

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3902229号
(P3902229)

(45) 発行日 平成19年4月4日(2007.4.4)

(24) 登録日 平成19年1月12日(2007.1.12)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 9/58	(2006.01)	A 6 1 K 9/58
A 6 1 K 9/62	(2006.01)	A 6 1 K 9/62
A 6 1 K 47/30	(2006.01)	A 6 1 K 47/30
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 10 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-535026	(73) 特許権者	大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(86) (22) 出願日	平成8年5月16日(1996.5.16)	(74) 代理人	弁理士 曾我 道照
(65) 公表番号	特表平11-505254	(74) 代理人	弁理士 曾我 道治
(43) 公表日	平成11年5月18日(1999.5.18)	(74) 代理人	弁理士 池谷 豊
(86) 国際出願番号	PCT/US1996/006987	(74) 代理人	弁理士 古川 秀利
(87) 国際公開番号	W01996/036322	(74) 代理人	弁理士 鈴木 憲七
(87) 国際公開日	平成8年11月21日(1996.11.21)	(74) 代理人	弁理士 梶並 順
審査請求日	平成14年12月5日(2002.12.5)		
(31) 優先権主張番号	08/442,920		
(32) 優先日	平成7年5月17日(1995.5.17)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸デリバリー用の、多腸溶ポリマー被覆物を有する医薬投与形態

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

小腸から結腸への入り口を有し、小腸及び結腸とこれを通る内腔を含む消化管を有するヒト又は下等動物における経口投与のための単位投薬形態における医薬組成物であって：

a. 3 mmから10 mmの最大直径を有する、球状基材、楕円基材、硬質カプセル又は圧縮錠剤からなる群より選択される投薬形態の表面に取り込まれた又はこの表面上を被覆した安全且つ有効量の治療活性剤と、

b. 少なくとも1つの内側被覆層及び1つの外側被覆層を含む腸溶ポリマー被覆物質と；
を含み、

ここで、該投薬形態は、角部又は鋭い曲部のない滑らかな表面を有し；該楕円基材及び該硬質カプセルは、約1.5よりも大きくない長い直径対短い直径の比率を有し；該治療活性剤は、結腸への入り口近傍部位又は結腸内部で放出され；該単数又は複数の内側被覆層のそれぞれは、5から6.3の範囲のpHで水性媒体中に溶解し始める腸溶ポリマーであり；及び、該外側被覆層は、6.8から7.2の範囲のpHで水相媒体中に溶解し始める腸溶ポリマーである医薬組成物。

【請求項2】

前記投薬形態が、軟質弾性ゼラチンカプセル；溶解又は成形され得る医薬的に許容可能ないずれかの賦形剤から作製された成形球状基材又は楕円基材；並びに、不活性の医薬的に許容可能ないずれかの賦形剤から作製された種結晶上に被覆され又は積層されることによって調製される球状基材又は楕円基材からなる群より選択される投与形態である請求項1

10

20

に記載の組成物。

【請求項 3】

前記腸溶ポリマー含有物質は、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリエート、ヒドロキシピロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシピロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1、ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1、及びこれらの混和可能な混合物からなる群より選択された1つの内側被覆層を含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記外側被覆層は、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2、並びにポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1 及びポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 の 1 : 1 0 から 1 : 2 の割合の混合物からなる群より選択される外側被覆層である請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 5】

小腸から結腸への入り口を有し、小腸及び結腸とこれを通る内腔を含む消化管を有するヒト又は下等動物における経口投与のための単位投薬形態における医薬組成物であって：

a . 最大直径が 3 mm から 10 mm の軟質弾性ゼラチンカプセルに組み込まれた安全且つ有効量の治療活性剤；

b . ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1 又はポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1 の内側被覆層並びに、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 の外側被覆層を含む腸溶ポリマー被覆物質；

20

を含み、

ここで、該軟質弾性ゼラチンカプセルは、角部又は鋭い曲部のない滑らかな表面を有し；該治療活性剤は、結腸への入り口近傍部位又は結腸内部に放出される医薬組成物。

【請求項 6】

小腸から結腸への入り口を有し、小腸及び結腸とこれを通る内腔を含む消化管を有するヒト又は下等動物における経口投与のための単位投薬形態における医薬組成物であって：

a . 最大直径が 3 mm から 10 mm の糖球体基材の表面上を被覆する安全且つ有効量の治療活性剤であり；

b . ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1 又はポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1 の内側被覆層並びに、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 の外側被覆層を含む腸溶ポリマー被覆物質；並びに、

30

c . 場合により、治療活性剤による被覆の後に糖球体基材を被覆するバリアー被覆物；

を含み、

ここで、該糖球体基材は、角部又は鋭い曲部のない滑らかな表面を有し；該治療活性剤は、結腸への入り口近傍部位又は結腸内部に放出される医薬組成物。

【請求項 7】

前記治療活性剤は、ピコスルフェート、センノシド、下痢止め、非ステロイド系抗炎症剤、糖質コルチコイド、抗微生物剤、免疫抑制剤、化学治療剤、ペプチド、タンパク質、ベータブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、ACE 阻害剤、H₂-ブロッカー、抗喘息剤及び抗ヒスタミン剤からなる群より選択される請求項 1、請求項 5 及び請求項 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 8】

前記内側被覆層は、前記直径が 4 mm の場合に 120 μm から 350 μm の被覆厚を有し、前記直径が 7 mm の場合に 100 μm から 300 μm の被覆厚を有するポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1 である請求項 3、請求項 5 及び請求項 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記外側被覆層は、前記直径が約 4 mm の場合に 110 μm から 300 μm の被覆厚を有し、前記直径が 7 mm の場合に 90 μm から 250 μm の被覆厚を有するポリ(メタクリ

50

ル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1 である請求項 3、請求項 5 及び請求項 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

安全且つ有効量の請求項 1、請求項 5 又は請求項 6 に記載の組成物を含む、ヒト又は下等動物の結腸への治療活性剤のデリバリーをもたらすための経口用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、結腸への入り口近傍の部位又は結腸内部で治療剤を放出するための新規な球状の単位投薬形態に関する。

発明の背景

経口的に投与された投薬形態からの治療活性剤の放出は、いくつかの状況において望ましく、これには、(1) 結腸疾患、例えば便秘、過敏性大腸症候群 (IBS)、クローン病、潰瘍性大腸炎、癌及び、治療剤の全身吸収が要求され又は所望されない感染の局所的治療；(2) 胃及び小腸において内腔分解に付されるペプチド及びタンパク質のような治療剤の全身吸収；並びに(3) 全身性最大濃度及び医薬的活性のピークが経口投与時から有意に遅れた時間において所望される(即ち、就寝時に摂取された経口投薬形態から、起床直前の早朝に最大血漿濃度となる)治療剤の全身吸収、が含まれる。経口投与された投薬形態からの治療活性剤の結腸放出は、局所活性又は全身吸収のためのこの薬剤の放出が、胃及び小腸の内部では阻止されるが、結腸内で可能となることを要求する。これは次に、消化管の他の部位と比較して、結腸において投薬形態の到着を示す消化管の特徴 (M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258) を利用するようになるための投薬形態の計画を要求する。可変的な特徴には、消化管のいくつかの解剖的部位の内腔内容物の pH、イオン強度、見かけの速度及び細菌濃度と、そこでの医薬単位投薬形態の滞留時間が含まれる (M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258; S. S. Davis, J. Contr. Rel., 1985, 2:27-38)。

胃の中での医薬単位投薬形態の滞留時間は、特に変動することができる (M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258)。しかしながら、医薬単位投薬形態の小腸移動時間は、およそ 3 時間の平均値に比較的一定していると証明されている (M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258)。結腸内での滞留時間は、通常、消化管の他の部位におけるよりも長い、いくつかのセグメント内部での時間は、大きく変わることができる (M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258)。

消化管の内腔内容物の pH 分布も、また特徴的であり、比較的不变であることがわかっている (D. F. Evans, G. Pye, R. Bramley, A. G. Clark 及び T. Dyson, Gut, 1988, 29:1035-1041)。胃の pH は、食事の状態によって一時的に変動し得るが、一般に約 pH 2 以下である。小腸の pH は、十二指腸球部での約 5 ~ 5.5 から、小腸の遠位部位(回腸)での約 7.2 まで緩やかに上昇する。pH は、回盲連結部で約 6.3 に有意に下降し、残りの又は下行結腸で約 7 までかなり緩やかに上昇する。

消化管の他の部位と比較して結腸の著しい特徴は、外因性細菌の存在である。これらは、宿主動物にはすることができない酵素触媒反応をすることができる。

一般に、結腸放出のために計画された投薬形態は、消化管の他の部位と比較して結腸内部での投薬形態の到着を示す下記の特徴：即ち、(1) 回盲連結部までの内腔内容物の一般的な pH 分布の上昇；(2) 医薬単位投薬形態の比較的一定な小腸移動時間(かなり変動可能な胃の滞留時間を補正している)；及び(3) 結腸内部での外因性細菌の存在、のうちの 1 つを用い得ると認識されている (M. Ashford 及び J. T. Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258)。

結腸到達を示すための計画の特徴として、消化管の内腔内容物の一般的な pH 分布の上昇を用いる投薬形態は、腸溶ポリマーのフィルム被覆を用いている。これらの腸溶ポリマーは、水及び低 pH で不溶であるが、約 5 の pH では溶解し始めるポリアニオン性ポリマーである。市販の腸溶ポリマーは、約 5 から 7 の pH 範囲内で溶解し始める。

結腸へのデリバリーのための計画投薬形態について、このタイプの論理的根拠を用いた例

10

20

30

40

50

には、Boehringer Ingelheim Italiaの1992年12月15日発行の米国特許第5,171,580号が含まれ、これは、大腸及び特に結腸におけるデリバリーのための調製を教示しており、異なる溶解性を有する3つの保護層の被覆物で被覆されたコアを含有する活性物を含んでいる。内側層は、約40 - 120 μm の被覆厚を有するEudragit (商品名) Sであり、中間被覆層は、約40 - 120 μm の被覆厚を有する膨張可能なポリマーであり、外側層は、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートテトラヒドロフタレート又はEudragit (商品名) Lである。本発明の投薬形態では、Eudragit (商品名) Sは、外側層としてのみ使用される。

1990年3月20日発行のScherer Corp.の米国特許第4,910,021号は、標的化デリバリーシステムを教示しており、ここで、この組成物は、インシュリンのような活性配合剤と吸収促進剤とを包含する硬質又は軟質ゼラチンカプセルを含む。このカプセルは、該カプセルの浸蝕又は溶解を可能にすることができるように、7を越えるpHで十分溶解するフィルム形成組成物で被覆されている。フィルム形成組成物は、好ましくは、Eudragit (商品名) L、Eudragit (商品名) RS及びEudragit (商品名) Sの特別な割合の混合物であり、7を越えるpHでの溶解性をもたらす。

1984年2月21日発行のRoussel-UCLAFの米国特許第4,432,966号は、活性剤を有する圧縮錠剤を教示しており、これは、微晶質のセルロースとセルロースフィルム形成有機ポリマーの低級アルキルエーテル、例えばエチルセルロースとの混合物を含む第1被覆層と、セルロースアセチルフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ベンゾフェニルサリチレート、セルロースアセトスクシネート、スチレン及びマレイン酸の共重合体、ホルミル化ゼラチン、サロール、ケラチン、ステアリン酸、ミリスチン酸、グルテン、アクリル系及びメタクリル系樹脂並びに、マレイン酸及びフタル酸誘導体の共重合体から選択された第2被覆層とで被覆されている。

投与形態の結腸到達の指標としてpHを用いることは、いくつかの難点を提示する。内腔内容物のpHが、胃から小腸に向かって緩やかに上昇するが、結腸の近位部分の内腔内容物のpHは、遠位部分の小腸(回腸)のものよりも低い。これは、結腸での外因性細菌の活動によって生成された短鎖脂肪酸の存在による。従って、得られたpH値は、小腸の種々の部位と結腸とを区別しない。近位結腸のpHで治療剤を放出するように計画された投薬形態は、また、内部のpHが近位結腸のものと類似している回腸に近位の小腸の部位でも治療剤を放出するであろう。従って、結腸放出を成し遂げる腸溶被覆物の使用の妥当性は疑問視されている(M.Ashford及びJ.T.Fell, J. Drug Targeting, 1994, 2:241-258; M.Ashford, J.T.Fell, D.Attwood及びP.J.Woodhead, Int. J. Pharm., 1993, 91:241-245; M.Ashford, J.T.Fell, D.Attwood, H.L.Sharma及びP.J.Woodhead, Int. J. Pharm., 1993, 95:193-199)。

内腔内容物のpH単独では小腸の他の種々の部位と結腸とを区別しないが、pHは、胃と小腸及び結腸とを区別する。腸溶ポリマー被覆物は、胃を小腸と区別し、投薬形態が胃から移るまで治療剤の放出を阻止するために、従来技術において広く用いられている。この使用は、これらのポリマーの安全性を確保する長い歴史、被覆物としてのこれらのポリマーの投薬形態への好ましい塗布方法を記述する多くの文献、及び多くの適する腸溶性ポリマーの市場入手可能性を結果としてもたらした。

胃と小腸の滞留時間と一致する期間、治療剤の放出を遅らせる投薬形態が、結腸デリバリーをもたらすであろうと認識されている(S.S.Davis, J. Contr. Rel., 1985, 2:27-38)。これは、小腸での程よい一定の滞留時間にまず基づいており、腸溶高分子被覆物の更なる使用が、投薬形態が小腸に到達するまでの遅延機構に基づいた時間の活性化を妨害することによって、変動可能な胃の滞留を補償することを想定している。約束された時間の遅延機構は、pH非依存性被覆物のゆっくりとした溶解に基づいたもの(A.Gazzaniga, P.lamartin o, G.Maffione, 及びM.E.Sangalli, Proceed. 6th Int. Conf. on Pharm. Techn. (Paris) 305-313, 1992)、pH非依存性を調整したもの、浸透圧によって投薬形態の崩壊を活性化するための被覆物を介する水の透過(F.Theeuwes, P.L.Wong, T.L.Burkoth及びD.A.Fox, in Colonic

10

20

30

40

50

Drug Absorption and Metabolism, P.R.Bieck編、Marcel Dekker, Inc., New York, Basel Hong Kong, 137-158(1993)、又は物理的な飲み込み(R. Ishino, H. Yoshino, Y. Kirakawa及びK. Noda, Chem. Pharm. Bull, 1992, 40:3036-3041)、並びに飲み込んでpH非依存性水和によってプラグを排出することによるもの(I. R. Wilding, S. S. Davis, M. Bakhshae, H. N. E. Stevens, R. A. Sparrow, 及びJ. Brennan, Pharm. Res., 1992, 9:654-657)を含む。このような試みは、サイズ、放出する時間の再現性、複雑性及び費用の理由を完全に満足させていない。

腸溶ポリマーが、商業的用途の長い歴史を有し、変動可能な胃の滞留時間を本質的に補償するが、腸溶ポリマー被覆物の溶解に基づく治療剤放出における遅延に基づいた時間をもたらすための使用が支持されていない。これは、おそらく小腸及び結腸の内腔内容物のpH及び速度の変動の作用としての腸溶ポリマー溶解における可変性のためである。しかしながら、腸溶ポリマーを用いて腸溶ポリマー被覆物の溶解時間に基づいた結腸放出を達成する投薬形態は、これらのポリマーにもたらされた安全性及び商業的に実行可能な適用方法について有利である。

10

本発明の目的は、投薬形態が近位の結腸に到達するまで、治療剤の放出を遅らせる手段として、独特の多数の腸溶ポリマーの被覆物又は層を用いることによって、単位投薬形態からの治療剤の結腸放出をもたらすことである。

発明の要約

本発明は、小腸から結腸への入り口を有し、小腸及び結腸とこれを通る内腔を含む消化管を有するヒト又は下等動物における経口投与のための単位投薬形態における医薬組成物に関し、これは：

20

a. 球状基材、楕円基材、硬質カプセル又は圧縮錠剤からなる群より選択され、約3mmから約10mmの最大直径を有する投薬形態の表面に取り込まれた又はこの表面上に被覆した安全且つ有効量の治療活性剤と、

b. 少なくとも1つの内側被覆層および1つの外側被覆層を含む腸溶ポリマー被覆物質と；

を含み、ここで、投薬形態は、角部又は鋭い曲部のない滑らかな表面を有し；楕円基材及び硬質カプセルは、約1.5よりも大きくない長い直径対短い直径の比率を有し；治療活性剤は、結腸への入り口近傍部位又は結腸内部で放出され；内側被覆層のそれぞれは、約5から約6.3の範囲のpHで水性媒体中に溶解し始める腸溶ポリマーであり；及び、外側被覆層は、約6.8から約7.2の範囲のpHで水性溶媒中に溶解し始める腸溶ポリマーである。

30

発明の詳細な記載

投与形態が結腸に到達するまで、医薬単位投与形態から治療剤を放出することを遅らせるために腸溶ポリマーを使用することは、全く首尾よくいかなかった。首尾よくいくことに欠けた理由には、以下のものが含まれる：

a. 小腸末端(回腸)と比較して近位結腸の内腔内容物のpHの減少、これは前述したように、結腸デリバリーについての認識因子としてのpHの使用を不要にする；

b. 小腸及び結腸の内腔内容物のpH及び速度の変更のため、小腸における投薬形態の滞留時間の間に完全に溶解するであろう単位投薬形態上の腸溶ポリマー被覆物の計画の困難性；及び、

40

c. 腸溶ポリマー被覆物の時期尚早な破裂及び治療剤の放出を生じる慣用の単位投薬形態において、角部及び鋭い曲部として現れる腸溶ポリマー被覆物の薄いスポット。

本発明の腸溶ポリマー被覆投薬形態は、結腸到達のための認識因子としての得られたpH値を用いるよりも、小腸での滞留時間とおよそ一致した期間、治療剤の放出を遅らせるように計画されている。これは、回腸と比較して、近位の結腸におけるpHの減少によってもたらされる問題を排除する。

本発明者らは、小腸における滞留時間とおよそ一致した時間、治療剤の放出を遅らせるために必要な腸溶ポリマーの量及びタイプを、1. 投薬形態のサイズ並びに水性媒体のpH及び速度の作用として、選択された腸溶ポリマーの溶解挙動の知識と、2. 小腸及び結腸

50

の連続した解剖学的セグメントの内腔内容物のpH及び見かけの速度の概算と、によって規定することができることを発見した。腸溶被覆物の最終溶解が結腸内において生じることが望ましいので、投薬形態が結腸の近位部分に又は約6.3の最大pHにあるときに被覆物が可溶性であるように、単位投薬形態の被覆物を構成する単数又は複数の腸溶ポリマーは選択されなければならないし、投薬形態に塗布されなければならない。単一の腸溶ポリマー被覆物が用いられた場合には、治療剤の放出において要求された遅れを達成するために要求される腸溶ポリマー量は、従来技術に示されるものを遥かに大きく越える(1995年5月17日に出願されたKelmとManringのP & Gの同時係属特許出願第5673号を参照のこと)。しかしながら、結腸放出を達成するために要求される腸溶ポリマー被覆物の全量は、独特の多腸溶ポリマー被覆層が用いられる場合には、減らされ得る。最も外側の層は、この被覆層が小腸の遠位部分(回腸)の内部で完全に溶解されるような量で、約pH6.8から7.2で溶解し始める腸溶ポリマーで構成される。単数又は複数の内側被覆層は、近位の結腸内部で完全な溶解が実質的に生じるような量で約pH5.0から6.3で溶解し始める腸溶ポリマーで構成される。従って、最も外側の被覆層の作用は、投薬形態が遠位小腸に向かって消化管を移動するとき治療剤の放出を妨げることであり、内側被覆層の機能は、投薬形態が近位結腸に到達するまで治療剤の放出を更に遅らせることである。本発明の投薬形態では、与えられた量の腸溶ポリマー被覆物の予想された溶解時間が、治療剤の放出が遅れる時間と一致することが補償されるため、治療剤の放出前に腸溶ポリマー被覆物が、実質的に完全に溶解することが所望される。これは、投薬形態上の均質な腸溶ポリマーフィルム被覆厚を要求する。腸溶ポリマー被覆物における薄いスポットは、慣用の投薬形態の角部及び鋭い曲部に発生することができ、これは、結果的に腸溶ポリマー被覆物の時期尚早な破裂及び治療剤の放出を生じてしまう。従って、単位投薬形態のそれぞれの上に均一な厚みの腸溶ポリマー被覆物の塗布を容易にするために、本発明の投薬形態は、ほとんど均質なサイズで角部又は鋭い曲部が実質的にない滑らかな表面を有する球状又は楕円状の形状をしている。

10

20

本発明は、小腸から結腸への入り口を有し、小腸及び結腸とこれを通る内腔を含む消化管を有するヒト又は下等動物における経口投与のための単位投薬形態における医薬組成物に関し、これは：

a. 球状基材、楕円基材、硬質カプセル又は圧縮錠剤からなる群より選択され、約3mmから約10mmの最大直径を有する投薬形態の表面に取り込まれた又はこの表面上に被覆した安全且つ有効量の治療活性剤と、

30

b. 少なくとも1つの内側被覆層及び1つの外側被覆層を含む腸溶ポリマー被覆物質と；を含み、ここで、投薬形態は、角部又は鋭い曲部のない滑らかな表面を有し；楕円基材及び硬質カプセルは、約1.5よりも大きくない長い直径対短い直径の比率を有し；治療活性剤は、結腸への入り口近傍部位又は結腸内部で放出され；単数又は複数の内側被覆層は約5から約6.3のpHで水性媒体中に溶解し始める腸溶ポリマーであり；及び外側被覆層は、約6.8から約7.2のpHで水性溶媒中に溶解し始める腸溶ポリマーである。

本発明の投薬形態は、持続された期間にわたって治療剤がゆっくりと放出され、慣用のデリバリーで達成される場合よりも治療活性の期間が延長される調節された(持続された)放出組成物と区別されるべきものである。本発明の投薬形態は、投薬形態が結腸に到達するまで薬剤活性物の放出を妨げる。治療剤の放出の連続速度は、特定の治療剤の医薬的要求性に依存して、速くからゆっくりまで変更し得る。

40

好ましくは、腸溶ポリマー被覆物質は、1つの内側被覆層及び1つの外側被覆層を有する。

治療活性剤

本発明の方法及び組成物は、安全且つ有効量の治療活性剤を含む。文言「安全且つ有効量」とは、ここで用いられる場合、理論的に確かな医薬判定の範囲内において、治療されるべき状態の有意な正方向への改善をもたらすために十分に高いが、深刻な副作用を回避するために十分に低い治療活性剤の量(合理的な利益/危険率)を意味する。治療活性剤の安全且つ有効量は、治療される特定の状態、治療される患者の年齢及び身体の状態、その

50

状態の深刻度、治療期間、同時治療の特性、選択された薬剤、及び同様の因子によって変わるであろう。

本発明の投薬形態に組み込まれることに適した治療剤は、結腸で放出するもの、又は遅れて放出することが治療的に有利であるものである。これらには、結腸の疾患、例えば便秘、下痢、過敏性大腸症候群 (IBS)、クローン病、潰瘍性大腸炎、癌、及び治療剤の全身性吸収が必要又は所望されない感染の局所治療に有用な治療剤が含まれる。これらには、弛緩剤、例えばピコスルフェート及びセンノシド (sennasides)、下痢止め、例えばロベルアミド、非ステロイド系抗炎症剤、例えば5-アミノサリチル酸、糖質コルチコイド、例えばデキストラメタゾン、抗微生物剤、特に嫌気性微生物に効果があるもの、例えばメトトレキサート、免疫抑制剤、例えばサイクロスポリンA、並びに癌の治療のための化学

10

治療剤が含まれる。特定の治療剤、特に、ペプチド及びタンパク質は、胃及び小腸での内腔分解に付される。内腔の酵素活性が結腸において低いので、結腸はこのような化合物の吸収の好ましい部位となり得る (M.Mackay及びE.Tomlinson, in Colonic Drug Absorption and Metabolism, P.R.Bieck編、Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong, 137-158(1993))。結腸に放出された場合に、改良された全身性の生物学的利用能利益を示し得るペプチド及びタンパク質には、カルシトニン、インシュリン及びヒト成長ホルモンが含まれる。特定の場合には、ペプチド又はタンパク質は、巨大分子への吸収を促進するよりも全身に配合され得る (M.Mackay及びE.Tomlinson, in Colonic Drug Absorption and Metabolism, P.R.Bieck編、Marcel Dekker, Inc., New Your, Basel, Hong Kong, 137-158(1993))。

20

結腸放出は、また、全身性濃度及び医薬活性のピークが、経口投与の時間よりも有意に遅れた時間で所望される (即ち、就寝時に摂取された経口投薬形態による、起床直前の早朝での最高血漿濃度のピーク) ことから、治療剤の全身吸収に望ましい。これは、喘息、関節炎、炎症、冠閉 (coronary infarction)、及び明期リズムに影響されやすい狭心症のような状態に特に有利である (B.Lemmer, in Pulsatile Drug Delivery, R.Gurny, H.E.Junginger, 及びN.A.Pepas編、Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 11-24(1993))。これらの効果における毎日の変動が臨床研究で報告されている薬剤には、心臓血管作用剤例えば、ベータ-ブロッカー (アセプトロール、プロプラノール)、カルシウムチャンネルブロッカー (ベラパミル) 及びACE阻害剤 (エナラプリル)、抗ガン剤例えば、シスプラチン及びドクソルピシン、抗喘息剤、例えばテオフィリン、精神作用剤

30

例えばジアゼパム、H₁-抗ヒスタミン剤、例えばテルフェナジン、非ステロイド系抗炎症剤、例えばフルルピプロフェン、ナプロキセン及びピロキシカム、並びにH₂-ブロッカー例えばシメチジン及びラニチジンが含まれる。治療活性剤は、ここで記述されるいくつかの基材の1つの表面上に又はその中へ、当業者に既知の技術を用いて、薬剤の物理的・化学的特性及びその薬力学と両立する方法で組み込まれ得る。結腸での治療活性剤の放出速度は、治療活性剤の組み込み方法と賦形剤のいずれもの性質及びレベルとに依存し得る。放出速度は、薬剤の治療活性が最大になるようにすべきである。

ここで用いられる場合、「賦形剤」とは、基材の表面上において又はその中へ、治療活性剤と混同し又は同時組み込みされる如何なる成分をも意味する。賦形剤は、基材上での又は基材内への治療活性剤の組み込みを容易にし、治療活性剤の基材からの放出を改良し、治療活性剤を安定化し、又は治療発生剤の吸収を促進するように作用し得る。賦形剤は、配合において用いられるレベルで、意図された使用において安全であり、治療活性剤と混和性であるべきである。医薬活性剤及び賦形剤の配合は、所望される放出速度、安定性、吸収及び投薬形態製品の便利化を達成するために、当業者に十分に既知の基準に従って選択される。

40

投薬形態

安全且つ有効量の治療活性剤は、約3mmから約10mmの最大直径を有する球状基材、楕円基材、硬質カプセル又は圧縮錠剤からなる群より選択された投薬形態の表面に組み込まれ、又は表面上に被覆されており、ここで、投薬形態は、角部又は鋭い曲部のない滑ら

50

かな表面を有し；楕円基材及び硬質カプセルは、約 1.5 より大きくない長い径対短い径の比率を有する。

好ましくは、本発明の投薬形態は、軟質ゼラチンカプセル；溶融又は成形できる医薬的に許容可能ないずれかの賦形剤から作製された成形球体又は楕円体；不活性の医薬的に許容可能ないずれかの賦形剤で作製された種結晶上に基材を被覆し又は積層することによって製造された球体；角部がなく、平面なシール(seal)を有する硬質カプセル；並びに、圧縮錠剤からなる群より選択され、ここで、投薬形態は角部又は鋭い曲部がない滑らかな表面を有し、楕円基材及び硬質カプセルは、約 1.5 より大きくない長い直径対短い直径の比率を有する。

ここで用いられる場合「楕円基材」とは、楕円状の、全ての平面が楕円又は円である固体形状を意味し、方程式 $x^2/a^2 + y^2/b^2 + z^2/c^2$ で記述され、ここで $b = c$ 、 a/b 1.5 であり、「a」は 3 と 10 mm との間である。

ここで用いられる場合「角部又は鋭い曲部がない滑らかな表面」とは、平均被覆厚と比較して、腸溶被覆物に薄いスポットを作るのに十分な、投薬形態上に存在する角部がないことを意味する。特に好ましい投薬形態は、約 3 mm から約 8 mm、より好ましくは約 4 mm から約 7 mm の直径を有する球体である。好ましくは、全ての投薬形態は、ポリマー被覆物質で被覆される前で均質なサイズのものである。好ましくは、実質的に全ての球体の直径は、約 5 % 以内であり、より好ましくは約 2 % 以内の平均直径である。滑らかな表面及び均質なサイズは、均質な被覆厚と、ポリマー被覆物質の均一な溶解を可能にする。

投薬形態は、好ましくは、被覆及び/又は積層工程によって製造された不活性球状基材、例えば糖球体、NF から構成されている。これらの基材は、所望される均質な直径を得るために、ふるい分け及び/又は計量によって、即ち重量チェッカーを用いた分別によって、被覆の前に寸法が計られる。好ましくは、実質的に全ての球体の直径は、約 5 % 以内、より好ましくは約 2 % 以内の平均直径である。これらは、次いで医薬活性剤で被覆される。治療活性剤は、好ましくは糖球状基材に、水溶性、不活性ポリマー、好ましくは低粘性のヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースによって結合される。この結合ポリマー対治療活性剤の比率は、約 1 : 10 から 10 : 1、好ましくは約 1 : 5 から 5 : 1、より好ましくは約 1 : 4 から 1 : 1 である。

糖球体上に被覆される治療活性剤は、場合によっては、不活性、水溶性ポリマーで重ねて被覆されて、約 10 μ m から約 50 μ m、好ましくは約 20 μ m から約 40 μ m の厚みとしてもよい。この重ね被覆物は、ここでは、バリアー被覆物とよぶ。バリアー被覆物は、低粘性のヒドロキシプロピルメチルセルロースからなることが好ましい。基材が糖球体である場合、及び腸溶ポリマー被覆物がセルロースアセテートフタレートである場合には、それから、投薬形態も、治療活性剤及びセルロースアセテートフタレートの間にバリアー被覆物を含むことが好ましい。活性剤及びバリアー被覆物の被覆は、市販の不活性球状基材に、当業者に既知の多くのプロセスのいずれかによって塗布され得、このようなプロセスには、孔あきパン被覆及び流動床被覆が含まれるが、これらに限定されない。

投薬形態はまた、好ましくは、不活性の成形球状若しくは楕円基材を含み得る。ここで用いられる場合、「成形」とは、溶融又は半固体の不活性な医薬的に許容可能な物質を、金型キャビティに充填し、凝固可能にする工程を意味する。金型キャビティの大きさは、これによって基材の大きさを規定する。適当な物質には、摂取可能な医薬的に許容可能な蠟例えば、蜜蝋、パラフィン、カルナバ蠟、約 50 を越える融点を有するトリグリセリド、例えばトリストアリン、及び約 50 を越える融点を有する高分子量ポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。治療活性剤は、成形工程中に基材に組み込まれるか、成形基材上に被覆され得、また、場合によっては、上述したように、水溶性不活性ポリマーで重ねて被覆され得る。

更に好ましい単位投与形態は、球状又は楕円の軟質弾性ゼラチンカプセルである。軟質弾性ゼラチンカプセルは、軟質ゼラチンカプセルと混和性のある適当なビヒクルに溶解され又は懸濁された治療活性剤で充填される。

また更に好ましい単位投薬形態は、角部がなく、長対短の径が 1.5 よりも大きくない平

10

20

30

40

50

面シールを有する硬質カプセル（即ち、デンプン又はゼラチン硬質カプセル）である。この例は、Capill（商品名）の商標でCapsugel（グリーンウッド、サウスカロライナ州）から入手可能な、表面に角部のないデンプンカプセルであり、これは、カプセルの長軸の長さが約10mmよりも小さく、カプセルの短軸径の約1.5倍を越えない。デンプンカプセルは、上述したような治療活性剤の固体形態、或いはカプセルの壁と混和性のある適当なビヒクルに溶解され若しくは懸濁された治療活性剤で充填され得る。

他の好ましい単位投薬形態は、約3から約10mmの最大直径を有し、表面に角部又は鋭い曲部がない圧縮球体又は楕円錠剤である。錠剤は、治療活性剤の固体形態で構成されており、慣用の装置及び方法を用いて圧縮される。

腸溶ポリマー被覆物質

本発明の組成物では、ポリマー被覆物質が、投薬形態が小腸と結腸との間の連結部分の近傍又は結腸にあるまで、口、食道、胃及び小腸を含む上部消化管を通過するとき、治療活性剤の放出を妨げる。これは、上部消化管からの治療活性剤の全身性吸収及び/又は上部消化管の内容物中での放出治療活性剤の希釈を排除する。従って、滑らかな表面を有する球状又は楕円基材との組み合わせにおいて、ポリマー被覆物質は、治療活性剤を濃縮形態で結腸に配送（デリバリー）する方法を提供する。

ここで用いられる場合、「腸溶ポリマー被覆物質」は、経口投与の前で、単位投与形態において治療活性剤を完全に包囲する又は包む単数又は複数の物質である。本発明のポリマー被覆物質は、本発明の活性成分、即ち治療活性剤のいずれも含まない。更に、本発明は、活性成分の腸溶被覆された微結晶の球体若しくは粒子、又は活性成分の腸溶被覆された粉体を含まない。好ましくは、有意な量の又は全ての腸溶ポリマー被覆物質は、治療活性剤の遅れた溶解を達成するように、治療活性剤が投薬形態から放出される前に溶解する。ポリマー被覆物質は、投薬形態が小腸及び結腸の間の回腸に、又はその後の結腸に到達するおよそそのときに、治療活性剤が放出されるように選択される。この選択は、小腸及び結腸のpH分布に基づいている。小腸のpHは、十二指腸球部での約5.5から、小腸の遠位部分（回腸）での約7.2まで緩やかに上昇する。pHは、回盲連結部において約6.3に有意に下降し、残りの又は下行結腸において約7まで、かなり穏やかに上昇する。約3時間の小腸移動時間と一致する予想溶解をもたらすために、また、小腸及び結腸の間の回腸において若しくは、その後に結腸において薬剤の再現性のある放出を可能にするために、被覆物は、小腸のpH範囲内で溶解し始め、近位結腸のpHで溶解し続けるべきである。これは、単一の腸溶ポリマー被覆物質の単一の被覆層が約5から6.3のpH範囲において溶解し始めるべきであり、これは250µmの最小被覆厚を必要とすることを意味している。（1995年5月17日出願のKelcoとManring、P&G同時係属特許出願第5673号を参照のこと。）より高いpHレベル、例えば約7で溶解し始める腸溶ポリマー被覆物質の単一層被覆物は、小腸及び結腸の間の回腸又は結腸に到達するため、投薬形態について少ない被覆厚を要求する。しかしながら、投薬形態が結腸に到達するときに残されている如何なる被覆物も、pHが7よりも低い結腸の近位部位において溶解せず、従って、内腔pHが7よりも大きい結腸の部分に投薬形態が到達するまで、薬剤放出が遅れるであろう。

合計腸溶ポリマー被覆厚が最小になると近位の結腸において放出がもたらされるため、本発明の腸溶被覆物質は、独特の多層中に多数、好ましくは2つの物質の連続した層で構成されている。外側被覆層は、投薬形態が遠位の小腸にあるときに、この層が完全に溶解するような量で、約6.8から約7.2の間のpHで溶解し始める腸溶ポリマー被覆物質から構成されている。単数又は複数の内側層は、約5から約6.3のpHで、好ましくは約5から約6のpHで、より好ましくは約5から約5.5のpHで溶解し始める単数又は複数の腸溶ポリマー被覆物で構成されている。単数又は複数の内側層の量は、投薬形態が小腸及び結腸の間の回腸又は結腸に到達するまで薬剤の放出を遅らせるようなものである。従って、腸溶ポリマー被覆物質の外側層の作用は、胃から小腸の遠位部分へ移動する薬剤の放出を妨げることであり、単数又は複数の内側被覆層の作用は、小腸の遠位部分から（最外層が溶解するときから）小腸及び結腸の間の回腸又は結腸まで薬剤の放出を妨げるこ

10

20

30

40

50

とである。

腸溶ポリマー被覆物質の外側被覆層として好ましい被覆物質には、pH - 感受性物質が含まれ、これは、胃及び小腸の低い周囲pHでは完全体を保持するが、約6.8から約7.2の間のpHで水溶液に溶解し始める。被覆厚は、単位投与形態のサイズに依存するが、約20 μmから約50 μmの範囲である。腸溶ポリマー被覆物質の外側被覆層として好ましい物質は、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 (Eudragit (商品名) S) 並びに、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1 (Euragit (商品名) L) 及びポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2 (Euragit (商品名) S) の約1 : 10から約1 : 2、好ましくは約1 : 5から約1 : 3の混合物である。特に好ましいのは、Euragit (商品名) Sである。

10

Eudragit (商品名) Lは、フリーカルボキシル基対エステル基の比が約1 : 1で、メタクリル酸及びメチルメタクリレートから誘導されたRohm Techからのアニオン性共重合体で、およそ135,000の平均分子量を有する；Euragit (商品名) Sは、フリーカルボキシル基対エステル基の比が約1 : 2で、メタクリル酸とメチルメタクリレートとから誘導されたRohm Techからのアニオン性共重合体で、およそ135,000の平均分子量を有する。

単数又は複数の内側被覆層として好ましい被覆物質には、pH - 感受性物質が含まれ、これは、胃及び小腸の低い周囲pHでは完全体を保持するが、小腸の遠位部分、特に近位結腸で普通に見受けられるpHで崩壊し、溶解する。内側被覆層ポリマーは、低い見かけのpKa範囲を有し、回盲弁を横切るpHの下降の衝撃を最小にする。単数又は複数の内側被覆層ポリマーは、約5から約6.3のpH範囲で水溶液に溶解し始める。特に、結腸に常駐する細菌の代謝活性によって生成される短鎖脂肪酸の存在のために、内腔pHが通常小腸の遠位部でのものよりも低くなる結腸の近位部位において、単数又は複数の腸溶ポリマーが可溶性であることが、特に重要である。

20

単数又は複数の内側層としての腸溶ポリマー被覆物質は、セルロースアセテートフタレート；セルロースアセテートトリメリエート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート；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；ポリビニルアセテートフタレート；ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1；ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1；及びこれらの混和可能な混合物からなる群より選択され、好ましくは、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1及びポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1、並びにこれらの混和可能な混合物であり、より好ましくは、ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1である。

30

これらのポリマー被覆物質の特別な例には、以下のものが含まれる：Eudragit (商品名) L、これは、フリーカルボキシル基対エステル基の比が約1 : 1で、メタクリル酸及びメチルメタクリレートから誘導されたアニオン性共重合体で、およそ135,000の平均分子量を有する；

Eudragit (商品名) L 30 D、これは、水性アクリル系樹脂分散物であり、フリーカルボキシル基対エステル基の比が約1 : 1で、メタクリル酸及びエチルアクリレートから誘導されたアニオン性共重合体で、およそ250,000の平均分子量を有する；(これは、30% w/wの乾燥ラッカー物質を含有する水性分散物として供給される)

40

Eudragit (商品名) L 100-55、これはフリーカルボキシル基対エステル基の比が約1 : 1で、メタクリル酸及びエチルアクリレートから誘導されたアニオン性共重合体で、約100,000よりも大きい平均分子量を有する；

セルロースアセテートフタレート又はCAP (商品名)、これは、Eastman Chemicalから入手可能；セルロースアセテートトリメリエート、CAT (商品名)、これはEastman Chemicalから入手可能；ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (USP/NF タイプ 220824) HPMCP 50 (商品名) 及び (USP/NF タイプ 200731) HPMCP 55 (商品名)、これはShin Etsu Chemicalから入手可能；ポリビニルアセテートフタレート、PVAP (商品名)、これはColorconから入手可能；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 (商品名)、こ

50

れはShin Etsu Chemicalから入手可能。

好ましいポリマー被覆物質は、ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1 (Eudragit (商品名) L 100-55) であり、ここで、約4から約7mmの直径を有し、好ましい被覆厚は、それぞれ約120から約350 μm と約100から約300 μm である。

他の好ましいポリマーは、ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 1 (Eudragit (商品名) L) であり、ここで、約4から約7mmの直径を有し、好ましい被覆厚は、それぞれ約110から約300 μm と約90から約250 μm である。

投薬形態上の腸溶ポリマー被覆物の全量は、投薬形態が結腸の始まり近傍の消化管又は結腸内部の位置にあり、それによって治療活性剤が結腸内に放出するまで、被覆物の完全な溶解が生じないように十分なものにしなければならない。これは、被覆物において薄いスポットを生じる角部又は鋭い曲部が表面にない投薬形態の必要性を要する。このような薄いスポット上の被覆物は、投薬形態が結腸に到達する前に溶解し、その結果、治療活性剤の時期尚早な放出を生じる。

消化管を経た医薬投薬形態の移動は、文献に特徴化されている(即ち、M.Ashford及びJ.T.Fell, *J. Drug Targeting*, 1994, 2, 241-258)。医薬投薬形態の胃からの移動は、かなり変動可能となることができるが、小腸からの移動は、約3時間の平均移動時間で比較的一定である。本発明の腸溶ポリマーのpH可溶性挙動は、投薬形態が胃から移動する前に、腸溶ポリマー被覆物の有意な溶解は起こらないようなものであり、これによって、結腸において治療活性剤の放出を達成するために必要とされる被覆物の量を決定する因子として用いられる胃からの移動の変動性が排除される。従って、腸溶ポリマー被覆物の量は、およそ3時間の小腸の移動時間の間に実質的に溶解されるようにするべきである。

本発明の腸溶ポリマーの溶解は、投薬形態のサイズ、並びにpH、イオン強度及び周囲水性媒体の速度によって影響される。後者の3つの因子は、小腸及び結腸の長さによって変化する。更に、溶解速度におけるこれらの因子の影響は、各腸溶ポリマーによって変化する。しかしながら、腸溶ポリマーの単一被覆層の量は本質的なものであり、ここで、1995年5月17日に出願されたKelm及びManringのP&Gの同時係属出願第5673号に教示されているように、腸溶ポリマーは結腸の近位部位で可溶化する。本発明の重要な局面は、最外層が約6.8のpH未満で不溶性である腸溶ポリマー又は腸溶ポリマーの組み合わせで構成される多被覆層の腸溶ポリマーの使用である。結腸の近位部分で可溶性となるために、単数又は複数の内側層は、約5から約6.3のpH範囲で溶解し始める腸溶ポリマーで構成される。ここで記述されるような仕様の多層の使用は、結腸の近位部分において可溶性である腸溶ポリマーの単一の被覆層に使用と比較して、腸溶ポリマー被覆の合計の量を減らす。

投薬形態が結腸に到達するまで薬剤の放出を遅らせるために必要とされる腸溶ポリマーの量を決定するためのより重要なパラメータには、最も外側及び内側の被覆層に用いられる腸溶ポリマーのpH溶解性分布及び投薬形態のサイズが含まれることがわかった。腸溶ポリマーが溶解し始めるpH及び投薬形態のサイズの作用としての腸溶ポリマーの大体の最小量は、下記の表1に示されている。また、腸溶ポリマーの例も含まれている。

10

20

30

表1

直径 (mm)	層	pH	最小の厚み (μm)	腸溶ポリマーの例
3	内	5.0	150	HPMCP 50
3	外	7.0	40	Eudragit (商品名) S
5	内	5.0	130	HPMCP 50
5	外	7.0	30	Eudragit (商品名) S
10	内	5.0	100	HPMCP 50
10	外	7.0	20	Eudragit (商品名) S
3	内	5.5	140	Eudragit (商品名) L100-55
3	外	7.0	40	Eudragit (商品名) S
5	内	5.5	120	Eudragit (商品名) L100-55
5	外	7.0	30	Eudragit (商品名) S
10	内	5.5	90	Eudragit (商品名) L100-55
10	外	7.0	20	Eudragit (商品名) S
3	内	6.0	130	Eudragit (商品名) L
3	外	7.0	40	Eudragit (商品名) S
5	内	6.0	110	Eudragit (商品名) L
5	外	7.0	30	Eudragit (商品名) S
10	内	6.0	80	Eudragit (商品名) L
10	外	7.0	20	Eudragit (商品名) S

腸溶ポリマー被覆物質は、医薬的に許容可能な溶媒、例えばエタノール、アセトン、イソプロパノール、エチルアセテート又はこれらの混合物中の溶液として；水酸化アンモニウムで緩衝された水溶液として、又は水中微分散物として、孔あきパン被覆及び流動床被覆を含むが、これらに限定されない当業者に既知の多くの製法のいずれかを用いて、球状又は楕円状の基材に塗布され得る。

被覆物質の弾性を高めるために、好ましくは本発明の被覆物質は可塑剤も含む。適当な可塑剤には、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジブチルフタレート、ジエチルフタレート、トリブチルシトレート、トリブチリン、ブチルフタリルブチルグリコレート (Santicizer (商品名) B-16、Monsanto、セントルイス、ミズーリ州より) トリアセチン、ひまし油及びクエン酸エステルが含まれ；好ましくは、可塑剤はジブチルフタレート又はトリエチルシトレートである。これらの可塑剤は、被覆工程を容易にし及び物理的安定性が增強された均質な被覆物フィルムを得る量で存在する。一般に、被覆物質は、腸溶ポリマーの約0重量%から約50重量%、好ましくは約0重量%から約25重量%、よ

10

20

30

40

50

り好ましくは約10重量%から約20重量%の可塑剤を含む。

更に、被覆工程を容易にするために、被覆物質は、また不活性固体粒子体も含み得る。好ましい不活性固体粒子体には、タルク及び二酸化チタンが含まれる。

任意の可塑剤、任意の不活性固体粒子体及びこれらのレベル、被覆配合のタイプ（溶媒、アンモニア化水溶液又は水性分散物）並びに製法の選択は、当業者に既知の基準に従って用いられる特定の腸溶ポリマー及び用いられる投薬形態のタイプに基づく。

作製方法

腸溶ポリマーは、一般に有機溶媒中の溶液として、球状又は楕円状の基材上に塗布される。普通、ビヒクルとして用いられる溶媒は、塩化メチレン、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、エチルアセテート及びこれらの組み合わせである。溶媒の選択は、主として、ポリマーの溶解性、蒸発の容易性及び溶液の粘性に基づいている。

いくつかのポリマーは、また水系としても利用し得る。今のところ、3つの水性腸溶ポリマー被覆物が合衆国において商用として入手可能である。これらは、Eudragit（商品名）L30D（Rohm-Haas GmbH、西ドイツにより販売のメタクリル酸 - エチルアクリレートエステル共重合体）；Aquateric（商品名）（FMC Corporation、フィラデルフィア、ペンシルバニア州により販売のセルロースアセテートフタレート含有製品）；及びCoateric（商品名）（Colorcon Inc.、ウエストポイント、ペンシルベニア州により販売のポリビニルアセテートフタレート主体製品）である。有機溶媒と異なり、これらの水相主体系は、高い粘性に遭遇することなく高濃度で製造できる。また、これらの水系は、有機系に関連した問題

例えば、引火性、投薬形態中の残存溶媒の毒性などが無い。被覆は、当業者に既知の方法によって、例えば流動床装置、孔あきパン、標準医薬パン、圧縮被覆などを用いたり、連続若しくはショートスプレー法により、又は浸すことによって達成することができる。

下記の非限定実施例は、本発明の組成物の通常の配合を提供する。

実施例 1

下記の配合の投薬形態は、後述するように調製される：

10

20

基材		バリアー被覆	
成分	重量 (mg)	成分	重量 (mg)
糖球体 USP	212	HPMC, USP ¹	5
デキストラメタゾン	3		
HPMC, USP ¹	1		

10

内腸溶被覆		最外腸溶被覆	
成分	重量 (mg)	成分	重量 (mg)
Euragit (商品名) L100-55 ²	18	Eudragit (商品名) S ³	5
ジブチルフタレート	4	ジブチルフタレート	1
タルク, USP	8	赤色酸化第二鉄	1
		タルク, USP	2

20

1 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、USP、Methocel (商品名) E15LV Dow Chemical

2 ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1、Eudragit (商品名) L100-55、Rohm Tech

3 ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2、Eudragit (商品名) S、Rohm Tech

30

基材

デキストラメタゾンを、結合ポリマーとしての0.9重量%のHPMCと共に、2.7重量%のレベルで水に分散させ、出口空気/床温度を約40 に維持している孔あきパン被覆器において、糖球体(6.53 - 6.63 mm直径)上に吹き付ける。

バリアー被覆

HPMCを水中に溶解させ、出口空気/床温度を約40 に維持している孔あきパン被覆器において、上述した基材上に被覆する4重量%溶液を得る。

内側腸溶被覆

Eudragit (商品名) L100-55及びジブチルフタレートを、イソプロパノール、アセトン及び水(37 : 9 : 1)溶液中に、それぞれ、8.0%及び1.6%(合計重量パーセント)に溶解する。タルクを、それから3.3重量%のレベルで溶液に懸濁する。得られた溶液を、出口空気/床温度を約30 に維持している孔あきパン被覆器において、上記のバリアー被覆基材上に被覆する。

40

最外側腸溶被覆

Eudragit (商品名) S及びジブチルフタレートを、イソプロパノール、アセトン及び水(37 : 9 : 1)溶液中に、それぞれ、8.0%及び1.6%(合計重量パーセント)に溶解する。赤色酸化第二鉄及びタルクを、それから、それぞれ1.2重量%及び2.1重量%のレベルで溶液に懸濁する。得られた溶液を、出口空気/床温度を約30 に維持している孔あきパン被覆器において、上記のバリアー被覆基材上に被覆する。

50

実施例 2

下記の配合の投薬形態を後述するように調製する：

基材	
成分	重量 (m g)
中鎖トリグリセリド ¹	63
ポリオキシ35 ひまし油, NF	2
ポロキサマー 182	20
プロパノールオールベース	15
#3 球体軟質 弾性ゼラチン カプセル	N/A

10

内腸溶被覆		最外腸溶被覆	
成分	重量 (m g)	成分	重量 (m g)
Euragit (商品名) L100-55 ²	18	Eudragit (商品名) S ³	5
ジブチルフタレート	4	ジブチルフタレート	1
タルク, U S P	8	赤色酸化第二鉄	1
		タルク, U S P	2

20

1 Captex (商品名) 300、ABITEC Corp.

30

2 ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1、Eudragit (商品名) L100-55、Rohm Tech

3 ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2、Eudragit (商品名)

S、Rohm Tech

基材

中鎖トリグリセリド、ポリオキシ35 ひまし油及びポロキサマー (poloxamer) 182を混合して、自己乳化脂質の溶液を作る。プロパノールオールベース (propanolol base) を、次いで自己乳化脂質ビヒクル中に溶解し、それから、通常の装置を用いて # 3 軟質弾性ゼラチンカプセルに 1 0 0 m g のレベルで充填する。

40

内側腸溶被覆

Eudragit (商品名) L100-55及びジブチルフタレートを、イソプロパノール、アセトン及び水 (3 7 : 9 : 1) 溶液中に、それぞれ、8 . 0 % 及び 1 . 6 % (合計重量パーセント) に溶解する。タルクを、それから 3 . 3 重量% のレベルで溶液に懸濁する。得られた溶液を、出口空気 / 床温度を約 3 0 に維持している孔あきパン被覆器において、上記のバリヤー被覆基材上に被覆する。

最外側腸溶被覆

Eudragit (商品名) S及びジブチルフタレートを、イソプロパノール、アセトン及び水 (3 7 : 9 : 1) 溶液中に、それぞれ、8 . 0 % 及び 1 . 6 % (合計重量パーセント) に溶

50

解する。赤色酸化第二鉄及びタルクを、それから、それぞれ1.2重量%及び2.1重量%のレベルで溶液に懸濁する。得られた溶液を、出口空気/床温度を約30に維持している孔あきパン被覆器において、上記のバリアー被覆基材上に被覆する。

腸溶被覆

実施例3

下記の配合の投薬形態を後述するように調製する：

基材	
成分	重量 (mg)
糖球体 USP	50
メサラミン	200
HPMC, USP ¹	50

10

内腸溶被覆		最外腸溶被覆	
成分	重量 (mg)	成分	重量 (mg)
Euragit (商品名) L ²	8	Eudragit (商品名) S ³	3
ジブチルフタレート	1.6	ジブチルフタレート	0.6
タルク, USP	3	赤色酸化第二鉄	0.5
		タルク, USP	1

20

1 ヒドロキシプロピルメチルセルロース、USP, Methocel (商品名) E15LV、Dow Chemical

30

2 ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1:1、Eudragit (商品名) L、Rohm Tech.

3 ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1:2、Eudragit (商品名) S、Rohm Tech.

基材

メサラミン(mesalamin)を、CF粗砕機(Vector Corp.)において、水中10重量%のHPMCの結合溶液を用いて、糖球体(2.9-3.1mm直径)上に、被覆する。

内側腸溶被覆

40

Eudragit (商品名) L及びジブチルフタレートを、イソプロパノール、アセトン及び水(37:9:1)溶液中に、それぞれ、8.0%及び1.6%(合計重量パーセント)に溶解する。タルクを、それから3.3重量%のレベルで溶液に懸濁する。得られた溶液を、出口空気/床温度を約30に維持している孔あきパン被覆器において、上記のバリアー被覆基材上に被覆する。

最外側腸溶被覆

Eudragit (商品名) S及びジブチルフタレートを、イソプロパノール、アセトン及び水(37:9:1)溶液中に、それぞれ、8.0%及び1.6%(合計重量パーセント)に溶解する。赤色酸化第二鉄及びタルクを、それから、それぞれ1.2重量%及び2.1重量%のレベルで溶液に懸濁する。得られた溶液を、出口空気/床温度を約30に維持して

50

いる孔あきパン被覆器において、上記のバリアー被覆基材上に被覆する。

実施例 4

下記の配合の投薬形態を後述するように調製する：

基材	
成分	重量 (m g)
オレイン酸	30
ポリオキシ60 水素添加 ひまし油 NF	69.5
サルモンカルシトニン	0.5
#3 球体軟質 弾性ゼラチン カプセル	N/A

10

内腸溶被覆		最外腸溶被覆	
成分	重量 (m g)	成分	重量 (m g)
Euragit (商品名) L100-55 ¹	8	Eudragit (商品名) S ²	3
ジブチルフタレート	1.6	ジブチルフタレート	0.6
タルク, USP	3	赤色酸化第二鉄	0.5
		タルク, USP	1

20

1 ポリ(メタクリル酸、エチルアクリレート) 1 : 1、Eudragit (商品名) L100-55、Rohm Tech.

30

2 ポリ(メタクリル酸、メチルメタクリレート) 1 : 2、Eudragit (商品名) S、Rohm Tech.

基材

オレイン酸及びポリオキシ60水素添加ひまし油を混合して、溶液を作る。サルモン(salmon)カルシトニンを、次いで自己乳化脂質ビヒクル中に溶解し、それから、慣用の装置を用いて#3軟質弾性ゼラチンカプセルに100mgのレベルで充填する。

内側腸溶被覆

Eudragit (商品名) L100-55及びジブチルフタレートを、イソプロパノール、アセトン及び水(37 : 9 : 1)溶液中に、それぞれ、8.0%及び1.6%(合計重量パーセント)に溶解する。タルクを、それから3.3重量%のレベルで溶液に懸濁する。得られた溶液を、出口空気/床温度を約30℃に維持している孔あきパン被覆器において、上記のバリアー被覆基材上に被覆する。

40

最外側腸溶被覆

Eudragit (商品名) S及びジブチルフタレートを、イソプロパノール、アセトン及び水(37 : 9 : 1)溶液中に、それぞれ、8.0%及び1.6%(合計重量パーセント)に溶解する。赤色酸化第二鉄及びタルクを、それから、それぞれ1.2重量%及び2.1重量%のレベルで溶液に懸濁する。得られた溶液を、出口空気/床温度を約30℃に維持している孔あきパン被覆器において、上記のバリアー被覆基材上に被覆する。

50

本発明の特定の実施形態が記述されたが、本発明の種々の変更及び改変が、本発明の精神及び範囲を逸脱することなくなされ得ることは、当業者には自明であろう。本発明の範囲内である全てのこのような改変は、添付の請求の範囲内にカバーされると意図される。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/196 (2006.01)		A 6 1 K 31/196
A 6 1 K 31/573 (2006.01)		A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 38/23 (2006.01)		A 6 1 K 37/30
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06

(74)代理人

弁理士 白石 泰三

(74)代理人

弁理士 醍醐 美知子

(72)発明者 ケルム, ギャリー ロバート

アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、アルトハウス、ロード 8524

(72)発明者 マンリング, ギャリー リー

アメリカ合衆国オハイオ州、ハミルトン、ジェイムズ、ロード 1110

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特表平5 - 506217 (JP, A)

特表平4 - 501411 (JP, A)

特開平2 - 22222 (JP, A)

特開平5 - 178747 (JP, A)

特公昭64 - 7047 (JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 62