

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4216912号
(P4216912)

(45) 発行日 平成21年1月28日(2009.1.28)

(24) 登録日 平成20年11月14日(2008.11.14)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4402	(2006.01)	A 6 1 K	31/4402
A 6 1 K	9/32	(2006.01)	A 6 1 K	9/32
A 6 1 K	9/34	(2006.01)	A 6 1 K	9/34
A 6 1 K	9/36	(2006.01)	A 6 1 K	9/36
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32

請求項の数 20 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-279043
 (22) 出願日 平成9年10月13日(1997.10.13)
 (65) 公開番号 特開平10-203983
 (43) 公開日 平成10年8月4日(1998.8.4)
 審査請求日 平成16年9月6日(2004.9.6)
 (31) 優先権主張番号 728945
 (32) 優先日 平成8年10月11日(1996.10.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 000002819
 大正製薬株式会社
 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100071124
 弁理士 今井 庄亮
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠次
 (74) 代理人 100075236
 弁理士 栗田 忠彦
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100104477
 弁理士 藍原 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸送達のための多層腸溶性ポリマーコーティングを有するピサコジル投与形態

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

小腸及び結腸と共にそれらを一貫して該小腸から該結腸への入口を有する内腔とを含む消化管を有する人又は下等動物における経口投与のための単位投与形態にある医薬組成物であって；

a . 4 mm ~ 10 mm の最大直径を有する圧縮両凸錠剤内に組み入れられた安全かつ有効な量の急速溶解性ピサコジル；

b . 縁端及び鋭い曲線のない平滑錠剤表面を提供するために該錠剤に施される pH 非依存性平滑化コート；及び

c . 少なくとも 1 つの内部コーティング層と 1 つのみの外部コーティング層を含む腸溶性ポリマーコーティング材料；

を含み、該急速溶解性ピサコジルが結腸への入口付近の箇所又は結腸内で放出され；それぞれの内部コーティング層が 5 ~ 6 . 3 の pH で水性媒質中に溶解し始める腸溶性ポリマーであり；そして該外部コーティング層が 6 . 8 ~ 7 . 2 の pH で水性媒質中に溶解し始める腸溶性ポリマーである組成物。

【請求項 2】

急速溶解性ピサコジルが、微粉化ピサコジル、ピサコジルとシクロデキストリンの包接錯体、親水性基剤に担持されたピサコジル固体分散体、及び市販のピサコジル粉末からなる群から選ばれる、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

10

20

急速溶解性ビスコジルが、一次薬物粒子への崩壊を促進して表面積を最大にすることによりビスコジルの溶解速度を高めるために、希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、滑剤、緩衝剤、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる薬学的に許容できる賦形剤も含む、請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

急速溶解性ビスコジルが微粉化ビスコジルである、請求項 2 記載の組成物。

【請求項 5】

pH 非依存性平滑化コートが、スクロース、アラビアゴム、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、ポリエチレングリコール、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、デキストリン、オオバコ殻粉末、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項 2 記載の組成物。

10

【請求項 6】

pH 非依存性平滑化コートが、スクロース、アラビアゴム、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、デキストリン、オオバコ殻粉末、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

平滑化コートが、圧縮コア錠剤に効果的に丸味をつけるか又は平滑化するために、タルク、ラクトース、沈降炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ、微結晶性セルロース、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる加工剤を更に含む、請求項 6 記載の組成物。

20

【請求項 8】

平滑化コートの量がコア錠剤重量の 10% ~ 50% である、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 9】

平滑化コートの量がコア錠剤重量の 20% ~ 40% である、請求項 8 記載の組成物。

【請求項 10】

腸溶性ポリマーコーティング材料が 1 つの内部コーティング層を含む、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 11】

内部コーティング層が、セルロースアセートフタレート；セルロースアセートトリメリート；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ートスクシネート；ポリビニルアセートフタレート；ポリ（メタクリル酸，メタクリル酸メチル）1：1；ポリ（メタクリル酸，アクリル酸エチル）1：1；及びそれら相溶性混合物からなる群から選ばれる、請求項 10 記載の組成物。

30

【請求項 12】

内部コーティング層が、ポリ（メタクリル酸，メタクリル酸メチル）1：1；ポリ（メタクリル酸，アクリル酸エチル）1：1；及びそれら相溶性混合物からなる群から選ばれる、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 13】

直径が 4 mm であるときに、内部コーティング層が、120 μ m ~ 350 μ m のコーティング厚を有するポリ（メタクリル酸，アクリル酸エチル）1：1 である、請求項 12 記載の組成物。

40

【請求項 14】

直径が 7 mm であるときに、内部コーティング層が、100 μ m ~ 300 μ m のコーティング厚を有するポリ（メタクリル酸，アクリル酸エチル）1：1 である、請求項 12 記載の組成物。

【請求項 15】

直径が 4 mm であるときに、内部コーティング層が、110 μ m ~ 300 μ m のコーティング厚を有するポリ（メタクリル酸，メタクリル酸メチル）1：1 である、請求項 12 記載の組成物。

50

【請求項 16】

直径が7mmであるときに、内部コーティング層が、90 μm ~ 250 μmのコーティング厚を有するポリ(メタクリル酸、メタクリル酸メチル) 1 : 1である、請求項 12 記載の組成物。

【請求項 17】

外部コーティング層が、ポリ(メタクリル酸、メタクリル酸メチル) 1 : 2、及びポリ(メタクリル酸、メタクリル酸メチル) 1 : 1とポリ(メタクリル酸、メタクリル酸メチル) 1 : 2との1 : 10 ~ 1 : 2の比率の混合物からなる群から選ばれる、請求項 10 記載の組成物。

【請求項 18】

外部コーティング層がポリ(メタクリル酸、メタクリル酸メチル) 1 : 2である、請求項 17 記載の組成物。

【請求項 19】

外部コーティング層が20 μm ~ 50 μmのコーティング厚を有する、請求項 18 記載の組成物。

【請求項 20】

便通を与えるために用いる、請求項 1 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、結腸に便通を与えるための結腸送達のためのピサコジルを含有する新規な単位投与形態に関する。

【0002】

【従来の技術】

ピサコジル、つまり 4, 4' - (2 - ピリジルメチレン)ビスフェノールジアセテートは、Merck Index, 11th ed.(1989), S. Budavari, ed., No.1253, p.193 に開示されている。ピサコジルは、腸刷子縁酵素及び結腸細菌により、活性種であるデスアセチルピサコジルに加水分解される不活性なプロドラッグである(R. Jauch, R. Hankwitz, K. Beschke, & H. Pelzer, "Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: The Common Laxative Principle of Bisacodyl and Sodium Picosulfate", Arzneim.-Forsch./Drug Res. 25(11), 1796-1800, 1975)。デスアセチルピサコジルの結腸の粘膜との接触は、感覚神経終末を刺激して結腸の前方蠕動性収縮を高め、その内容物が結腸を通して移動するのを加速する。ピサコジル及びデスアセチルピサコジルのいずれも、水溶性が乏しく小腸及び結腸の両方から吸収されることが報告されている。小腸からの吸収が結腸からの吸収よりも大きいと言えよう。

【0003】

ピサコジルの懸濁液又は溶液の結腸への送達が便通をもたらすことは知られている(M.A. Kamm, J.E. Lennard-Jones, D.G. Thompson, R. Sobnack, N.W. Garvie, N. Granowska, "Dynamic Scanning Defines a Colonic Defect in Severe Idiopathic Constipation", Gut, Vol.29, pp.1085-1092, 1988; D.M. Preston, J.E. Lennard-Jones, "Pelvic Motility and Response to Intraluminal Bisacodyl in Slow-Transit Constipation", Digestive Diseases and Sciences, Vol.30, No.4, pp.289-294, 1985; E. Leng-Peschlow, "Effect of Sennosides A + B and Bisacodyl on Rat Large Intestine", Pharmacology, Vol.38, pp.310-318, 1988)。

【0004】

小腸での吸収を最小限にしながら濃厚な形でピサコジルを結腸に正確に送達する投与形態が幾つかの理由で望ましい。デスアセチルピサコジルは結腸の内腔粘膜との接触で作用するので、その便通作用は、結腸の内腔内でその薬物が十分なレベルで発生することに依存する。しかしながら、ピサコジルの経口投与に伴う二次的下痢及び/又は反復性腸運動は、吸収されたデスアセチルピサコジルが、グルクロニド結合体として部分的に胆汁中に分

10

20

30

40

50

泌された後に結腸細菌により開裂されて、デスアセチルピサコジルを放出するという事実
に少なくとも部分的に起因していることが確認されている。従って、小腸及び結腸からの
デスアセチルピサコジルの吸収を最小限にすると同時に結腸の内腔におけるその薬物の治
療的有效レベルを達成することが望ましい。ピサコジルを結腸内のその作用部位に未希釈
の急速溶解性形態で送達すれば、より少ない投与量のピサコジルを用いるだけでよい。投
与量が少なければ、反復性腸運動、痙攣、及び二次的下痢のような副作用を最小にいつ
、便通効力が与えられるであろう。

【 0 0 0 5 】

ピサコジルの全身吸収が最小になるようにその薬物を送達する好ましい様式としての結腸
内でのピサコジルの放出は、W. Roth, K. Beschke, " Pharmacokinetics and Laxative Ef
fect of Bisacodyl after Administration of Various Dosage Forms", Arzneim.-Forsch
./Drug Res. Vol.38(1), No.4 (1988), pp.570-574に開示されている。

市販のピサコジル組成物は、典型的には、低レベルの腸溶性ポリマー又は数種の腸溶性ポ
リマーの組み合わせでコートされている。そのような市販製品の例は、Dulcolax^R (Boehr
inger Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, CT)である (Physician's Desk Referen
ce for Non Prescription Drugs, 13th ed. (1992), p.550 における便秘の軽減用に必要
な腸溶性コーティングが施されたピサコジル錠剤も参照のこと)。Dulcolax^R は、典型的
には、低レベルのセルロースアセテートフタレートでコートされており、それぞれの錠剤
は約 5 m g のピサコジルを有している。推奨される投与量は 1 ~ 3 錠 (5 ~ 1 5 m g のピ
サコジル) である。他の例は、低レベルの Eudragit^R S と Eudragit^R L との 5 0 / 5 0
混合物でコートされた Colac^R (Procter & Gamble Pharmaceuticals)であり、Dulcolax^R
と同じ投与量が推奨される。これらピサコジル製剤は、ピサコジルが結腸に到達しても急
速に溶解しないようなやり方で製剤化されている。加えて、コーティングのレベルは、本
発明により要求される量よりもずっと少ない。

【 0 0 0 6 】

結腸送達投与形態は当該技術分野で公知である。例えば、1 9 9 2 年 1 2 月 1 5 日に Boe
hringer Ingelheim Italiaに発行された米国特許第 5 , 1 7 1 , 5 8 0 号は、異なる溶解
性を有する 3 層の保護層のコーティングでコートされた活性種含有コアを含む、大腸、特
に結腸内への送達のための製剤を教示している。その内層は約 4 0 ~ 1 2 0 ミクロンのコ
ーティング厚を有する Eudragit^R S であり、中間コーティング層は約 4 0 ~ 1 2 0 ミク
ロンのコーティング厚を有する膨潤性ポリマーであり、そして外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^R L である。本発明の投与形態においては、Eudragit^R S だ
けが外層として用いられる。

【 0 0 0 7 】

1 9 9 0 年 3 月 2 0 日に Scherer 社に発行された米国特許第 4 , 9 1 0 , 0 2 1 号は、
その組成物がインスリンのような活性成分及び吸収促進剤を含有する硬質又は軟質ゼラチ
ンカプセルであって、そのカプセルが侵食又は溶解できるように 7 を上回る p H で十分に
溶解性であるフィルム形成性組成物でコートされたカプセルを含む標的指向性送達系を教
示している。このフィルム形成性組成物は、好ましくは、p H 7 以上で溶解性を与える特
定比率の Eudragit^R L 、Eudragit^R RS、及び Eudragit^R S の混合物である。

【 0 0 0 8 】

1 9 8 4 年 2 月 2 1 日に Roussel-UCLAFに発行された米国特許第 4 , 4 3 2 , 9 6 6 号は
、微結晶性セルロースと、エチルセルロースのようなセルロース系フィルム形成性有機ポリ
マーの低級アルキルエーテルとの混合物を含む第 1 コーティング層、及びセルロースア
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、サリチル酸ベンゾ
フェニル、セルロースアセトスクシネート、スチレンとマレイン酸とのコポリマー、配合
ゼラチン、ザロール、ケラチン、ステアリン酸、ミリスチン酸、グルテン、アクリル及び
メタクリル樹脂、及びマレイン酸とフタル酸誘導体とのコポリマーから選ばれる第 2 コー

ティング層でコートされた、活性剤を有する圧縮錠剤を教示している。

【0009】

更に、当該技術分野では、一定のコーティング組成物が加工の容易性にとって有益であることも教示されている。例えば、1994年7月19日に Sterling Winthrop, Inc.に発行された米国特許第5,330,759号は、メタクリル酸とアクリル酸メチル若しくはエチル又はメタクリル酸メチル若しくはエチルの約1～約20mg/cm²の1:1コポリマーと可塑剤とを含む腸溶性コーティングでコートされた軟質カプセルを教示している。カプセルの凝集を防ぐためのタルクのような滑剤、及びカプセルを堅くすることによってコーティング中の歪みを防ぐための下塗り剤は必要とされない。この文献は、結腸送達も縁端又は鋭い曲線のない平滑基体表面の重要性も教示しておらず、また、本発明により要求される特定の多層コーティング層も教示していない。

10

【0010】

更に、高いレベルのコーティングを有する投与形態も当該技術分野で公知である。例えば、1991年11月26日に Warner-Lambert 社に発行された米国特許第5,068,110号は、高いストレス条件下での貯蔵用に溶解安定性を向上させるための Eudragit^R L30D、Aquateric^R（セルロースアセートフタレート）及び Coateric^R（ポリビニルアセートフタレート）のような高いレベルの腸溶性コーティングを有する投与形態であってそれらの製造に際して水系を用いるものを教示している。開示されたそのコーティングレベルは、14mg/cm²～24mg/cm²の1種類の腸溶性ポリマーの単層である。これら投与形態は、結腸とは違って小腸に送達される。

20

要約すると、ピサコジルが結腸内で急速に溶解する経口単位投与形態の結腸送達は、より局在化した作用のために活性化化合物のより高い in-situ濃度を与えるので、より少ない投与量を用いるだけでよく、副作用を少なくすることになる。従って、消化管の上部全体を通してはピサコジルを保蔵し、その後に結腸内でそれを急速に放出する経口投与形態が望ましい。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、かなりの二次的下痢、反復性腸運動、及び痙攣のような有意な副作用の発生なしに患者に便通効力を与えるピサコジルの投与形態を提供することである。

本発明の更なる目的は、上部消化管で早期にピサコジルを放出しない腸溶性コーティングされたピサコジルの結腸送達投与形態を提供することである。

30

本発明の更なる目的は、ピサコジルの現行の経口投与形態で要求されるよりも実質的に低い投与量で便通効力を提供することである。

【0012】

【課題を解決するための手段】

本発明は、小腸及び結腸と共にそれらを一貫して該小腸から該結腸への入口を有する内腔とを含む消化管を有する人又は下等動物における経口投与のための単位投与形態にある医薬組成物であって：

a．約4mm～約10mmの最大直径を有する圧縮両凸錠剤内に組み入れられた安全かつ有効な量の急速溶解性ピサコジル；

40

b．縁端又は鋭い曲線のない平滑錠剤表面を提供するために該錠剤に施されるpH非依存性平滑化コート；及び

c．少なくとも1つの内部コーティング層と1つのみの外部コーティング層を含む腸溶性ポリマーコーティング材料；

を含み、該急速溶解性ピサコジルが結腸への入口付近のある点又は結腸内で放出され；それぞれの内部コーティング層が約5～約6.3のpHで水性媒質中に溶解し始める腸溶性ポリマーであり；該外部コーティング層が約6.8～約7.2のpHで水性媒質中に溶解し始める腸溶性ポリマーであり；そして該投与形態へのピサコジルの組み入れ方が、ピサコジルが該投与形態から急速に溶解するような組み入れ方である組成物に関する。

【0013】

50

驚いたことに、結腸へのピサコジルの送達によりもたらされるラットにおける便通（結腸を通る移動時間の加速及び排便の増加により測定した）が、投与された薬物の溶解速度（固有の溶解速度を乗じた投与量）の関数であるのに対して、下痢の二次的な発生のような副作用は、全投与量の関数であることを発見した。かくして、例えば、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンとの包接錯体のような、非常に微細で急速溶解性の粒子の懸濁液（本質的に全ての粒子は10 μm未満）として又は溶解した形で結腸に投与されたピサコジルのラットにおいて下痢の二次的な発生を喚起しない少ない全投与量で最大の便通をもたらす。対照的に、より遅延溶解形態のピサコジルの懸濁液の結腸への送達は、最大の便通をもたらすのにかなり多くの投与量を必要とし、下痢の二次的な発生も喚起する。累積的ピサコジル溶解と、結腸移動の加速、つまり便通効力の指標との間に直線的関係があるということが更に証明された。従って、結腸内に投与された少ない投与量の急速溶解性ピサコジルの副作用を軽減させつつ、より多くの投与量の遅延溶解性ピサコジルと同等の便通効力を提供する。

10

【0014】

理論に拘束されることを望まないが、結腸に送達された急速溶解性ピサコジルのこの量で二次的下痢が排除されることは、吸収とそれに続くピサコジル誘導種の胆汁再循環が大きく低下することに起因していると考えられる。吸収の低下は、結腸送達（薬物が治療的に不活性である小腸からの吸収がなくなる）、少ない投与量、及び結腸から未吸収薬物を排泄するのに役立つ薬物の便通作用の結果であると考えられる。

20

【0015】

本発明は、小腸及び結腸と共にそれらを一貫して該小腸から該結腸への入口を有する内腔とを含む消化管を有する人又は下等動物における経口投与のための単位投与形態にある医薬組成物であって：

- a. 約4 mm ~ 約10 mmの最大直径を有する圧縮両凸錠剤内に組み入れられた安全かつ有効な量の急速溶解性ピサコジル；
- b. 縁端又は鋭い曲線のない平滑表面を提供するために該錠剤に施されるpH非依存性平滑化コート；及び
- c. 少なくとも1つの内部コーティング層と1つのみの外部コーティング層を含む腸溶性ポリマーコーティング材料；

を含み、該急速溶解性ピサコジルが結腸への入口付近のある点又は結腸内で放出され；それぞれの内部コーティング層が約5 ~ 約6.3のpHで水性媒質中に溶解し始める腸溶性ポリマーであり；該外部コーティング層が約6.8 ~ 約7.2のpHで水性媒質中に溶解し始める腸溶性ポリマーであり；そして該投与形態へのピサコジルの組み入れ方が、ピサコジルが該投与形態から急速に溶解するような組み入れ方である組成物に関する。

30

好ましくは、腸溶性ポリマーコーティング材料は、1つの内部腸溶性ポリマーコーティング層と1つの外部腸溶性ポリマーコーティング層とを有する。

本発明の投与形態は、長期間にわたって薬物活性をゆっくり放出しそして従来の送達で達成されるよりも薬物活性の期間を延ばす制御（持続）放出性組成物とは区別されるべきである。本発明の投与形態は、本投与形態が結腸に到達するまで薬物活性の放出を防止する。

40

【0016】

急速溶解性ピサコジル

本発明の方法及び組成物は、安全かつ有効な量の急速溶解性ピサコジルを含む。ここで用いられる“安全かつ有効な量”という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、治療されるべき状態の有意な正の変化を提供するのに十分なほど高いが、重い副作用を回避するのに十分なほど少ない（合理的な恩恵／危険比の）急速溶解性ピサコジルの量を意味する。急速溶解性ピサコジルの安全かつ有効な量は、治療される個々の状態、治療される患者の年齢及び身体的状態、状態の重さ、治療の期間、並行する治療の性質及びそれらに類した要因で変動するであろう。上で述べたように、本発明の組成物中の急速溶解性ピサコジルの有効投与量は、好ましくは、従来のピサコジル組成物で効力を達成するのに要求されるピ

50

サコジルの投与量よりも実質的に低い。

【 0 0 1 7 】

本発明の組成物中の急速溶解性ピサコジルの安全かつ有効な投与量は、好ましくは、約 0 . 5 m g ~ 約 1 5 m g のピサコジルを人の患者の小腸の結腸への入口付近又は結腸内の下方消化管の内腔に局部的に与える量である。人の患者に投与されるピサコジルの好ましい量は、約 0 . 7 5 m g ~ 約 1 0 m g ; より好ましい量は約 1 m g ~ 約 5 m g であり ; 更により好ましい量は約 1 m g ~ 約 4 m g であり ; なお更により好ましい量は約 2 m g ~ 約 4 m g であり ; 約 4 m g 未満も好ましく ; 約 3 m g 未満も好ましい。本発明の投与単位形態は、好ましくは、1 回分のピサコジルを上記量で含有する。

【 0 0 1 8 】

ここで用いられる“急速溶解性ピサコジル”とは、従来のピサコジル製剤と比較して結腸の内腔内の腸液中でピサコジルの溶解速度を高める物理的形態又は組成物中のピサコジルである。例えば、本発明の投与形態からのピサコジルの本質的に完全な溶解は、U S P 装置 4 に対応する溶解セルを通る 1 2 m m 直径流内での 2 m L / 分の流速の 0 . 5 % ラウリル硫酸ナトリウムを含む p H 6 . 5 の 0 . 2 M リン酸ナトリウム緩衝液中での腸溶性コーティングの実質的に完全な溶解の後、約 1 0 0 分以内、好ましくは約 6 0 分以内に起こる。ここで用いられる“従来のピサコジル製剤”とは、水性媒質と接触したときに崩壊しないピサコジルの固体投与形態である。市販のピサコジル組成物は、典型的には、約 6 . 5 を下回る p H で不溶性である低レベルの腸溶性ポリマー又は数種のポリマーの組み合わせでコートされている。そのような製品の例は、Dulcolax^R (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, CT) である。

【 0 0 1 9 】

本発明の組成物では、急速溶解性ピサコジルは、微粉化ピサコジル、ピサコジルとシクロデキストリンの包接錯体、親水性基剤に担持されたピサコジルの固体分散体、及び市販のピサコジル粉末からなる群から選ばれる。

微粉化ピサコジル、ピサコジルとシクロデキストリンの包接錯体、親水性基剤に担持されたピサコジルの固体分散体、及び市販のピサコジル粉末を、一次薬物粒子への崩壊を促進して表面積を最大にすることによりピサコジルの溶解速度を高めるために、種々の他の固体の薬学的に許容できる賦形剤と混和することができる。許容できる賦形剤には、希釈剤（例えば、ラクトース、スクロース、グルコース、デンプン、硫酸カルシウム、リン酸二カルシウム、微結晶性セルロース）；結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、糊化デンプン、ゼラチン、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、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム）；崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロース、糊化デンプン）；滑剤（例えば、ヒュームド（fumed）シリカ）；及び緩衝剤が含まれるがこれらに限定されない。薬学上の賦形剤は、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 17th Ed.(1985), pp.1603-1644 に開示されており、参照により本明細書中に組み入れられるものとする。この固体混合物は、乾式混合、湿式顆粒化、及び流動床顆粒化のような薬学分野で周知の幾つかの技術を介して調製され、そして慣用的な装置及び方法を用いて圧縮両凸錠剤内に組み入れられることができる。

【 0 0 2 0 】

本発明の好ましい急速溶解性ピサコジルは微粉化ピサコジルを含み、その基体からその薬物の一次薬物粒子としての崩壊を促進してピサコジルの溶解を最大にするために、種々の固体賦形剤と所望により混和されている。ここで用いられる“微粉化ピサコジル”とは、微粉碎された固体ピサコジルを意味する。微粉化ピサコジルの粒子サイズ分布は、好ましくは 9 0 % を越える粒子が 1 0 μ m 未満の有効直径、より好ましくは 9 5 % を越える粒子が 1 0 μ m 未満の有効直径、更により好ましくは 9 9 % を越える粒子が 1 0 μ m 未満の有効直径であるような分布である。ここで用いられる“有効直径”とは、測定される粒子に等しい体積の球の直径に相当する平均体積直径を意味する。種々の固体賦形剤と所望に

10

20

30

40

50

より混和された微粉化ピサコジルを圧縮両凸錠剤内に組み入れることができる。

【 0 0 2 1 】

他の好ましい急速溶解性ピサコジルは、ピサコジルとシクロデキストリンの包接錯体を含み、その基体からその包接錯体の一次粒子としての崩壊を促進してピサコジルの溶解を最大にするために、種々の固体賦形剤と所望により混和されている。ここで用いられる“シクロデキストリン”とは、ドーナツ形の円環内に整列した6、7又は8のグルコース単量体を含む、それぞれ -、 -、及び - シクロデキストリンと呼ばれる環状炭水化物分子を意味する。J. Pitha, L. Szente & J. Szejtli, “Molecular Encapsulation of Drugs by Cyclodextrins and Congeners”, Controlled Drug Delivery, Vol.1, S.D. Brunk, ed., CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1983, を参照のこと。なお、この文献は参照により本明細書中に組み入れられるものとする。これら分子をその円環の外側のグルコース単量体のヒドロキシ基へのヒドロキシプロピル基のような置換基の付加によって修飾してもよい。ここで用いられる“包接錯体”とは、1又はそれ以上のピサコジル分子と1又はそれ以上のシクロデキストリン分子の間の錯体であって、ピサコジルとシクロデキストリン分子の間に共有結合を形成することなく、単数又は複数のピサコジル分子の全部又は一部分が単数又は複数のシクロデキストリン分子の単数又は複数の空洞の中に存在する錯体を意味する。シクロデキストリンのピサコジルに対する分子比は、好ましくは約0.5 : 1 ~ 約30 : 1、より好ましくは約1 : 1 ~ 約10 : 1である。シクロデキストリンの混合物を用いることもできる。シクロデキストリンとピサコジルのかかる錯体は、シクロデキストリンの水溶液中にピサコジルを溶解させてから得られた溶液を噴霧乾燥又は凍結乾燥して包接錯体の乾燥粉末を作るといような、当業者に周知である幾つかの手段のいずれによっても調製することができる。

種々の固体賦形剤と所望により混和されたピサコジルのシクロデキストリン包接錯体を圧縮両凸錠剤内に組み入れることができる。

【 0 0 2 2 】

他の好ましいタイプの急速溶解性ピサコジルは、ヒュームドシリカ及び当業者に知られた他のものの如き親水性基剤に担持されたピサコジルの固体分散体からなり、その基体からその固体分散体の一次粒子としての崩壊を促進してピサコジルの溶解を最大にするために、種々の固体賦形剤と所望により混和されている。親水性基剤のピサコジルに対する典型的な比率（重量：重量）は、約5 : 1 ~ 約20 : 1、好ましくは約8 : 1 ~ 約12 : 1である。これら固体分散体は、アセトンのような薬学的に適する溶媒中のピサコジルの溶液を親水性基剤と混合してから当業者に周知の幾つかの方法のいずれかを用いて溶媒を蒸発させることにより調製することができる。

種々の固体賦形剤と任意に混和された、親水性基剤に担持されたピサコジルの固体分散体を圧縮両凸錠剤内に組み入れることができる。

更に好ましいタイプのピサコジルは、USP規格に一致する市販のピサコジル粉末からなり、その基体からその薬物の一次粒子としての崩壊を促進してピサコジルの溶解を最大にするために、種々の固体賦形剤と混和されている。

【 0 0 2 3 】

投与形態及びpH非依存性平滑化コート

安全かつ有効な量の急速溶解性ピサコジルは、約4mm ~ 約10mmの最大直径を有する慣用的な両凸圧縮錠剤内に組み入れられる。この慣用的な両凸圧縮錠剤は慣用的な方法により圧縮された錠剤であって、縁端又は鋭い曲線のある非平滑表面を有する。しかしながら、安全かつ有効な量のpH非依存性平滑化コートをこの錠剤に施すと、縁端又は鋭い曲線のない平滑錠剤表面が与えられる。この平滑化コートは、その両凸錠剤に新形状を与えるか又は丸味をつける。更に、pH非依存性平滑化コートを両凸錠剤に施すと、球形及び/又は約1.5以下の長径対短径比を有する楕円形の錠剤を与えることができる。

【 0 0 2 4 】

ここで用いられる“圧縮両凸錠剤”とは、好ましくは同一の球形の標準的な又は深く凹んだ成型型を有する2つの押込みプラグによってピサコジルと薬学上の賦形剤の混合物を圧

10

20

30

40

50

縮することにより調製される、丸い面を有する慣用的な錠剤を意味する。特に好ましい成形型は、5 mmの面直径に対して典型的な軸半径が3 . 5 mmである深く凹んだ成形型である。他の好ましい成形型は、中央軸半径に対して典型的な比率が1 / 3 ~ 1 / 3 . 5である、その面においてより小さな軸半径を有する二軸半径凹み成形型である。上で述べたように、この錠剤は、縁端又は鋭い曲線のある非平滑表面を有する。

ここで用いられる“楕円形”とは、楕円体、つまり全ての平面が凡そ楕円であるか又は円である、式 $x^2 / a^2 + y^2 / b^2 + z^2 / c^2$ (式中、 $b = c$ 、 $a / b = 1 . 5$ 、そして“a”は約4 mm ~ 10 mmである)により表される立体図形を意味する。

【0025】

ここで用いられる“縁端又は鋭い曲線のない平滑表面”とは、平滑化コートを施した後に、平均腸溶性コーティング厚に比べて薄いスポットをその腸溶性コーティングに生成するのに十分な縁端又は鋭い曲線がその投与形態上に存在しないことを意味する。特に好ましい投与形態は、丸い面を有する慣用的な錠剤形態、例えば、約4 mm ~ 約8 mm、より好ましくは約5 mm ~ 約7 mmの直径を有する慣用的な糖衣錠である。これら錠剤に施されるpH非依存性平滑化コートは、縁端又は鋭い曲線のない平滑錠剤表面を提供することになる。この平滑化コートを施した後は、好ましくは、全ての投与形態は、腸溶性ポリマーコーティング材料でコーティングする前に均一なサイズである。好ましくは、全ての錠剤の直径は、平均直径の約5 %以内、より好ましくは約2 %以内である。この平滑な表面及び均一なサイズで均一な腸溶性コーティング厚が可能となり、従って、その腸溶性ポリマーコーティング材料の均一な溶解が可能となる。

【0026】

pH非依存性平滑化コートは、当業者に知られているあらゆる非腸溶性ポリマーコーティング材料であるか、又は任意の不活性な水溶性ポリマー材料である。このpH非依存性平滑化コートは、好ましくは、スクロース、アラビアゴム、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、ポリエチレングリコール、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、デキストリン、オオバコ殻粉末、及びそれらの混合物からなる群から選ばれ；より好ましくは、このpH非依存性平滑化コートは、スクロース、アラビアゴム、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、デキストリン、オオバコ殻粉末、及びそれらの混合物からなる群から選ばれ；なおより好ましくは、この平滑化コートは、1又はそれ以上の上記平滑化コート材料の混合物を、圧縮コア錠剤に効果的に丸味をつけかつ平滑化するための、タルク、ラクトース、沈降炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ、微結晶性セルロース、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる加工剤と共に含む。

【0027】

平滑化コートの量は、錠剤の直径及び用いる成形型のサイズ及び形状に依存する。好ましくは、平滑化コートの量は、コア錠剤重量の約10 % ~ 約50 %、より好ましくは約20 % ~ 約40 %、なおより好ましくは約25 % ~ 約35 %である。

このpH非依存性平滑化コートは、有孔パンコーティング及び流動床コーティングを含むがこれらに限定されない、当業者に周知の幾つかの方法のいずれかにより、圧縮両凸錠剤に施すことができる。

錠剤は、好ましくは固体形態の急速溶解性ピサコジルを含み、そして慣用的な装置及び方法を用いて圧縮される。好ましくは、あらゆる圧縮錠剤は、腸液中で急速に崩壊するように作られる。

【0028】

腸溶性ポリマーコーティング材料

本発明の組成物では、本投与形態が口、食道、胃、及び小腸を含む上部消化管を通過して、その投与形態が小腸と結腸の間の接合部付近に至るか又は結腸内に至るまで、このポリマーコーティング材料がピサコジルの放出を阻止する。これは、ピサコジル及び/又はデスアセチルピサコジルの上部消化管からの全身吸収(及びその後の代謝性結合体の胆汁分

10

20

30

40

50

泌)、及び/又は上部消化管の内容物内に放出されるピサコジルの希釈化(結腸内の作用部位に到達する濃厚な薬物の量が少なくなる)を防ぐ。従って、本発明の投与形態は、ピサコジルを濃厚かつ急速溶解性の形で結腸に送達する方法を提供する。これは、少ない投与量の薬剤で効果的な便通をもたらすと共に、ピサコジル及び/又はその代謝産物の吸収を低下させるので、代謝性結合体の胆汁分泌によりもたらされる二次的下痢のような副作用が少なくなる。

【0029】

ここで用いられる“腸溶性ポリマーコーティング材料”とは、経口投与前にピサコジルを単位投与形態内に完全に囲い込みそして包む材料のことをいう。本発明のこのポリマーコーティング材料は、本発明の活性化合物、即ちピサコジルを含有しない。加えて、本発明は、活性化合物の腸溶性コーティングされた微結晶球体、腸溶性コーティングされた粒子、又は腸溶性コーティングされた顆粒を含まない。好ましくは、大半の量又は全ての腸溶性ポリマーコーティング材料は、ピサコジルの急速溶解を達成するために、ピサコジルがその投与形態から放出される前に溶解する。

【0030】

このポリマーコーティング材料は、その投与形態が小腸と結腸の間の入口に達する頃又はその後に結腸内で急速溶解性ピサコジルが放出されるように選択される。その選択は小腸と結腸のpHプロファイルに基づく。小腸のpHは、十二指腸球部における約5.5から小腸の遠位部分(回腸)における約7.2へと徐々に上昇してゆく。このpHは、回盲接合部で約6.3まで大きく下がり、そして左結腸又は下行結腸で約7まで非常に緩やかに上昇する。約3時間の小腸移動時間に対応する予測可能な溶解時間を提供しかつ小腸と結腸の間の入口又はその後の結腸内での薬剤の再現性ある放出を可能にするには、このコーティングは、小腸のpH域内で溶解し始めて近位結腸のpHで溶解し続けるべきである。このことは、1種の腸溶性ポリマーコーティング材料の単一コーティング層が約5.6.3のpH域で溶解し始めるべきことを意味し、それは最小で250µmというコーティング厚が要求される(1995年5月17日に出版されたKelm, Manring, Davis, Dobrosi, Mandel及びMcCauley-MyersのP&Gの係属中の米国特許出願第08/442,915号を参照のこと)。約7のようなより高いpHレベルで溶解し始める腸溶性ポリマーコーティング材料の単一コーティング層は、小腸と結腸の間の入口又は結腸に到達するためには、より小さなコーティング厚が投与形態のために要求される。しかしながら、投与形態が結腸に到達したときにコーティングが少し残っていると、pHが7未満である結腸の近位部分では溶解しなくなるので、内腔pHが7より大きい結腸のある部分にその投与形態が到達するまで薬物放出が遅れることになる。

【0031】

全腸溶性ポリマーコーティング厚を最小にしながら近位結腸での放出を提供するためには、本発明の腸溶性ポリマーコーティング材料は、数種の、好ましくは2種の材料が異なる数層になっている連続コーティングからなる。その外部コーティング層は、投与形態が遠位小腸内にあるときに完全に溶解するような量の、約6.8~約7.2のpHで溶解し始める腸溶性ポリマーコーティング材料からなる。単数又は複数の内層は、約5~約6.3のpH、好ましくは約5~約6のpH、より好ましくは約5~約5.5のpHで溶解し始める腸溶性ポリマーコーティング材料からなる。内層の量は、投与形態が小腸と結腸の間の入口又は結腸に到達するまで薬物の放出が遅れるような量である。かくして、腸溶性ポリマーコーティング材料の外部コーティング層の機能は胃から小腸の遠位部分までを通して薬物の放出を阻止することであり、そして内部コーティング層の機能は小腸の遠位部分から(最外層が溶解した時点から)小腸と結腸の間の入口又は結腸までの薬物の放出を阻止することである。

【0032】

腸溶性ポリマーコーティング材料の外部コーティング層にとって好ましいコーティング材料には、胃及び小腸の低pH環境内で無傷なままであるが約6.8~約7.2のpHの水溶液中で溶解し始めるpH感受性材料が含まれる。そのコーティング厚は、単位投与形態

のサイズに依存するが約 20 μm ~ 約 50 μm の範囲である。腸溶性ポリマーコーティング材料の外部コーティング層にとって好ましい材料は、ポリ(メタクリル酸, メタクリル酸メチル) 1 : 2 (Eudragit^R S) 及びポリ(メタクリル酸, メタクリル酸メチル) 1 : 1 (Eudragit^R L) とポリ(メタクリル酸, メタクリル酸メチル) 1 : 2 (Eudragit^R S) との約 1 : 10 ~ 約 1 : 2、好ましくは約 1 : 5 ~ 約 1 : 3 の比率の混合物である。特に好ましいのは Eudragit^R S である。

Eudragit^R L は、Rohm Tech からメタクリル酸とメタクリル酸メチルから誘導されるアニオン性コポリマーであって、遊離カルボキシル基のエステル基に対する約 1 : 1 の比率と約 135,000 の平均分子量を有し; Eudragit^R S は、Rohm Tech からメタクリル酸とメタクリル酸メチルから誘導されるアニオン性コポリマーであって、遊離カルボキシル基のエステル基に対する約 1 : 2 の比率と約 135,000 の平均分子量を有する。

10

【0033】

内部コーティング層にとって好ましいコーティング材料には、胃及び小腸の低 pH 環境内で無傷なままであるが、小腸の遠位部分内、特に近位結腸内で普通に見出される pH で崩壊又は溶解する pH 感受性材料が含まれる。内部コーティング層ポリマーは、回盲弁を横切る pH の低下の衝撃を最小限にするために低い見掛け pKa 域を有する。内部コーティング層腸溶性ポリマーは約 5 ~ 約 6.3 の pH の水溶液中で溶解し始める。内腔 pH が典型的には小腸の遠位部分におけるよりも低い結腸の近位部分内でこの腸溶性ポリマーが溶解性であるということが特に重要である。この低い pH は、結腸内に存在する細菌の代謝作用により生成する短鎖脂肪酸の存在によるものである。

20

【0034】

内層用の腸溶性ポリマーコーティング材料は、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テート; ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート; 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, メタクリル酸メチル) 1 : 1; ポリ(メタクリル酸, アクリル酸エチル) 1 : 1; 及びそれらの相溶性混合物からなる群から選ばれ、好ましくはポリ(メタクリル酸, アクリル酸エチル) 1 : 1; ポリ(メタクリル酸, メタクリル酸メチル) 1 : 1; 及びそれらの相溶性混合物からなる群から選ばれ、より好ましくはポリ(メタクリル酸, アクリル酸エチル) 1 : 1 である。

【0035】

30

これらポリマーコーティング材料の具体的な例には次のものが含まれる: Eudragit^R L, メタクリル酸とメタクリル酸メチルから誘導されるアニオン性コポリマーであって、遊離カルボキシル基のエステル基に対する約 1 : 1 の比率と約 135,000 の平均分子量を有する;

Eudragit^R L 30D, 水性アクリル樹脂分散体であって、遊離カルボキシル基のエステル基に対する約 1 : 1 の比率と約 250,000 の平均分子量を有する、メタクリル酸とアクリル酸エチルから誘導されるアニオン性コポリマー(これは 30% w/w の乾燥ラッカー物質を含有する水性分散液として供給される);

Eudragit^R L 100-55, メタクリル酸とアクリル酸エチルから誘導されるアニオン性コポリマーであって、遊離カルボキシル基のエステル基に対する約 1 : 1 の比率と約 100,000 を越える平均分子量を有する;

40

セルロースアセテートフタレート又は CAP^R, Eastman Chemical から入手できる; セルロースアセテートトリメリテート, CAT^R, Eastman Chemical から入手できる; 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^R 及び (USP/NF タイプ 200731) HPMCP 55^R, 信越化学から入手できる; ポリビニルアセテートフタレート, PVAP^R, Colorcon から入手できる; 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^R, 信越化学から入手できる。

【0036】

好ましいポリマーコーティング材料は、ポリ(メタクリル酸, アクリル酸エチル) 1 : 1 (Eudragit^R L 100-55) であって、約 4 mm から約 7 mm の直径について、好ましいコー

50

ティング厚はそれぞれ約 120 ~ 350 μm 及び約 100 ~ 300 μm である。

他の好ましいポリマーは、ポリ(メタクリル酸, メタクリル酸メチル) 1 : 1 (Eudragit^R L) であって、約 4 mm から約 7 mm の直径について、好ましいコーティング厚はそれぞれ約 110 ~ 300 μm 及び約 90 ~ 250 μm である。

【0037】

本投与形態上の腸溶性ポリマーコーティングの総量は、その投与形態が結腸への入口付近の消化管内又は結腸内のある箇所に位置するまでそのコーティングの完全な溶解が起こらず、それによってピサコジルが結腸内で放出されるような十分な量でなければならない。このことは、コーティング中に薄いスポットを生成することになる表面の縁端又は鋭い曲線の無い丸い球形又は楕円形の投与形態という要件を必要とする。そのような薄いスポットを覆うコーティングは、その投与形態が結腸に到達する前に溶解してピサコジルの早過ぎる放出をもたらすであろう。

10

【0038】

消化管を通る医薬投与形態の移動は、文献(即ち、M.Ashford と J.T.Fell, J. Drug Targeting, 1994, Vol. 2, pp.241-258)中にその特徴が明らかにされている。医薬投与形態の胃排出は非常に変動性であるが、小腸を通る移動は比較的一定していて平均移動時間は約 3 時間である。本発明の腸溶性ポリマーの pH 溶解性挙動は、投与形態が胃から排出されるまでは腸溶性ポリマーコーティングの有意な溶解が起こらず、それによって結腸内でのピサコジルの放出を達成するのに必要とされるコーティングの量を決定するに際しての要因として胃排出の変動性を排除できるような挙動である。従って、腸溶性ポリマーコーティングの量は、小腸の約 3 時間という移動時間内にそれが実質的に溶解するような量であるべきである。

20

【0039】

本発明の腸溶性ポリマーの溶解は、その投与形態のサイズ、及び pH、イオン強度、及び周囲の水性媒質の速度に影響される。後半の 3 要因は、小腸と結腸の長さ全体を通して変動する。加えて、溶解速度へのこれら要因の影響は、それぞれの腸溶性ポリマーで異なる。しかしながら、1995 年 5 月 17 日に出願された Kelm, Manring, Davis, Dobrosi, Mandel 及び McCauley-Myers の P & G の係属中の米国特許出願第 08 / 442, 915 号において教示されているように、結腸の近位部分において溶解性である腸溶性ポリマーの単一コーティングの量は重要である。本発明の重要な側面は、腸溶性ポリマーの複数コーティング層を用い、その際、最外層が約 6 . 8 を下回る pH で不溶性である腸溶性ポリマー又は数種の腸溶性ポリマーの組み合わせからなることである。内層は、結腸の近位部分で溶解性であるように、約 5 ~ 約 6 . 3 の pH で溶解し始める腸溶性ポリマーからなる。本明細書に記載したやり方で複数層を用いると、結腸の近位部分で溶解性である腸溶性ポリマーの単一コーティング層を用いるのに比べて、腸溶性ポリマーコーティングの総量が少なく済む。

30

【0040】

本投与形態が結腸に到達するまでに薬物放出を遅らせるのに要求される腸溶性ポリマーの量を決定するためのより重要なパラメーターに、最外部コーティング層及び内部コーティング層に用いられる腸溶性ポリマーの pH 溶解性プロフィール及びその投与形態のサイズが含まれることが分かった。腸溶性ポリマーが溶解し始める pH 及び投与形態のサイズの関数としての腸溶性ポリマーのおよその最小量を以下の表、即ち表 1 に示す。腸溶性ポリマーの例も含まれている。

40

【0041】

【表 1】

表 1

直径 (mm)	層	pH	最小厚 (μm)	腸溶性ポリマーの例
3	内	5.0	150	HPMCP 50
3	外	7.0	40	Eudragit ^R S
5	内	5.0	130	HPMCP 50
5	外	7.0	30	Eudragit ^R S
10	内	5.0	100	HPMCP 50
10	外	7.0	20	Eudragit ^R S
3	内	5.5	140	Eudragit ^R L 100-55
3	外	7.0	40	Eudragit ^R S
5	内	5.5	120	Eudragit ^R L 100-55
5	外	7.0	30	Eudragit ^R S
10	内	5.5	90	Eudragit ^R L 100-55
10	外	7.0	20	Eudragit ^R S
3	内	6.0	130	Eudragit ^R L
3	外	7.0	40	Eudragit ^R S
5	内	6.0	110	Eudragit ^R L
5	外	7.0	30	Eudragit ^R S
10	内	6.0	80	Eudragit ^R L
10	外	7.0	20	Eudragit ^R S

【 0 0 4 2 】

腸溶性ポリマーコーティング材料は、エタノール、アセトン、イソプロパノール、酢酸エチル、又はそれらの混合液のような薬学的に許容できる溶媒中の溶液として；水酸化アンモニウムで緩衝化された水溶液として；又は水中の微細分散液として、有孔パンコーティング及び流動床コーティングを含むがこれらに限定されない当業者に知られた幾つかの方法のいずれかを用いて、丸い球形又は楕円形の基体に施すことができる。

コーティング材料の弾性を向上させるために、好ましくは、本発明のコーティング材料は可塑剤も含む。適する可塑剤には、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、トリブチリン、グリコール酸ブチルフタリルブチル（ミズーリ州セントルイスの Monsanto から Santicizer^R）、トリアセチン、ヒマシ油、及びクエン酸エステルが含まれ；好ましくは、可塑剤はフタル酸ジブチル又はクエン酸トリエチルである。これら可塑剤は、コーティング過程を容易にしかつ高い物理的安定性を有する一様なコーティングフィルムが得られる量で存在する。一般に、コーティング材料は、そのポリマーの約 0 ~ 約 50 重量%、好ましくは約 0 ~ 約 25 重量%、より好ましくは約 10 ~ 約 20 重量%の可塑剤を含む。

【 0 0 4 3 】

更に、コーティング過程を容易にするために、腸溶性ポリマーコーティング材料は不活性固体粒子も含むことができる。好ましい不活性固体粒子には、タルク及び二酸化チタンが含まれる。

腸溶性ポリマー材料について、任意の可塑剤、任意の不活性固体粒子、及びそれらのレベル、コーティング配合タイプ（溶媒、アンモニア添加水溶液、又は水性分散液）、及びコ

10

20

30

40

50

ーティングの方法の選択は、用いられる具体的な腸溶性ポリマー及び当業者に知られた基準に従って用いられる投与形態のタイプに基づいて行われる。

【 0 0 4 4 】

任意成分

本発明の組成物は、所望により、ピサコジルの他に活性薬物成分を含んでもよい。他の活性薬剤及びそのような組成物中に典型的に存在する量の非限定的な例は次の通りである：約 5 m g ~ 約 5 0 0 m g、好ましくは約 5 0 m g ~ 約 2 5 0 m g のドキュセート (docosate) ナトリウム、カルシウム又はカリウム；約 5 % ~ 約 3 0 %、好ましくは約 1 0 % ~ 約 1 6 % を含むカンゾウエキス；約 2 m g ~ 約 2 0 0 m g、好ましくは約 2 0 m g ~ 約 1 0 0 m g のグリチルリチン酸；約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、好ましくは約 1 9 5 m g ~ 約 3 2 5 m g のアロエ；約 2 5 0 m g ~ 約 4 0 0 0 m g、好ましくは約 5 0 0 m g ~ 約 2 5 0 0 m g のペパーミント油；約 1 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、好ましくは約 1 0 0 m g ~ 約 2 5 0 m g のボロクサマー 1 8 8；約 6 5 0 m g ~ 約 1 3 0 0 m g のショウガ；約 5 0 0 m g ~ 約 4 0 g、好ましくは約 8 0 0 m g ~ 約 2 0 g の鉱油，U S P；約 5 0 0 m g ~ 約 6 0 g、好ましくは約 1 g ~ 約 4 5 g のヒマシ油，U S P；及び約 5 0 0 m g ~ 約 5 g、好ましくは約 1 g ~ 約 2 . 8 g の水酸化マグネシウム。

【 0 0 4 5 】

使用方法

本発明の他の側面は、上記の投与形態を経口投与することにより、それを必要とする人及び下等動物に便通を与える方法及び組成物である。そのような便通が与えられることで恩恵のある状態には次のものが含まれる：便秘、過敏性腸症候群の付加的治療、及び診断又は外科的処置の前の腸のクリンジング。

本組成物を用いて患者にピサコジルを与えることの利点は、従来のピサコジル組成物に共通して随伴する二次的下痢なしに、便通の恩恵が概して達成されるという点である。他の利点は、そのような便通の恩恵がしばしば従来のピサコジル組成物よりも速やかに達成されるという点である。

これまでに説明した本発明の組成物及び投与製剤は、好ましくは、便通が必要なときに投与される。必要とされる便通を与えるには 1 回の投与でしばしば十分であるが、必要なときには数回の投与を続けて行ってもよい。そのような数回の投与は、好ましくは、約 8 時間 ~ 約 2 4 時間の間隔で最大約 4 回まで患者に与えることができる。

【 0 0 4 6 】

製造方法

腸溶性ポリマーは、一般に、丸い球形又は楕円形の錠剤上に有機溶媒中の溶液として施される。ビヒクルとして普通に用いられる溶媒は、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、酢酸エチル及びそ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、及び溶液の粘度に基づいて行われる。

【 0 0 4 7 】

幾つかのポリマーは水系でも入手できる。現在、米国において 3 種の水性腸溶性ポリマーコーティングが商業的用途のために入手可能である。これらは、Eudragit[®] L 30D (ドイツの Rohm-Haas GmbH により商品化されているメタクリル酸 - アクリル酸エチルコポリマー)；Aquateric[®] (ペンシルバニア州フィラデルフィアの FMC Corporation により商品化されているセルロースアセテートフタレート含有製品；及び Coateric[®] (ペンシルバニア州ウェストポイントの Colorcon により商品化されているポリビニルアセテートフタレートをベースとする製品)である。有機溶液と違って、これら水をベースとする系は、高い粘度にならずに高い濃度で調製することができる。また、これら水系は、引火性、投与形態中の残留溶媒の毒性などの有機系に伴う問題を有さない。

【 0 0 4 8 】

コーティングは、流動床装置、有孔パン、通常の製剤用パン、圧縮コーティング等を用いるか、連続又は短時間噴霧法によるか、又はドレンチングによるなどの当業者に知られた

方法により行うことができる。

ここで用いる全ての％は、特に断らない限り、組成物の重量基準である。

以下の非限定的実施例は、本発明の組成物及び投与形態の典型的な配合、及び人の障害をそのような組成物で治療する典型的な方法を提供するものである。

【 0 0 4 9 】

実施例 1

次の配合の投与形態を以下に記載する通りに調製した。

【表 2】

基 体		pH非依存性平滑化コート	
成 分	重量 (mg)	成 分	重量 (mg)
ビスコジル	4	スクロース	10
ラクトース	34	タルク	6
コーンスターチ	8	アラビアゴム	1
糊化デンプン	12		
HPC-L ¹	1.7		
ステアリン酸マグネシウム	0.3		

【 0 0 5 0 】

【表 3】

内部腸溶性コート		最外部腸溶性コート	
成 分	重量 (mg)	成 分	重量 (mg)
Eudragit ^R L 30D ²	31	Eudragit ^R S 100 ³	2.8
TEC ⁴	2.4	TEC ⁴	1.4
タルク, USP	5		
		タルク, USP	0.9

¹ ヒドロキシプロピルセルロース, 低置換度, Dow Chemical

² メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマーの30%w/w懸濁液,
Eudragit^R L 30D, Rohm Tech

³ ポリ (メタクリル酸, メタクリル酸メチル) 1:2,
Eudragit^R S100, Rohm Tech

⁴ クエン酸トリエチル

【 0 0 5 1 】

【表 4】

着色糖コート

成 分	重量 (mg)
スクロース	9. 5
タルク	3
アラビアゴム	0. 4
FD & C Red No.3	0. 0 1

【 0 0 5 2 】

10

基体

ピサコジル、USP、ラクトース、コーンスターチ、糊化デンプン及びHPC-Lを混合して流動床顆粒化装置により湿式顆粒化した。次いで、その顆粒をV-ブレンダー内でステアリン酸マグネシウムとブレンドして5mm直径を有する両凸錠剤に圧縮した。

【 0 0 5 3 】

pH非依存性平滑化コート

アラビアゴムを温かい精製水中に溶解させスクロースをこの溶液中に溶解させた。次いで、タルクをこのアラビアゴム/スクロース溶液中に懸濁させて74重量%シロップを作り、約45の出口空気/床温度を維持する有孔パンコーター又は慣用的なパンコーターのいずれかを用いて上記の基体上にコートした。

20

【 0 0 5 4 】

内部腸溶性コート

Eudragit[®] L 30D を精製水中に溶解させた。これとは別に、タルクとTECを水中に懸濁/溶解させた。次いで、これら2液を混合して均一な懸濁液にした。得られた混合液を、約35の出口空気/床温度を維持する有孔パンコーターで上記の内部糖コート基体上にコートした。

【 0 0 5 5 】

最外部腸溶性コート

Eudragit[®] S 100 を、約0.2%のアンモニアを含有する水中に分散させてからTECをこの懸濁液に溶解させた。これとは別に、タルクを水中に懸濁させてEudragit/TEC懸濁液と混合した。得られた混合液を、約35の出口空気/床温度を維持する有孔パンコーターで上記の内部腸溶性コート基体上にコートした。

30

【 0 0 5 6 】

着色糖コーティング

アラビアゴムを温かい精製水中に溶解させてスクロースをこの溶液中に溶解させた。これとは別に、FD & C Red No.3 を水中に溶解させてからこのアラビアゴム/糖溶液と混合した。次いで、タルクをこの着色したアラビアゴム/スクロース溶液中に懸濁させて74重量%のシロップを作った。得られた混合液を、約45の出口空気/床温度を維持する有孔パンコーター又は慣用的なパンコーターのいずれかで上記の基体上にコートした。次いで、この着色コートした基体をカルナバ蠟、白色蜜蠟、又は予備混合蠟溶液(Opagross 6000, Colorcon)のような適する蠟で有孔パンコーター又は慣用的なパンコーターのいずれかで艶出した。

40

【 0 0 5 7 】

実施例 2

次の配合の投与形態を以下に記載する通りに調製した。

【表 5】

基 体		pH非依存性平滑化コート	
成 分	重量 (mg)	成 分	重量 (mg)
ビスコジル	4	ポリエチレングリコール	11
ラクトース	34	6000	
コーンスターチ	8	タルク	7
糊化デンプン	12		
HPC-L ¹	1.7		
ステアリン酸マグネシウム	0.3		

【0058】

【表6】

内部腸溶性コート		最外部腸溶性コート	
成 分	重量 (mg)	成 分	重量 (mg)
Eudragit ^R L100-55 ²	18	Eudragit ^R S 100 ³	5
フタル酸ジブチル	4	フタル酸ジブチル	1
タルク, USP	8	赤色酸化鉄	1
		タルク, USP	2

¹ ヒドロキシプロピルセルロース, 低置換度, Dow Chemical

² ポリ (メタクリル酸, アクリル酸エチル) 1 : 1,
Eudragit^R L100-55, Rohm Tech

³ ポリ (メタクリル酸, メタクリル酸メチル) 1 : 2,
Eudragit^R S100, Rohm Tech

【0059】

基体

ビスコジル, USP、ラクトース、コーンスターチ、糊化デンプン及びHPC-Lを混合して流動床顆粒化装置で湿式顆粒化した。次いで、その顆粒をV-ブレンダー内でステアリン酸マグネシウムとブレンドして5mm直径を有する両凸錠剤に圧縮した。

【0060】

pH非依存性平滑化コート

ポリエチレングリコール6000 (PEG6000) を精製水中に溶解させてからタルクをこのPEG6000溶液中に懸濁させ、22重量%懸濁液を作って、約40～45の出口空気/床温度を維持する有孔パンコーターで上記の基体上にコートした。

【0061】

内部腸溶性コート

Eudragit^R L100-55 及びフタル酸ジブチルをイソプロパノール、アセトン、及び水 (37 : 9 : 1) の溶液中にそれぞれ8.0%及び1.6% (総重量%) の量で溶解させた。次いで、タルクを3.3重量%のレベルでこの溶液中に懸濁させた。得られた混合液を、約30の出口空気/床温度を維持する有孔パンコーターで上記基体上にコートした。

【0062】

最外部腸溶性コート

Eudragit^R S 及びフタル酸ジブチルをイソプロパノール、アセトン、及び水 (37 : 9 : 1) の溶液中にそれぞれ8.0%及び1.6% (総重量%) の量で溶解させた。次いで、

10

20

30

40

50

赤色酸化鉄及びタルクをそれぞれ 1 . 2 重量%及び 2 . 1 重量%の量でこの溶液中に懸濁させた。得られた混合液を、約 3 0 の出口空気 / 床温度を維持する有孔パンコーターで上記基体上にコートした。

【 0 0 6 3 】

本発明の特定の態様を説明してきたが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明の種々の変更及び修飾を成し得ることが当業者に明らかであろう。特許請求の範囲の請求項は、本発明の範囲内であるそのような全ての修飾を包含せんとするものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/10

(72)発明者 ゲイリー・ロバート・ケルム
アメリカ合衆国オハイオ州 4 5 2 4 7 , シンシナティ , アルサウス・ロード 8 5 2 4

(72)発明者 近藤 鋼司
兵庫県神戸市西区榎野台 5 丁目 3 - 2 - 1 0 1

(72)発明者 中島 明夫
兵庫県神戸市東灘区住吉本町 1 丁目 1 1 - 2 8 - 3 1 8

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 国際公開第 9 4 / 0 1 8 9 7 3 (W O , A 1)
国際公開第 9 5 / 0 0 8 3 3 1 (W O , A 1)
米国特許第 0 5 4 2 2 1 2 1 (U S , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00-33/44

A61K 9/00- 9/72

A61K 47/00-47/48