

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5072355号
(P5072355)

(45) 発行日 平成24年11月14日(2012.11.14)

(24) 登録日 平成24年8月31日(2012.8.31)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/44 (2006.01)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)
A 6 1 K 47/14 (2006.01)
A 6 1 K 8/92 (2006.01)

A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 8/92

請求項の数 16 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-505750 (P2006-505750)
(86) (22) 出願日 平成16年3月24日(2004.3.24)
(65) 公表番号 特表2006-521334 (P2006-521334A)
(43) 公表日 平成18年9月21日(2006.9.21)
(86) 国際出願番号 PCT/FR2004/000729
(87) 国際公開番号 W02004/084856
(87) 国際公開日 平成16年10月7日(2004.10.7)
審査請求日 平成19年3月16日(2007.3.16)
(31) 優先権主張番号 03/03568
(32) 優先日 平成15年3月24日(2003.3.24)
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 505358129
オラランス ファルマ
ORALANCE PHARMA
フランス、エフ-75014 パリ、リュ
デュ フォブルグ サン ジャック 2
4、インキュベート パリ バイオテック
Incubateur Paris Bi
otech, 24 rue du Fau
bourg Saint Jacques
, F-75014 Paris Fran
ce

(74) 代理人 100092897
弁理士 大西 正悟

(74) 代理人 100115200
弁理士 山口 修之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有効成分輸送のための新規なガレヌス製剤系、調製方法及び使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

全く疎水性であり、水も、界面活性剤も、乳化剤も、溶剤の痕跡も全く含まず、表面を有する脂質固体粒子であって、少なくとも1種の疎水性蠟のマトリックスからなり、該マトリックスは、少なくとも1種の脂肪酸及び有効成分を含み、前記疎水性蠟が15 ~ 75の融点を有し、且つ、前記有効成分が前記脂質固体粒子の表面から完全に除去されていることを特徴とする、脂質固体粒子。

【請求項 2】

45 までの温度で固体であることを特徴とする請求項 1 に記載の脂質固体粒子。

【請求項 3】

30 ~ 45 の融点を有することを特徴とする請求項 1 に記載の脂質固体粒子。

【請求項 4】

疎水性蠟は、植物蠟、動物蠟若しくは鉱蠟、又は少なくとも1種の蠟及び少なくとも1種の非両親媒性油の混合物であることを特徴とする請求項 1 から3のいずれかに記載の脂質固体粒子。

【請求項 5】

蠟は、0.5% ~ 99%の量であることを特徴とする請求項 1 から4のいずれかに記載の脂質固体粒子。

【請求項 6】

蠟は、トリグリセリド、パーム油、カルナウバ蠟、カンデリラ蠟、アルファ蠟 (1 a

c i r e d ' A l f a)、カカオ脂、オゾケライト、植物蠟、蜜蠟、変性蜜蠟およびこれらの混合物からなる群より選択されることを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれかに記載の脂質固体粒子。

【請求項 7】

植物蠟は、オリーブワックス、ライスワックス、水素化ホホバワックス、又は無水フラワワックスであることを特徴とする請求項 4 又は 6 に記載の脂質固体粒子。

【請求項 8】

脂肪酸は、4 ~ 18 個の炭素原子数を有する直鎖脂肪酸から選択されることを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれかに記載の脂質固体粒子。

【請求項 9】

直鎖脂肪酸は、ミリスチン酸、ラウリン酸、パルミチン酸又はオレイン酸であることを特徴とする請求項 8 に記載の脂質固体粒子。

【請求項 10】

脂肪酸は、質量の 0.5 % ~ 75 % の脂肪酸比率であることを特徴とする請求項 1 から 9 のいずれかに記載の脂質固体粒子。

【請求項 11】

0.5 ミクロン ~ 1500 ミクロンの寸法を有することを特徴とする請求項 1 から 10 のいずれかに記載の脂質固体粒子。

【請求項 12】

有効成分を粒子に装入する能力は、粒子の重量に対して 0.02 % ~ 75 % であることを特徴とする請求項 1 に記載の脂質固体粒子。

【請求項 13】

- 第 1 ステップにおいて、蠟、脂肪酸および有効成分を、攪拌下で、それらの混合物の融点より 2 又は 3 高く加熱して混合し、

- 第 2 ステップにおいて、第 1 ステップで得られた混合物を、非混和性であるゲル中に分散させて、有効成分を含む脂質小滴を形成し、そこで前記ゲルは第 1 ステップで得られた混合物と予め同じ温度にされ、且つ 0.1 g / l ~ 30 g / l のゲル化剤濃度を有し、

- 第 3 ステップにおいて、分散ステップが終了すると、小滴を、混合物の凝固温度以下に直ちに冷却し、次にエタノールを含む水で洗浄し、

- 第 4 ステップにおいて、洗浄した粒子を、篩分けによって回収し、次に乾燥させることを特徴とする請求項 1 から 12 のいずれかに記載の脂質固体粒子の調製方法。

【請求項 14】

洗浄混合物中、エタノールは、1 % ~ 10 % の割合であることを特徴とする請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

ゲル化剤は、カルボキシビニルポリマー、カラゲナン、多糖類ゲル化剤、増粘剤及びこれらの混合物からなる群より選択される流動性、非界面活性のゲル化剤であることを特徴とする請求項 13 又は 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

請求項 1 から 12 のいずれかに記載の少なくとも 1 種の脂質固体粒子を含む化粧、医薬、獣医学的又は食品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、経口吸収の際の胃中通過の際の分解から、特に薬剤の有効成分の保護を可能にする新規なガレヌス製剤系に関する。

【0002】

本発明によるガレヌス製剤系は、ガレヌス製剤系に場合により含まれる有効成分の味覚マスキング、前記有効成分の安定化、前記有効成分の放出特性の調整、ある種の有効成分の粘液被刺激性効果及び毒性のマスキングを更に可能にする。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

最も簡易であり、かつ最も実用的な治療用投与経路は、依然として経口である。フランスでは、それは薬剤服用の75%となっている(Pharmacie galénique、A. Le Hir - Editions Masson)。経口用のガレヌス製剤形状は、本質的に2つの形状、液体及び乾燥形状を呈する。それらは、服用の際に、医療行為を必要としないという大きな利点を有する。

【0004】

胃のpHは、2～6である。摂取した組成物中に含まれる有効成分は、理論的には腸で腸粘膜を通して吸収され、循環内に移るが、胃環境の酸性性質によって、有効成分が、腸に達する前に分解することになり得る。胃通過のかかる悪影響は、求める目標、すなわち求める効果に最も有効な形状での前記有効成分の生体による吸収に反する結果に終わり得る。この短所は、医薬組成物に取り組むだけに、一層大きい。

10

【0005】

従って、経口摂取した有効成分に、胃通過を確実にに行わせることが可能で、胃通過中に前記有効成分が分解しない、前記有効成分用のビヒクルが必要である。これが、本発明の目的の一つである。

【0006】

その他の問題は、経口用のガレヌス製剤形状、特に薬剤のガレヌス製剤形状に関して周知である。これらのガレヌス製剤形状の繰り返し起こる問題は、遵守である。

20

【0007】

遵守は、治療上の処置の効率を直接決定する主要因子である。遵守は、薬剤の正しい用法とも言われるが、処方指示：すなわち、治療期間、服用数及び時間割の尊重に従って薬剤治療を続ける行為であると定義される。薬剤は、不十分な分量又は頻度で服用すると、効力を有さないか、ほとんど有効でない危険性がある。一過性疾患の場合、治療の間違った遵守は、回復期間を後退させるだけであり、かつ時に重い併発症の原因である振り返しをもたらす。慢性疾患の場合、間違った遵守は、不可逆的損傷の原因となり得る。

【0008】

経口投与の際に遭遇する主な障害は、外観に応じて異なる。

【0009】

乾燥形状、薬包、ゼラチン質カプセル、カプセルに関して、短所は、嚥下及び味覚である。ある種の人々、例えば高齢者、小児、精神障害を有するある種の人々は、液体形状に進路を見出さねばならない。

30

【0010】

液体形状に関して、服用は、非常に簡易であるが、この形状は、味覚マスキング及び水相で多数の有効成分が不安定であるという解決されない問題に常にぶつかる。

【0011】

有効な味覚マスキングを可能にするガレヌス製剤系を提案することも、同様に本発明の目標である。

【0012】

最後に、形状がいかなるものであれ、特に抗炎症剤のような薬剤の、ある種の有効成分服用の際に遭遇する被刺激性、粘液毒性及び胃毒性の問題も同様に存在する。

40

【0013】

特に、摂取の際に有効成分が胃中で放出されないために、有効成分の遅延放出を可能にするガレヌス製剤系を提案することも、本発明の目的の一つである。この特性は、酸性環境で安定した、すなわち酸性pHに耐性を有するガレヌス製剤系を獲得することに頼っている。

【0014】

文献PCT/US99/27981、2頁4行に記載されるように、不味い味覚を最小限にするために使用する方法は、様々であり、甘味料添加、香料添加、発泡性製剤及びコ

50

ーティング技術である。コーティング技術のみが、味覚をマスクすることを試みており、他方でその他のアプローチは、製剤への欲求を増大することに努めている。これらのコーティング技術は、胃中での胃毒性有効成分の放出を妨げるためにも取上げられた。

【 0 0 1 5 】

コーティング技術は、外部環境から有効成分を絶縁するために、絶縁化合物層、ポリマー層又は混合物層を有効成分の周囲に配置することからなる。多数の天然又は合成高分子化合物が、この外層を構成するために使用された。ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート又はこれらの生成物の混合物のようなセルロース誘導体が、主に目立つ。この技術は、放出速度の調整及び胃保護に関して興味深い結果を与えたが、当業者は、味覚マスキングが十分でなく、かつ水中の製剤が時に不安定なままであり、このことが、シロップ及び懸濁液のような水性形状の調製と相容れないことを知っている。

10

【 0 0 1 6 】

文献仏国特許公開第 2 7 9 5 9 6 2 号明細書及び国際公開第 9 8 / 4 7 4 9 3 号パンフレットに記載されたように、他のポリマー、R O H M 社によって提案されたアモニオ (a m o n i o) メタクリレートポリマー、又はメタクリレートが、ポリアクリレート誘導体として使用された。国際公開第 0 2 / 0 9 2 1 0 6 号パンフレットに記載されたように、多数の研究がデンプン、及び特にポリカルボフィル及び C a r b o p o l によって行われた。

20

【 0 0 1 7 】

これらのコーティング技術は、当業者に周知である。一方で、国際公開第 0 0 / 3 0 6 1 7 号パンフレット及び国際公開第 0 2 / 0 9 2 1 0 6 号パンフレットに記載されたように、タービン又は流動床中のコーティング溶液の微粉化に基づく物理的コーティング方法を、かつ他方で、米国特許第 3 3 4 1 4 1 6 号に記載されたように、コアセルベーション又は相分離に基づく物理化学的コーティングを識別できる。P r o g r a p h a r m 社の文献欧州特許第 1 1 9 4 1 2 5 号明細書に記載されたように、これらすべての技術は、純粋な有効成分、又は他の担体材料との有効成分の細粒形状の混合物からなる、中央粒子を被覆する 1 つ又は幾つかの外部ポリマー層の配置に至らせる。

【 0 0 1 8 】

初期分子の吸収特性を保護しながら味覚をマスクすることは、可能でないことが判った。

30

【 0 0 1 9 】

消化管レベルでの即時放出は、口腔又は胃の 7 を超える p H への感受性が非常に高い、p H 依存性ポリマーの使用によって影響され、このことは、最終製剤へ酸の添加を前提とする。

【 0 0 2 0 】

これらのコーティング技術は、幾つかの短所を有する：

- 胃保護が、完全でない
- 味覚マスキングが、完全でなく、かつ強い苦味を有する化合物の場合に、味覚は依然としてあまりにも不快である
- 放出速度が、変更される
- コーティング粒子が、数百ミクロンの寸法を有し、かつ吸収の際に知覚し得る。この場合に、それらが破断することによって不味い味覚が引き起こされる
- コーティング方法が、複雑であり、多数のステップを含み、かつ高いコストを有する。

40

【 0 0 2 1 】

これらの技術は、長期にわたり安定したシロップの調製とは相容れない。

【 0 0 2 2 】

従って、これらの技術は、依然として十分に満足なものでない。

【 0 0 2 3 】

50

全く驚くべき、かつ予期せぬことに、発明者は、国際公開第 9 9 / 6 5 4 4 8 号パンフレットに記載された方法に従って調製された、有効成分を含み得る脂質固体粒子組成物へ、非中和脂肪酸を添加することにより、胃中で安定し、かつ専ら消化管中で放出される疎水性粒子が得られ、従って有効成分の放出特性を変更せずに、胃保護及び味覚の完全なマスキングを可能にすることを証明した。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 4 】

従って本発明は：

- 胃保護、
- 味覚マスキング、
- 特に酸性環境での有効成分の保護、
- 放出特性の調整可能性、
- ある種の有効成分の粘液被刺激性効果及び毒性のマスキング、
- マスクした味覚を有し、安定し、かつ pH 非依存性の水性形状の調製を可能にする新規なガレヌス製剤系を提案する。

【 0 0 2 5 】

本発明によるガレヌス製剤系は、水不溶性の疎水性化合物の混合物からなること、周囲温度では固体形状であること、及びガレヌス製剤系が含み得る有効成分の加水分解又は酸化反応の原因となり得る、水、溶剤残渣、及び界面活性化合物を完全に有さないことを特徴とする。このガレヌス製剤系は、親水性、疎水性又は無機化合物を組み込む能力を有する。

【 0 0 2 6 】

従って本発明は、全く疎水性であり、水も、界面活性剤も、乳化剤も、溶剤の痕跡も全く含まず、少なくとも 1 種の疎水性蠟及び少なくとも 1 種の非中和脂肪酸を含むことを特徴とする、脂質固体粒子形状のガレヌス製剤系を対象とする。

【 0 0 2 7 】

本文の後段において、「ガレヌス製剤系」、「脂質粒子」、更には、「小滴」又は「脂質小滴」という表現は、同じ意味を有するように理解される。

【 0 0 2 8 】

本発明の特殊な形状によれば、ガレヌス製剤系は、更にタルクを有さない。

【 0 0 2 9 】

本発明の更にもう一つの特殊な形状によれば、脂質粒子は、4 5 、好ましくは 3 7 . 5 まで達し得る温度で固体である。

【 0 0 3 0 】

本発明のもう一つの特殊な形状によれば、脂質粒子は、球形状である。

【 0 0 3 1 】

本発明による疎水性蠟とは、ガレヌス製剤系が、1 種又は数種の植物蠟、動物蠟若しくは鉱蠟から、又は 1 種又は数種の蠟及び少なくとも 1 種の非両親媒性油の混合物からなり得ることを意味する。

【 0 0 3 2 】

ガレヌス製剤系は、融点、及び硬度のような物理化学特性を調節することを可能にする少なくとも 1 種の疎水性化合物を更に含み得る。疎水性化合物の例として、蜜蠟又はパーム油等を挙げることができる。

【 0 0 3 3 】

毒性、生体適合性、免疫原性及び生分解性の点で、経口、又は他のあらゆる投与方法による吸収と適合できる適切な組成物を選択すべきである。この場合、成分は、食品医薬品局によって編集された G R A S リスト中に定義されるような、かつ形成された粒子が、組み込み、味覚マスキング及び有効成分の安定化特性を保つように、経口投与ですでに使用される成分から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

従って本発明によれば、蠟は、本発明の要求と適合できる公知のあらゆる蠟から選択され得る。蠟は、

- トリグリセリド及び誘導体
- パーム油
- カルナウバ蠟
- カンデリラ蠟
- アルファ蠟 (l a c i r e d ' A l f a)
- カカオ脂
- オゾケライト
- オリーブワックス、ライスワックス、水素化ホホバワックス、又は無水フラワーワックスのような植物蠟
- 蜜蠟及び変性蜜蠟、から特に選択され得る。

10

【 0 0 3 5 】

本発明の特殊な形状によれば、蠟は、蠟の混合物であって良い。

【 0 0 3 6 】

本発明によれば、融点が 1 5 ~ 7 5 、好ましくは 3 0 ~ 4 5 であり得る、蠟又は蠟混合物を使用することが、可能である。

【 0 0 3 7 】

本発明によれば、蠟は、 0 . 5 % ~ 9 9 %、好ましくは 1 % ~ 5 0 %の量であって良い。

20

【 0 0 3 8 】

本発明によれば、非中和脂肪酸は、本発明の要求と適合できるあらゆる非中和脂肪酸であって良い。非中和脂肪酸は、例えばミリスチン酸、ラウリン酸、パルミチン酸又はオレイン酸のような、 4 ~ 1 8 個の炭素原子数を有する直鎖脂肪酸から選択され得る。

【 0 0 3 9 】

本発明の特殊な形状によれば、非中和脂肪酸は、非中和脂肪酸混合物からなり得る。

【 0 0 4 0 】

本発明によれば、非中和脂肪酸は、質量の 0 . 5 % ~ 7 5 %、かつ好ましくは 1 % ~ 3 0 %の脂肪酸比率で使用され得る。

30

【 0 0 4 1 】

本発明によるガレヌス製剤系は、油性、ペースト状又は固体添加剤、脂溶性又は水溶性活性成分を更に含み得る。

【 0 0 4 2 】

高分子量の脂肪アルコール、好ましくは 1 2 ~ 3 0 個の炭素原子数を有する線状のかつ偶数の飽和した脂肪酸、高分子量の酸及びアルコールのエステル、特に 4 ~ 2 0 個の炭素原子数を有する線状のかつ偶数の飽和した酸のエステル、及び 1 4 ~ 3 2 個の炭素原子数を有する線状のかつ偶数の飽和したアルコールのエステルのような、他の化合物を使用することが、可能である。全ての場合において、得られる混合物は、 1 5 ~ 7 5 の最終融点、界面活性化合物の不存在、疎水性行動及び水による非湿潤性を特徴とすべきである。上記の蠟に加えて、本発明による組成物は、

40

- 粘度 5 ~ 9 0 0 0 センチストークの疎水性シリコン油、シクロメチコン、
- 親油性有機フッ化油、
- パーヒドロスクアレン、から選択される油又は混合物を含み得る。

【 0 0 4 3 】

オレインアルコール、ラノリン、ヒマワリ油、パーム油、オリーブ油、脂肪酸及び脂肪アルコールのような他の油性化合物が使用できるが、得られる油性混合物は、疎水性行動、水との混和性の不在、及び 1 5 ~ 7 5 、好ましくは 3 0 ~ 4 5 の融点を特徴とすべきである。

【 0 0 4 4 】

50

粘稠性を調節するために、粘度又はその油性分散液、フェニルシリコンゴム、デンプン、脂肪体の構造化物 (s t r u c t u r a n t s) を、組成物中に導入することも、更に可能である。

【 0 0 4 5 】

密度及び可塑性を調整することを可能にする無機装入物のような数種の化合物を、ガレヌス製剤系の疎水性マトリックスに添加できる。無機化合物の中で、好適にはタルク、カオリンが選択される。

【 0 0 4 6 】

本発明による脂質粒子は、0.5ミクロン～1500ミクロン、好ましくは10ミクロン～250ミクロンの寸法を有し得る。

10

【 0 0 4 7 】

本発明による脂質粒子は、それらが含み得る有効成分の遅延放出を可能にするという利点、特に酸性水性製剤で、酸性pHでの非常に高い安定性を有し、従って脂質粒子が、例えば胃環境のような酸性pHを有する環境と接触する際の有効成分の保護、及び味覚の完全マスキングを可能にする。

【 0 0 4 8 】

本発明は、有効成分を更に含む本発明によるガレヌス製剤系も対象とする。

【 0 0 4 9 】

この説明において、有効成分という用語は、化粧品、薬学、生物工学、獣医学の分野、又は食料品で使用可能な任意の物質を指し示すために使用される。特に本発明によれば、有効成分は、好適には、疾患を診断、手当て、整復、治療又は予防するために、ヒト又はその他の動物に投与され得る活性治療物質であっても良い。

20

【 0 0 5 0 】

本発明によれば、有効成分は、親水性、疎水性又は無機性のあらゆる化合物であって良い。

【 0 0 5 1 】

本発明によれば、有効成分は、ガレヌス製剤系中で溶解又は分散し得る。

【 0 0 5 2 】

当然に、本発明によれば、有効成分は、有効成分の化合物であって良い。

【 0 0 5 3 】

有効成分は、精油、香料、顔料、装入物、色素、酵素及び補酵素、並びに他の活性物質から選択することができる。

30

【 0 0 5 4 】

本発明によるガレヌス製剤系に組み込まれ得る有効成分の中で、ビタミン又はプロビタミンA、B、C、D、E、PP及びそのエステル、カロテノイド、抗遊離基物質、ヒドロキシ酸、防腐剤、顔料着色に、炎症に作用する分子、生物学的抽出物を挙げられる。

【 0 0 5 5 】

有効成分は、保存料、抗酸化剤、色素及び顔料、細胞及び細胞小器官、又は病変、特に皮膚又は粘液の病変を治療するための医薬組成物からも選択できる。

【 0 0 5 6 】

40

本発明によるガレヌス製剤系に組み込める治療有効成分の例として、抗生物質、抗菌薬、駆虫薬、抗マラリア薬、吸着剤、ホルモン及び誘導体、ニコチン、抗ヒスタミン薬、ステロイド及び非ステロイド抗炎症剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、局所麻酔薬、抗ウイルス剤、免疫系に作用する分子及び抗体、細胞成長抑止剤及び抗がん剤、鎮痛剤、脂肪減少薬、血管拡張剤、血管収縮剤、ホスホジエステラーゼ及びアンギオテンシン転換酵素抑制剤、ニトロ誘導体及び抗狭心症薬、遮断薬、カルシウム阻害剤、抗利尿薬及び利尿薬、気管支拡張剤、阿片剤及び誘導体、バルピツール酸塩、ベンゾジアゼピン、中枢神経系に作用する分子、核酸、ペプチド、アントラセン化合物、パラフィン油、ポリエチレングリコール、無機塩類、鎮痙剤、抗胃分泌剤 (a n t i s e c r e t o i r e s g a s t r i q u e s) 、粘土胃壁保護剤及びポリビニルピロリドン、デンプンを挙げることができる

50

。この網羅的なリストは、決して限定的ではない。

【 0 0 5 7 】

本発明によれば、更に有効成分を含む脂質粒子は、有効成分の組み込み後、15 ~ 75、好ましくは30 ~ 45の融解温度を有する。

【 0 0 5 8 】

有効成分を粒子に装入する能力は、粒子の重量に対して0.02% ~ 75%、特に5% ~ 50%に及び得る。

【 0 0 5 9 】

当業者は、これらの有効成分のガレヌス製剤系への組み込みを行う際に、粒子が、使用温度で固体であり、好ましくは0.5ミクロン~1500ミクロンの、かつ好ましくは0.5ミクロン~100ミクロンの寸法で、放出特性を変更せずに、かつ高いpHにおいても水性製剤の非常に高い安定性を示しながら、味覚の完全マスキングを得ることを可能にするように、適切な脂質組成物を選択すべきであることを知っている。その上、更に有効成分を含む前記ガレヌス製剤系の調製方法が、実施され得ることが必要である。

【 0 0 6 0 】

本発明によれば、更に有効成分を含むガレヌス製剤系は、国際公開第99/65448号パンフレットに記載された方法に従って調製され得る。

【 0 0 6 1 】

方法のこの実施態様によれば、粒子は、中程度加熱混合によって得られる。より正確には、これらの組成物は、蠟の融解温度より低い融解温度を特徴とする混合物を得るまで、蠟の融解温度で、蠟及び油を混合することを特徴とする方法によって得られる。蠟及び油の間の初期比率は、最終混合物の融解温度が、最も熱に敏感な、組み込む化合物の分解温度より低いように調整され得る。最終混合物は、使用温度で固体であるべきであり、かつこれらの好ましい成形の一つにおいて、37.5の融点を示すべきである。次に混合物は、医薬成分の包含を可能にするために、その融点よりも2又は3高い温度で適切な攪拌下で冷却される。その場合、混合物は、粒子と呼ばれる疎水性球状粒子を与えるために成形される。

【 0 0 6 2 】

高温融解技術と比較すれば、本発明の方法は、冷却による凝固段階の際に安定した分散を可能にするために、乳化剤も、両親媒性生成物も組成物中に介在させない。

【 0 0 6 3 】

本発明による方法の特殊な実施態様によれば、脂質粒子の表面から有効成分の完全除去を確実に行うことが必要な時、それは、エタノールを含む洗浄混合物により得られた前記粒子の洗浄ステップを含む。この場合、エタノールにより、不快な味覚を発生させ得る脂質粒子の表面に存在し得る有効成分の残渣となり得るものの徹底した洗浄が可能になるので、洗浄混合物中にエタノールが存在することは、方法にとって不可欠である。

【 0 0 6 4 】

このように、本発明による方法のこの特殊な実施によれば、ガレヌス製剤系の様々な成分(とりわけ蠟及び非中和脂肪酸)及び有効成分の混合物は、方法の第1ステップにおいて製造される。この混合物は、最高の融点を有する化合物の融点より2又は3高く加熱して製造される。当業者は、全成分の分散に適した攪拌方法を適用することが必要であることを知っている。

【 0 0 6 5 】

次に第2ステップにおいて、流動化(rheofluidifiant)、非界面活性のゲル化剤によって調製されたゲルであって、前記混合物と非混和性であり、予め同じ温度に至らせ、かつ分散を凝結させるために十分に高い0.1g/l~30g/l、好ましくは0.2g/l~20g/lのゲル化剤濃度を有する該ゲル中で、第1ステップで得られた混合物を分散させて、有効成分を含む脂質小滴を形成する。

【 0 0 6 6 】

例えば反応装置の基部に位置するオリフィスから、ゲル中に組成物を注入することは、

10

20

30

40

50

好ましくなり得る。注入する間中、維持せねばならない攪拌は、組成物を分散させるためのアンカを備えた羽根、及び所望の寸法の分散小滴を形成するための三翼プロペラを備えた第2の軸方向羽根を有することを特徴とする。小滴は、組成物の注入につれて得られるので、このステップは、極めて速い。小滴は、ゲル中で凝結するので、攪拌は、注入終了後に維持することを必要としない。

【0067】

方法の第3ステップにおいて、注入が終了すると、小滴を、混合物の凝固温度以下に直ちに冷却し、次に洗浄する。

【0068】

洗浄段階は、不快な味覚を発生させ得る、残渣を粒子表面に有さないことを可能にするので、非常に重要である。

【0069】

このように、本発明の方法の実施形状がどのようなものであれ、粒子の洗浄は、水及びエタノールからなる洗浄混合物を、エタノール0%～25%の割合で使用して行うことができる。

【0070】

最後に第4ステップにおいて、洗浄した粒子を、次に篩分けによって回収し、次に乾燥させる。得られた粒子は、高い寸法均一性を示し、かつ特別な用心をせずに、工業的に扱うことができる。

【0071】

当業者は、音波処理又は静的ミキサのような他の分散方法も使用できることを知っている。

【0072】

従って、本発明による方法は、高速であり、かつ長く微妙な攪拌ステップを必要としない。それにより、組成物の様々な成分の混合を、第1ステップから有効成分をガレヌス製剤系に組み込むことが可能になる。

【0073】

方法による分散媒として使用されるゲルの形成に適した、流動化かつ非界面活性のゲル化剤の中で、疎水基又は界面活性剤によって変性されないポリアクリルポリマーのようなカルボキシビニルポリマー、カラゲナン、キサンタンのような多糖類ゲル化剤及び増粘剤、ガーゴム及びイナゴマメゴム、アルギン酸塩、セルロース誘導体、ペクチン、寒天又はこれらの混合物を挙げることができる。

【0074】

有効成分を含む脂質粒子は、あらゆる組成物、特にあらゆる化粧、医薬、獣医又は食品組成物に組み込める。

【0075】

このように、本発明は、有効成分を含む少なくとも1種の脂質粒子を含む組成物も対象とする。

【0076】

本発明による組成物は、その様相又はレオロジーを変更することを目的とするあらゆる添加物を更に含むことができる。例えば、粒子の乾燥粉末に、タルク、デンプン、シリカ粉末、帯電防止剤のような粒子の流動性を改良する潤滑剤を添加できる。当然に、本発明による組成物は、あらゆる適切なガレヌス製剤の形状であって良い。好適な製造成形において、本発明の粒子は、水性懸濁液、シロップ及び小袋中で利用される。最後に、粒子は、カプセル、ゼラチン質カプセル、細粒、経口粉末、分散性粉末、錠剤、水分散性及び口腔分散性 (orodispersibles) 錠剤タイプの古典的なガレヌス製剤中で利用され得る。

【0077】

本発明のもう一つの側面によれば、組成物は、注入可能な経路による投与、及び特には

10

20

30

40

50

持続放出形状の調製のために使用され得る。この場合、本発明による脂質粒子は、好ましくは $0.5 \mu\text{m} \sim 5 \mu\text{m}$ の寸法を有するように調製される。投与方法に適った寸法分布を得るために、それらを篩にかけることが好ましい。それらの蠟組成物は、注入可能な経路の必要性に適うように選択される。このガレヌス形状により、界面活性化合物及び溶剤の使用に関連した、乳化重合方法によって得られるポリマー粒子が遭遇する毒性の問題を除去することが可能になる。

【0078】

本発明による粒子により、 $0.10 \sim 2$ グラムの有効成分 / 蠟マトリックス 1 グラムの有効成分装入率を得ることが可能になる。当業者は、カプセル化技術によっては、これらの率が達成できないことを知っている。最後に、粒子の分解は、ポリ乳酸 - グリコールポリマーを主成分とする注入可能な粒子で遭遇し得るような炎症反応をもたらさない。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0079】

以下に続く実施例は、限定的でなく、本発明を例証することに専ら役立っている。次の幾つかの実施例に関して、味覚マスキングテストが個人 10 人の試料に対して行われた。結果は、次の段階で表現する：

- 1：有効成分の味覚が、検出されない
- 2：有効成分の味覚が、僅かに知覚される
- 3：有効成分の味覚が、検出される
- 4：有効成分の味覚が、なおも許容可能である
- 5：有効成分の味覚が、許容可能でない。

20

【実施例 1】

【0080】

実施例 1：エリスロマイシンを含む粒子

【0081】

エリスロマイシンを含む粒子 120 g を製造するために示す実施例：

【0082】

組成：

- パーム油 80 g
- オレイン酸 5 g
- ステアリン酸 4 g
- トリラウリン 1 g
- エリスロマイシン 30 g

30

すなわち 120 g の乾燥粒子は、30 g のエリスロマイシンを含む

【0083】

作業方法：

自動調温容器中で、より高い融点を有する化合物を、その融解温度より 2 高くし、次に最高から最低融点の様々な化合物を漸次添加する。混合物の温度は、漸次低下させ、得られる新規混合物の融解温度より 2 から 3 高く維持する。最後にエリスロマイシンを添加する。脂質相中のこれら成分の分散は、速度 200 回転 / 分のアンカ形状の動体を備えた攪拌システムを用いて行われる。混合物が均一である時、ソーダによって pH 6.5 に中和され、予め脂質混合物と同じ温度にし、かつ三翼プロペラの攪拌システムを備えた反応装置に含まれる、0.2 % の carbopol Ultrez 10 を有する 600 ml の水性ゲルに添加される。組成物の添加中、三翼プロペラの攪拌速度は、110 回転 / 分である。攪拌は、組成物の添加終了後、30 秒間維持し、次に停止する。分散液は、次に 15 に冷却する。粒子は、篩分けによって回収し、次に蒸留水で、次に 15 % のエタノールを有する蒸留水の混合物によって洗浄し、次に回収し、かつ乾燥させる。このようにして得られた粒子は、62 ミクロンの平均寸法を有する。これらの粒子は、その表面に有効成分を全く有さない。

40

【0084】

50

粒子に対して、抽出後、HPLCによりエリスロマイシンの分量決定を行う。100gのマトリックスに対して、29.3gのエリスロマイシンが得られる。

【0085】

エリスロマイシンを含む組成物が、際立った味覚を有することは、周知である。得られた粒子に対して行った味覚マスキングテストは、いかなる有効成分の検出も示さない。

【実施例2】

【0086】

実施例2：エリスロマイシンを装入した粒子を含むシロップの調製

【0087】

組成：

- サッカロース 86.50g
- パラヒドロキシ安息香酸メチルナトリウム 0.15g
- パラヒドロキシ安息香酸プロピルナトリウム 0.03g
- 精製水 全体で100ml

のSiropp Simpleと名付けられた、Cooper社によって配布される医薬サッカロースシロップによる

【0088】

250mlのシロップに、周囲温度で、エリスロマイシンを装入した、実施例1により得られた20gの粒子を組み込むが、これは、5.86gのエリスロマイシンに相当する。シロップに対して行った味覚テストは、いかなる有効成分の検出も示さない。

【実施例3】

【0089】

実施例3：エリスロマイシンを装入した粒子を含む水分散性経口用粉末の調製

【0090】

粉末ミキサ中に：

- 実施例1による粒子 100g
- 香料 7g
- アスパルテーム 3g
- キサンタンガム 1g

を入れる。

【0091】

混合後、粉末は、500mgのエリスロマイシンを含む2.24gの単一小袋に配分する。50mlの水による取り込みにより、抗生物質の水性分散液の復元が可能になる。分散液に対して行った味覚テストは、いかなる有効成分の検出も示さない。

【実施例4】

【0092】

実施例4：パラセタモールを含む粒子

【0093】

パラセタモールの胃毒性を減少させることを可能にする粒子100gを製造するために示す実施例：

【0094】

組成：

- パーム油 49.0g
- オレイン酸 20.0g
- ステアリン酸 4.5g
- カプリン酸 1.0g
- ベヘン酸 0.5g
- パラセタモール 25g

【0095】

作業方法は、実施例1に記載したものと同一である。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 6 】

粒子に対して行った味覚マスキングテストは、いかなる有効成分の検出も示さない。

【実施例 5】

【 0 0 9 7 】

実施例 5：オキシテトラサイクリンを含む粒子

【 0 0 9 8 】

オキシテトラサイクリンを含む、徐放性の注入可能粒子 1 0 0 g を製造するために示す実施例：

【 0 0 9 9 】

組成：

- トリラウリン 3 9 g
- トリカブリン 3 2 g
- オレイン酸 3 g
- ステアリン酸 1 g
- オキシテトラサイクリン 2 5 g

【 0 1 0 0 】

実施例 1 に示すように、粒子は、攪拌下でゲル化された液相中での脂質相の分散によって得られる。水相の c a r b o p o l 濃度は、0 . 0 5 % である。粒子の平均寸法を 1 μ m に減少させるために、攪拌は、3 0 0 回転 / 分の速度で、軸方向ターボ攪拌棒を用いて行われる。攪拌は、組成物の添加終了後、6 0 秒間維持し、次に停止する。分散液は、次に 1 5 $^{\circ}$ C に冷却する。粒子は、篩分けによって回収し、次に蒸留水で、次に 1 5 % のエタノールを有する蒸留水の混合物によって洗浄し、次に回収し、かつ乾燥させる。このようにして得られた粒子は、1 . 2 ミクロンの平均寸法を有する。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	8/36	(2006.01)	A 6 1 K 8/36
A 6 1 K	8/02	(2006.01)	A 6 1 K 8/02
A 6 1 K	8/37	(2006.01)	A 6 1 K 8/37
A 2 3 L	1/00	(2006.01)	A 2 3 L 1/00 D

(72)発明者 カリム イウアラレン
 フランス、エフ - 3 1 6 5 0 サン オルン ドゥ ガムヴィル、アヴニユ ドュ クストゥ、8

(72)発明者 ローズ アンヌ レイナル
 フランス、エフ - 3 1 6 5 0 サン オルン ドゥ ガムヴィル、アヴニユ ドュ クストゥ、8

審査官 三輪 繁

(56)参考文献 特開平02 - 200639 (JP, A)
 特開平01 - 319417 (JP, A)
 特開昭63 - 301815 (JP, A)
 特表2003 - 501458 (JP, A)
 国際公開第99 / 065448 (WO, A1)
 米国特許第04132753 (US, A)
 英国特許出願公開第01323161 (GB, A)
 化学大辞典2 縮刷版, 共立出版株式会社, 1987年 2月15日, p. 598
 新・薬剤学総論, 株式会社南江堂, 1987年 4月10日, 改訂第3版, p. 163

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72
 A61K 47/00 - 47/48
 A61K 8/00 - 8/99
 A23L 1/00 - 1/035