

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-238399

(P2004-238399A)

(43) 公開日 平成16年8月26日(2004.8.26)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 2 0 6
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/16	
審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-106963 (P2004-106963)	(71) 出願人	502057430 ガレナ・アクティーゼルスカブ
(22) 出願日	平成16年3月31日 (2004.3.31)		チェコ国 7 4 7 7 0 オパヴァ 9, オストラフスカ 2 9
(62) 分割の表示	特願2001-516572 (P2001-516572) の分割	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
原出願日	平成12年8月17日 (2000.8.17)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠武
(31) 優先権主張番号	9919288.2	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成11年8月17日 (1999.8.17)	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 経口及び局所投与用の医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 水にほとんど溶けない医薬物質を有効成分として含有する医薬製剤の提供。

【解決手段】 経口又は局所投与用の医薬製剤で、a) 有効量の1種又はそれ以上の疎水性有効成分；b) 5～50%の、脂肪酸の6～15グリセロール単位とのポリグリセロールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物；c) 5～50%の、脂肪酸及び／又は不飽和脂肪酸の2～12グリセロール単位とのポリグリセロールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物；d) 5～50%の、トリグリセリドマクロゴールグリセロールエステル、部分グリセリド又は脂肪酸、又は脂肪酸のマクロゴールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物（ここで、同時に成分b)とd)との比は0.1：1～10：1である）、及びエタノールを含み、水を用いて希釈して得られる医薬製剤。

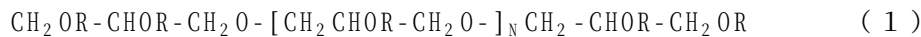
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

経口又は局所投与用の医薬製剤であって：

- a) 0.1～30.0%の1種以上の疎水性有効成分；
b) 0.1～60.0%の、式(1)：

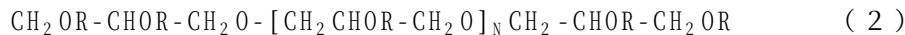


(ここで、nは4～13の整数であり、RはH又はCOR'であって、R'はC₈₋₂₂飽和、不飽和又はヒドロキシ化アルキルであり、少なくとも1つのR基は水素ではなく、HLB値が10以上である)

の脂肪酸のポリグリセロールエステルから選択される1種以上のゲル化剤；

10

- c) 0.1～60.0%の、式(2)：



(ここで、nは0～10の整数であり、RはH又はCOR''であって、R''はC₈₋₂₂飽和、不飽和又はヒドロキシ化アルキルであり、少なくとも1つのR基は水素ではなく、HLB値が9以下である)

の脂肪酸及び／又は不飽和脂肪酸のポリグリセロールエステルから選択される1種以上のゲル創出物質；

- d) 1.0～60%の、トリグリセリドマクロゴールグリセロールエステル、部分グリセリド又は脂肪酸又は脂肪酸のマクロゴールエステルから選択される1種以上のゲル化補助物質(ここで、上記物質の合成において反応した酸化エチレンの平均量は50～150モルであり、同時に成分b)とd)との比は0.1：1～10：1である)；

20

- e) 5.0～30%のエタノール、
を包含し、

ここで、上記の比率は全体で100%になるように選択され；

そして、水を用いて希釈すると、製剤が0.2～500μmの寸法を有する多型ゲル粒子の分散物を形成する、前記製剤。

【請求項 2】

a：c及び/又はa：eの比が0.001：1～10：1の範囲にある、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

30

R'がC₁₆₋₁₈飽和又は不飽和アルキルである、請求項1又は2に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

Rが、オレエート、リノーリエート、ステアレート、リノレート、ミリステート、ラウレート、及びそれらの混合物から成る群から選択される、請求項3に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

成分b)が脂肪酸のポリグリセリル-10-エステルから選択される、請求項4に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

40

R''がC₁₆₋₁₈飽和又は不飽和アルキルである、請求項5に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

Rが、オレエート、リノーリエート、ステアレート、イソステアレート、リノレート、ミリステート、ラウレート、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項6に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

成分c)がオレイン酸のポリグリセリル-3-エステルから選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

成分d)がマクロゴールグリコール水素化ヒマシ油である、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬製剤。

50

【請求項 10】

成分 b) がオレイン酸のポリグリセリル-10-エステルから選択され；成分 c) がオレイン酸のポリグリセリル-3-エステルから選択され；及び成分 d) がマクロゴール (1760) グリセロール水素化ヒマシ油である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

成分 a) が、シクロスポリン、特にシクロスポリン A、シクロスポリン D 又はシクロスポリン G から選択され、ここで、成分 a : c + e の比が 1.001 : 1～1.5 : 1 である、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

製剤の物理的安定性、化学的安定性、微生物に対する安定性、感覚受容性又は物理加工の諸特性を修飾する賦形剤をさらに包含する、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を含有するゼラチンカプセルを含む、医薬剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、水にほとんど溶けない物質、例えば治療上有効なシクロスポリン、タキソイド及びタキサンを有効成分として包含する医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

シクロスポリンは、単環式のポリ-N-メチル化ウンデカペプチドであり、ある種の繊維状真菌、特に *Tolypocladium* 及び *Cylindrocarpus* 属により二次代謝物として天然で産生される。治療上有用なシクロスポリンのなかには半合成か又は特殊発酵法により製造されるものがある。

【0003】

シクロスポリン (シクロスポリン A) は、リンパ球様の細胞、特に T リンパ球に対する選択的免疫抑制効果を有する初めての天然物質である。それはまた他の免疫系細胞の機能にも大いに影響を及ぼす。

【0004】

全身投与されるシクロスポリンは治療上臓器移植又は骨髄移植に使用される。シクロスポリンは炎症性の病因を有する多種多様な自己免疫疾患を治療することや抗寄生虫薬としても利用され得る。

【0005】

免疫抑制活性のないある種のシクロスポリンは HIV-1 ウイルスの複製に対する阻害効果を示し、AIDS 又は AIDS 関連症候群の治療又は予防の療法において利用され得る。シクロスポリンの群にはまた、腫瘍細胞の細胞増殖抑制剤に対する交差抵抗性に影響を及ぼすのに有用な化学調節剤も含まれる。

【0006】

シクロスポリンのバイオアベイラビリティは、この物質群に特有な性質により影響されるだけでなく、特別な剤形の組成及び特性によっても影響される。シクロスポリンを含有する治療組成物を製剤化することに重要な役割を担っているのは、その高親油性である。

【0007】

これら活性物質の水における溶解性は一般に $25 \mu\text{g/ml}$ を越えず、この値は生物体内の通常吸収に必要とされるものより約 100 倍低い。シクロスポリンの顕著な親油性は、n-オクタノール/水系におけるその分配係数 P により裏付けられる。シクロスポリンでは、 $\log P = 2.08 \sim 2.99$ という値が報告されている。

【0008】

10

20

30

40

50

シクロスポリンの許容し得るバイオアベイラビリティを達成するために、実地に使用される製剤は分散系を形成し、親水相、疎水相、及び界面活性 (tensoactive) 成分の存在により特徴づけられる。生成する分散物は典型的なエマルジョンか光学的に透明なマイクロエマルジョンのいずれかである。経口投与用の市販組成物は、GB-A-2015339、GB-A-2222770、GB-A-2270842 及び GB-A-2278780 に記載のように、Sandimunn (登録商標)、Sandimunn (登録商標) - Neoral、Consupren (登録商標)、Implanta (登録商標)、Imusporin (登録商標) の商標名で知られている。

【0009】

親水性塩基を除去し、プロピレングリコール、グリセロール又はソルビトールのようなポリオールと脂肪酸の部分エステルにより置換された、上記の系の修飾物が GB-A-2228198 に記載されている。

【0010】

DE-A-4322826 は、水にほとんど溶けない薬剤の担体系として、親油性成分としてのトリアシルグリセロールの存在下で、10 より高い HLB を有する非イオン性界面活性剤に対して界面活性助剤 (co-tenside) として脂肪酸のポリグリセリルエステルを含有する組成物を開示する。

【0011】

GB-A-2248615 に開示される、プロピレングリコール、混合したモノー、ジー及びトリグリセリドと親水性界面活性剤を含んでなる運搬体にシクロスポリンを含有する製剤は、典型的な水中油型のマイクロエマルジョンプレ濃縮物である。

【0012】

生物医薬の分類によれば、シクロスポリンはクラス IV、即ち水における溶解性が不良で、バイオアベイラビリティが低い物質に属する (GL Amidon、Biopharmaceutics Drug Classification and International Drug Regulation、Capsgel Library、Bornem、1996、15～30 頁)。

【0013】

タキソイドはある Taxus (タクサス) 系統から単離される天然物質の群である。タキソイドは細胞の有糸分裂に影響を及ぼすことによって抗新生物効果を示す。それらは、4 員のオキシタン (oxitanic) 環と C₁₃ 位のエステル側鎖を有するタキサン環の配置を含有するジテルペン物質である。天然のパクリタキセルとその半合成誘導体のドセタキセルは腫瘍の治療に使用されている。タキサンはシクロスポリンよりさらに水に溶けない。調製直後では、パクリタキセルの水における溶解度は約 5 µg/ml の範囲に及ぶが、静置時に形成されるパクリタキセル水和物は、1 オーダー低い (0.3～0.6 µg/ml) 平衡濃度を有する。

【0014】

ポリグリセロールアシルエステルに基づいた組成物は、特許文献、例えば WO98/05309 号から知られている。有効成分としてのシクロスポリンと、1 種又はそれ以上のジー～デカグリセロールと脂肪酸の部分エステル、及びペンタグリセロール～ペンタデカグリセロールの部分アシルエステルからなる担体を含有する体内適用のための医薬組成物が開示されている。こうして調製された組成物は、当業者に、希釈後約 1～2 µm の平均粒子サイズを有するエマルジョン型の分散物をつくることを可能にする。この粒子は、図 1 に示すように、球状の特性である。しかしながら、高バイオアベイラビリティの達成は依然として課題である。

【0015】

同様に、WO97/26003 号は、ポリグリセロールアシルエステルの使用を開示する。上記のポリグリセロールエステル以外に、この運搬体は、グリセロールモノアシルエステルと、アンヒドロヘキソースジメチル誘導体及び／又はポリエチレングリセロールから選択される所望の物質を含有する。この製剤はまた、運搬体の安定性を改善する他の物質と局所の製品に特に適しているリポアミノ酸も含有し得る。これらの組成物は、球状粒

子を含む弱分散系を提供する。

【0016】

脂肪酸とのポリグリセロールエステルを利用する他の系はマイクロエマルジョンである。E P - A - 6 7 0 7 1 5 又は E P - A - 3 3 4 7 7 7 では、脂肪酸のポリグリセロールとのエステルが医薬品又は化粧品のマイクロエマルジョンか、又はマイクロエマルジョンを形成する組成物のために使用される。例えば、Lachman et al、Theory and Practice of Industrial Pharmacy、Lea & Febiger、フィラデルフィア、1970、463頁に定義されるように、マイクロエマルジョンは、100～600Å（オングストローム）の範囲にある分散粒子のサイズを有する水中油型又は油中水型の澄明な分散物である。マイクロエマルジョン内で分散した粒子は、分散媒体における分散相のナノ粒子又はミセル集塊から構成される。分散粒子の形状は概ね球体である。

10

【0017】

同様に、C Z - A - 2 8 3 5 1 6 は、水相と接触してリオトロピック液晶を形成する運搬体の成分の1つとしてのポリグリセロールアシルエステルの使用を記載する。この明細書と他の特許（例えば、E P - A - 3 1 4 6 8 9 又は E P - A - 1 2 6 7 5 1）によれば、ある既定の系に溶解する、及び／又は疎水性の特性を有する生物学的に活性な物質の製剤に適していて有利であるのは、リオトロピック液晶を提供する系に基づいた医薬組成物だけである。同時に、胃腸（GI）管への適用後、インビボで液晶相を形成する能力は、疎水性医薬組成物の高バイオアベイラビリティに関連する。

20

【0018】

薬局方フォーラム、24巻、第3号、1998、6155頁に公表された、USP 23の変更シクロスポリンカプセル条項の草稿によれば、シクロスポリンの高バイオアベイラビリティは、マイクロエマルジョンのGI管への投与後に医薬組成物がプレ濃縮物の形態で分散することによって引き起こされる。この草稿は、そのような組成物の希釈後に生じる分散が分散相において平均径50nmの粒子をもたらしかどうかを試験することを推奨している。このトピックはいくつかの特許において論じられているが、それらは高級脂肪酸のポリグリセロールエステルの使用を開示していない。

【発明の開示】

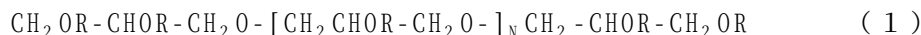
【0019】

本発明の第1の態様によれば、経口又は局所投与用の医薬製剤の粘度を増加させる方法は：

30

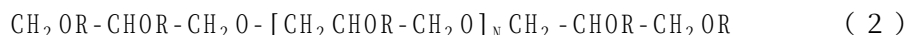
a) 有効量の1種又はそれ以上の疎水性有効成分；

b) 5～50%の、式(1)：



の脂肪酸のポリグリセロールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物（ここで、nは4～13の整数であり、RはH又はCOR'であって、R'はC₈₋₂₂飽和、不飽和又はヒドロキシ化アルキルであり、少なくとも1つのR基は水素ではない）；

c) 5～50%の、式(2)：



の脂肪酸及び／又は不飽和脂肪酸のポリグリセロールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物（ここで、nは0～10の整数であり、RはH又はCOR''であって、R''はC₈₋₂₂飽和、不飽和又はヒドロキシ化アルキルであり、少なくとも1つのR基は水素ではない）；

40

d) 5～50%の、トリグリセリドマクロゴールグリセロールエステル、部分グリセリド又は脂肪酸、又は脂肪酸のマクロゴールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物（ここで、上記物質の合成において反応した酸化エチレンの平均量は50～150モルであり、同時に成分b)とd)との比は0.1：1～10：1である）、を複合する工程を含み、

ここで、上記の比率は全体で100%になるように選択され；

及び、水を用いて1：1容量で希釈すると、製剤の粘度は非希釈組成物に比較して少な

50

くとも5倍増加する。

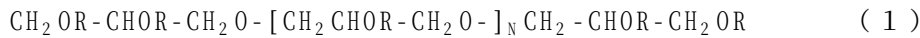
【0020】

好ましい製剤では、最少数の賦形剤が使用される。このことは製造及び規制の必要条件の節約的工夫をもたらす。b)～e)群のそれぞれから単一の化合物が好ましい。

本発明の第2の態様によれば、経口又は局所投与用の医薬製剤であって：

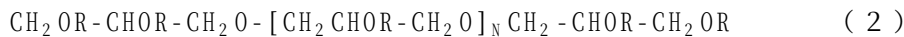
a)有効量の1種又はそれ以上の疎水性有効成分；

b)5～50%の、式(1)：



の脂肪酸のポリグリセロールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物（ここで、nは4～13の整数であり、RはH又はCOR'であって、R'はC₈₋₂₂飽和、不飽和又はヒドロキシル化アルキルであり、少なくとも1つのR基は水素ではない）； 10

c)5～50%の、式(2)：



の脂肪酸及び／又は不飽和脂肪酸のポリグリセロールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物（ここで、nは0～10の整数であり、RはH又はCOR''であって、R''はC₈₋₂₂飽和、不飽和又はヒドロキシル化アルキルであり、少なくとも1つのR基は水素ではない）；

d)5～50%の、トリグリセリドマクロゴールグリセロールエステル、部分グリセリド又は脂肪酸、又は脂肪酸のマクロゴールエステルから選択される1種又はそれ以上の化合物（ここで、上記物質の合成において反応した酸化エチレンの平均量は50～150モルであり、同時に成分b)とd)との比は0.1：1～10：1である）、 20
を包含し、

ここで、上記の比率は全体で100%になるように選択され；

及び、水を用いて1：1容量で希釈すると、製剤の粘度が非希釈組成物に比較して少なくとも5倍増加する、前記製剤が提供される。

【0021】

本発明はまた、本発明の第2の態様による製剤の、クラスIV物質を投与するための剤形の製造についての使用を提供する。

驚くべきことに、液晶にもマイクロエマルジョンにも基づかない系を使用して、シクロスポリン及びタキサンの経口適用後の高バイオアベイラビリティが達成され得ることが見出された。また、本発明により調製された系がエマルジョン型の分散も生じないことも見出された。予期せず、諸相の混合時に自発的にか又はほとんど自発的に形成される粒子が非球状の特性を有することが見出された。同時に、形成された粒子が粘度における劇的な増加を示しても、分子の異方性配置の徴候は見出されなかった。これらの知見から、それはゲル様の特性を有する粒子の水中分散物であるようだ。 30

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本明細書では、ゲル様の特性の粒子は、分散物におけるその安定な形状又はコンホメーションが非球状であるものとして理解されるべきである。非球状粒子は、少なくとも2つの異なる垂直次元を有するものである。 40

【0023】

本明細書では、ゲルエマルジョン(GEM)とは、水相においてゲルの特性がある粒子の分散物として理解されるべきである。

ゲルエマルジョンのプレ濃縮物(PRO-GEM)とは、希釈後か又は水相との接触時にゲルエマルジョンを生じる組成物として理解されるべきである。

【0024】

ゲル粒子の形成は、親水性ゲル化剤(gelator)（ゲルの形成を引き起こす薬剤）と親油性ゲル創出(gel-creating)相との相互作用により引き起こされる。そのような組成物は、粒子状ゲル構造の形成に参画し、水性媒体における自発的な分散を促進する成分を含有し得る。それはまた、酸化又は微生物に対する安定性を保証し、味をマスクし、外観を 50

調整するか、又は混合物における有効成分の溶解を促進する成分も含有し得る。この組成物はまた、粘度を調整する成分も含有し得る。

【0025】

本発明による医薬組成物は、生物医薬の分類によるクラス I V 由来の活性物質を製剤化するために使用され得る。クラス I I 及び I I I 由来の物質が使用されるときも利点が得られる。

【0026】

本発明の第 3 の側面によれば、経口又は局所投与用の医薬製剤は：

- a) 0.1 ~ 30.0 % の 1 種又はそれ以上の疎水性有効成分；
 - b) 0.1 ~ 60.0 % の、ポリグリセロールの脂肪酸エステルからなる群から選択される 1 種又はそれ以上のゲル化剤；
 - c) 0.1 ~ 60.0 % の、脂肪酸及び／又は不飽和脂肪アルコールとポリグリセロールのエステルからなる群から選択される 1 種又はそれ以上のゲル創出物質；
 - d) 1.0 ~ 60 % の、脂肪酸のマクロゴールグリセロールエステル、植物油のマクロゴールグリセロールエステル、脂肪酸のマクロゴールエステル、モノー、ジー及びトリーアシルグリセロールのモノー及びジーマクロゴールエステル：からなる群から選択される 1 種又はそれ以上のゲル化補助 (co-gelator) 物質；
 - e) 5.0 ~ 30 % の、1 種又はそれ以上の C₂ ~ C₄ アルコール、
- を含み、

ここで、上記の比率は全体で 100 % になるように選択され；

及び、水を用いて希釈すると、製剤が 0.2 ~ 500 µm の寸法を有する多形ゲル粒子の分散物を形成する。

【0027】

本明細書において使用される比率及び量は、特に断らない限り、重量による。

好ましい製剤では、a : c 及び／又は a : e の比が 0.001 : 1 ~ 10 : 1 の範囲にある。

【0028】

対照的に、液体-液体エマルジョン中の粒子は概して形状が球体である。本発明の粒子は、実質的な割合、例えば半分以上が非球体の形状、例えば楕円体、棒状又は糸状の形状を有し得る。好ましくは、粒子の重量で半分以上が、幅又は直径の 2 倍以上の長さを有する細長形である。本発明の製剤は、寸法中央値が 1 ~ 100 µm、好ましくは 5 ~ 20 µm の範囲にある粒子サイズ分布を有し得る。製剤は、10 µm 又はそれ以上、例えば 20 ~ 50 µm の寸法を有する個別の粒子を含有し得る。

【0029】

本発明の製剤は、例えば手動の攪拌やインビトロ振盪により混合することによって作り得る。液体製剤は、投与前に水、ミルク、又は他の飲料と混合され得る。より高速の攪拌はさして簡便ではないが、所望されるならば、より小さい粒子サイズ（例えば約 200 nm）を特に得るために使用し得る。

【0030】

ゲルエマルジョンプレ濃縮物を例えばカプセルに含んでなる剤形は、GI 管において水相と混ざる。GI 管では、本発明の多形粒子を形成するのに十分な剪断力がかけられる。

本発明による医薬組成物は、約 1 : 5（組成物：水相）~ 約 1 : 100 の比で水相と混合することによる希釈の後で、0.2 ~ 500 µm の平均粒子サイズを有するゲル粒子の水中分散物が得られる点で特徴づけられ得る。そのような分散物はゲルエマルジョン（GEM）と呼ばれる場合がある。

【0031】

ゲルエマルジョンプレ濃縮物（PRO-GEM）は、プレ濃縮物の形態でか又はカプセルのような単回用量の剤形で投与され得る。

成分 a) には、従来の製剤では水に不十分にしか溶けないのでそのバイオアベイラビリティが低い生物学的に有効な成分が含まれる。この生物医薬の分類によれば、これらは低

い水溶性の2及び4群の物質である。これらの物質には、免疫抑制剤、抗腫瘍化学療法剤、糖代謝に影響を及ぼす物質、ペプチド及び脂質、カルシウムチャンネルに影響を及ぼす薬剤、非ステロイド性抗炎症剤及びビタミンが含まれる。

【0032】

免疫抑制剤は疎水性の化合物であり、N-メチル化環式ウンデカペプチドが含まれる。好ましくは、シクロスポリン類、特にシクロスポリン（シクロスポリン又はシクロスポリンAとしても知られる）、 $[Nva]_2$ -シクロスポリン（シクロスポリンG）及び $[Mele]_4$ -シクロスポリンが使用される。非免疫抑制性のシクロスポリン、例えば $[3' \text{ KetMBmt}]^1$ - $[Val]^2$ -シクロスポリンも使用され得る。様々な薬局方は異なる綴りを使用してこれらの化合物に言及してきた。本明細書では、これらの化合物とその誘導体を好便にもシクロスポリンという名称と呼ぶ。他の免疫抑制剤、例えばグラム陽性ストレプトマイセス細菌により産生されるマクロライド（ラパマイシン、タクロリムス）又はそれらの誘導体も使用し得る。

10

【0033】

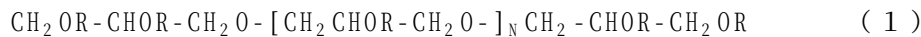
抗腫瘍化学療法剤には、タキサン、好ましくはドセタキセル又はパクリタキセルが含まれる。

本明細書により製剤化され得る他の生物学的に有効な成分は、ジクロフェナク、イブプロフェン、ニフェジピン、トリアムシノロン、トコフェロール等から選択され得る。本発明によれば、組成物は30%と同量の有効成分を含有し得る。

【0034】

20

ゲル化剤として考慮され得る成分b)は、一般式(1)：



の脂肪酸のポリグリセロールエステルから選択される（ここで、nは4～13の整数であり、RはH又はCOR¹であって、R¹はC₈₋₂₂飽和、不飽和又はヒドロキシ化アルキルであり、少なくとも1つのR基は水素ではない）。

好ましい成分b)は、中鎖又は長鎖脂肪酸のポリグリセロールエステル及び部分エステルである。これらは、好ましくは10以上のHLB値を有する。

【0035】

一般に、脂肪酸とのポリグリセロールエステルは、対応する脂肪酸によるポリグリセロールの部分又は完全エステル化、又はポリグリセロールを用いた植物油のトランスエステル化のいずれかにより製造される。それぞれのポリグリセロールモノエステルは鹸化価により特徴づけることができる。重合化のレベルは水酸基価により最もよく示される。約10より大きいHLB値を有するポリグリセロールエステルは親水性であると考えられる。約9より小さいHLB値を有するポリグリセロールエステルは親油性と考えられる。成分b)に適した物質には以下が含まれる：

30

名称 (INCI)	グリセロール単位数	HLB
ポリグリセロール-6-モノラウレート	6	14.5
ポリグリセリル-10-モノラウレート	10	15.5
ポリグリセリル-10-モノミリステート	10	14.0
ポリグリセリル-10-モノステアレート	10	12.0
ポリグリセリル-10-モノジオレエート	10	11.0
ポリグリセリル-10-ジオステアレート	10	10.0
ポリグリセリル-6-モノミリステート	6	11.0
ポリグリセリル-8-モノオレエート	8	11.0
ポリグリセリル-10-モノオレエート	10	12.0

40

上記のポリグリセロールエステルは、NICKOL（登録商標）の商品名で日光化成から、SANTONE（登録商標）の商品名でDurkee Foodsから、及びISOLAN（登録商標）の商品名でTh. Goldschmidtから、又はCAPROL（登録商標）の商品名でAbitec Corp. から市販されている。市販のポリグリセリルエステルは、名称の付いたエステルを大部分含有する混合物であるか、又は、例えば

50

水酸基価により決定されるような同等の特性を有するエステル混合物であり得る。

【0036】

本発明の組成物において使用される成分b)及びc)のポリグリセロールエステルは、好ましくは以下の純度要件を満足する：

酸価＝6以下；重金属含量＝10ppm以下；水分含量＝2％以下；脂肪酸Na塩含量＝2％以下（ステアリン酸Naとして）；全灰分＝1％以下。

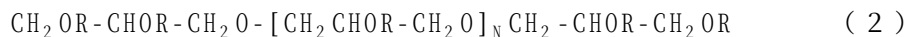
【0037】

好ましいゲル化剤化合物は、ミリステート、ラウレート、オレエート、ステアレート、リノールエート及びリノレートを含む C_{12-22} 飽和、不飽和又はヒドロキシ化脂肪酸のポリグリセロールエステルから選択される。 C_{16-22} 酸が特に好ましい。最も好ましくは、ステアレート、オレエート、ラウレート、リノールエート及びリノレートである C_{16-18} である。混合物を使用し得る。オレエートエステル又はその混合物が最も好ましい。

【0038】

N＝1である、上記の酸のトリグリセリルエステルが、特にシクロスポリンの製剤に特別に好ましいことが見出された。

ゲル創出物質として考慮され得る成分c)は、脂肪酸及び／又は不飽和脂肪アルコールのポリグリセロールエステルから選択され、好ましくは一般式(2)：



である（ここで、nは0～10の整数であり、RはH又はCOR'であって、R'は C_{8-22} 飽和、不飽和又はヒドロキシ化アルキルであり、少なくとも1つのR基は水素ではない）。

【0039】

好ましくは、成分c)は脂肪酸及び／又は脂肪アルコールのポリグリセロールエステル及び部分エステルである。好ましい成分c)は9以下のHLB値を有する。成分c)に適した物質には以下が含まれる：

名称 (INCI)	グリセロール単位数	HLB
ポリグリセリル-3-モノオレエート	3	6.5
ポリグリセリル-6-ジオレエート	6	8.5
ポリグリセリル-10-テトラオレエート	10	6.2
ポリグリセリル-10-デカオレエート	10	3.5
ポリグリセリル-2-モノステアレート	2	5.0
ポリグリセリル-10-ペンタステアレート	10	3.5

上記のポリグリセロールエステルは、NICKOL（登録商標）の商品名で日光化成から；又はCAPROL（登録商標）の商品名でAbitec Corp.から市販されている。

【0040】

好ましい成分c)には、本発明による脂肪酸及び／又は不飽和脂肪アルコールのポリグリセロールエステルから選択される物質、特に C_{8-22} 不飽和脂肪アルコールから選択される物質が含まれる。好ましくは、例えば以下の純度要件を満たすオレイルアルコール（9-オクタデカン-1-オール）が使用され得る：

Mr＝268, 49；屈折率＝1, 458～1, 460；酸価＜1；水酸基価＝205～215；ヨウ素価＝85～95

好ましいゲル創出成分c)は、ミリステート、ラウレート、オレエート、ステアレート、リノールエート及びリノレートを含む C_{8-22} 飽和、不飽和又はヒドロキシ化脂肪酸のポリグリセリルエステルから選択される。 C_{8-18} 酸が好ましく、 C_{8-16} 酸がより好ましく、ラウレート、オレエート及びミリステートが含まれる。混合物も利用され得る。オレエートが最も好ましい。

【0041】

N＝8である、これらの酸のポリグリセリル-10-エステルは、特にシクロスポリン

の製剤に特別に適していることが見出された。

ゲル化補助剤であると考慮され得る成分 d) は、脂肪酸のマクロゴールグリセロールエステルから選択され得る。これらには C_{8-22} 飽和又は不飽和脂肪酸のマクロゴールグリセロールとのエステルが含まれる。

【0042】

特に好ましいのは、植物油、例えば水素化及び非水素化したリシン (ricine) 油、ヘントウ油、トウモロコシ油とのマクロゴールグリセロールである。それらは一般に様々な量の酸化エチレンと適切なタイプの油との既知条件下での反応により製造される。特に好ましいのは、反応する酸化エチレンのモル数 $(1+m+n+x+y+z)$ と HLB 値により特徴づけられる以下の物質である：

	$(1+m+n+x+y+z)$	HLB
マクロゴール(1540)リシンーオレイングリセリド	35	12~14
マクロゴール(1760)水素化リシンーオレイングリセリド	40	12.5~16
マクロゴール(2220)水素化リシンーオレイングリセリド	50	13.5
マクロゴール(2640)水素化リシンーオレイングリセリド	60	14.5
マクロゴール(3520)水素化リシンーオレイングリセリド	80	15
マクロゴール(4400)水素化リシンーオレイングリセリド	100	16.5
マクロゴール(2640)ヘントウーオレイングリセリド	60	15
マクロゴール(2640)トウモロコシーオレイングリセリド	60	15

上記物質に特徴的な物理的及び化学的パラメータは以下の通りである：

酸価 ≤ 2 ；水酸基価 $= 40 \sim 60$ ；ヨウ素価 $< 1^*$ ；鹼化価 $= 40 \sim 70$ ；水分含量 $< 3\%$ ；

(* - マクロゴール(1540)リシンーオレイングリセリドでは $28 \sim 32$ である)。

【0043】

上記の物質は、例えば、Cremophor (登録商標)、Nikkol (登録商標)、Simulsol (登録商標)、Mapeg (登録商標)、Crovol (登録商標)の商品名で市販されている。

【0044】

Gelucire (登録商標)の商品名で市販されている、モノー、ジー及びトリアシルグリセロールの特殊な混合モノー及びジーマクロゴールエステルも好ましい。特に好ましい製品は、Gelucire (登録商標) 50/13 及び 44/14 の商品名で市販されている。好ましい物理化学特性は以下の通りである：

酸価 < 2.00 ；鹼化価 $= 65 \sim 95$ ；ヨウ素価 < 2 ；水酸基価 $= 36 \sim 56$ ；過酸化物価 < 6 ；アルカリ不純物 $< 80 \text{ ppm}$ ；遊離グリセロール $< 3.00\%$

化合物 d) としての使用に好ましい他の組成物は、脂肪酸のマクロゴールエステル、例えば Solutol (登録商標) HS15 の商品名で市販され、酸価 < 1 ；水分含量 $< 0.5\%$ ；鹼化価 $= 53 \sim 63$ 及び水酸基価 $= 90 \sim 110$ を有する、マクロゴール(660)-12-ヒドロキシステアレートである。

【0045】

成分 d) は、通常 $1 \sim 60\%$ 、好ましくは $5 \sim 50\%$ 、より好ましくは $15 \sim 50\%$ 、及び最も好ましくは $15 \sim 40\%$ の範囲の量で組成物に存在する。

成分 e) は、 $C_2 \sim C_4$ アルカノール、好ましくは薬局方品質のエチルアルコールから選択される。他のアルカノールにはプロペノール及びブテノールの異性体が含まれる。混合物も利用され得る。局所適用には、プロパン-2-オール、又は 2-メチルプロパノールが好ましい。

【0046】

本発明の組成物に利用され得る他の賦形剤は、物理化学的安定性及び微生物に対する安定性 (例えば、トコフェロール、メチルパラベンのような抗酸化剤、抗菌性添加物)、感覚受容性の特性 (例えば、天然又は天然と同一の芳香に基づいた味覚調整剤)、又は加工を制限し得る物理特性 (例えば、粘度又は融点) に影響を及ぼすものである。そのような

10

20

30

40

50

物質には以下が含まれ得る：水又は他の製剤的に許容される溶媒、例えばセルロース、キトサン、アルギン酸塩、ポリカルボフィル等の誘導体から選択される親水コロイド。

【0047】

ゲルプレ濃縮物に基づいた組成物は、水性媒体への適用後に主として不規則な形状の特性をもつゲルの粒子へ分散することで特徴づけられる場合がある。そのような組成物の高バイオアベイラビリティは生物付着 (bioadhesion) に関連している。両親媒性 (amphiphilicity) の結果として、それらの粒子は癒合を受けにくく、水性媒体において均一に分布され得る。親油性の表面に接触すると、それらはその表面上に留まり、その粘度及び付着性により薬剤が膜を通して浸透することを可能にするのに十分な濃度勾配を提供する。

本発明を、添付の図面を参照にしながら実施例によりさらに詳しく説明するが、これらに限定されるものではない。 10

【実施例】

【0048】

実施例 1：経口及び局所適用のシクロスポリン含有溶液

以下の成分を利用した。

a) シクロスポリン A	3 6 0 0 g	
b) ポリグリセロール-10-モノジオレエート	7 2 0 0 g	
c) オレイルアルコール	7 2 0 0 g	
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	1 4 4 0 0 g	
e) エタノール	4 0 0 0 g	20
f) D- α -トコフェロール	1 8 0 g	

組成物 a) を組成物 e) 及び c) と混合した。次いで、全混合物をホモジェナイズし、有効成分を溶かした。次に、組成物 b) 及び d) と他の補助成分を加えた。完全な均質化の後で、生成した溶液を、不活性気体下で空孔 0.2 ~ 5.0 μm の疎水性 G V H P 膜 (ミリポア) を通して耐ガス性の容器へ濾過した。使用に必要なとされる場合は、この濾過溶液を、耐ガス性ストッパーの付いた 50 ml ボトルへ不活性気体下で充填した。

【0049】

実施例 2：「細長 0」号サイズの硬ゼラチンカプセル

以下の成分を利用した。

a) シクロスポリン A	5 0 . 0 m g	30
b) ポリグリセリル-10-モノオレエート	1 0 0 . 0 m g	
c) ポリグリセリル-3-モノオレエート	1 5 . 0 m g	
d) マクロゴール(2640)水素化リシン-オレイングリセリド	1 4 0 . 0 m g	
e) エタノール	8 0 . 0 m g	

硬ゼラチンカプセルへの充填物は実施例 1 のそれと同一の作業方法を使用して調製し、「E0」号サイズの硬ゼラチンカプセルへ充填した。

【0050】

実施例 3：経口適用のシクロスポリン含有溶液

以下の成分を利用した。

a) シクロスポリン	5 . 0 0 g	40
b) ポリグリセロール (10) オレエート	9 . 5 0 g	
c) ポリグリセリル (3) オレエート	1 5 . 5 0 g	
d) P O E (40) 水素化ヒマシ油	1 4 . 0 0 g	
(マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド)		
e) 無水エタノール	6 . 0 0 g	

成分を混合し、ホモジェナイズして、有効成分を溶かした後で、実施例 1 に記載のように濾過し、50 ml ボトルに充填し、投与量 100 mg / ml の経口溶液を提供した。

【0051】

実施例 4：軟ゼラチンカプセル

以下の成分を利用した。

充填物の組成：

a) シクロスポリン	1 0 0, 0 0 m g
b) ポリグリセロール (1 0) オレエート	2 1 0, 0 0 m g
c) ポリグリセロール (3) オレエート	3 5 0, 0 0 m g
d) P O E (4 0) 水素化ヒマシ油	3 1 5, 0 0 m g
e) エタノール	1 3 5, 0 0 m g

軟ゼラチンカプセルの充填物は実施例 1 に類似した方法により調製した。ゼラチンカプセルは、精製水、グリセロール、ソルビトール及びゼラチンを混合することによって製造した。溶液の均質化、着色剤の添加、及び 1 0 0 m g 投与量カプセルの生産は従来のやり方である。

10

【0 0 5 2】

実施例 5：楕円 2 0 号サイズの軟ゼラチンカプセル

以下の成分を利用した。

a) シクロスポリン A	1 0 0, 0 m g
b) ポリグリセリル-6-モノラウレート	1 2 0, 0 m g
c) ポリグリセリル-1 0-テトラオレエート	4 1 0, 0 m g
d) G e l u c i r e 5 0 / 1 3	3 0 0, 0 m g
e) エタノール	1 7 0, 0 m g

軟ゼラチンカプセルの充填物は実施例 1 に同一の方法により調製した。この充填物を耐ガス性ストッパーの付いた 2 0 l ステンレス鋼容器へ濾過して入れた。濾過とカプセル充填の間はこの充填物を不活性気体に保った。標準タイプのゼラチン混合物へのカプセル充填は、従来法を使用して実行した。

20

【0 0 5 3】

実施例 6：硬 H P M C 3 号カプセル (塩野義 Q u a l i c a p s)

以下の成分を利用した。

a) シクロスポリン A	2 5, 0 m g
b) ポリグリセリル-1 0-ミリステート	5 0, 0 m g
c) ポリグリセリル-1 0-ペンタステアレート	7 0, 0 m g
d) マクロゴール (2640) ヘントウ-オレイングリセリド	7 5, 0 m g
e) エタノール	3 0, 0 m g

30

組成物 a) を組成物 e) 及び b) と混合した。この混合物を 4 0 ~ 5 0 °C へ加熱し、ホモジェナイズして、組成物 a) を溶かした。次に、組成物 d) を加えた。最後に、組成物 c) を加えた。この混合物を連続的に混合した。混合物の温度は調製の間 6 0 °C を越えなかった。全成分の完全な溶解及び均質化の後で、プレフィルターを通して生成物を濾過し、3 号サイズの硬セルロースカプセル (例えば、S y n t a p h a r m により供給された) へ充填する。

【0 0 5 4】

実施例 7：ゲルエマルジョンの視覚化

特許出願 W O 9 8 / 0 5 0 3 0 9 号の実施例 1 によるプレ濃縮物、及び本発明の実施例 1 に開示されるプレ濃縮物をいずれも 1 : 2 0 (生成物：水) の比で水に希釈し、1 0 分間、2 5 ± 1 °C の温度で実験用シェーカーで分散させた。分散したサンプルの写真を、光学顕微鏡へ接続した C O H U カメラにより撮影した。この写真をソフトウェア L U C I A T ^{T M} (ラボラトリーイメージング社) により評価した。W O 9 8 / 0 5 3 0 9 号によるエマルジョンタイプの分散物の顕微鏡写真を図 1 に示す。本発明の実施例 1 によるプレ濃縮物から生じるゲルエマルジョンタイプの分散物の顕微鏡写真を図 2 に表す。

40

【0 0 5 5】

実施例 8：ゲルエマルジョンのプレ濃縮物に基づいた医薬品のバイオアベイラビリティの確認

実施例 1 による組成物を、市販ミクロエマルジョン製品である N e o r a l (登録商標) 経口溶液と比較した。実施例 1 による組成物には臨床コード L 3 6 3 を付けて、N e o

50

r a l（登録商標）は、コード L 3 5 2 の下で試験した。

シクロスポリン 1 0 0 m g を 5 匹のビーグル犬へ単回投与した後の薬物動態を 2 相実験において比較した。1 2 ～ 3 6 月齢で体重 9 ～ 1 5 k g の雄犬を、3 0 0 g / 日の標準固形食と水の自由摂取を使用して飼育した。絶食 1 8 時間後に試験品を投与した。0、1、2、3、5、8、1 2 及び 2 4 時間の間隔で前腕静脈から血液サンプルを採取した。コンプレキソン（complexone）を使用して血液サンプルを安定化し、非特異的ラジオイムノアッセイにより分析を実施するまで冷蔵庫に保存した。図 3 に、シクロスポリン A の血液濃度の平均値により代表される平均バイオアベイラビリティの比較を示す。この比較から、水での希釈後に平均サイズ 0. 2 ～ 5 0 0 μ m の非球状粒子の分散物を創出したゲルエマルジョンプレ濃縮物に基づいた製品のバイオアベイラビリティが、平均粒子サイズ約 1 0 0 0 n m のマイクロエマルジョンを形成する製品のそれと同等であるか又はそれより高いことが明らかである。

【0056】

実施例 9：パクリタキセルを含有する軟ゼラチンカプセルの充填物

以下の成分を利用した。

a) パクリタキセル	7 8 . 7 5 m g	
b) ポリグリセリル-1 0 -モノジオレエート	2 0 5 . 0 0 m g	
c) ポリグリセリル-3 -モノジオレエート	1 2 9 . 5 0 m g	
c) オレイルアルコール	2 0 5 . 0 0 m g	
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	3 0 2 . 0 0 m g	20
e) エタノール	1 2 9 . 5 0 m g	

【0057】

実施例 10：軟ゼラチンカプセルの組成物

以下の成分を利用した。

a) パクリタキセル	7 8 . 7 5 m g	
a) [3' -ケト MBmt] ¹ - [Val] ² - シクロスポリン	5 2 . 5 0 m g	
b) ポリグリセリル-1 0 -モノジオレエート	1 8 7 . 5 0 m g	
c) オレイルアルコール	1 8 7 . 5 0 m g	
c) ポリグリセリル-3 -モノジオレエート	1 1 2 . 5 0 m g	
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	3 0 2 . 0 0 m g	30
e) エタノール	1 2 9 . 5 0 m g	

【0058】

実施例 11：ニフェジピンを含有する軟ゼラチンカプセルの充填物

以下の成分を利用した。

a) ニフェジピン	2 0 . 0 0 m g	
b) ポリグリセリル-1 0 -モノジオレエート	2 0 5 . 0 0 m g	
c) ポリグリセリル-3 -モノジオレエート	1 2 9 . 5 0 m g	
c) オレイルアルコール	2 0 5 . 0 0 m g	
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	3 0 2 . 0 0 m g	
e) エタノール	1 2 9 . 5 0 m g	40

【0059】

実施例 12～17：

表 1 は、本発明を例示するさらなる調製物の実施例を示す。調製の方法は実施例 1 のそれと同一であった。

【0060】

【表 1】

表 1

実施例番号／成分	A	B	C ₁	C ₂	D	E
10	10.0	19.0	19.0	12.0	28.0	12.0
11	10.0	23.0	19.0	15.0	28.0	5.0
12	10.0	13.0	19.0	8.0	28.0	20.0
13	0.1	5.0	19.9	15.0	50.0	10.0
14	10.0	37.0	19.0	12.0	10.0	12.0
15	10.0	1.0	19.0	30.0	28.0	12.0
16	0.1	21.1	---	34.7	31.1	13.0
17	30.0	10.0	15.0	6.0	22.0	17.0

10

【0061】

実施例 10～17では以下の原材料を使用した：

A シクロスポリン A

B ポリグリセリル-10-モノジオレエート（モノー及びジオレエートの混合物）

C₁ オレイルアルコール

C₂ ポリグリセリル-3-モノオレエート

D マクロゴール（1760）水素化リシン-オレイングリセリド

E エタノール

20

【0062】

実施例 18：バイオアベイラビリティと粒子のサイズ分布の評価

12名の健常ボランティアについてのバイオアベイラビリティ試験で、それぞれシクロスポリン 100mg を含有する軟ゼラチンカプセル中の2種の異なる製剤（製剤 A-GEM 101 と製剤 B-GEM 304）のバイオアベイラビリティを比較した。これらは、Noreal（登録商標）100mg カプセル（製剤 C）と同様に 1～150 μm の範囲内にある分散物を与えた。新規の薬物デリバリー系の実視観察と粒子サイズ分布の正確な評価を実行した。

実視観察に基づいて、この新規系を GEM（ゲルをベースとするエマルジョン）と呼んだ。

30

【0063】

シクロスポリン含有カプセル充填物の組成

製剤 A-GEM 101：

a) シクロスポリン A	1020g
b) ポリグリセリル-10-モノオレエート	2040g
c) ポリグリセリル-3-モノオレエート	3380g
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	3000g
e) エタノール	1330g

製剤 B-GEM 304：

a) シクロスポリン A	1020g
b) ポリグリセリル-10-モノオレエート	2630g
c) ポリグリセリル-3-モノオレエート	1580g
c) オレイルアルコール	1105g
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	2450g
e) エタノール	1300g

40

【0064】

粒子サイズ分布

新規 GEM 製剤の粒子サイズ分布を、Mastersizer Micro, バージョン 2.18（マルベルン・インスツルメンツ社）を使用して評価した。製剤 A（GEM 101）及び製剤 B（GEM 304）の粒子サイズ分布のヒストグラムは、ヒストグラ

50

ムから導出した製剤 A（製剤 B）の有効径が $92.05 \mu\text{m}$ （ $36.23 \mu\text{m}$ ）であることを示した。

【0065】

生物学的同等性試験の設計

18～45歳で、理想体重 $\pm 10\%$ の体重を有する白人男性ボランティア12名について、オープンラベルの無作為3期間交差試験を設計した。試験医薬品と対照医薬品を、絶食条件において、単回経口投与として無作為な順序で投与した。各用量はシクロスポリン200mg（100mgの2カプセル）を含んだ。処置間の休薬期間は少なくとも7日間とした。各試験期間で、投与前、投与後20、40、60分、及び1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12及び24時間の14種の血液サンプルを採取した。試験期間全体で有害事象をモニターした。

【0066】

血液は前腕静脈からEDTAプラスチック試験管（Sarstedt Monovette s）へ採取した。このサンプルを急速冷凍（ -20°C ）した。

シクロスポリンの全血濃度を、特異的なRIAにより決定した。バイオアベイラビリティ評価の主要変数としてAUC（ $0 \rightarrow \infty$ ）及びCmaxを明確化した。AUC（ $0 \rightarrow t$ ）、tmax、t1/2は副変数であった。

【0067】

親化合物の濃度／時間のデータから、TopFit 2.0を使用する非コンパートメント分析により、それぞれの個別データセットについて薬物動態パラメータを決定した。

Cmaxとtmaxは、観察された濃度－時間データから直接読み取った。消失速度定数（kel）は、血漿濃度－時間曲線の終末部分の対数－一次最小二乗回帰分析により算出した。濃度－時間曲線下面積（AUC $0 \rightarrow t$ ）は、測定可能な最後の濃度－時点（t）までを一次台形法則により算出した。最終観測濃度を消失速度定数で割ることによって、無限時間（AUC $0 \rightarrow t$ ，AUC $0 \rightarrow \infty$ ）へ外挿した。

薬物動態データの要約：

【0068】

【表2】

パラメータ	T1/2 [h]	Tmax [h]	Cmax [ng/ml]	AUC(0-t) [ng·h/ml]	AUC(0-inf) [ng·h/ml]
製剤：A					
相加平均	6.24	1.33	1372.69	4631.75	4861.85
S. D.	1.3	0.33	351.28	1204.56	1241.87
相乗平均	6.12	1.3	1329.84	4483.35	4712.35
最小値	4.06	1	908.1	2635.32	2873.57
最大値	8.24	2	1930.3	6432.76	6684.33
製剤：B					
相加平均	6.41	1.5	1196.49	4430.33	4696.56
S. D.	1.3	0.48	308.26	1032.91	1143.13
相乗平均	6.29	1.43	1161.84	4326.15	4576.94
最小値	4.21	1	851.8	3130.66	3254.08
最大値	8.93	2.5	1785	6206.13	6643.15
製剤：C／対照					
相加平均	6.13	1.33	1358.95	4647.01	4887.55
S. D.	1.32	0.33	380.35	1358.41	1430.5
相乗平均	5.99	1.3	1307.19	4472.08	4705.55
最小値	3.92	1	820.7	2953.47	3028.58
最大値	7.87	2	1805.3	7330.08	7686.89

【0069】

実施例 19：様々な製剤の視覚化

本出願に開示される製剤の分散により様々な粒子の形状を得ることができる。以下の組成物は、希釈されると、多形ゲル粒子の分散物を与えた。視覚化技術は実施例 5 で説明した通りである。

実施例 18 の製剤 A 及び B を視覚化した。測定 (M a s t e r s s i z e r M i c r o : 実施例 18) と観察の粒子サイズで食い違いが生じたのは、異なる分散技術を使用して測定値を平均化したことによる。M a s t e r s s i z e r M i c r o により測定されるサンプルが高速ミキサーで連続的に混合されるのに対し、光学顕微鏡により観察されるサンプルは手で穏やかに振ってから光学顕微鏡下に置かれたのである。

【0070】

10

以下の製剤も観察され、視覚化した：

製剤 C

a) シクロスポリン A	9.5 %
b) ポリグリセリル-10-モノオレエート	40.0 %
c) ポリグリセロール-3-イソステアレート	10.0 %
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	28.0 %
e) エタノール	12.5 %

製剤 D

a) シクロスポリン A	10.0 %
b) ポリグリセリル-10-モノラウレート	10.0 %
c) ポリグリセロール-3-オレエート	40.0 %
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	28.0 %
e) エタノール	12.0 %

20

製剤 E

a) シクロスポリン A	10.0 %
b) ポリグリセリル-10-モノラウレート	27.0 %
c) ポリグリセロール-3-ヘプタオレエート	31.0 %
d) マクロゴール(1760)水素化リシン-オレイングリセリド	20.0 %
e) エタノール	12.0 %

【0071】

30

実施例 20：発生するゲル相の粘度の評価

本明細書に開示される組成物は水又は水溶液に接触すると粘度の増加を示し得る。この特性は、そのような製剤に取り込まれた活性物質のバイオアベイラビリティを確保する上で特に重要である。実施例 18 及び 19 からの組成物の粘度を実験的に評価した。

選択した組成物のレオロジー（流動）特性を、一定条件（温度 = 30 °C、スピンドル S C 4-27、超恒温器 B r o o k f i e l d T C 500、流動計算 (Rheocalc) プログラム、バージョン 1.3) 下で、回転式粘度計 B r o o k f i e l d D V-I I I により試験した。

【0072】

標準希釈液を使用してゲル相を形成する能力を比較した。各サンプルを水で 1 : 1（容量）に希釈した。希釈サンプルの粘度を、アップ／ダウン対称レオロジープログラムを使用して評価した。全ての希釈サンプルは非ニュートン液体であった。非希釈サンプルには標準（ニュートン）液体の特徴があった。サンプルを同一の剪断速度で比較した。以下の表に種々の知見を要約する：

40

一定剪断速度（= 1.70 / 秒）でのレオロジーパラメータ：

【0073】

【表 3】

製剤 (希釈状態)	剪断応力 (N/m^2)	粘度 ($\text{mPa}\cdot\text{s}$)
製剤A (非希釈)	0.34	200
製剤A (希釈)	3.91	2300
製剤C (希釈)	6.97	4100
製剤D (希釈)	17.2	10100
製剤E (希釈)	1.53	900

【0074】

新規な系の粘度が水又は水溶液と接触すると少なくとも5倍増加し得ることが結論された。そのような粘度の増加は、発生相 (nascent phase) の付着に対してポジティブな効果を及ぼし、従って改善されたバイオアベイラビリティを提供し得る。

【図面の簡単な説明】

【0075】

【図1】図1は、WO98/05309号による分散物の顕微鏡写真である。

【図2】図2は、本発明による分散物の顕微鏡写真である。

【図3】図3は、実施例6におけるシクロスポリンの血液レベルを示すグラフである。

【図4】図4は、本発明によるさらなる分散物の顕微鏡写真である。

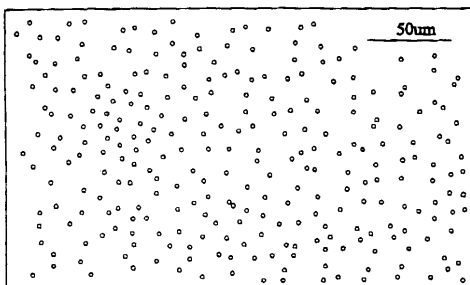
【図5】図5は、本発明によるさらなる分散物の顕微鏡写真である。

【図6】図6は、本発明によるさらなる分散物の顕微鏡写真である。

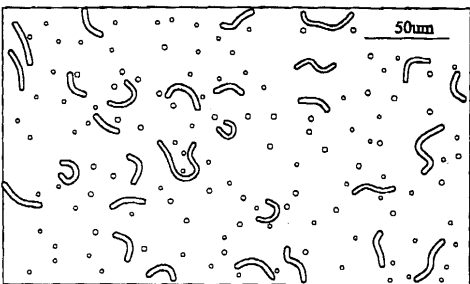
【図7】図7は、本発明によるさらなる分散物の顕微鏡写真である。

【図8】図8は、本発明によるさらなる分散物の顕微鏡写真である。

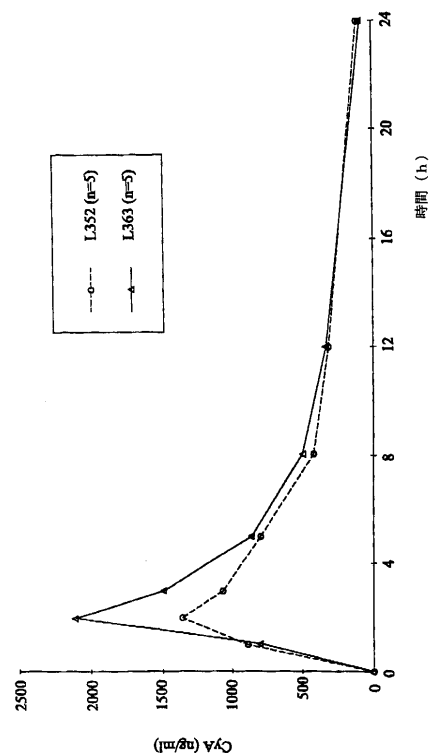
【図1】



【図2】

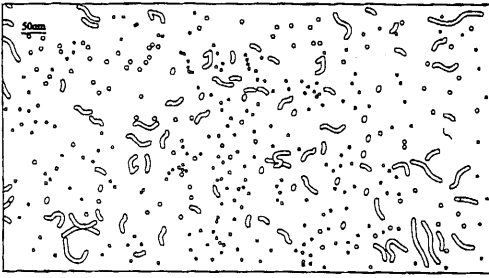


【図3】



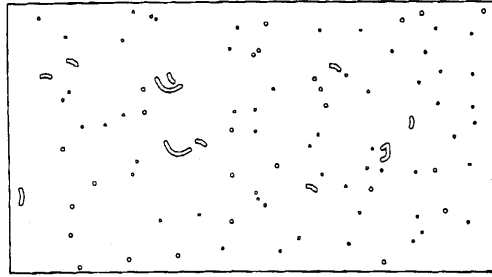
【図 4】

製剤 A



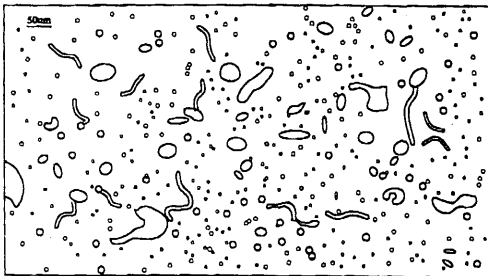
【図 6】

製剤 C



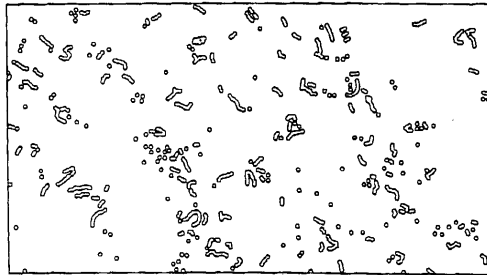
【図 5】

製剤 B



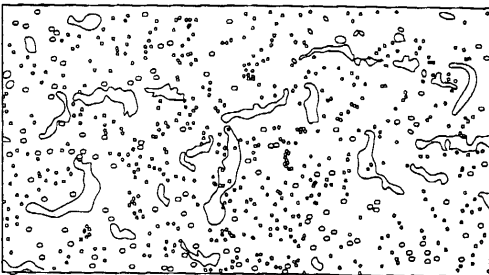
【図 7】

製剤 D



【図 8】

製剤 E



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/16	A 6 1 K 37/02	
// A 6 1 K 31/122	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
(72)発明者 アンドリセック, トーマス		
チェコ国 7 4 7 0 5 オパヴァ 5, ロルニッカ 3 6		
(72)発明者 スタチュリック, ミラン		
チェコ国 7 4 7 0 5 オパヴァ 5, ラティボルサック 1 8		
(72)発明者 フラナ, アレス		
チェコ国 7 4 7 0 5 オパヴァ 5, アントニナ・ソヴィー 3 1		
(72)発明者 イェゴロフ, アレクサンドル		
チェコ国 3 7 3 1 6 ドブラ・ボーダ, ナ・バーボース 2 2		
(72)発明者 スタチュリック, ヨーゼフ		
チェコ国 7 4 7 6 3 フラビニ, フラビニ 1 2 1		
(72)発明者 マーサ, フラディミール		
チェコ国 3 7 0 0 0 セスク・ブデヨヴィス, ネットリッカ 9		
F ターム(参考) 4C076 AA09 AA58 BB01 BB11 BB21 CC07 DD37E DD46P EE23P FF35		
FF36 FF65		
4C084 AA03 AA27 BA01 BA09 BA18 BA24 DA11 MA05 MA28 MA37		
MA52 MA55 NA02 NA03 ZB072		
4C206 AA01 CB25 MA03 MA05 MA48 MA57 MA72 MA75 NA02 NA03		
ZB07		