(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5013871号
(P5013871)

(45)発行日　平成24年8月29日(2012.8.29)　(24)登録日　平成24年6月15日(2012.6.15)

(51)Int.Cl.　F I

| | | | |
|---|---|---|---|
| A61K 31/5585 | (2006.01) | A61K | 31/5585 |
| A61K 47/38 | (2006.01) | A61K | 47/38 |
| A61K 47/32 | (2006.01) | A61K | 47/32 |
| A61K 47/10 | (2006.01) | A61K | 47/10 |
| A61K 47/12 | (2006.01) | A61K | 47/12 |

請求項の数 3　(全 14 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-530712 (P2006-530712)
(86)(22)出願日　平成16年5月19日 (2004.5.19)
(65)公表番号　特表2006-528969 (P2006-528969A)
(43)公表日　平成18年12月28日 (2006.12.28)
(86)国際出願番号　PCT/IB2004/001912
(87)国際公開番号　WO2004/103350
(87)国際公開日　平成16年12月2日 (2004.12.2)
審査請求日　平成19年1月11日 (2007.1.11)
(31)優先権主張番号　03291180.2
(32)優先日　平成15年5月20日 (2003.5.20)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73)特許権者　000003159
東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町２丁目１番１号
(73)特許権者　501435026
エティファーム
フランス・９２２１３・サン・クルー・セデクス・ビューロー・ドゥ・ラ・コリンヌ・バティマン・デー・１９４
(74)代理人　100088546
弁理士　谷川　英次郎
(72)発明者　サッレ・サンドリン
フランス国　Ｆ－７８９８０　サン　イリエーズ　ラ　ヴィル、ルート　デ　ロスニイ、４

最終頁に続く

(54)【発明の名称】経口徐放性医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
粒子径１０００μm以下の複数の顆粒を含む経口徐放性医薬組成物であって、該顆粒はそれぞれベラプロストナトリウムを含有する核顆粒と皮膜剤とを含み、該皮膜剤は（１）ポリ（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）１：２：０．１である難水溶性高分子物質を含む皮膜層と（２）パルミチン酸オレイン酸グリセリンである、融点が７０℃以下である熱溶融性低融点物質を含む皮膜層とを包含する少なくとも２層の皮膜層から成るものであって、前記核顆粒は該皮膜剤で被覆される経口徐放性医薬組成物。
【請求項２】
（１）前記の難水溶性高分子物質を含む皮膜層と（２）前記の熱溶融性低融点物質を含む皮膜層との重量比が１：９～９：１の範囲内である、請求項１に記載の経口徐放性医薬組成物。
【請求項３】
（１）前記の難水溶性高分子物質を含む皮膜層と（２）前記の熱溶融性低融点物質を含む皮膜層との重量比が３：７～７：３の範囲内である、請求項１記載の経口徐放性医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

本発明は、ベラプロストナトリウムを有効成分として含有し、ベラプロストナトリウムの組成物からの放出を制御して安定な持続的放出を示す医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

ベラプロストナトリウムは、化学的に安定なプロスタグランジンＩ（以下ＰＧＩと略記する）誘導体であり、強力な血小板凝集抑制作用及び血管拡張作用を有する。ベラプロストナトリウムは末梢循環障害等の各種疾病に用いられており、薬理効果も多岐に渡っている。

【０００３】

一方、徐放性製剤に関する研究は、他の薬物についても盛んに行われている。特に、投与時における生物学的半減期の短い薬物に対する持続的放出の付与、Cmax依存的に副作用を発現しやすい薬物の副作用の軽減、投与回数の減少によるコンプライアンスの改善等を目的として研究が行われている。

【０００４】

公知の徐放性製剤としては、水溶性高分子を徐放化基剤として用いた徐放性ハイドロゲル製剤、疎水性高分子を用いた徐放性マトリックス製剤、疎水性皮膜を用いた徐放性顆粒剤等が知られており、薬物に適した徐放化方法がそれぞれ取られている（Int. J. Pharm., 15 (1983) 25-35; J. Controlled Release, 14 (1990) 1-10; Drug Develo. Ind. Pharm., 16 (1990) 1375-1389; Int. J. Pharm., 68 (1991) 167-177; 特開平7-145056, 特表平2001-515030, 特開2000-103732）。

【０００５】

ベラプロストナトリウムの生物学的半減期は非常に短く、通常の製剤（注射剤、経口剤および局所適用製剤）で薬効を持続させるためには、１日に頻回投与を強要される。このため近年、薬効の持続、副作用の軽減及びコンプライアンスの改善を目的として、経口徐放性製剤に関しての研究・開発（ＷＯ98/41210、特開平2-225416）が行われている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

しかしながら、ベラプロストナトリウムの経口徐放性製剤に関しては、消化管内での薬物の放出安定性、1mg以下の低含量製剤である等の問題から、従来技術による徐放化を行なって得られた製剤は必ずしも満足する徐放性を有していない。

【０００７】

また、ベラプロストナトリウムは、薬理活性が非常に強く、微量で薬効あるいは副作用を発現させるため、持続的な薬効の発現と副作用の回避のためには、他の薬物に比してより精密な薬物放出量の制御が必要である。しかしながら、一般的な徐放化技術では、消化管部位による消化液量やpHの変動に起因する放出速度の変動を引き起こしやすく、個体間および個体内の血中濃度のバラツキが大きくなる傾向を示す。特に、徐放性錠剤は、消化管移動性にバラツキがあり、消化管の運動や食事の影響により薬物放出性が影響を受け易く、血中濃度の変動、製剤中薬物の利用率低下、薬効が保たれる持続時間の短縮が懸念されるため、消化管全域に渡り安定な薬物放出性および吸収性を有する経口徐放性製剤を供給することが望まれている。これらの問題点を解決するため、ＷＯ98/41210のように、ＰＧＩ誘導体に水膨潤性ハイドロゲルポリマーを基剤として使用することにより、消化管下部でも十分な放出性・吸収性を維持できる徐放性製剤設計の試みが行われているが、錠剤でのみしか、その効果は期待できず、食事の影響も懸念され、安定した放出制御にも限界がある。

【０００８】

特開平2-225416では、ＰＧＩ誘導体と腸溶性物質又は非水溶性物質とを組み合わせることにより、徐放化効果を示すことが記載されているが、ＰＧＩ誘導体への腸溶性物質又は非水溶性物質基剤の単純な練合や被覆では、十分な徐放化機能を得ることは困難である。例えば、基剤の微妙なコーティング量が薬物の放出速度に大きく影響し、定常的に安定な

放出速度を確保することは難しかった。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、粒子径１０００μm以下の複数の顆粒を含む経口徐放性医薬組成物であって、該顆粒はそれぞれベラプロストナトリウムを含有する核顆粒と皮膜剤とを含み、該皮膜剤は（１）難水溶性高分子物質を含む皮膜層と（２）熱溶融性低融点物質を含む皮膜層とを包含する少なくとも２層の皮膜層から成るものであって、前記核顆粒は該皮膜剤で被覆される経口徐放性医薬組成物を設計することにより、消化管全域にわたりバラツキの少ない、すなわち消化管のpHに放出性が左右されない、安定な薬物放出性及び吸収性を有し、持続性およびバイオアベイラビリティ（薬物の完全放出）の優れた徐放性製剤が得られることを見出し、本発明を完成するにいたった。

【００１０】

すなわち、本発明は、粒子径１０００μm以下の複数の顆粒を含む経口徐放性医薬組成物であって、該顆粒はそれぞれベラプロストナトリウムを含有する核顆粒と皮膜剤とを含み、該皮膜剤は（１）ポリ（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）１：２：０．１である難水溶性高分子物質を含む皮膜層と（２）パルミチン酸オレイン酸グリセリンである、融点が７０℃以下である熱溶融性低融点物質を含む皮膜層とを包含する少なくとも２層の皮膜層から成るものであって、前記核顆粒は該皮膜剤で被覆される経口徐放性医薬組成物を提供する。

【００１１】

発明を実施するための最良の形態

本発明で用いられるベラプロストナトリウムの医薬組成物中配合量としては、治療効果のある量であればいくらでも良いが、例えば０．１～５００００μｇ／製剤の範囲が挙げられ、好ましい範囲としては、１～１０００μｇ／製剤が挙げられ、特に１０～５００μｇ／製剤が好ましい。

【００１２】

本発明において、皮膜層を構成する難水溶性高分子物質とは、皮膜形成能と薬物放出制御能を有する水不溶性高分子物質であり、ポリ（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）１：２：０．１（オイドラギット(Eudragit)(商標) RS30D）である。

【００１３】

本発明において、皮膜層を構成する熱溶融性低融点物質とは、融点が７０℃以下、好ましくは室温から７０℃であり、かつ放出制御能を有した熱溶融性の物質である。コーティング方法及び配合添加剤等については特に限定されるものではない。このような熱溶融性低融点物質は、パルミチン酸オレイン酸グリセリンである。

【００１４】

皮膜層中の（１）難水溶性高分子物質を含む皮膜層と（２）熱溶融性低融点物質を含む皮膜層の重量比、および顆粒にしめる皮膜層の被覆率は特に限定されず、使用する薬物および有効投与量等に応じて適宣決定される。通常、その比率は１：９～９：１の範囲内にあればよく、３：７～７：３の範囲内が好ましい。

【００１５】

本発明の医薬組成物の皮膜層には、薬理学的に許容される添加剤が含まれてもよい。添加剤の例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（以下、ＰＥＧと略す）１５００、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６０００、ＰＥＧ２００００、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（ＰＥＰ１０１(商標)、プルロニック(商標)）、グリセリン、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチン、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（ＰＥＰ１０１(商標)、プルロニック(商標)）、グリセリン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート８０(Polysorbate 80)のような可塑剤が挙げられる。必要とされる可塑剤の配合量は、使

用される化合物の型に依存して変動する。現在市場で入手できる製薬的可塑剤にとって、有効な量は、コーティング材料の総乾燥重量の１～３０％の間で変動する。

【００１６】

該コーティングを形成するフィルムの弾力性を減少させる添加剤である脆性誘導剤としては、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、及びエアロジル酸化チタンが上げられる。脆性誘導剤の有効量は、使用する脆性誘導剤の型に依存して変動する。例えば、タルクが使用される時には１０～７０％、エアロジル（aerosil）の場合は１～４０％、及びステアリン酸マグネシウムの場合には１～７０％であり、ここですべての％はコーティング材料の総乾燥重量に基づいている。

【００１７】

本発明のベラプロストナトリウムを含有する核顆粒に配合可能な添加剤としては、薬学的に許容されるものであれば特に限定されるものではない。

【００１８】

好ましい添加剤としては、結合剤、賦形剤、安定化剤、可溶化剤、又は緩衝剤が挙げられる。

【００１９】

結合剤の例としては、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、メチルセルロース、ステアリン酸及びプロピレングリコールが挙げられる。賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ショ糖、Ｄ－マンニトール、ソルビトール、キシリトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、デキストラン、ＰＥＧ－１５００、ＰＥＧ－４０００、ＰＥＧ－６０００、ＰＥＧ－２００００、及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（ＰＥＰ１０１(商標)、プルロニック(商標)）が挙げられる。ベラプロストナトリウムを含有する核顆粒は、ノンパレル(商標)（白糖）、スグレッツ(SUGLETS)(商標)（白糖）、又はエチスフェアーズ(ETHISPHERES)(商標)（結晶セルロース）のような既製の球形顆粒に医薬活性物質を結合剤と共にコーティングすることにより調製できる。あるいは、ベラプロストナトリウムを含有する核顆粒は、ベラプロストナトリウムを賦形剤と混合し、該混合物を球形顆粒に造粒して製することもできる。安定化剤の例としては、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、アスコルビン酸、没食子酸プロピル、ジブチルメチルフェノール、チオ硫酸ナトリウム、及び酸化チタンが挙げられる。有効な配合量は、医薬活性物質に依存して変動する。可溶化剤の例としては、シクロデキストリン、ポリエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸ポリエチレングレコール、ポロキサマー、及びポリソルベート８０が挙げられる。有効な配合量は、医薬活性物質に依存して変動する。緩衝剤の例としては、ＭｇＯのようなアルカリ性反応剤、又は例えばクエン酸や酒石酸といった有機酸のような酸性反応剤が挙げられる。

【００２０】

本発明において、顆粒の粒子径は、1000μm以下であり、好ましくは100～850μm、より好ましくは300～750μmである。

【００２１】

本発明の徐放性製剤は、それぞれが徐放性機能を有する粒子径1000μm以下の複数の顆粒粒子から構成される。上記した範囲の粒子径に制御することにより、消化管下部での安定な放出性を維持することが可能となる。その最終形態は特に限定されるものではないが、経口投与可能な形態、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、懸濁剤等があげられる。

【００２２】

本発明の製剤は、ヒト及び動物の両方に投与することができる。

【００２３】

本発明の経口徐放性医薬組成物の典型的な適応は、血管拡張薬、抗血小板薬、抗喘息薬(気管支拡張薬)、抗嘔吐剤、強心薬、鎮痛薬、抗炎症薬、抗潰瘍薬、抗リウマチ薬、鎮静薬、抗うつ薬、狭心症薬及び抗高血圧薬のような、活性物質の作用持続性が所望される適

応症である。

【００２４】

本発明の製剤は、製剤的に安定であり持続性の良好な製剤であるため、１日に１～２回経口投与することにより、長時間に渡り安定した薬効が得られ、優れたバイオアベイラビリティが得られ、また服用が容易である。

【００２５】

実施例

以下、実施例、比較例、表１ないし４、及び図１ないし４を挙げて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれにより制限を受けるものではない。

【００２６】

図１は、経口徐放性医薬組成物の構成の例を示した図である。徐放性皮膜層(1)：熱溶融性低融点物質。徐放性皮膜層(2)：難水溶性高分子物質。

【００２７】

図２は、比較例１及び配合例１６～１８の組成物の、放出のプロファイルを示すグラフである。グラフ中、黒塗り印（●、▲、■）は第１液(pH1.2)中における溶出状態を示し、白抜き印（○、△、□）は第２液(pH6.8)中における溶出状態を示す。

【００２８】

図３は、比較例２ 及び配合例１ ６ の組成物の、放出のプロファイルを示すグラフである。グラフ中、黒塗り印（●、▲）は第１液(pH1.2)中における溶出状態を示し、白抜き印（○、△）は第２液(pH6.8)中における溶出状態を示す。

【００２９】

図４は、比較例１及び２並びに配合例１６の製剤をヒトに経口投与した場合の、血漿中薬物濃度－時間プロファイルを示す。

【００３０】

表１は、配合例１ないし１５の成分組成及び構成を示す。

【００３１】

表２は、配合例１６ないし１８の成分組成及び構成を示す。

【００３２】

表３は、比較例１及び２の成分組成及び構成を示す。

【００３３】

表４は、比較例１及び２並びに配合例１６の製剤を経口投与した場合の薬物動態学的パラメーターを示す。

【００３４】

実施例１

下記の表１、２、３に示すように各成分を用い、下記の調製法１～４の方法に従って製剤を調製した。

【００３５】

調製法１

遠心流動型コーティング装置を用いて以下のコーティング操作を行った。

１．薬物担持工程：

球形顆粒微結晶セルロース(ETHISPHERES(商標)、500～710μm)に、ベラプロストナトリウム、PEG-6000及びHPMC2910を溶解させた水溶液を噴霧コーティングし、薬物を顆粒に担持させた。

第１層工程（熱溶融性低融点物質膜）：

熱溶融性低融点物質とタルクを加熱溶融してコーティングを行った。

第２層工程（難水溶性高分子物質膜）：

最外層に実重量相当の難水溶性高分子物質、タルク及びポリソルベート８０を溶解分散させた水溶液をコーティングした。

２．熟成工程：

40℃、1日間のキュアリングを行い成膜した後、タルクを分散させ徐放性顆粒を得た。

３．カプセル充填工程：
ベラプロストナトリウムとして120μg相当の徐放性顆粒を２号カプセルに充填し、表１に示す通りの配合例１～１５の調製物を得た。
【００３６】
調製法２
遠心流動型コーティング装置を用いて以下のコーティング操作を行った。
１．薬物担持工程：
球形顆粒(SUGLETS(商標)、500-600μm)に、ベラプロストナトリウム、PEG-4000及びポロキサマー188(Lutrol(商標) F68)を溶解させた水溶液を噴霧コーティングし、薬物を顆粒に担持させた。
第１層工程（隔膜）：
該顆粒にHPMC603(Pharmacoat(商標) 603)とタルクの分散液を保護コーティングした。
第２層工程（熱溶融性低融点物質膜）：
熱溶融性低融点物質であるパルミチン酸ステアリン酸グリセリン(Glyceryl palmitostearate) (Precliol(商標) ATO5)とタルクを加熱溶融してコーティングを行った。
第３層工程（難水溶性高分子物質膜）：
難水溶性高分子物質であるオイドラギット(Eudragit)(商標) RS30D、タルク、アセチル化モノグリセリド(Myvacet(商標) 9.45)及びポリソルベート８０の実重量相当を溶解分散させた水溶液を、最外層にコーティングした。
２．熟成工程：
40℃、1日間のキュアリングを行い成膜した後、タルクを分散させ徐放性顆粒を得た。
３．カプセル充填工程：
ベラプロストナトリウムとして120μg相当の徐放性顆粒を２号カプセルに充填し、表２に示す通りの配合例１６～１８の調製物を得た。
【００３７】
比較例
調製法３
遠心流動型コーティング装置を用いて以下のコーティング操作を行った。
１．薬物担持工程：
球形顆粒(ノンパレル(商標))に、ベラプロストナトリウムおよびHPMCを溶解させた水溶液を噴霧コーティングし、薬物を顆粒に担持させた。
２．カプセル充填工程：
ベラプロストナトリウムとして120μg相当の速放性顆粒を２号カプセルに充填し、比較例１の調製物を得た(表３参照)。
【００３８】
調製法４
遠心流動型コーティング装置を用いて以下のコーティング操作を行った。
１．薬物担持工程：
球形顆粒(Nonpareil(商標)、1000～1180μm)に、ベラプロストナトリウム、PEG-6000及びHPMC2910を溶解させた水溶液を噴霧コーティングし、薬物を顆粒に担持させた。
第１層工程（難水溶性高分子物質膜）：
該顆粒に実重量相当のEudragit(商標) RS-100、Eudragit(商標) RS-100L、クエン酸トリエチル及びタルクを溶解分散させた水溶液をコーティングし、水不溶性高分子物質を含有する層を形成した。
２．熟成工程：
40℃、1日間のキュアリングを行い成膜した後、タルクを分散させ徐放性顆粒を得た。
３．カプセル充填工程：
ベラプロストナトリウムとして120μg相当の徐放性顆粒を２号カプセルに充填し、比較例２の調製物を得た(表３参照)。
【００３９】

試験例１　溶出試験：試験液pHの薬物放出に及ぼす影響の評価
溶出試験法
　試験液のpHによる影響を調べるため、薬物の放出を日局溶出試験パドル法により、日局記載の崩壊試験液第１液および第２液を用いて放出性を評価した。試験液中に放出された薬物の濃度はＨＰＬＣ法（蛍光法）により測定した。
【００４０】
溶出試験条件：パドル法
　パドル回転数：１００ｒｐｍ；　試験液：日局崩壊試験第１液（ｐＨ１．２）及び第２液（ｐＨ６．８）；　液量：５００ｍｌ；　温度：３７℃
【００４１】
結果
　結果を図２，３に示す。
【００４２】
　図２に示すように、比較例１の速放剤に比べ、配合例１６、１７、１８の製剤は徐放性の放出を示し、また、コーティング膜厚を制御することにより、任意に放出速度をコントロールすることが可能であった。さらに、図３に示されるように、比較例２のような粒子径が大きな（1000μm以上）単層構造の徐放性コーティング顆粒剤の場合には、試験液ｐＨの変動により、ベラプロストナトリウムの溶解特性に起因した放出速度の変動が認められるのに対して、本発明の配合例１６～１８のコーティング顆粒剤は、いずれもｐＨの変動に影響されない安定した放出速度を維持できることが確認された。
【００４３】
試験例２　ベラプロストナトリウム製剤のヒト経口吸収試験
　試験例１において、本発明のベラプロストナトリウム徐放性製剤がｐＨに依存しない安定した持続的放出を達成することが明らかになった。生体内におけるベラプロストナトリウムの放出及び吸収の持続性を確認するため、ヒト（健康成人男子）での経口吸収試験を実施し、製剤の血漿中薬物濃度－時間プロファイルを評価した。
【００４４】
試験条件
被験者：健康成人男子；　投与法：１２０μｇ／ｂｏｄｙ（ベラプロストナトリウムとして）を50ｍＬの飲料水と共に空腹時に１回投与した；　血漿中薬物濃度測定法；ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）法。
【００４５】
　血漿中濃度－時間プロファイルを図４に、その薬物動態学的パラメーターを表４に示す。
【００４６】
　比較例１の速放性錠剤を投与した場合と比較して、配合例１６で得られた徐放性顆粒の投与では、Ｔｍａｘが遅延し、血中薬物濃度はより長時間持続していた。また、比較例２で調製した粒子径が大きな（1000μm以上）単層構造の徐放性コーティング顆粒剤に比べ、配合例１６は高い血中濃度を維持しており、本発明により、良好な徐放性と高いバイオアベイラビリティが達成された。これらの結果より、本発明の製剤は、pH変動の大きな消化管全域において、安定した放出速度を維持しながら消化管内を移動していることが確認された。
【発明の効果】
【００４７】
　インビトロ溶出試験及びヒト経口吸収試験から明らかな通り、pH変動の大きな消化管全域において薬物を安定して放出するために極めて好ましい徐放性製剤は、熱溶融性低融点物質層及び難水溶性高分子物質を含む層から成る皮膜で核顆粒を被膜し、比較的小粒の徐放性コーティング顆粒剤を調製することにより提供可能であることが確認された。本発明の徐放化方法を用いることにより、血中濃度を長時間にわたって治療的濃度に維持でき、さらに良好なバイオアベイラビリティを有する組成物が得られることが明らかとなった。

このことは薬効の持続化及び副作用の軽減につながる可能性を示唆している。従って、本発明の製剤は、安全性ならびに有効性の高い徐放性製剤として、様々な疾患治療に使用されることが期待できる。

【００４８】

【表１－１】

配合例１～１５

| 構成 | 機能性 | 成分 | 配合例１ | 配合例２ | 配合例３ | 配合例４ | 配合例５ | 配合例６ | 配合例７ | 配合例８ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 核 | 核顆粒 | ETHISPHERES | 72.07 | 76.00 | 76.70 | 74.32 | 78.25 | 78.95 | 74.32 | 78.25 |
| 薬物担持層 | 薬物 | ベラプロストナトリウム | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| | 被覆剤 | HPMC 2910 | 3.79 | 3.68 | 3.62 | 3.79 | 3.68 | 3.62 | 3.79 | 3.68 |
| | 可塑剤 | PEG 6000 | 0.75 | 0.74 | 0.73 | 0.75 | 0.74 | 0.73 | 0.75 | 0.74 |
| | 小計 | | 4.66 | 4.54 | 4.47 | 4.66 | 4.54 | 4.47 | 4.66 | 4.54 |
| 徐放皮膜層１ | 被覆剤 | モノオレイン酸グリセリン<br>モノパルミチン酸グリセリン<br>トリミリスチン酸グリセリン<br>セチルアルコール<br>ステアリン酸 | 7.50 | 7.50 | 7.50 | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 |
| | 脆性剤 | タルク | 3.75 | 3.75 | 3.75 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 |
| | 小計 | | 11.25 | 11.25 | 11.25 | 9.00 | 9.00 | 9.00 | 9.00 | 9.00 |
| 徐放皮膜層２ | 被覆剤 | Eudragit NE30D | 6.00 | | | 6.00 | | | 6.00 | |
| | | 酢酸セルロース | | 6.50 | | | 6.50 | | | 6.50 |
| | | エチルセルロース | | | 6.00 | | | 6.00 | | |
| | 脆性剤 | タルク | 6.00 | 1.30 | 1.20 | 6.00 | 1.30 | 1.20 | 6.00 | 1.30 |
| | 可塑剤 | クエン酸トリエチル | | 0.39 | 0.36 | | 0.39 | 0.36 | | 0.39 |
| | 分散剤 | Polysorbate 80 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | 小計 | | 12.02 | 8.21 | 7.58 | 12.02 | 8.21 | 7.58 | 12.02 | 8.21 |
| その他 | 滑沢剤 | タルク | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| 合計 | | | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 |

【００４９】

【表１－２】

| 構成 | 機能性 | 成分 | 配合例９ | 配合例１０ | 配合例１１ | 配合例１２ | 配合例１３ | 配合例１４ | 配合例１５ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 核 | 核顆粒 | ETHISPHERES | 78.95 | 71.32 | 75.25 | 75.95 | 72.82 | 76.75 | 77.45 |
| 薬物担持層 | 薬物 | ベラプロストナトリウム | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| | 被覆剤 | HPMC 2910 | 3.62 | 3.79 | 3.68 | 3.62 | 3.79 | 3.68 | 3.62 |
| | 可塑剤 | PEG 6000 | 0.73 | 0.75 | 0.74 | 0.73 | 0.75 | 0.74 | 0.73 |
| | 小計 | | 4.47 | 4.66 | 4.54 | 4.47 | 4.66 | 4.54 | 4.47 |
| 徐放皮膜層１ | 被覆剤 | モノオレイン酸グリセリン | | | | | | | |
| | | モノパルミチン酸グリセリン | | | | | | | |
| | | トリミリスチン酸グリセリン | 6.00 | | | | | | |
| | | セチルアルコール | | 8.00 | 8.00 | 8.00 | | | 7.00 |
| | | ステアリン酸 | | | | | 7.00 | 7.00 | |
| | 脆性剤 | タルク | 3.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 3.50 | 3.50 | 3.50 |
| | 小計 | | 9.00 | 12.00 | 12.00 | 12.00 | 10.50 | 10.50 | 10.50 |
| 徐放皮膜層２ | 被覆剤 | Eudragit NE30D | | 6.00 | | | 6.00 | | |
| | | 酢酸セルロース | | | 6.50 | | | 6.50 | |
| | | エチルセルロース | 6.00 | | | 6.00 | | | 6.00 |
| | 脆性剤 | タルク | 1.20 | 6.00 | 1.30 | 1.20 | 6.00 | 1.30 | 1.20 |
| | 可塑剤 | クエン酸トリエチル | 0.36 | | 0.39 | 0.36 | | 0.39 | 0.36 |
| | 分散剤 | ポリソルベート８０ | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | 小計 | | 7.58 | 12.02 | 8.21 | 7.58 | 12.02 | 8.21 | 7.58 |
| その他 | 滑沢剤 | タルク | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| 合計 | | | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 | 100.50 |

単位：mg/カプセル

【００５０】
【表２】

配合例１６～１８

| 構成 | 機能性 | 成分 | 配合例１６ | 配合例１７ | 配合例１８ |
|---|---|---|---|---|---|
| 核 | 核顆粒 | SUGLETS | 71.70 | 69.84 | 68.78 |
| 薬物担持層 | 薬物 | ベラプロストナトリウム | 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| | 被覆剤 | ポロキサマー１８８ | 3.79 | 3.68 | 3.62 |
| | 可塑剤 | PEG 4000 | 0.75 | 0.74 | 0.73 |
| | 小計 | | 4.66 | 4.54 | 4.47 |
| 隔膜 | 被覆剤 | HPMC 603 | 2.31 | 2.24 | 2.19 |
| | 脆性剤 | タルク | 0.46 | 0.45 | 0.44 |
| | 小計 | | 2.77 | 2.69 | 2.63 |
| 徐放皮膜層１ | 被覆剤 | パルミチン酸オレイン酸グリセリン | 8.08 | 7.93 | 7.71 |
| | 脆性剤 | タルク | 4.04 | 3.965 | 3.855 |
| | 小計 | | 12.12 | 11.90 | 11.57 |
| 徐放皮膜層２ | 被覆剤 | Eudragit RS30D | 6.22 | 7.89 | 8.93 |
| | 脆性剤 | タルク | 1.24 | 1.58 | 1.79 |
| | 可塑剤 | Myvacet 9.45 | 1.26 | 1.55 | 1.81 |
| | 分散剤 | ポリソルベート８０ | 0.02 | 0.02 | 0.03 |
| | 小計 | | 8.74 | 11.04 | 12.56 |
| その他 | 滑沢剤 | タルク | 0.50 | 0.50 | 0.50 |
| 合計 | | | 100.50 | 100.50 | 100.50 |

単位: mg/カプセル

【００５１】
【表３】

比較例１及び２

| 構成 | 機能性 | 成分 | 比較例１ | 比較例２ |
|---|---|---|---|---|
| 核 | 核顆粒 | ノンパレル | 97.27 | 89.86 |
| 薬物担持層 | 薬物 | ベラプロストナトリウム | 0.12 | 0.12 |
| | 被覆剤 | HPMC 2910 | 2.37 | 2.37 |
| | 可塑剤 | PEG 6000 | 0.24 | 0.24 |
| | 小計 | | 100.00 | 2.73 |
| 徐放皮膜層 | 被覆剤 | Eudragit RS-100 | | 3.97 |
| | | Eudragit RS-100L | | 1.32 |
| | 可塑剤 | クエン酸トリエチル | | 0.53 |
| | 脆性剤 | タルク | | 1.59 |
| | 小計 | | | 7.41 |
| その他 | 滑沢剤 | タルク | 0.50 | 0.50 |
| 合計 | | | 100.50 | 100.50 |

単位：mg/カプセル

【００５２】

【表４】

比較例１、２と配合例１６のヒトＰＫパラメーター

| 処方 | $C_{max}$ (pg/mL) | $T_{max}$ (hr) | AUC (hr·pg/mL) | 相対利用率 (%) |
|---|---|---|---|---|
| 比較例１ | 414±201 | 0.4±0.1 | 449±131 | 100±29 |
| 比較例２ | 21± 9 | 2.8±1.1 | 128± 82 | 29±18 |
| 配合例１６ | 84±26 | 2.8±0.8 | 319±119 | 71±27 |

平均値±S.D.（n=5～12）

相対利用率：比較例１の速放剤のＡＵＣを１００％としたときの相対百分率。

【図面の簡単な説明】

【００５３】

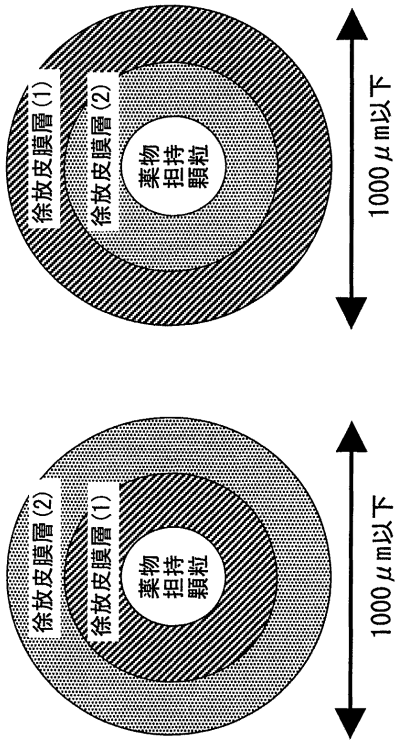
【図１】経口徐放性医薬組成物の構成の例を示した図である。

【図２】比較例１及び配合例１６～１８の組成物の、放出のプロファイルを示すグラフである。

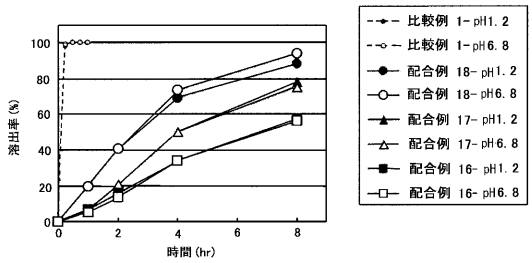
【図３】比較例２及び配合例１６の組成物の、放出のプロファイルを示すグラフである。

【図４】比較例１及び２並びに配合例１６の製剤をヒトに経口投与した場合の、血漿中薬物濃度－時間プロファイルを示す。

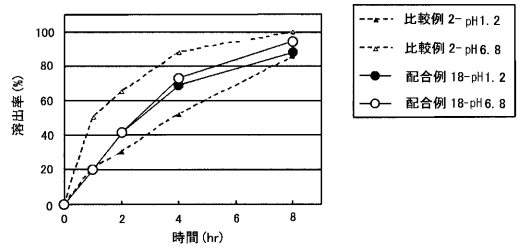
【図１】



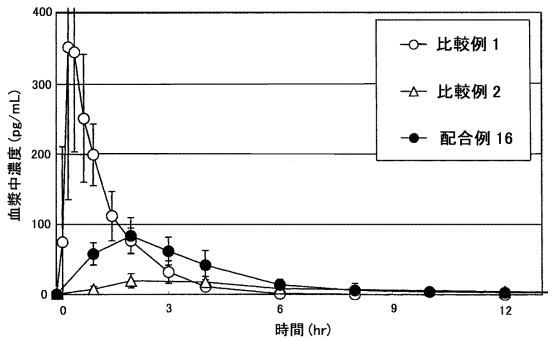

【図２】




【図３】



【図４】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | ＦＩ | |
|---|---|---|---|---|
| ***Ａ６１Ｋ*** | ***47/14*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 47/14 |
| ***Ａ６１Ｋ*** | ***47/06*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 47/06 |
| ***Ａ６１Ｋ*** | ***47/44*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 47/44 |
| ***Ａ６１Ｋ*** | ***9/16*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｋ | 9/16 |
| ***Ａ６１Ｐ*** | ***7/02*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 7/02 |
| ***Ａ６１Ｐ*** | ***9/08*** | ***(2006.01)*** | Ａ６１Ｐ | 9/08 |

(72)発明者　グエリン・エマニュエル
フランス国　Ｆ－９２７００　コロンブス、リュ　モーリス　ベルテアクス、４

審査官　瀬下　浩一

(56)参考文献　特開平０２－２２５４１６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９８／０４１２１０（WO，Ａ１）
特開平０１－２８７０１９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/5585
A61K 9/16
A61K 47/06
A61K 47/10
A61K 47/12
A61K 47/14
A61K 47/32
A61K 47/38
A61K 47/44
A61P 7/02
A61P 9/08
WPI
CAplus(STN)