂肪酸、ならびにグリセロールモノラウレート、グリセロールモノリノレート、グリセロールモノオレート、グリセロールモノパルミテート、グリセロールモノリシノレート、グリセロールジオレート、グリセロールトリオレートおよびグリセロールトリリシノレートのようなグリセリドを用いて、また前述の精油を用いて、特に実現することができる。

10

【0041】

脂質成分ii)または必要に応じて成分ii')と組み合わせられた成分i')の脂質要素の少なくとも一部分および結合剤成分の少なくとも一部分は、本発明の配合物中で分子分散を形成することが特に好ましい。脂質含有量が結合剤含有量よりも多い場合、脂質中の結合剤の分子分散であると言われる。脂質含有量は好ましくは結合剤含有量よりも少なく、この場合には、結合剤中の脂質の分子分散であると言われる。

【0042】

「分子分散」という用語は、当業者には公知であり、物質が、本発明の場合には脂質成分または結合剤成分の少なくとも一部分、好ましくは大部分が、溶媒中に均一に分散されている系を本質的に記述する。そのような場合、溶媒は、通常、マトリックスを形成する。本発明によれば、マトリックスは、結合剤成分または脂質成分によりあるいは少なくとも結合剤成分または脂質成分の大部分により形成される。本発明の配合物中の脂質結晶の含有量は、通常12%未満、特に5%未満である。結晶の含有量に関する記述は、各成分の合計量を基準とする。

20

【0043】

特定の実施形態では、分子分散系は固体であり、その場合、それらは固溶体と呼ばれる。

【0044】

本質的に脂質結晶を含まない本発明の配合物は、本発明に係る特定の実施形態をなす。この状態は、マトリックス中の脂質または結合剤の最大の可能な均質化に相当する。分子分散系には境界面は存在しない。

30

【0045】

他の特定の実施形態では、活性物質成分の少なくとも一部分が分子分散の形態をとる。本発明の配合物中の活性物質結晶の含有量は、通常12%未満、特に5%未満である。こうした配合物としては、特に、本質的に活性物質結晶を含まない配合物が挙げられる。この状態は、配合剤中の活性物質の最大の可能な均質化に相当する。

【0046】

本質的に脂質および活性物質の結晶を含まない本発明の配合物、特に、いかなる構成成分についても本質的に結晶性部分が含まれない本発明の配合物(本質的に非晶質のまたは結晶不含の配合物)は、本発明に係る他の特定の実施形態をなす。この状態は、配合成分の最大限可能な均質化に相当する。分子分散である配合物には境界面は存在しない。

40

【0047】

そのような分子分散、特に固溶体の状態を調べるために、示差走査熱量測定(DSC)や広角X線散乱測定(WAXS測定)などの既知の分析法を使用することができる。分子分散のDSC分析測定では、結晶性純物質のときに生じる通常吸熱性の溶融ピークは観測されない。分子分散の同定を可能にする他の状態は、WAXS分析において典型的なX線回折シグナルの強度が減少することおよび/または該シグナルが存在しないことである。

【0048】

50

配合物中の脂質成分の含有量は、通常6~60重量%、好ましくは11~40重量%、特に16~25重量%である。

【0049】

脂質の最適量を確定するための判定基準の1つは、溶融体における本発明の配合物の均一性である。特に上限に関して、相分離を起こすことなく溶融体中に脂質を均一に取り込めることが保証されなければならない。

【0050】

本発明の特定の実施形態では、脂質成分ii)または必要に応じて成分ii')と組み合わされた成分i')の脂質要素は、結合剤成分を基準にして、40重量%以下、好ましくは30重量%以下、特に25重量%以下である。

10

【0051】

本発明の配合物中の結合剤成分は、結合剤マトリックス、特にポリマーマトリックスを少なくとも部分的に形成する結合剤と考えることもできる。本発明の目的に合った結合剤は、固体の溶融可能な溶媒である。結合剤マトリックスは、脂質成分ii)または必要に応じて成分ii')と組み合わされた成分i')の脂質要素の少なくとも一部分を特に取り込んでしかも特に溶解させる役割を担う。これは、好ましくは、分子分散の形成に結びつく。この点に関しては、脂質成分に関連した上記の記述を参照されたい。

【0052】

結合剤成分は、便宜上使用条件下で、すなわち、特に生理学的条件下で、水性媒質中に好ましくは少なくとも部分的に溶解可能または膨潤可能である。

20

【0053】

水性媒質としては、本発明の説明の枠内で、水が挙げられるほか、少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも70重量%、特に少なくとも90重量%の水を含有する水と他の成分との混合物が挙げられる。水性媒質としては、特に、胃液や腸液などの消化管中の流体、唾液、尿、糞便流体、創傷分泌物、滲出液、羊水、穿刺液、リンパ液および血液のような体液；茶、コーヒー、ソフトドリンクまたはベビーフードのような水をベースとする飲料、非経口栄養補助食品、ジュース、シロップ、家畜飼養や植物灌水さらには有害生物防除などのさまざまな目的に使用される水、洗濯または皿洗いなどの洗浄処理に使用される水、風呂の水、医薬品、化粧品または植物処理剤の分野において配合物に使用される水性ビヒクル、たとえば、非経口的に投与することのできるビヒクル、軟膏基剤、クリーム基剤、ペースト基剤またはゲル基剤、アロマセラピーまたは吸入に使用するための水性媒質が挙げられる。

30

【0054】

膨潤とは、本質的には、本発明の固形配合物などの固形体の体積および/または形状が液体、蒸気およびガスへの暴露により変化する過程を意味する。膨潤可能または溶解可能とは、少なくとも表面上に水を蓄積することおよび/または主に吸収によりポリマー鎖間に水を取り込むことのできる親水性ポリマーに対して特に用いられる用語である。有限膨潤が起こると、通常、ゲルが形成される。このため、有限膨潤の可能なかつ本発明に従って使用可能なポリマーは、ゲル形成剤として一般に知られるポリマーから選択することができる。無制限膨潤が起こると、通常、溶液またはコロイド溶液が形成される。このため、無制限膨潤の可能なかつ本発明に従って使用可能なポリマーは、それぞれの水性媒質中で少なくともコロイド溶液を形成するポリマーから選択することができる。医薬用途では、特に体液、たとえば胃腸管の体液に関しては、生理学的条件、特にpHの局所的差異が存在する可能性のあることを考慮に入れなければならない。たとえば、活性物質を主として十二指腸で吸収されるようにすることが好ましい場合、十二指腸で一般的な条件下に結合剤成分が膨潤可能であることが有利であろう。胃腸管の先行部分、特に胃において膨潤がごくわずかに起こるかまたは本質的にまったく起こらないことが特に有利であろう。しかしながら、この点に関して、上述した状況では、胃液に対して抵抗性を有するコーティングを用いたり、活性物質を含有する最内層が所要の部位でのみ膨潤または溶解を起こす多層配合物を用いたりするなどの他の手段を用いても、本発明の配合物のそのような投与後

40

50

の挙動を確保できることはわかるであろう。

【 0 0 5 5 】

特定の実施形態では、結合剤成分iii)は、配合物の使用条件下でミセルを形成しない。CMC(臨界ミセル濃度)に到達することがない。

【 0 0 5 6 】

当該方法に技術的に有利な結合剤成分は、溶融加工性のものである。

【 0 0 5 7 】

結合剤成分中の少なくとも1種の結合剤は、次の中から選択することが好ましい。

合成ポリマー、たとえば、ポリビニルラクタム、特に、ポリビニルピロリドン(PVP)；
 ビニルラクタム、たとえば、N-ビニルピロリドン、N-ビニルピペリドンおよびN-ビニル-
 -カプロラクタム、特に、N-ビニルピロリドンと、(メタ)アクリル酸および/または(メ
 タ)アクリル酸エステル、たとえば、長鎖(メタ)アクリレート、具体的には、ステアрил(メ
 タ)アクリレート、四級化されていてもよいジアルキルアミノアルキル(メタ)アクリレ
 ート、および無水マレイン酸、ビニルエステル、特に、ビニルアセテート、ビニルホルム
 アミド、ビニルスルホン酸または四級化ビニルイミダゾールと、のコポリマー；ビニルア
 セテートとクロトン酸とのコポリマー；部分加水分解ポリビニルアセテート；ポリビニル
 アルコール；(メタ)アクリル樹脂、たとえば、ポリ(ヒドロキシアルキル(メタ)アクリレ
 ート)、ポリ(メタ)アクリレート、アクリレートコポリマー、具体的には、アルキルアク
 リレートと(メタ)アクリル酸とのコポリマーおよびジメチルアミノエチルアクリレートと
 メタクリル酸エステルとのコポリマー(たとえば、Eudragitタイプ)；ポリアルキレングリ
 コール、たとえば、ポリプロピレングリコールおよびポリエチレングリコール、好ましく
 は分子量が1,000を超えるもの、特に好ましくは2,000を超えるもの、中でも特に好ましく
 は4,000を超えるもの(具体的には、ポリエチレングリコール6,000)；ポリアルキレンオキ
 シド、たとえば、ポリプロピレンオキシド、特に、ポリエチレンオキシド、好ましくは高
 分子量のもの、中でも重量平均分子量が100,000よりも大きいもの；メチルメタクリレ
 ートとアクリル酸とのコポリマー；ポリアクリルアミド、ポリビニルホルムアミド(適切な
 場合には、部分的にまたは完全に加水分解されたもの)；

変性天然ポリマー、たとえば、変性デンプンおよび変性セルロース、たとえば、セルロ
 ースエステル、好ましくは、セルロースエーテル、具体的には、メチルセルロースおよび
 エチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、特に、ヒドロキシプロピルセルロー
 ス、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、特に、ヒドロキシプロピルメチルセルロー
 スまたはヒドロキシプロピルエチルセルロース、セルロースフタレート、特に、セルロー
 スアセテートフタレートおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、デンプ
 ン分解生成物、特に、デンプン糖化生成物、具体的には、マルトデキストリン；

天然または主に天然のポリマー、たとえば、ゼラチン、ポリヒドロキシアルカノエート
 、具体的には、ポリヒドロキシ酪酸およびポリ乳酸、ポリアミノ酸、具体的には、ポリリ
 シン、ポリアスパラギン、ポリジオキササンおよびポリペプチド、およびマンナン、特に、
 ガラクトマンナン；ならびに

非高分子結合剤、たとえば、ポリオール、たとえば、WO 98/22094およびEP 0 435 450
 に記載のもの、特に、糖アルコール、具体的には、マルチトール、マンニトール、ソルビ
 トール、セロビイトール(cellobiitol)、ラクチトール、キシリトール、エリトリトール
 およびイソマルト(Palatinit)。

【 0 0 5 8 】

本発明の1実施形態では、結合剤成分中の少なくとも1種の結合剤は、変性天然ポリマー
 および特に合成ポリマーから選択される。本発明の他の実施形態では、結合剤成分中の少
 なくとも1種の結合剤は、糖アルコールまたはデンプン糖化生成物から選択される。

【 0 0 5 9 】

結合剤成分中の少なくとも1種のポリマーは、次の中から選択することが特に好ましい
 。ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー、ヒドロキシ
 アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、セルロースフタレート、

10

20

30

40

50

ポリアルキレングリコール、(メタ)アクリル樹脂、たとえば、特許登録名Kollidon(登録商標)を有する重量平均分子量約2,000~約 1.5×10^6 のポリビニルピロリドン、具体的には、特許登録名Kollidon(登録商標)17PFを有する重量平均分子量約7,000~約11,000のポリビニルピロリドン；ビニルピロリドン/ビニルアセテートコポリマー、特に、ビニルピロリドン:ビニルアセテート比が約30:70~約70:30のもの、たとえば、特許登録名Kollidon(登録商標)VA 64を有するビニルピロリドン:ビニルアセテート比60:40の製品；アルキル部分中に1~3個の炭素原子を有するヒドロキシアルキルセルロース、特に、ヒドロキシプロピルセルロース、たとえば、特許登録名Klucel(登録商標)を有するヒドロキシプロピルセルロース；アルキル部分中に1~3個の炭素原子を有するヒドロキシアルキルアルキルセルロース；特に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、たとえば、特許登録名Methocel(登録商標)を有し、エチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基およびカルボキシルメチルエーテル基を含有する、メチルセルロースとメチルセルロース誘導体との混合物、セルロースフタレート、特に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アルキレン部分中に2および/または3個の炭素原子を有するポリアルキレングリコール、特に、ポリエチレングリコール、たとえば、特許登録名Lutrol(登録商標)を有する重量平均分子量2,000から約20,000までのポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール、ジメチルアミノエチルメタクリレートとメチルメタクリレートやブチルメタクリレートのようなメタクリル酸エステルとをベースとするコポリマー、たとえば、特許登録名Eudragit(登録商標)Eを有し、ジメチルアミノエチルメタクリレート、メチルおよびブチル(メタ)アクリレートとをベースとする重量平均分子量約150,000のアクリル樹脂、メタクリル酸とメチルメタクリレートとをベースとするアニオン特性のコポリマー、たとえば、特許登録名Eudragit(登録商標)LおよびSを有し、それぞれ重量平均分子量が約250,000および135,000であるアクリル樹脂。

【0060】

中でも特に好ましいものとしては、上記のポリビニルピロリドンおよびセルロース誘導体、特に、Kollidon(登録商標)VA 64および低分子量ヒドロキシプロピルセルロース、たとえば、重量平均分子量約45,000~約70,000または約80,000のKlucel(登録商標)EF、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース、たとえば、Methocel(登録商標)E3、E5およびE7が挙げられる。

【0061】

本発明の配合物の結合剤成分は、好ましくは、少なくとも1種の上記の結合剤を含む。これらのタイプおよび/または別のタイプの他の結合剤を含有していてもよい。本発明の配合物の性質は、選択される結合剤またはさまざまな結合剤の混合物の性質により変化させることができる。特に、このようにして活性物質の放出を制御することが可能である。

【0062】

本発明の1実施形態では、結合剤成分は、1種の上記結合剤のからなる。本発明の他の実施形態では、結合剤成分は、少なくとも2種の上記結合剤の混合物からなる。

【0063】

本発明の特定の実施形態では、結合剤成分は、少なくとも1種の糖アルコール、好ましくは、マルチトール、キシリトールおよびイソマルトから選択される糖アルコール、および/または1種以上のデンプン糖化生成物、特に、マルトデキストリンを、適切な場合には、1種以上の親水性ポリマー、好ましくは、上記の変性天然ポリマーおよび合成ポリマーから選択される親水性ポリマー、たとえば、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドンコポリマー、特に、ビニルアセテートとのコポリマー、またはセルロース誘導体、特に、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もしくはメチルセルロース、あるいはポリエチレングリコールと組み合わせて、含む。この結合剤成分のこれらの構成要素は、好ましくは、次の量比で存在する。

iii1) 5~90重量%、好ましくは10~50重量%、特に15~30重量%の少なくとも1種の糖アルコールおよび/または少なくとも1種のデンプン糖化生成物；

iii2) 10~95重量%、好ましくは50~90重量%、特に70~85重量%の少なくとも1種の親水

10

20

30

40

50

性ポリマー；

iii3)適切な場合には、少なくとも1種の上記のポリマー；

ここで、iii1)、iii2)、およびiii3)の含有量の合計は、結合剤成分の100重量%を構成する。

【0064】

高分子結合剤として使用するのに有利な結合剤は、10～100、特に15～80の範囲のK値(H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), pp. 58-64および71-74に準拠)を有するものである。

【0065】

本発明の配合物中の結合剤成分の含有量は、通常20～93.9重量%、好ましくは30～90重量%、特に40～80重量%である。

10

【0066】

医薬製剤分野では、特に、本発明の配合物中の結合剤成分の含有量は、20～80重量%、好ましくは30～60重量%、特に40～50重量%である。

【0067】

本発明の配合物は、脂質成分ii)または必要に応じて成分ii')と組み合わせられた成分i')の脂質要素および結合剤成分iii)のほかに、添加剤、たとえば、医薬用および化粧用として許容される添加剤(添加剤成分iv)をさらに含有していてもよい。そのような添加剤により、配合物の調製の容易化および/またはその性質の調節を行いうる。性質および量は、有利には、本発明の配合物の特別な性質の発現および分子分散の形成、特に、しかるべき場合に存在しうる固溶体の形成を阻害したり、この系の不安定化に寄与したりすることがないように選択される。

20

【0068】

添加剤は、たとえば、従来の医薬用添加剤であり、その合計量は、結合剤成分を基準にして100重量%まで許容される。以下のような例が挙げられる。

充填剤、たとえば、上記の糖アルコール、具体例としては、マンニトール、ソルビトール、キシリトールおよびイソマルト(DE 195 36 394参照)、タルク、スクロース、ラクトース、穀類またはコーンスターチ、ジャガイモ粉。存在する場合、特に、濃度は、混合物の全重量を基準にして、0.02～50、好ましくは0.20～20重量%である；

滑沢剤、滑剤および離型剤、たとえば、ステアリン酸のマグネシウム、アルミニウムおよびカルシウム塩、タルクおよびシリコーン、ならびに動物性または植物性の脂肪、特に、水素化された形態のものおよび室温で固体であるもの。これらの脂肪は、好ましくは30

30

以上の融点を有する。溶融押出法に関連して技術的に好ましいのは、DE 197 31 277に記載されているC₁₂、C₁₄、C₁₆およびC₁₈脂肪酸のトリグリセリド、または加工性を改良するうえで、DE 195 36 394にイソマルト含有ポリマー/活性物質溶融体の押出と関連して記載されているレシチンである。カルナウバワックスのようなワックスを使用することも可能である。これらの脂肪およびワックスは、単独で、あるいはモノおよび/もしくはジグリセリドまたはホスファチド、特にレシチンと共に、有利に混合することができる。モノおよびジグリセリドは、好ましくは、上記の脂肪酸タイプから誘導される。本発明に従って存在する脂質は、通常、これらの添加剤の機能を担うので、結果として、滑沢剤、滑剤および離型剤は、添加剤として配合物にごく少量添加され、有利にはまったく添加されない。存在する場合、滑沢剤および離型剤の形態の添加剤の合計量は、混合物の全重量を基準にして、好ましくは0.1～10重量%、特に0.1～1重量%である；

40

流動調節剤、たとえば、珪藻土、特に、特許登録名Aerosil(登録商標)を有する高純度二酸化ケイ素。存在する場合、量は、特に、混合物の全重量を基準にして0.1～5重量%である；

アゾ染料のような染料、有機または無機の顔料あるいは天然源の染料。好ましいのは無機顔料である。存在する場合、濃度は、混合物の全重量を基準にして、0.001～10、好ましくは0.5～3重量%である；

安定化剤、たとえば、酸化防止剤、光安定化剤、ヒドロペルオキシド破壊剤、ラジカル

50

スカベンジャー、微生物の攻撃に対する安定化剤；

可塑剤、特に、以下に記載のもの。

【0069】

また、湿潤剤、保存剤、崩壊剤、吸着剤および離型剤、ならびに界面活性剤、特に、アニオン性およびノニオン性のもの、たとえば、石鹼および石鹼様界面活性剤、アルキルスルフェートおよびアルキルスルホネート、胆汁酸塩、アルコキシル化脂肪アルコール、アルコキシル化アルキルフェノール、アルコキシル化脂肪酸およびアルコキシル化されていてもよい脂肪酸グリセロールエステル、ならびに可溶化剤、たとえば、Cremophor(ポリエトキシル化ヒマシ油)、Gelucire、ビタミンE TPGSおよびTween(エトキシル化ソルビタン脂肪酸エステル)を添加することも可能である(たとえば、H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978参照)。本発明の配合物は水または水性溶媒に接触させるとエマルジョンを形成するので、界面活性添加剤、特に、高HLB値、中でも8、10を超えるHLB値、特に15を超えるHLB値を有する物質を、少量、通常1重量%未満の量に抑えることが可能である。そのような添加剤なしですますことが可能でありかつ有利である。

10

【0070】

本発明の目的に合った添加剤は、活性物質と共に固溶体を生成する物質をも意味する。こうした添加剤の例は、ペンタエリトリールおよびペンタエリトリールテトラアセート、尿素、レシチンのようなホスファチド、ならびにキシリトールおよびマンニトールのような糖アルコール、クエン酸およびコハク酸、胆汁酸、ステアリン、さらにはJ.L. F

20

【0071】

このほかに添加剤と見なされるのは、活性物質の溶解度を制御するために添加される酸および塩基である(たとえば、K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, (1989), pp. 98-101を参照)。

【0072】

マスキング着香剤および臭気マスキング剤のような添加剤、特に、甘味剤および着臭剤を添加することも可能である。

【0073】

このタイプの実施形態は、Fiedler, H.B., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik, und angrenzende Gebiete, 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag (1996)に記載されているような専門知識に依拠する。

30

【0074】

本発明の意味するところによれば、添加剤としては、このほかに、剤形に特有なビヒクル、すなわち、特定の剤形、特に、経口用剤形、中でも錠剤およびカプセル剤に適したビヒクル、さらには低融点または液状の添加剤、たとえば、低分子量のポリアルキレングリコール、特に、1,000未満の重量平均分子量を有するポリエチレングリコールおよび/またはポリプロピレングリコール、水あるいは適切な水性系がある。

【0075】

本発明の配合物中の添加剤成分は、好ましくは、少なくとも1種の上記の他の添加剤を含む。これらのタイプおよび/または別のタイプの他の添加剤を含んでいてもよい。

40

【0076】

本発明の1実施形態は、添加剤成分を有する配合基剤を含む。この場合、本発明の配合物中の他の添加剤の含有量は、30重量%まで、好ましくは1~20重量%、特に6~15重量%である。

【0077】

本発明に係る特定の実施形態は、

i) 少なくとも1種の活性物質成分、好ましくは活性医薬成分；

ii) 少なくとも1種の不飽和脂肪酸、好ましくは、オレイン酸、リノール酸および/またはリノレン酸、あるいは対応するモノまたはジグリセリドから選択される不飽和脂肪酸；

50

iii) ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドンコポリマー、特にビニルアセテートとのコポリマー、またはセルロース誘導体、特にヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースから選択される少なくとも1種の結合剤；ならびに

iv) 適切な場合には、他の添加剤、たとえば流動調節剤、を含有する配合物を含む。

【0078】

本発明に係る他の特定の実施形態は、

i') 少なくとも1種の脂質様活性物質、好ましくは油、特に精油；

ii') 適切な場合には、1種以上の他の脂質；

iii) 少なくとも1種の糖アルコール、特に、マルチトールおよび/またはイソマルト、および少なくとも1種のデンプン糖化生成物、特にマルトデキストリン；ならびに

iv) 適切な場合には、他の添加剤、を含有する配合物を含む。

【0079】

このタイプの配合物はまた、特に、上記の変性天然ポリマーおよび合成ポリマーのような他の結合剤、たとえば、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドンコポリマー、特にビニルアセテートとのコポリマー、またはセルロース誘導体、特に、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もしくはメチルセルロース、あるいはポリエチレングリコールを含有していてもよい。

【0080】

本発明の配合物は、好ましくは5重量%未満、特に1重量%未満の水を含有する。特定の実施形態は、本質的に無水の配合物により構成される。

【0081】

本発明の配合物は、好ましくは、固体のコンシステンシーを有する。これに関連して、「固体」という用語は、医薬品に関する適切な薬局方で規定される意味を有する。本発明の配合物はまた、半固体または粘稠液体のコンシステンシーをもつものであってもよい。「半固体」および「粘稠液体」という用語もまた、本発明の枠内では、医薬品に関する適切な薬局方で規定される意味を有する。たとえば、本発明の配合物は、脂質、特に低融点の脂質の含有量が比較的高い場合、半固体のコンシステンシーをもつ可能性がある。周知のように、適切な添加剤、特に低融点または液状のビヒクルを添加することにより、半固体さらには所望により粘稠液体のコンシステンシーを達成することもできる。

【0082】

したがって、本発明はまた、生命科学分野において少なくとも1種の活性物質を使用するための剤形としての、適切な場合には他の添加剤の添加された本発明の配合物の使用に関する。

【0083】

それに応じて、本発明の配合物は、主に生命科学分野で使用される。これには、特に、人間医学および獣医学の両方を対象とする医薬分野が含まれる。この意味で、本発明の配合物は、薬物形態としてまたは薬物形態中で使用される。すなわち、本発明の配合物は、所要により他の添加剤と組み合わせて医薬品の取扱いに適した便利な形態をとる。同様の記述は、化粧品分野および作物保護のような関連領域、食料品分野などにもあてはまる。「剤形」という用語が用途に合わせて造形された配合物を意味する場合、ここでは、剤形としてのまたは剤形中での使用が包括的に対象となる。

【0084】

したがって、「薬物形態」という用語は、生物、好ましくは哺乳動物、特にヒト、さらには農業用動物または家畜に活性物質を投与するための任意の剤形を意味する。

【0085】

従来の剤形としては、特に、エマルジョンおよびマイクロエマルジョン、顆粒剤、カプセル剤、ペレット剤、散剤、懸濁剤、坐剤、錠剤、中でもコーティング錠、および他の生命科学分野で使用するための類似した剤形のような薬物形態が挙げられる。

【0086】

エマルジョンおよびマイクロエマルジョンは、水中油型であっても油中水型であってもよく、本発明の配合物を分散相または分散性相として含有することができる。これらのエマルジョンまたはマイクロエマルジョンは、この目的に使用される公知の乳化剤の存在により安定化させることが可能である。しかしながら、本発明の配合物の利点の1つは、通常ごく少量の乳化剤を添加すればよいということであり、本発明の特定の実施形態では、乳化剤、中でも、10を超える、特に15を超えるHLB値を有するO/W型乳化剤の添加なしで済ますことが可能である。

【0087】

顆粒剤は、本発明の配合物の固体粒子からなり、各粒子は、粉末粒子の団粒を形成する。顆粒剤は、好ましくは、薬物形態として経口使用することを目的とする。使用者には、1回用量製剤、たとえば、小袋(サシェ)、紙袋または小瓶に詰められた顆粒剤、あるいは適切な寸法を必要とする複数回用量製剤を提供することができる。しかしながら、多くの場合、そのような顆粒剤は、実際の薬物形態をとらず、特定の薬物形態の製造中間体、たとえば、錠剤に圧縮される錠剤顆粒、硬質ゼラチンカプセルに詰められるカプセル顆粒、またはインスタント顆粒、あるいは摂取前に水に入れる経口懸濁剤用の顆粒である。

10

【0088】

カプセル剤としての本発明の配合物は、嵌合する2片から構成された硬質シェルまたは形状およびサイズを変化させうる1片からなる軟質密閉シェルに通常詰められる。同様に、適切なポリマーのマトリックスで本発明の配合物を被包または包囲または包埋することも可能である。すなわち、マイクロカプセルおよび微小球である。硬質および軟質カプセルは、主にゼラチンからなるが、後者は、適切な含有量でグリセロールまたはソルビトールのような可塑化剤を含む。硬質ゼラチンカプセルは、固体のコンシステンシーを有する本発明の配合物、たとえば、顆粒剤、散剤またはペレット剤を収容するために使用される。軟質ゼラチンカプセル剤は、半固体のコンシステンシーさらには所要により粘稠液体のコンシステンシーを有する配合物に特に好適である。

20

【0089】

ペレット剤は、直径約0.5~2mmの粒径範囲をもつ本発明の配合物の顆粒である。狭い粒径分布、好ましくは0.8~1.2mmの粒径分布のものおよび本質的に丸形のものも好ましい。

30

【0090】

半固形製剤の場合、本発明の配合物は適切なビヒクル中に溶解させる。適切な基剤は、製薬技術者に公知である。

【0091】

坐剤は、直腸内、膣内または尿道内投与に用いられる固形製剤である。投与経路に適合させるために、これらの薬物形態の本発明の配合物は、適切なビヒクル、たとえば、硬質脂肪のように体温で融解する脂肪、マクロゴール、すなわち、1,000~3,000の種々の大きさの分子量を有するポリエチレングリコール、グリセロールゼラチンなどに通常溶解させる。

【0092】

錠剤は、特に経口使用するための固形製剤である。経口の意味は、本発明の枠内では、特に、「経口送達」という用語に相当する意味である。すなわち、胃腸管で活性物質を吸収または作用させるための錠剤を指す。特定の実施形態は、コーティング錠、層状錠剤、積層錠剤、活性物質の放出の改変された錠剤、マトリックス錠剤、発泡性錠剤、咀嚼錠剤または丸剤である。本発明の配合物は、通常、結合剤、充填剤、滑剤および滑沢剤、ならびに崩壊剤のような必要な錠剤用添加剤のうちの少なくとも一つを含む。これに関連して言及すべきは、錠剤化を助ける添加剤、たとえば、滑沢剤および滑剤、具体的には、先に記載のもの、好ましくは、特に圧縮を容易にするためのステアリン酸マグネシウムである。

40

【0093】

50

コーティング錠は、適切なコーティング材料、たとえば、コーティング助剤を有するフィルムコーティング剤、特に以下に記載のものをさらに含む。コーティング錠としては、特に、糖衣錠およびフィルムコーティング錠が挙げられる。

【0094】

散剤は、通常1mm未満の粒径を有する本発明の配合物の微細分散された固体である。顆粒剤に関する上記の記述は、この場合にもあてはまる。

【0095】

本発明によれば、本発明の配合物の微細顆粒剤、散剤またはペレット剤が詰められたカプセル剤、インスタント顆粒剤、およびマスキング着香剤の添加された本発明の配合物から構成された経口懸濁剤用の顆粒剤、ならびに特に錠剤が好ましい。

【0096】

本発明の薬物形態は、通常、適切な形にパックされる。固形薬物形態の場合、プラスチックおよび/または金属で製造された押出パックがしばしば使用される。

【0097】

本発明はまた、成分i)、ii)、iii)および適切な場合にはiv)を混合して可塑性混合物を形成させることによる、本発明の配合物の製造方法に関する。この場合、可塑性混合物を形成させるには、少なくとも2つの処理が必要である。一方の処理は、各成分を混合して混合物を形成させることであり、他方の処理は、それを可塑化させること、すなわち、それを塑性状態に加工することである。これらの処理は、1種以上の成分または成分の一部に対して、連続的に、連続交互的に、交互的にまたは他の方式で行うことが可能である。したがって、原理的には、混合処理中に並行して塑性状態への加工を行うかまたは最初に混合物を混合し次に塑性状態に加工することができる。プロセス中に組成の異なる複数の可塑性混合物を形成させて、これらを一緒におよび/または他の成分もしくは成分の一部と混合される。たとえば、本成分の一部のプレミックスを顆粒にして可塑性混合物を形成させ、次に、その他の成分を添加して、本配合物の組成に相当する組成をもつもう1つの可塑性混合物に加工することができる。また、最初に、すべての成分を組み合わせ、次に、混合と同時に塑性状態に加工するかまたは最初に混合し次に塑性状態に加工することもできる。

【0098】

可塑性混合物の形成は、溶融により行うか、あるいは、機械的エネルギー（例えば、混練、混合または均質化による）の追加供給で、混合物の融点未満で溶融する。可塑性混合物は、好ましくは、220 未満の温度で形成される。可塑性混合物の形成は、通常、1種以上の成分をペーストに加工したりまたは液体または溶媒を用いて部分的に溶解させたりして行うのではなく、主としてまたはもっぱら成分(1種もしくは複数種)に熱的作用または熱的/機械的作用を加えることにより、すなわち、熱的可塑化により行われる。可塑性混合物は、好ましくは押出により、特に好ましくは溶融押出により形成される。可塑性プロセスステップは、たとえば、EP-A-0 240 904、EP-A-0 337 256、EP-A-0358 108、WO 97/15290およびWO 97/15291に記載されているようなそれ自体公知の方法で行うことができる。これらの刊行物の内容および、特にそこに示されている溶融押出に関する記述は、参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0099】

結合剤成分は、すべての成分の完全混合物の状態、30~200、好ましくは40~170の範囲で塑性状態に加工されなければならない。したがって、混合物のガラス転移温度は、220 未満、好ましくは180 未満でなければならない。所要により、転移温度は薬理的に許容される慣用の可塑化添加剤を用いて低下させる。

【0100】

そのような可塑剤の例は次のとおりである。有機の、好ましくは不揮発性の化合物、たとえば、C₇~C₃₀-アルカノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリメチロールプロパン、トリエチレングリコール、ブタンジオール、ペンタエリトリールのようなペンタノールおよびヘキサノール、ポリアルキレングリコール（好ま

10

20

30

40

50

しくは200~1,000の分子量を有するポリアルキレングリコール、具体例としては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびポリエチレン/プロピレングリコール)、シリコーン、芳香族カルボン酸エステル(具体例としては、ジアルキルフタレート、トリメリット酸エステル、安息香酸エステル、テレフタル酸エステル)または脂肪族ジカルボン酸エステル(具体例としては、ジアルキルアジペート、セバシン酸エステル、アゼライン酸エステル、クエン酸および酒石酸エステル)、グリセロールモノ、ジもしくはトリアセートのような脂肪酸エステルあるいはジエチルスルホコハク酸ナトリウム。可塑剤の濃度は、存在する場合、ポリマーおよび可塑剤の全重量を基準にして、一般的には0.5~30、好ましくは0.5~10重量%である。

【0101】

固形形態の領域で、コールドフローを示さない保存安定性のよい配合物および薬物形態が形成されるように、可塑剤の量は、有利には、結合剤および可塑剤の全重量を基準にして30重量%を超えない。本発明に従って存在する脂質成分は可塑化特性を有するので、可塑化を目的として可塑剤を添加することは通常必要ではない。

【0102】

本発明のこの方法は、有利には200 未満、好ましくは170 未満、かつ室温(25)を超える、好ましくは40 を超える温度で行なうことができる。特に、この方法は、本成分の混合物の軟化点から高温側または低温側に40 、好ましくは30 、特に20 までの温度範囲で行われる。

【0103】

場合によっては、溶媒中の溶液または懸濁液として、成分または成分の一部を添加することが有利なこともある。特に便利な溶媒は、低分子量の揮発性溶媒、たとえば、水、 $C_1 \sim C_6$ -モノアルコールおよびそのエーテル、 $C_1 \sim C_6$ -モノアルカノールと $C_1 \sim C_6$ -カルボン酸とのエステル、アルカンである。使用することのできる他の溶媒は液体 CO_2 である。水溶性の活性物質は、水溶液として用いるかあるいは好ましくは結合剤成分の全部またはその一部の水溶液または分散液に取り込むことができる。使用する成分が液状形態で有機溶媒をベースとする場合は、上述の溶媒のうちの1種に可溶である活性物質に対しても同様の記述があてはまる。本発明に従って使用される成分は、少量の溶媒を含有していてもよい。たとえば、吸湿性に起因して、閉じ込められた溶媒または結晶水が含まれていてもよい。可塑性混合物中の全溶媒含有量は、好ましくは15%未満、特に10%未満、特に好ましくは5%未満である。可塑性混合物は、好ましくは、溶媒を添加することなく、すなわち、特に無溶媒溶融押出により、形成される。

【0104】

本成分、すなわち、活性物質、脂質および結合剤ならびに適切な場合には他の添加剤は、最初に混合し、次に塑性状態に加工し、そして均質化させることができる。しかしながら、特に、感受性の高い活性物質を使用する場合、結合剤成分の少なくとも一部分および脂質成分の少なくとも一部分を適切な場合には他の添加剤と一緒に、最初に塑性状態に加工することが有利であることが判明した。これは、攪拌型容器、攪拌機、固体混合機などのような装置を交互に操作することにより行うことができる。感受性の高い活性物質はその後、好ましくは、塑性相にある滞留時間が非常に短い「強力混合機」を用いて混ぜ合わす(均質化させる)ことができる。活性物質(1種もしくは複数種)は、そのまま、すなわち、固形、半固形または液状の形態で、あるいは溶液、懸濁液または分散液として用いてもよい。

【0105】

本発明の方法の特定の実施形態では、最初に結合剤と活性物質と、適切な場合には添加剤との可塑性混合物を形成させ、そしてこの混合物に脂質を添加することが有利なこともある。この手順は、特に活性物質が可塑剤的性質を有している場合に有利であろう。それにより全体的なプロセス温度の低下を達成できるので望ましいことである。

【0106】

本発明の方法の特定の実施形態では、最初に活性物質と脂質とを混合し、次に可塑化さ

10

20

30

40

50

れた結合剤に添加することが有利なこともある。この手順は、特に活性物質および/または脂質が熱的に不安定な場合に有利であろう。

【0107】

可塑化、溶融および/または混合は、この目的で慣用される装置により行われる。押出機または攪拌機を備えた加熱可能な容器、たとえば、混練機(以下に記載のタイプのもののような混練機)は、特に好適である。

【0108】

またプラスチック加工技術において混合に利用される装置を混合装置として使用することも可能である。好適な装置は、たとえば、"Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffe", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986に記載されている。特に好適な混合装置は、押出機ならびに動的小および静的混合機、さらには攪拌容器、ストリップパー機構を備えた1軸攪拌機、特にペースト混合機、多軸攪拌機、特にPDSM混合機、固体混合機および、好ましくは混合機/混練機反応器(たとえば、List製のORP、CRP、AP、DTBまたはKrauss-Maffei製のReactothermまたはBuss製のKo-Kneader)、トラフ式混合機または密閉式混合機または回転子/固定子システム(たとえば、IKA製のDispax)である。

10

【0109】

感受性の高い活性物質の場合、最初に、結合剤成分および脂質成分を、例えば押出機などを用いて塑性状態に加工し、次に活性物質を混合機/混練機反応器を用いて混合することが好ましい。一方、それほど感受性の高くない活性物質の場合、回転子/固定子システムを用いて活性物質を激しく分散させることができる。

20

【0110】

混合および可塑化のプロセスステップ、すなわち特に溶融は、同じ装置を用いるかまたは互いに別々に運転されている2つ以上の装置を用いて行うことができる。プレミックスの調製は、先に記載した特に顆粒化に通常使用される混合装置のうちの1つを用いて行うことができる。そのようなプレミックスは次にたとえば押出機に直接供給し、その後、適切な場合には他の成分を添加して押出すことができる。

【0111】

本発明の方法では、1軸スクリュウ機械、噛合型スクリュウ機械あるいは多軸スクリュウ押出機、特に2軸スクリュウ押出機(同方向回転式または異方向回転式があり、適切な場合には混練ディスクを備えている)を押出機として用いることができる。押出時に溶媒を蒸発させる必要がある場合、通常押出機に蒸発セクションを設ける。使用することのできる押出機の例は、Werner & Pfleiderer製のZSKシリーズである。

30

【0112】

混合装置への仕込みは、装置デザインに依存して連続方式またはバッチ方式で従来の方法により行われる。粉末状成分は、たとえば秤量供給装置を介して、自由供給により導入することができる。塑性組成物は、押出機から直接供給するかまたはギヤーポンプを介して供給することができる。これは粘度および圧力が高い場合に特に有利である。液状媒体は、適切なポンプユニットにより計量投入することができる。

【0113】

脂質成分は、上述したように、連続方式またはバッチ方式で配合物に組み込むことができる。したがって、最初に、結合剤成分(マトリックス)の少なくとも一部分を脂質成分の少なくとも一部分の担体として使用し、次に、可能な場合には他の成分を添加して、好ましくは押出により、本発明に従ってプレミックスとして配合し、可塑性混合物を形成させることができる。脂質成分の少なくとも一部分を可塑性混合物に連続的に添加することが好ましい。これは、本発明に従って使用される脂質を半固形または液状の形態で処理できる場合に特に好ましい。したがって、プロセスの技術的理由からも、先に記載した比較的低融点を有する脂質が好ましく、そしてこれらの中でも、室温すなわち約20~30で半固体(蠟状)、好ましくは液体(油状)の性状をもつ脂質が好ましい。これらは、混合装置、特に押出機に直接計量供給することが好ましい。これにより、別に行なわれる顆粒化ステップを省略することが可能である。好ましくは押出機を用いて、脂質様活性物質、すなわち

40

50

特に精油を適切な結合剤マトリックス中に連続方式で組み込むことが特に有利である。これは、結合剤混合物を有する押出機中に上記油を連続方式で供給し、そして得られた配合物を可塑性混合物として押出すことにより行われる。

【0114】

結合剤成分、活性物質成分、脂質成分および適切な場合には他の添加剤を混合して塑性状態に加工することにより得られる混合物は、ペースト状、高粘度または低粘度の状態(熱可塑性)であり、したがって、押出すこともできる。混合物のガラス転移温度は、有利には、混合物中に存在するどの成分の分解温度よりも低い。

【0115】

本発明の配合物は、(適切な場合には冷却または固化させた後)可塑性混合物として、特に押出物として、従来の剤形を製造する従来法のいずれにも適合しうる。

10

【0116】

本発明はまた、本発明の配合物の剤形を製造する方法に関する。この場合、配合物は、上記の方法により製造することができ、そして配合物は、適切な場合には他の添加剤を添加して所要の剤形に加工される。これは、特に押出または熔融押出による可塑性混合物の造形、および顆粒化、粉碎、圧縮、注型、射出成形、加圧下での錠剤化、熱を加えた加圧下での錠剤化などによる、可塑性混合物、特に押出物(適切な場合には冷却または固化させた後)の造形、のような造形プロセス手法を用いることにより行うことができる。また、適切な賦形剤中に導入することにより配合物を所望の剤形に加工することも可能である。また、適切な賦形剤を添加して固形配合物を処理することにより半固形または液状の配合物にすることも可能である。

20

【0117】

特に固形の剤形の大多数は、このようにして製造することができる。たとえば、粉末剤または顆粒剤は、固化または部分固化した可塑性混合物を粉碎または細断することにより製造することができ、そしてそのまま使用するかまたは適切な場合には従来の賦形剤を添加してさらに処理して上記の剤形、特に錠剤にすることができる。

【0118】

剤形は、好ましくは、可塑性混合物が固化する前に造形し、そして適切な場合には従来の方法でコーティングした後、利用できる形態にする。

【0119】

固化する前の剤形への造形は、可塑性混合物の粘度に依存して、さまざまな方法で、たとえば、注型、射出成型、圧縮、ニップ処理またはカレンダー処理により、行うことができる。これは、本発明に係る方法の中で先に記載した可塑性混合物を1つあるいはそれ以上の次の造形ステップ以上の造形ステップに搬送することにより行われる。搬送は、たとえば、ギヤーポンプまたは好ましくは押出機を用いて、圧送またはポンプ移送により行うことができる。

30

【0120】

特に好ましくは、可塑性混合物は、1台以上、好ましくは1台の押出機を用いて成形され、後者のまたは下流の押出機により造形ステップに搬送される。多くの場合、安全な移送の確保および押出物の破壊の防止のために、下向き斜面上に押出すことおよび/または適切な場合には押出物を移送するためのガイドチャンネルを設けることが有利であることが判明した。

40

【0121】

また、使用する活性物質の数および相溶性にもよるが、本発明の方法でWO 96/19963に記載されているような多層押出物(たとえば、共押出物)を用いることが有利なこともある。

【0122】

多層固形剤形、特に薬物形態は、特に共押出により製造することができる。この場合、所要の層構造が生成するように、上記の1種以上の成分の混合物の複数を押出ダイ中に一緒に搬送する。層ごとに異なる結合剤を使用することが好ましい。

50

【0123】

多層剤形、特に薬物形態は、好ましくは2または3層からなる。それらは、開放または密閉形態であってもよく、特に、開放または密閉多層錠剤であってもよい。

【0124】

造形を共押出により行う場合、個々の押出機または他のユニットからの混合物を共通の共押出ダイ中に供給して押出す。共押出ダイの形状は、所要の薬物形態に依存する。好適なダイの例は、スリットダイと呼ばれる平らなオリフィスを備えたダイおよび環状オリフィスを備えたダイである。ダイのデザインは、使用する配合基剤ならびに特に結合剤成分および所望とする形状に依存する。

【0125】

最初の造形ステップは、有利には、好適には造形されたダイ、ドロプレートまたは他のオリフィスを通して、たとえば、ベレイカープレート、円形ダイまたはスリットダイを通して、押出物が押出機から現れたときに行う。この結果として、通常、好ましくは一定の断面を有する連続押出物、好ましくは円形、楕円形、丸形または平形の広い断面を有するリボンまたはストランドの形態の、連続押出物が得られる。

【0126】

押出物に対する好適な下流の造形ステップは、たとえば、コールドカット、すなわち、少なくとも部分的に固化させた後で押出物を切断または細断すること、ホットカット、すなわち、依然として塑性状態にあるうちに押出物を切断または細断することまたは依然として塑性状態にある押出物をニップ装置で挟み切ることである。ホットまたはコールドカットを用いて、たとえば、顆粒剤(ホットまたはコールド顆粒化)またはペレット剤を得ることが可能である。ホット顆粒化を行うと、通常、0.5~3mmの直径を有する剤形(ペレット剤)が得られ、一方、コールド顆粒化を行うと、通常、1対10の長さ対直径比および0.5~10mmの直径を有する円筒状製造物が得られる。このようにして、単層剤形だけでなく共押出を用いることにより開放または密閉多層剤形をも、たとえば、長楕円形錠剤、パステル剤、ペレット剤を製造することができる。下流のプロセスステップにおいて従来法によりコーティングを有する剤形を提供することができる。フィルムコーティングに好適な材料は、高分子結合剤と呼ばれるポリマー、特に、Eudragit(登録商標)タイプのようなポリアクリレート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートのようなセルロースエステル、およびエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロースエーテル、ならびにゼラチンである。また、さらなる造形ステップ、たとえば、ホットまたはコールドカットにより得られたペレット剤を、DE-A-196 29 753に記載されているような丸面取り装置を用いて丸面取りするステップを加えてもよい。

【0127】

造形ステップはすべて、依然として塑性状態にある混合物または依然として塑性状態にある押出物に対して行うことが特に好ましい。ホットカットおよび適切な場合には後続の丸面取りのほかに、特に好適な方法は、成形カレンダーを用いて可塑性混合物を剤形に造形する方法である。これは、適切な成形カレンダーを用いて、依然として塑性状態にある混合物または依然として塑性状態にある押出物を搬送することにより行われる。適切な成形カレンダーは、通常、造形用の成形ロールおよび/またはベルトを有し、少なくとも1つの成形ロールおよび/または少なくとも1つのベルトは、可塑性混合物を収容および造形するための窪みを有する。異方向回転式成形ロールを有し少なくとも1つの成形ロールがその表面上に可塑性混合物の収容および造形のための窪みを有する成形カレンダーを使用することが好ましい。適切な成形カレンダーおよび成形ロール内蔵装置は、たとえば、EP-A-0 240 904、EP-A-0 240 906およびWO 96/19962に概括的に開示されており、適切なベルトおよびベルト内蔵装置は、たとえば、EP-A-0 358 105に概括的に開示されている。それらは参照により本明細書に明示的に組み込まれるものとする。

【0128】

依然として塑性状態にある混合物または依然として塑性状態にある押出物の造形は、好

10

20

30

40

50

ましくは220 未満、特に好ましくは180 未満、中でも特に好ましくは150 未満の温度で、たとえば、可塑性混合物を成形するのに必要な温度範囲またはそれよりも低い温度で行う。より低い温度で造形を行う場合、有利には、可塑性混合物の成形時に到達する最高温度よりも5~70 低い、好ましくは10~50 低い、特に好ましくは15~40 低い温度で、かつ好ましくは可塑性混合物の固化温度を超える温度で行う。

【0129】

本発明による配合物の製造および剤形の調製は、すべてまたは部分的に、クリーンルームなどの無菌操作条件下で、秤量機、混合機、押出機、ならびにカレンダー、ニップ装置およびチョッパーのような造形機などの滅菌された装置を用いて、行うことができる。適切な場合には好適な抗菌および/または抗ウイルス添加剤を添加して滅菌された形態で出 10
発物質をプロセスに添加することができる、ならびに/あるいは無菌の配合物または薬物形態が得られるようにプロセス条件、特に温度を選択することができる。次に、得られた無菌の剤形を、同様に無菌条件下で、たとえばプリスターパッキング処理またはシーリング処理により、直接パッケージングすることができる。造形およびパッケージングは、特にカレンダー処理による可塑性混合物の造形を成形ロールにより行う場合、同時に行うことが可能である。これは、いずれの場合においても、可塑性混合物のほかにシート形態の材料を溶融体と成形ロールとの間に導入することにより行われる。このようにすると、参照により本明細書に組み入れられるものとするW0-96/19963に記載されているように、可塑性混合物を剤形に造形する処理と剤形を包むおよび/またはパッケージングする処理とを同時に行うことができる。 20

【0130】

本発明はさらに、生命科学分野、すなわち、特に、医薬品、化粧品、作物保護、食料品の分野、ならびに洗濯、洗浄、および衛生の分野の少なくとも1種の活性物質の使用における本発明の配合基剤の使用に関する。

【0131】

この使用の目的は、特に、活性物質成分の効果を改良することである。したがって、この使用は、本発明の配合基剤を用いて生命科学分野の少なくとも1種の活性物質の使用時の活性物質成分の効果を改良する方法を特に含む。このためには、好ましくは以上に記載の方法のうちの1つを用いて、少なくとも1種の活性物質をこの配合基剤中に導入することが必要である。特に、配合基剤の結合剤マトリックスは、本発明の固形配合物の製造時に少なくとも1種の脂質を収容して活性物質成分の効果を改良する役割を果たす。 30

【0132】

結合剤マトリックスは、以上に記載の結合剤成分または少なくともその一部分により形成される。以上に記載の脂質成分および/または活性物質成分の構成成分である少なくとも1種の脂質は、この結合剤マトリックス中に取り込まれる。結合剤マトリックス中に脂質が本質的に分子分散されるように取り込むことが特に好ましい。特に、脂質の活性物質促進性に関連して、マトリックス中に脂質を均一に分布させることが有利である。これらの利点は、活性物質が分子分散状態でない場合でさえも達成することができる。活性物質の薬理学的効果を改良するために使用することのできる脂質は、特に吸収促進剤として当業者に公知である。当業者は、たとえばそれらの中から脂質成分の少なくとも一部分を選 40
択することができる。さらに、脂質成分の説明に関連した以上の記述が参考になる。

【0133】

脂質の同時投与により活性物質促進効果を引き起こすことができるような方法で活性物質を使用する場合には常に、本発明に係る使用は、特に有利である。これは、薬学分野において、特に、胃腸管を含む投与経路、すなわち、特に腸内投与、中でも直腸内投与および好ましくは経口投与に関係がある。少なくとも1種の脂質の添加のような適切な処理を施さないかぎり、投与される活性医薬成分をこの経路により適切に使用することができない場合、本発明に係る使用はとりわけ有利である。

【0134】

本発明はまた、生命科学分野における剤形としての、適切な場合には他の添加剤の添加 50

された本発明の配合物の使用に関する。

【0135】

剤形としては、特に、前述の薬物形態が挙げられる。便利な特定用途向けの実施形態を考慮して、化粧用途、植物処理、ヒトおよび動物の食品技術を含む食品技術、ならび関連分野に応じた剤形を製造することができる。本発明に係る使用は、特に、人間医学および獣医学での治療、化粧品品の処理、作物保護、活性物質によるヒトおよび動物用食品の強化、ならびに洗濯、洗浄および衛生用製品への活性物質の組み込みを目的とするものである。

【0136】

特定の使用は、衛生用製品、特にベビー用おむつへの本発明の配合物の添加に係る。この使用の枠内で特に用いられる配合物は、脂質様活性物質をベースとするものである。したがって、着臭剤または他の疎水性活性物質、たとえば、抗微生物活性の物質、特に前述の精油を含む固形または半固形の配合物を使用することが可能である。これらの配合物が体液に接触すると、それらはエマルジョンを形成し、その大きな表面積のおかげで着臭剤は特に効率的に作用することができるようになる。

【0137】

本発明の薬物形態は、したがって有効量の活性物質は、処置される個体、好ましくは哺乳動物、特にヒト、さらには農業用動物または家畜に投与される。そのような処置が必要であるかおよびどの形態をとるかは、個々の場合に依存し、存在する徴候、症状および/または機能不全、特定の徴候、症状および/または機能不全の出現リスク、ならびに他の因子を含む医学的評価(診断)によって決められる。本発明の薬物形態は、通常、処置される個体が治療を可能にする量の1日量を摂取するような方法で、他の製剤と一緒にまたは交互に1日あたり1回以上投与される。

【0138】

本発明の配合物は、自己乳化性の系を形成する。配合物が水性媒質に接触すると、エマルジョンが形成される。したがって、本発明はまた、エマルジョンの製造方法に関する。これらのエマルジョンは、通常、特に本発明の配合物の使用条件下で安定である。したがって、配合物は、通常、90 未満の温度でさえも安定なエマルジョンを形成する。安定なエマルジョンを形成させるのに好ましい温度範囲は、5~60 、特に10~40 である。これらは、大部分の粒子の直径が100 μm未満、好ましくは50 μm未満、特に20 μm未満である微粒子エマルジョンであることが有利である。水性媒質との接触によりエマルジョンを形成し、粒子直径の少なくとも50%が100~20,000nm、好ましくは10~5,000nm、特に300~2,000nmの範囲にある配合物は、好ましい実施形態である

【0139】

使用条件下では、エマルジョンは、通常、自発的に生成する。特に、機械的エネルギー、たとえば、攪拌および/または剪断エネルギーの投入は、ほとんど必要ない。したがって、本発明の配合物は、最初に溶媒の不在下で製造することができる。次に、投与前に適切な剤形を製造してまたは投与後に適切な体液に接触させて、薬物形態分野における水性媒質との接触が起こる使用に依存してエマルジョンの形成が行われる。

【0140】

微粒子エマルジョンの形成は、分子分散の状態および特に固溶体の状態で存在する本発明の配合物により特に支援される。

【0141】

したがって、脂質エマルジョンが活性物質の使用に好ましい場合、本発明の配合基剤は特に好ましい。これは特に、低い溶解度の活性物質；容易に溶解しうるが腸内投与に対して不適当な効果しか示さない活性物質；ならびに/あるいは局所刺激および/または他の望ましくない副作用を惹起する活性物質に係る。このことは、非経口投与形態、たとえば、注射用の溶液剤など、ならびに経口投与形態、たとえば、飲用しうる溶液剤および錠剤やカプセル剤などの固体剤形の場合と同じように、局所投与形態、たとえば、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤などの場合にも、大いにあてはまる。

【 0 1 4 2 】

特に前述の結合剤の使用は、エマルジョンの形成に効果がある。これらの結合剤、特に高分子結合剤は、可溶化剤として作用することができるので、脂質の乳化に関連して乳化剤の機能を担う。したがって、本発明のさらなる態様は、脂質成分を乳化するための結合剤成分の使用である。

【 0 1 4 3 】

次に、以下の実施例により本発明について具体的に説明するが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 4 4 】

実施例1：

等重量部のヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF, Aqualon)とオレイン酸との混合物を計量混練機(Rheomix, Haake製)により120 で処理して均一なゴム状溶融体にした。冷却させたところ、水に溶解してエマルジョンを形成する透明な固形塊が得られた。

【 0 1 4 5 】

実施例2：

実施例1と同様にして実験を行ったが、ただし、5分間にわたり100 の温度で60重量%のKollidon VA-64(BASF)と40重量%のオレイン酸との混合物を処理した。清澄透明な低粘度の溶融体を得られた。またこの溶融体は、室温まで冷却した後(および室温で12ヶ月間保存した後でさえも)、清澄透明であり、しかも依然として塑性変形可能であった。冷却された溶融体は、容易に水中に溶解してエマルジョンを形成した。Mastersizer計器(Malvern, UKから入手)を用いて、この調製物のエマルジョン液滴のサイズを測定した。粒子の90%は35 μm未満のサイズを有し、粒子の50%は2 μm未満であった。

【 0 1 4 6 】

実施例3：

72重量%のKollidon VA-64(BASF)と28重量%のオレイン酸との混合物を用いて、実施例2と同様にして実験を行った。冷却された溶融体は同様に透明であったが、実施例2のときほど容易に塑性変形させることはできなかった。冷却された溶融体は、容易に水に溶解してエマルジョンを形成した。Mastersizer計器(Malvern, UKから入手)を用いて、この調製物のエマルジョン液滴のサイズを測定した。粒子の90%は4 μm未満のサイズを有し、粒子の50%は0.7 μm未満であった。

【 0 1 4 7 】

実施例4：

実施例3と同様にして実験を行ったが、ただし、64重量%のKollidon VA-64(BASF)と、16重量%のオレイン酸と、20重量%のデキストランとの混合物を118 で処理した。生成した白みを帯びた溶融体は、冷却後、固体になり、0.1M HClにかなり迅速に溶解してエマルジョンを形成した。

【 0 1 4 8 】

実施例5：

実施例4と同様にして実験を行ったが、ただし、70重量%のヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF, Aqualon)と、10重量%オレイン酸と、20重量%のデキストランとからなる混合物を120 で処理した。生成した白色の溶融体は、冷却後、固体になり、水に溶解してエマルジョンを形成したが、実施例4の場合よりも遅かった。

【 0 1 4 9 】

実施例6：

実施例5と同様にして実験を行ったが、ただし、40重量%のヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF, Aqualon)と、40重量%のステアリン酸と、20重量%のデキストランとからなる混合物を120 で処理した。生成した白色の溶融体は、冷却粉碎後、比較的容易に水に分散性してエマルジョンを形成した。

【 0 1 5 0 】

実施例7：

10

20

30

40

50

実施例1と同様にして実験を行ったが、ただし、70重量%のヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF, Aqualon)と30重量%のステアリン酸とからなる混合物を110 で処理した。清澄なゴム状溶融体が生成した。冷却したところ、白色固体を形成した。

【0151】

実施例8：

穏やかに混練しながら、1重量部のオレイン酸を7重量部のKollidon VA-64(BASF)に添加した。数分間混練したところ、わずかに発熱を伴って均一な顆粒が得られた。これを2重量部の活性物質エスプロンと混合した。次に、この顆粒状の混合物に1重量%の高分散シリカ(Aerosil 200)を添加し、次に、この混合物を2軸スクリュウ押出機(スクリュウ直径16mm)に秤量供給装置を介して計量供給し、そして110 の温度で押出した。冷却後、生成した清澄な溶融体を水に溶解させてエマルジョンを形成させることができた。

10

【0152】

実施例9：

実施例8と同様にして実験を行ったが、ただし、2重量部のパラセタモールを7重量部のKollidon VA-64(BASF)と1重量部のオレイン酸とのあらかじめ顆粒化した混合物と混練した。押出する前に、1重量%のAerosil 200を同様に混合しながら全混合物に添加した。125 の温度で押出を行い、冷却した溶融体を水に溶解させて微粒子エマルジョンを形成させた。

【0153】

実施例10：

20

実施例8と同様にして実験を行ったが、ただし、2重量部のパラセタモールを、6.125重量部のKollidon VA-64(BASF)と0.875重量部のオレイン酸と1重量部のステアリルアルコールとの顆粒状混合物と混練した。押出する前に、1重量%のAerosil 200を同様に混合しながら全混合物に添加した。120 の温度で押出を行い、冷却した溶融体を水に溶解させて微粒子エマルジョンを形成させた。

【0154】

以下の実施例11~13では、脂質様活性物質を有する本発明の配合物を例示する。これらの場合、精油としてオレンジ油を用いた。Werner & Pfleiderer ZSK30 2軸スクリュウ押出機を用いて2.7kg/時のスループットで混合物を処理した。EP-A 240 906に記載されているように、依然として塑性状態にある押出物の造形を行った。HPLCポンプを用いて300g/時のポンプ移送速度で側面からの計量供給を行った。

30

【0155】

実施例11：

K値30を有する2重量%のPVPホモポリマー(Kollidon 30)と70重量%のイソマルトとDE値15を有する18重量%のマルトデキストリン(Cerestar製のC-Pur 01915)とを2軸スクリュウ押出機で混合した。10重量%のオレンジ油を側面から計量供給し、連続方式でマトリックス中に組み込んだ。押出後、ホットカットにより混合物を約1mmサイズのペレットに加工した。それぞれのセクションの温度は、39 、 57 、 110 、 89 および89 であった。また、ダイの温度は101 であった。

【0156】

40

実施例12：

約80,000の重量平均分子量を有する2重量%のヒドロキシプロピルセルロース(Klucel EF)と70重量%のイソマルトとDE値15を有する18重量%のマルトデキストリン(Cerestar製のC-Pur 01915)とを2軸スクリュウ押出機で混合した。10重量%のオレンジ油を側面から計量供給し、連続方式でマトリックス中に組み込んだ。押出後、ホットカットにより混合物を約1mmサイズのペレットに加工した。セクションの温度は、61 、 84 、 120 、 111 および100 であった。また、ダイの温度は111 であった。

【0157】

実施例13：

K値30を有する2重量%のPVPホモポリマー(Kollidon 30)と53重量%のイソマルトとDE値15

50

を有する35重量%のマルトデキストリン(Cerestar製のC-Pur 01915)とを2軸スクリープ押し機で混合した。10重量%のオレンジ油を側面から計量供給し、連続方式でマトリックス中に組み込んだ。押し後、ホットカットにより混合物を約1mmサイズのペレットに加工した。セクションの温度は、52、64、110、92 および91 であった。また、ダイの温度は104 であった。

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
- (74)代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
- (72)発明者 ベルンドゥル, グンター
 ドイツ連邦共和国 6 7 2 7 3 ヘルクスハイム アム デールリンク 7
- (72)発明者 ブライテンバッハ, イエルグ
 ドイツ連邦共和国 6 8 1 9 9 マンハイム ハンス - ザックス - リンク 9 5 アー
- (72)発明者 ヒガー, ロベルト
 ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 4 ハイデルベルク ルグニッツァーシュトラッセ 3
- (72)発明者 スタッドラー, ミヒヤエル
 ドイツ連邦共和国 6 8 8 0 9 ノイルスハイム プラスティーウエグ 1 8
- (72)発明者 ヴィルク, ペーター
 ドイツ連邦共和国 6 7 0 6 3 ルートヴィッヒシャーフェン ホーエンツォレルンシュトラッセ
 7 4
- (72)発明者 ローゼンベルグ, イエルグ
 ドイツ連邦共和国 6 7 1 5 8 エレルスタット ブルクシュトラッセ 2 9

合議体

審判長 大熊 幸治
 審判官 齊藤 光子
 審判官 小川 慶子

- (56)参考文献 国際公開第00/00179(WO, A1)
 特表平7-501259(JP, A)
 独国特許出願公開第19531277(DE, A1)
 特開平6-48920(JP, A)
 特表平8-506081(JP, A)
 独国特許出願公開第19536387(DE, A1)
 特開昭61-243012(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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