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

特許第4194114号
(P4194114)

(45)発行日　平成20年12月10日(2008.12.10)　(24)登録日　平成20年10月3日(2008.10.3)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 9/22 (2006.01)　　A61K 9/22
A61K 47/38 (2006.01)　　A61K 47/38

請求項の数 25　(全 12 頁)

(21)出願番号　特願平7-522075
(86)(22)出願日　平成7年2月23日(1995.2.23)
(65)公表番号　特表平9-509184
(43)公表日　平成9年9月16日(1997.9.16)
(86)国際出願番号　PCT/DK1995/000080
(87)国際公開番号　WO1995/022962
(87)国際公開日　平成7年8月31日(1995.8.31)
審査請求日　平成14年2月22日(2002.2.22)
審判番号　不服2005-16527(P2005-16527/J1)
審判請求日　平成17年8月29日(2005.8.29)
(31)優先権主張番号　0222/94
(32)優先日　平成6年2月23日(1994.2.23)
(33)優先権主張国　デンマーク(DK)

(73)特許権者　500461815
ビーエム　リサーチ　エイ／エス
ＢＭ　ＲＥＳＥＡＲＣＨ　Ａ／Ｓ
デンマーク、ディケィ－３５００　ヴァーロース、キルケ　ヴァーロース、レールヴェイ　３９－４１
Ｌｅｊｒｖｅｊ　３９－４１，Ｋｉｒｋｅ　Ｖａｅｒｌｏｓｅ，ＤＫ－３５００　Ｖａｅｒｌｏｓｅ　ＤＥＮＭＡＲＫ
(74)代理人　100065248
弁理士　野河　信太郎
(72)発明者　バー－シャーロウム，ダニエル
デンマーク、ディケィ－２９８０　コッケダル、リペヴァンゲト　２１３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】制御放出組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
被覆組成物が、
ｉ）活性物質を含み、該組成物が使用される水性媒体に浸食可能なマトリクス成分と、
ii）ａ）加熱によって軟化して射出成形又は押出成形によって成形可能になる熱可塑性を有し、上記組成物が使用される水性媒体に不溶であるエチルセルロースと、
ｂ）水に可溶な又は分散可能な第２のセルロース誘導体、
ｃ）可塑剤、及び
ｄ）充填剤
のｂ）～ｄ）のうち少なくとも１種を含むコーティング成分とを、射出成形または溶融押出成形して得られ、
上記コーティングが、上記マトリクスの少なくとも１つの表面が露出する少なくとも１つの開口を有し、水性媒体に暴露されたときにマトリクスが該水性媒体中で浸食される速度と等しいか又はそれより遅い速度で崩れ及び／又は浸食されることによりマトリクスの表面露出を制御するものであり、マトリクスの少なくとも１つの表面が予め決められた速度で浸食されることにより、活性物質が水性媒体中へ制御送達される被覆組成物。
【請求項２】
露出されたマトリクスの表面が一定速度で浸食される、請求項１に記載の被覆組成物。
【請求項３】
組成物が使用される水性媒体中で、マトリクスが完全に浸食されるまではコーティングが

完全に崩れないか又は浸食されない、請求項１または２に記載の被覆組成物。
【請求項４】
エチルセルロースのエトキシル基含量が、４４．５～５２．５％の範囲である、請求項１～３のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【請求項５】
エチルセルロースのエトキシル基含量が、４５．０～４９．５％の範囲である、請求項４に記載の被覆組成物。
【請求項６】
第２のセルロース誘導体が、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びそれらの塩、酢酸フタル酸セルロース、微結晶性セルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、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、ヒドロキシメチルセルロース及びヒドロキシメチルプロピルセルロースからなる群から選択される、請求項１～５のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【請求項７】
カルボキシメチルセルロースの塩が、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩からなる群から選択される、請求項６に記載の被覆組成物。
【請求項８】
第２のセルロース誘導体が、医薬的品質のヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項６に記載の被覆組成物。
【請求項９】
可塑剤が、リン酸エステル類；フタル酸エステル類；アミド類；鉱油類；脂肪酸類及びそれらのポリエチレングリコール、グリセリン又は糖類とのエステル類；脂肪族アルコール及びそれらのポリエチレンアルコール、グリセリン又は糖等とのエーテル類；及び植物油類からなる群から選択される請求項１～８のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【請求項１０】
脂肪族アルコールが、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール及びミリスチルアルコールからなる群から選択される、請求項９に記載の被覆組成物。
【請求項１１】
可塑剤が非イオン界面活性剤である、請求項１～１０のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【請求項１２】
充填剤が、通常の錠剤又はカプセルの賦形剤である、請求項１～１１のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【請求項１３】
充填剤が希釈剤、結合剤、滑沢剤又は崩壊剤である、請求項１２に記載の被覆組成物。
【請求項１４】
マトリクス及び／又はコーティングが水溶性抗酸化剤、脂溶性抗酸化剤及び／又は防腐剤をさらに含む、請求項１～１３のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【請求項１５】
マトリクスが、結晶性ポリエチレングリコールおよびその中に２～５０重量％の割合（結晶性ポリエチレングリコールおよび非イオン性乳化剤の総量に対して）で分散した少なくとも１つの非イオン乳化剤を含み、
その非イオン乳化剤が、前記ポリエチレングリコールポリマーと相溶性である少なくとも１つの領域を有し、脂肪酸エステル類及び脂肪族アルコールエーテル類から選択され、
活性物質がポリエチレングリコールマトリクス中に均一に分散され、及び／又はマトリクス中の幾何学的によく区画された区分中に存在し、
非イオン乳化剤及び／又は活性物質が、粒子間、結晶性ポリマーマトリクスの割れ目の中及び結晶性ポリマーマトリクス自体の中の領域の水親和性を減少し、それによりマトリク

ス組成物の侵食が、水性媒体に曝されるマトリクス組成物表面での該水性媒体の溶解作用によりもたらされる、請求項１～１４のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【請求項１６】
ポリエチレングリコールポリマーが、少なくとも２００００ダルトンの分子量を有する、請求項１５に記載の被覆組成物。
【請求項１７】
ポリエチレングリコールポリマーが、２００００～３５０００ダルトンの分子量を有する、請求項１６に記載の被覆組成物。
【請求項１８】
ポリエチレングリコールポリマーが、２００００ダルトン以下の分子量を有する請求項１５に記載の被覆組成物。
【請求項１９】
非イオン性乳化剤が、ポリエチレングリコールステアレートである、請求項１５に記載の被覆組成物。
【請求項２０】
活性物質を含有するマトリクスが、
ｅ）熱可塑性を有し、組成物が使用される水性媒体に不溶であるエチルセルロース、並びに
ｆ）水に可溶又は分散可能な第２のセルロース誘導体、
ｇ）第２の可塑剤、及び
ｈ）第２の充填剤
のｆ）～ｈ）のうち少なくとも１つを含む、請求項１に記載の被覆組成物。
【請求項２１】
第２のセルロース誘導体が、請求項６～８のいずれか１つに定義されたタイプのものである、請求項２０に記載の被覆組成物。
【請求項２２】
第２の可塑剤が、請求項９～１１のいずれか１つに定義されたタイプのものである請求項２０に記載の被覆組成物。
【請求項２３】
第２の充填剤が、請求項１２または１３に定義されたタイプのものである、請求項２０に記載の被覆組成物。
【請求項２４】
組成物が円筒型棒状体である、請求項１～２３のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【請求項２５】
組成物が、卵型又は楕円形の断面を有する円筒型棒状体である、請求項１～２３のいずれか１つに記載の被覆組成物。
【発明の詳細な説明】
〔発明の属する技術分野〕
この発明は、水性媒体中へ活性物質の制御送達用組成物に関する。
〔発明の背景〕
活性物質を徐々に拡散しうる不溶性物質からなるマトリックスの中に活性物質、例えば医薬的に活性な粉末を埋封することにより、徐放性が得られることはよく知られている。錠剤のコア中に含有される活性物質の徐放性は水及び溶解した活性物質を拡散しうる半透性被膜、または活性物質が放出される孔を備えた不溶性被膜を上記コアに塗布することにより達成することもできる。さらに、活性物質の漸次放出は、活性物質粒子を、例えば腸中で活性物質の拡散または放出を媒介するような異なるタイプであってもよい１つ以上のフィルム層でマイクロカプセル化して得られる。
活性物質の徐放性を提供するこれらの常法は、次のようなある種の欠点を有する、すなわち、体内に製剤が存在している全期間中、活性成分の一定濃度、例えば血漿中の医薬的活性物質の一定濃度を保持することは非常に難しい。これは体内で短い半減期を有する薬剤

の場合に、特に問題となる。さらに拡散コーティングから水の浸透は、水性環境で不安定である活性物質の加水分解の原因となる。
国際出願公開第８９／０９０６６号は、組成物の１つ以上の表面を実質的に一定の速度で浸食することにより水相中へ活性物質の制御送達用組成物を開示している。そしてその組成物は、
ａ）分子量が少なくとも20,000ダルトンの結晶性ポリエチレングリコールポリマーのマトリックス、
ｂ）上記結晶性ポリマーと非イオン乳化剤とに対し２～50重量％で上記結晶性ポリマーのマトリックス中に分散され、前記ポリエチレングリコールポリマーと相溶性である少なくとも１つの領域を有し、脂肪酸エステル類及び脂肪族アルコールエーテル類から選択される少なくとも１つの非イオン乳化剤および
ｃ）前記ポリエチレングリコールのマトリックス中に実質的に均一に分散され、および／または組成物の中の幾何学的によく区劃されたゾーンの中に存在する少なくとも１つの活性物質を含有し、
非イオン乳化剤および／または活性物質が粒子間、結晶性ポリマーマトリックスの割れ目の中及び結晶性ポリマーマトリックス自体の中の領域の水親和性を減少し、それによりポリマー結晶間の界面に分散している水を実質的に除去し、その結果、浸食は、水性媒体の溶解作用により、媒体にさらされた組成物の１つ以上の表面に影響を及ぼすものである。
この原理に基づく別の制御放出組成物は、国際出願公開第９１／０４０１５号に開示され、所定の時期に開始がなく、突然一挙に活性物質の放出が起こるよう調節された組成物に関する。
この発明は、国際出願公開第８９／０９０６６号及び第９１／０４０１５号に開示された発明を、さらに発展開発させたものである。特にこの発明はある種のセルロース誘導体に基づいた新規のコーティング、例えば国際出願公開第８９／０９０６６号に開示のマトリックスのような、活性物質を含むマトリックスを備えた制御放出組成物にことに適するコーティングを提供する。
〔発明の概要〕
この発明は、組成物が、
ｉ）活性物質からなり、組成物が使用される水性媒体に浸食可能なマトリックス、並びに
ii）ａ）熱可塑性を有し、組成物が使用される水性媒体に実質的に不溶な第１セルロース誘導体と、
ｂ）水に可溶または分散可能な第２セルロース誘導体、
ｃ）可塑剤および
ｄ）充填剤
のｂ）～ｄ）のうち少なくとも１種とからなり、上記マトリックスの少なくとも１つの表面に露出する少なくとも１つの開口部を有するコーティング
からなり、
上記コーティングを水性媒体、特に体液に暴露されたとき、マトリックスが水性媒体中で浸食される速度と等速または遅い速度で粉砕され（crumbles）、および／または浸食される、マトリックスの表面露出を制御させるものであり、
組成物の少なくとも１つの表面を予め決められた速度での浸食により、水性媒体への少なくとも１つの活性物質の制御送達用組成物に関するものである。
加水分解を受け易い活性物質の場合には、マトリックス中に存在する水の作用による活性物質の加水分解をさけるために、マトリックスと活性物質の組合せを水性相、この発明の組成物が体内に導入されるとき存在する体液（例えば直腸を含む胃腸管の中、膣内または皮下）、またはカテーテルにより導入される体膣内（例えば膀胱、胆のう、子宮、中枢神経系腔、感染性／悪性／手術後の体腔等）に実質的に鈍感にすべきである。水の拡散が実質的に行われないマトリックスの中に活性物質を封入すれば、組成物に安定性を与えることになり、その結果、組成物がある期間体液または他の液体にさらされても、活性物質は活性を保つ。上記液体は、このタイプのマトリックスの表面でのみ作用するために、その

中に埋封された活性物質は、マトリックスから放出、またはその直前にだけ問題の液体にさらされる。従って実質的に水に鈍感であるタイプのマトリックスは、活性物質が実際に放出される時まで、マトリックスの中で活性物質の安定性を保証し、および問題の液体に露出されるマトリックスの１つ以上の表面から徐々に放出が進行するため、活性物質の放出は制御され、再現しうる速度で起こることも保証する。

この発明の組成物から活性物質の放出が制御されるために、特定の時間にわたって活性物質の制御拍動性放出、または実質的に一定速度の放出を可能とする。従って厳密な投薬量の管理の厳守、例えば１日に数回までの一定の間隔を置いて投薬する必要性をなくすことができる。２以上の活性物質をこの発明の組成物に含有させ、異なった濃度および／または異なった間隔で放出させるようにすることにより、処方された養生法に患者が容易に従えるようにすることができる。

この発明の組成物のさらなる利点は、さらに詳細に下記に説明するように、比較的簡単で安価な方法、例えば押出成形法により製造することができることである。さらに、この組成物は、組成物の大きさに比し、高濃度の活性物質を含めることができる。このことは、不必要に大きい組成物でなくて必要量の活性物質を送達させることができるから、組成物を医薬的活性物質の送達に用いるとき、明らかに著しく大きな利点である。他の方法では投薬が難しい難溶性または不溶性の医薬品粉末は、界面活性剤の親油性領域と相溶性であるため、この送達に界面活性剤を含有するこの発明の組成物を用いることができる。

〔発明の詳細な説明〕

この発明の組成物に用いられる適切なマトリックスとしてはここに引用文献として挿入の国際出願公開第８９／０９０６６号または国際出願公開第９１／０４０１５号に記載されたタイプの１つであって、すなわち、少なくとも20,000ダルトンの分子量の結晶性ポリエチレングリコールを含有し、少なくとも１つの非イオン乳化剤が分散しているマトリックスが挙げられる。マトリックスの中に用いられる好ましい非イオン乳化剤としては、ポリエチレングリコール　ステアレートが挙げられる。マトリックス中に用いられる好ましいポリエチレングリコールとしては、分子量が20,000～35,000ダルトンの範囲である。しかしながら、国際出願公開第８９／０９０６６号は、分子量が少なくとも20,000ダルトンの結晶性ポリエチレングリコールポリマーを含有するマトリックスを開示しているが、この発明の興味ある組成物は、20,000ダルトン以下の分子量のポリエチレングリコールポリマーを含有するマトリックスも包含する。

結晶性ポリマーマトリックスの融点は、この発明の組成物が使用される水性媒体の温度より高くなければならない。すなわち、マトリックスに用いられるポリマー（類）は、用いる組成物の組成によるが、適切には約20～120℃、好ましくは約30～100℃、より好ましくは約40～80℃の融点である。特にこの発明の組成物が、人または家畜用の薬剤の送達に用いられるとき、マトリックスは約40～80℃の融点が適切である。

一方マトリックスは、エチルセルロースのような熱可塑性で、実質的に不溶性のセルロース誘導体、並びに少なくとも１つの他のセルロース誘導体および／または可塑剤および／または充填剤からなるコーティングの同じ基本タイプであってもよい。このタイプのマトリックスにおいては、セルロース誘導体、可塑剤および充填剤は、コーティングに関連して下記の対応するセルロース誘導体、可塑剤および充填剤から選択することができる。この場合にマトリックスに用いられる特定の化合物およびその量は、勿論所定の組成物に使用される特定のコーティングに適合しなければならず、その結果、活性物質の水性媒体への所望の浸食パターンと放出が得られる。

上記したように、コーティングは、水性媒体にさらすとき、マトリックスが同じ水性媒体中で浸食される速度と等速または遅い速度で、粉砕され、および／または浸食される。マトリックスの表面の水性媒体への露出が制御されて、水性媒体にマトリックス中の活性物質の望ましい放出が得られる。

上記したように、第１セルロース誘導体は、熱可塑性、すなわち熱により柔らかくなる性質を有する。この第１セルロース誘導体は、加熱時に射出成形、吹込成形および圧縮成形を含む成形法または押出法により成形できるセルロースエーテルであってもよい。好まし

いセルロースエーテルはエチルセルロースであり、代表的にはエトキシル基含量が例えば45.0～46.5%または48.0～49.5%の範囲のような44.5～52.5%の範囲のエチルセルロースである。市販品で入手しうる代表的なエチルセルロース製品は、エトキシル基含量が45.0～49.5%で、エトキシル基／無水グルコース単位が2.25～2.58%に相当する。

さらに第１セルロース誘導体は、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース及び硝酸セルロースからなる群から選択されてもよい。

第２セルロース誘導体は、一般的にはメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びそれらの塩、酢酸フタール酸セルロース、微結晶性セルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、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、ヒドロキシメチルセルロース及びヒドロキシメチルプロピルセルロースからなる群から選択される。第２セルロース誘導体がカルボキシメチルセルロースの塩であるとき、塩は一般的にはアルカリ金属塩類及びアルカリ土類金属塩類の群から選択される。

医薬的品質の第２セルロース誘導体として用いられる最近の好ましい化合物としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースが挙げられる。

可塑剤は、しばしば、エチルセルロースまたは他の第１セルロース誘導体の加工性を改善するため、例えばエチルセルロースの軟化点を調整するために使用するのが望ましい。コーティングが可塑剤を含むとき、これは一般的にはリン酸エステル類；フタール酸エステル類；アミド類；鉱油類；脂肪酸類及びそれらのポリエチレングリコール、グリセリンまたは糖類とのエステル類；脂肪族アルコール類及びそれらのポリエチレングリコール、グリセリンまたは糖類とのエーテル類；及び植物油類からなる群から選択される。適切な脂肪族アルコール類としては、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール及びミリスチルアルコールが挙げられる。

可塑剤はまた、非イオン界面活性剤であってもよく、例えば非イオン界面活性剤としてはジアセチル化モノグリセリド類、ジエチレングリコール　モノステアレート、エチレングリコル　モノステアレート、グリセリル　モノオレアート、グリセリル　モノステアレート、プロピレングリコール　モノステアレート；マクロゴールエステル類、マクロゴール　ステアレート４００、マクロゴール　ステアレート２０００、ポリオキシエチレン５０　ステアレート；マクロゴールエーテル類、セトマクロゴール１０００、ラウロマクロゴール類、ノンオキノール類、オクトキシノール類、チロキサポール、ポロキサメール類、ポリビニルアルコール類、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート６５、ポリソルベート８０、ポリソルベート８５、ソルビタン　モノラウレート、ソルビタン　モノオレアート、ソルビタン　モノパルミテート、ソルビタン　モノステアレート、ソルビタン　セスキオレアート、ソルビタン　トリオレアート、ソルビタン　トリステアレート及びショ糖脂肪酸エステル類が挙げられる。

さらに可塑剤は、アビエチン酸メチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、アジピン酸ジイソオクチル、オレイン酸アミル、リチノール酸ブチル、安息香酸ベンジル、脂肪酸ブチル、グリコールエステル類、炭酸ブチルジグリコール、オレイン酸ブチル、ステアリン酸ブチル、アジピン酸ジ（β－メトキシエチル）、セバシン酸ジブチル、酒石酸ジブチル、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジヘキシル、トリエチルグリコールジ（２－エチルブチレート）、ポリエチレングリコールジ（２－エチルヘクソエート）、ジエチレングリコールモノラウレート、モノマーポリエチレンエステル、ロジン水素化メチルエステル、オレイン酸メトキシエチル、ステアリン酸ブトキシエチル、ブチルフタリルブチルグリコレート、グリセロールトリブチレート、ジペラルゴン酸トリエチレングリコール、β－（ｐ－ｔｅｒｔ－アミルフェノキシ）エタノール、β－（ｐ－ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシ）エタノール、β－（ｐ－ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシエチル）アセテート、ビス（β－ｐ－ｔｅｒｔ－ブチルフェノキシジエチル）エーテル、カンファー、クマール（Cumar）Ｗ－１、クマール　ＭＨ－１、クマール　Ｖ－１、ジアミルフタレート、（ジアミルフェノキシ）エタノール、ジフェニル　オキシド、工業用ヒドロアビエチル　アルコール、ベックコリン（beckolin）、ベンゼン　ヘキサヒドロクロリド

、クロラフィン▲R▼（Clorafin）４０、ピッコラスティック▲R▼（Piccolastic）Ａ－５、ピッコラスティック▲R▼Ａ－２５、フレキソール（Flexol）Ｂ－４００、グリセロールα－メチルα－フェニルエーテル、塩素化ナフタリン、ＨＢ－４０、モノアミルフタレート、ネヴィッラック（Nevillac）１０、o－ニトロジフェニル及びパラクリル（Paracril）２６が挙げられる。

コーティングが充填剤を含むとき、充填剤は好ましくは希釈剤、結合剤、滑沢剤または崩壊剤のような通常の錠剤またはカプセル剤の賦形剤である。

充填剤として用いられる希釈剤は、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖類（乳糖、蔗糖を含む）、デキストリン、セルロース、セルロース誘導体、カオリン、マンニトール、乾燥デンプン、ブドウ糖、ソルビトール及びイノシトールからなる群から選択されてもよい。

適切な結合剤は、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、デンプン、ゼラチン、糖類（ブドウ糖、蔗糖、デキストロース（dextrose）及び乳糖）、糖蜜、トチャカ（海藻）エキス（Irish moss）、パンワールガム（panwar gum）、ガッチ（ghatti）ガム、イサポール皮（isapol husk）の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヴィー（vee）ガム、カラマツ（larch arabolactan）、ポリエチレングリコール類、エチルセルロース、水、アルコール類、ロウ類、及びポリビニルピロリドンからなる群から選択される。

適切な滑沢剤は、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、ステアリン酸、水素化植物油類、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、カーボワックス４０００、ラウリル硫酸ナトリウム及びコロイド状二酸化珪素からなる群から選択される。

適切な崩壊剤は、澱粉類、クレイ類、セルロース誘導体類（クロスカルメロース（croscarmellose）を含む）、ガム類、アルギン類、炭化水素と弱酸との組合せたもの、クロスポビドン（crospovidone）、澱粉グリコール酸ナトリウム（sodium starch glycolate）、寒天、陽イオン交換樹脂、カンキツ類果肉、ヴィーガムＨＶ、天然の海綿及びベントナイトからなる群から選択される。

さらにこの発明の組成物は、マトリックスまたはコーティングにおいて水溶性抗酸化剤、脂溶性抗酸化剤及び／または防腐剤からなっていてもよい。適切な抗過酸化剤及び防腐剤としては、アスコルビン　パルミテート（ビタミンＣパルミテート）、安息香酸、サリチル酸ベンジル、ブロノポール、サリチル酸ブチル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトリエン、クロロブトール（chlorbutol）、ケイヒ酸、デヒドロ酢酸、ジエチル　ピロカルボネート、ジフェニル、没食子酸ドデシル、エトキシキン（ethoxyquin）、没食子酸エチル、オキシ安息香酸エチル、没食子酸、イソアスコルビン酸、オキシ安息香酸メチル、チオグリセロール、ノルジヒドログアヤレチック酸（nordihydroguaiaretic acid）、没食子酸オクチル、ペンタクロロフェノール、フェネチルアルコール、フェノキシエタノール、酢酸フェニル第二水銀、硼酸フェニル第二水銀、硝酸フェニル第二水銀、o－フェニルフェノール、ピロ亜硫酸カリウム、ソルビン酸カリウム、没食子酸プロピル、オキシ安息香酸プロピル、安息香酸ナトリウム、オキシ安息香酸ブチルナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、ジ酢酸ナトリウム、オキシ安息香酸エチルナトリウム、ホルムアルデヒドナトリウムスルホキシレート、イソアスコルビン酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、オキシ安息香酸メチルナトリウム、o－フェニルフェノールナトリウム、オキシ安息香酸プロピルナトリウム、亜硫酸ソーダ、無水亜硫酸ソーダ、ソルビン酸、二酸化硫黄及びチオジプロピオン酸からなる群から選択される。

コーティングは、その長期的な浸食速度がマトリックスの長期的浸食速度と実質的に同じであるように計画されていてもよく、それによりマトリックスとコーティングは実質的に同速度で組成物の中心に向かって長期に亘り浸食される。このようなコーティングは、コーティングの各末端に開口部をもつ棒の形をした組成物に適切である。すなわち、マトリックスが水性媒体により完全に浸食されるとき、コーティングもまた実質的に完全に浸食される。このようなコーティングを有する組成物は、活性物質の放出で完全に生物分解される利点を有する。

コーティングは、また組成物に使用の水性媒体中に存在し、マトリックスが完全に浸食されるまではコーティングは完全に粉砕されず、または浸食されない。このタイプのコーティングは活性物質を含有するマトリックスにより支持されている間は、多少共そのまま残留するが、マトリックスの浸食後は崩壊するか粉砕され、そのままで残ることはできず、マトリックスの完全な浸食及び活性物質の放出後コーティングは、例えば人または動物にとって問題となるような時間は存在しない。

この発明によれば、組成物により送達される活性物質は、人または家畜用の薬物、ビタミン剤もしくは他の栄養補給剤、殺菌剤、水性環境の中で連続的に投与される脱臭剤もしくは他の物質であってもよい。

この発明の組成物は、医薬的活性物質、殊に医薬的活性粉末であるような活性物質の送達に特に適している。この発明の組成物に含有される医薬的活性物質（類）は、多数の治療上のカテゴリー、特に経口的、直腸、膣または皮下に投与されるか、または体腔（例えば膀胱、胆のう、子宮、感染性／悪性／手術後の腔洞等）に投与される。このような物質の例としては、抗菌剤、鎮痛剤、抗炎症剤、反対刺激薬、凝固変更薬（coagulation modifying agents）、利尿薬、交感神経作用薬、食欲減退薬、制酸薬もしくは他の胃腸薬、駆虫薬、抗うつ薬、抗高血圧症薬、抗コリン作動薬、興奮薬、抗ホルモン薬、中枢性及び呼吸性興奮薬、拮抗薬、脂質調節剤、尿酸排泄剤、強心配糖体、電解質剤（electrolytes）、麦角とその誘導体、去痰薬、催眠薬、鎮静薬、抗糖尿病薬、ドーパミン作動薬、鎮吐薬、筋弛緩薬、副交感神経作動薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン剤、β－遮断薬、瀉下薬、抗不整脈薬、造影剤、放射性薬品、抗アレルギー薬、精神安定剤、血管拡張薬、抗ウイルス薬、抗腫瘍剤もしくは細胞増殖抑制剤もしくは他の制ガン性薬剤、またはそれらの組合せが挙げられる。他の適切な活性物質としては、避妊薬及びビタミン剤並びに微量栄養素及び多量栄養素が挙げられる。

さらに組成物は、ポリペプチド、例えば成長ホルモンのようなホルモン剤；リパーゼ、プロテアーゼ、カルボヒドラーゼ、アミラーゼ、ラクトフェリン、ラクトペルオキシダーゼ、リゾチームのような酵素類、ナノパーティクルズ（nanoparticles）等、及び抗体類の送達に適切である。組成物はまた、生存、無毒化または死滅した微生物、例えば細菌（例えばS.faeciumのような連鎖球菌、例えばB.subtilis及びB.licheniformisのようなバチルス種、ビフィズス菌生成因子（bifidogenic factors）または在来のウイルス、腸内ウイルス、バクテリオファージのようなウイルス類、例えばワクチン、パン酵母、Saccharomyces cerevisiaeのような真菌類及び不完全菌類の送達に用いてもよい。組成物はまた、リポゾーム、サイクロデキストリン、ナノパーティクルズ、ミセル及び脂質のような特定の担体中の活性薬剤の送達に用いてもよい。

この発明の組成物の適切な用途の１つは、膣への抗菌剤の送達である。このような薬剤としては、抗真菌薬、例えばクロトリマゾール、エコナゾール、ケトコナゾール及びミコナゾールのようなイミダゾール抗真菌薬；ナイスタチンのようなポリエン抗真菌薬；及びメトロニダゾール及びオルニダゾールのような抗原虫薬が挙げられる。

この発明の組成物により投与される医薬的に活性な粉末としては、粒子の大きさが約0.1μｍ～約500μｍ、一般的には約0.5μｍ～約300μｍ、より一般的には約１μ～約200μｍ、特に約５μｍ～約100μｍのものが好ましい。

活性物質は、組成物中に約60重量％以上、一般的には約50重量％以上存在するのが好ましい。結晶性ポリマーマトリックスと非イオン乳化剤の充分量が含有される組成物中に活性物質の含量は最高で約70％であると予想される。一方、活性物質は、その性質及び効力により上記より少なく含有させてもよい。

組成物中への水の拡散は、実質的にマトリックスの表層に限定されるが、露出されるマトリックスの表面は、実質的に一定で、ｐＨに無関係の速度で浸食される。その結果、活性物質は実質的にゼロ次数放出であり、用語「ゼロ次数（zero order）」とは、「活性物質がマトリックスの中に実質的に均一に分布されているとき、活性物質の放出速度は実質的に時間的に一定である」ことを意味する。活性物質がマトリックス中で幾何学的に明確な領域に位置しているとき、マトリックスの一定浸食速度の結果は活性成分の厳密に制御さ

れた拍動的放出となる。
組成物の幾何学的形体は、上記制御的ゼロ次数すなわち拍動的放出の獲得には重要である。すなわち、この発明の好ましい説明において、この発明の組成物は、マトリックスの浸食の間中実質的に一定の表面積がさらされるような幾何学的形状を有する。すなわち、組成物は上記タイプのセルロース誘導体ベースのコーティングを備えた円筒型棒状体の形をしたものであってもよい。
組成物は、一般的には棒または円筒の形をしているが、予め決められた速度で活性物質が放出されるような他の形であってもよい。この発明の関係において用いられる用語「円筒型棒状体」とは、実質的に円形の断面を有する幾何学的形状からなるだけでなく、実質的にやや平らにした形、例えば実質的に卵型または楕円形の断面を有する円筒型形状からなるものをも意味する。
この発明の組成物の特別に仕上げた形状は、この組成物の使用を容易にするために小さな変更を施したものが当業者にとり理解されるであろう。例えば、組成物を体内へ入れるとき、医薬粉末の送達用円筒型棒状体の組成物は、傷つけたり、不快にしたりしないよう末端を丸くしてもよい。
上記のように、活性物質が結晶性ポリマーマトリックスの中に実質的に均一に分散される場合には、活性物質の放出は実質的にゼロ次数で行われる。または、活性物質の拍動的放出は、交互になった層からなる組成物から得られる。すなわち、拍動的放出は、上記した円筒型棒状体をし、かつ
１）結晶性ポリマーマトリックスからなる層、及び
２）活性成分からなる層
が実質的に横向きに交互になった層からなる組成物によってなされる。望ましくは、活性成分はまた結晶性ポリマーマトリックスの中に分散されていてもよい。交互の層からなる組成物において、交互の層は、２つ以上の異なる活性物質からなっていてもよい。
これら２つの放出パターン（すなわち、ゼロ次数と拍動）は、１つの活性物質（例えばかなり低い用量のもの）の一定の放出と、同一もしくは異なる活性物質（例えば、高用量のもの）の一気の放出とが交互に組合されていてもよい。
この発明の組成物は、医薬品工業においてそれ自体公知の方法または該組成物に用いられる素材及び実施態様に従ってポリマーベースの素材の製造に用いられる方法により製造される。上記のように、この発明の組成物の１つの長所は、比較的簡単で、費用のかからない方法により製造されることである。
組成物は、例えば、コーティングとマトリックス、活性物質との同時押出法か、押出と浸漬被覆法か、射出成形と浸漬被覆法か、または押出もしくは射出成形法により製造される。
結晶性ポリマーのマトリックスと非イオン乳化剤を含有する組成物の製造には、一般的にはこれらの成分をポリマーの溶融に充分な温度に加熱して混合し、かつ実質的に均一な混合物が得られるように撹拌する。活性物質がマトリックスに含有される場合には、ポリマーと非イオン乳化剤の溶融混合物に活性物質を加えるか、または加熱前に混合物に活性物質を加える。ついで溶融混合物を下記に示すように押出しまたは射出する。活性物質の拍動的放出用組成物の製法には、活性物質をマトリックス素材に含有させ、活性物質とマトリックス素材の混合物を層の形に押出もしくは射出し、活性物質非含有のマトリックス層と交互に重ねる。
円筒型棒状体の組成物の製造には、活性物質からなるマトリックス素材をコーティングとなる予め形成されたチューブの中に射出する。別法としては、上記チューブの中に少なくとも各マトリックス素材と活性物質からなる層を交互に射出して製造することもできる。
円筒型棒状体の組成物はまた、例えば、分散した活性物質を有するマトリックスを押出し、ついで浸漬被覆するか；またはａ）分散した活性物質を有するマトリックス剤とｂ）コーティングとを同時押出するかにより製造される。
円筒型棒状体の組成物はまた、コーティングと活性物質を含むマトリックスとの２以上の成分の射出成形によっても製造される。射出成形は、この発明によるコーティング類に特

に適切である。一般的に、コーティングとして作用する円筒型が、第一工程において例えば鋼鉄からなる固形のコアのまわりに作られ、その後、第２工程またはその代わりに複数の工程において鋼鉄製コアを除去した後にマトリックス素材の射出によりマトリックスが製造される。この方法は、簡便であり、大量生産に適している。
同時押出法を含む製造法は、大量生産に適切な簡便、かつ安価であるため、有利である。押出法または同時押出法により製造される棒またはチューブは、ついで適切なサイズより小さな区分に切断される。組成物は、ついで例えば各円筒型棒状体の両端に丸みをつけることにより仕上げされる。
この発明の組成物の特定の型及び大きさは、もち論組成物の意図した用途並びに活性物質の性質により変化する。この組成物が医薬的に活性な粉末の送達に用いられるとき、人または動物に投与されるべき特定の用量は、条件として上記のような因子、患者の年令および治療される特定条件による。
さらにこの発明は次の限定されない実施例により説明される。
〔実施例〕
実施例１
この発明の組成物は次の成分から製造された：

コーティング	重量％
エチルセルロース（ダウケミカル社製）	
（エトキシル基含量45～46.5％）	５０
ヒドロキシメチルセルロース	２０
カルボキシメチルセルロース	５
セトステアリルアルコール	２０
二酸化チタン	５
マトリックス	
ポリエチレングリコール　35,000	５０
ポリエチレングリコール　2000　ステアレート	１０
ジャガイモ澱粉	３９
タルトラジン	１

コーティングは、エチルセルロースにヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよび二酸化チタンの第１混合に、溶融セトステアリルアルコールを加えて製造した。高速ドライミキサー機（ロボットクープ社（Robot Coupe））中で約２分間混合した後、混合物は100℃で約30分間乾燥した。ついで混合物を室温に放冷した後、適切な粘稠度にして射出成形機に送り込んだ。
マトリックスは、ＰＥＧ（ポリエチレングリコール）35,000、ジャガイモ澱粉及びタルトラジンを共に高速ドライミキサー機（ロボットクープ社）で第１混合して製造した。ついでＰＥＧ２０００ステアレートを100℃の熱板上で溶融し、混合時に他の３成分の混合物に添加した。２分間混合した後、混合物を室温に冷却し、射出成形機に送り込む準備をした。
組成物は、単列型（single unit mould）を用いる射出成形機（アーボーグ　オールラウンダー社製（Arbourg Allrounder））により製造し、その結果４×12㎜の大きさの円筒型の内部のマトリックスと0.5㎜厚みのコーティングを含む組成物が得られる。
コーティング及びマトリックスの各混合物をいずれも容易に射出成形機に送り込み、うまく成形をする。水性媒体として食塩水を用いた溶出試験機（米国パドル（Paddle）社製）による、上記のように製造した組成物の溶出分析は、12時間以上にわたってタルトラジンのゼロ次数の放出が示された。24時間後、コーティングはわずかに薄くなり、表面がわずかに浸食された。
ついで同一組成物を志願者に経口服用させ、16～48時間の移動時間後に糞便の中に分離した。（全体で８単位（unit）のものが種々の移動時間で得られ、評価された）。胃腸管を通過後、組成物のコーティングの約20～30重量％がその表面から浸食され、コーティングは柔軟になり、かつ薄くなった。さらに長い通過時間（胃腸管の中に、より長時間保留す

ること）は、コーティングの完全な浸食／溶出をもたらす。

実施例２

この発明の組成物を次の成分から製造した。

コーティング	重量％
エチルセルロース（ダウケミカル社製）	
（エトキシル基含量45～46.5％）	５０
ヒドロキシメチルセルロース	17.5
カルボキシメチルセルロース	7.5
セトステアリルアルコール	２０
二酸化チタン	5
マトリックス	
ポリエチレングリコール　35,000	３７
ポリエチレングリコール　2000　ステアレート	１０
ジャガイモ澱粉	４９
タルトラジン	1
ヒドロキシメチルセルロース	3

コーティングは上記実施例１に記載のように製造した。

マトリックスもまた上記実施例１に記載のように製造し、第１の混合工程において、ヒドロキシメチルセルロースをＰＥＧ35,000、ジャガイモ澱粉およびタルトラジンと混合した。

実施例１と同じ大きさの組成物を実施例１に記載のように製造した。

この実施例のコーティングおよびマトリックス混合物もまた、射出成形機に送り込み、うまく成形が施された。（実施例１に記載の方法を用いた）組成物の溶出の分析では、28時間以上にわたり、マトリックスの中のタルトラジンのゼロ次放出がみられた。36時間後、実施例１の組成物の場合と同様に、コーティングはわずかに浸食され、うすくなった。志願者の胃腸管の通過後、コーティングの浸食及び薄層化／柔軟化は、実施例１のコーティングと同一規模、特性がみられた。

フロントページの続き

合議体
審判長　星野　紹英
審判官　穴吹　智子
審判官　森田　ひとみ

(56)参考文献　特表平３－５０３４１５（ＪＰ，Ａ）
特表平５－５００６６８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K9/00-72
A61K47/00-48