

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-528190

(P2006-528190A)

(43) 公表日 平成18年12月14日(2006.12.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/54 (2006.01)	A 6 1 K 9/54	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/26 (2006.01)	A 6 1 K 9/26	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 K 31/43 (2006.01)	A 6 1 K 31/43	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2006-521189 (P2006-521189)	(71) 出願人	503139061
(86) (22) 出願日	平成16年7月20日 (2004.7.20)		アドバンシス ファーマスーティカル コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月20日 (2006.2.20)		アメリカ合衆国, 20876 メリーランド, ジャーマンタウン, セネカ メドーズパークウェイ 20425
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/023331	(74) 代理人	100066061
(87) 国際公開番号	W02005/009368		弁理士 丹羽 宏之
(87) 国際公開日	平成17年2月3日 (2005.2.3)	(72) 発明者	バーンサイド, ベス, エイ.
(31) 優先権主張番号	60/488,889		アメリカ合衆国, 20814 メリーランド, ベテスダ, ハンチントン パークウェイ 5404
(32) 優先日	平成15年7月21日 (2003.7.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗生物質製剤、その使用法及び作成方法

(57) 【要約】

抗生物質製剤は最低三つの剤形を含み、それらはそれぞれ異なる放出特徴を持ち、抗生物質製剤の $C_{m a x}$ は約 1 2 時間未満に得られる。一実施例において、一つの即時放出剤形、一つの持続放出剤形及び、一つの遅延放出剤形であり、前記剤形のそれぞれは異なる放出特徴を持ち、それぞれは異なる時間に $C_{m a x}$ に達する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一日一回の抗生物質製剤であって、

第一、第二及び第三の抗生物質剤形を含み、

前記抗生物質剤形のそれぞれが、最低一つの抗生物質と薬学的許容担体を含み、

前記第一の抗生物質剤形が即時放出剤形であり、前記第二の抗生物質剤形が持続放出剤形であり、前記第三の抗生物質剤形が遅延放出剤形であって、

ここで前記第二の剤形が、前記第一の剤形が抗生物質の放出を開始するのとほぼ同時に抗生物質の放出を開始するか、あるいは前記第二の剤形が、前記第一の剤形が抗生物質の放出を開始した後に抗生物質の放出を開始し、

10

またここで前記第三の剤形が、前記第二の剤形が抗生物質の放出を開始した後に抗生物質の放出を開始し、

前記抗生物質製剤から放出された全ての抗生物質の $C_{m a x}$ が、投与から約 12 時間未満に得られ、前記一日一回の抗生物質製剤が、24 時間分の最低一つの抗生物質の全投与量を包含することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記第二の剤形が、前記第一の剤形が抗生物質の放出を開始するのとほぼ同時に抗生物質の放出を開始することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 3】

20

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記第二の剤形が、前記第一の剤形が抗生物質の放出を開始した後に抗生物質の放出を開始することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記抗生物質製剤の $C_{m a x}$ が、投与後 4 時間より早くには達しないことを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記第一の剤形から放出された抗生物質が、前記抗生物質製剤の投与後約 0.5 時間から約 2 時間の間に $C_{m a x}$ に達することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 6】

30

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記抗生物質製剤が、経口剤形であることを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記第二の剤形から放出された抗生物質が、前記第一の剤形から放出された抗生物質が $C_{m a x}$ に達した後に、 $C_{m a x}$ に達することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記第三の剤形から放出された抗生物質が、前記第二の剤形から放出された抗生物質が $C_{m a x}$ に達した後に、 $C_{m a x}$ に達することを特徴とする抗生物質製剤。

40

【請求項 9】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記第一の剤形が抗生物質の投与量全体の約 20 から 70 % を包含し、前記第二の剤形が抗生物質の投与量全体の約 10 から 70 % を包含し、前記第三の剤形が抗生物質の投与量全体の約 10 から 70 % を包含することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記第一の剤形が抗生物質の投与量全体の約 25 から 66 % を包含し、前記第二の剤形が抗生物質の投与量全体の約 15 から 60 % を包含し、前記第三の剤形が抗生物質の投与量全体の約 15 から 60 % を包含することを特徴とする抗生物質製剤。

50

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、前記第一の剤形が抗生物質の投与量全体の約 33 から 60 % を包含し、前記第二の剤形が抗生物質の投与量全体の約 25 から 50 % を包含し、前記第三の剤形が抗生物質の投与量全体の約 25 から 50 % を包含することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の抗生物質製剤において、さらに第四の抗生物質剤形を含み、

前記第四の抗生物質剤形が、持続あるいは遅延放出剤形であって、最低一つの抗生物質と薬学的許容担体を含み、

前記第四の抗生物質剤形から放出された前記最低一つの抗生物質が、前記第一、第二及び第三の剤形のそれぞれから放出された抗生物質について C_{max} が得られた後に、 C_{max} に達することを特徴とする抗生物質製剤。 10

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の抗生物質製剤において、前記抗生物質製剤の C_{max} が、投与後 4 時間より早くには達しないことを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 1 4】

請求項 1 2 に記載の抗生物質製剤において、前記第一の剤形から放出された抗生物質が、前記抗生物質製剤の投与後約 0.5 時間から約 2 時間の間に C_{max} に達することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 1 5】

請求項 1 2 に記載の抗生物質製剤において、前記第二の剤形から放出された抗生物質が、前記抗生物質製剤の投与後約 4 時間以内に C_{max} に達することを特徴とする抗生物質製剤。 20

【請求項 1 6】

請求項 1 2 に記載の抗生物質製剤において、前記抗生物質製剤が、経口剤形であることを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 1 7】

請求項 1 2 に記載の抗生物質製剤において、前記第二の剤形から放出された抗生物質が、前記第一の剤形から放出された抗生物質が C_{max} に達した後に、 C_{max} に達することを特徴とする抗生物質製剤。 30

【請求項 1 8】

請求項 1 2 に記載の抗生物質製剤において、前記第三の剤形から放出された抗生物質が、前記第二の剤形から放出された抗生物質が C_{max} に達した後に、 C_{max} に達することを特徴とする抗生物質製剤。

【請求項 1 9】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 1 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 2 0】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 2 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。 40

【請求項 2 1】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 3 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 2 2】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 4 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 2 3】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 5 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 2 4】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 6 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 25】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 7 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 26】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 8 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 27】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 9 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。 10

【請求項 28】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 10 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 29】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 11 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 30】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 12 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。 20

【請求項 31】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 13 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 32】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 14 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 33】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 15 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 34】 30

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 16 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 35】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 17 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【請求項 36】

宿主の細菌感染の処置方法であって、請求項 18 に記載の抗生物質製剤を宿主に一日一回投与することを含むことを特徴とする処置方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】 40

【0001】

本出願は 2003 年 7 月 21 日に提出された合衆国仮出願 60 / 488889 号の優先権を主張し、その開示は全体で引用例としてここに組み込まれている。

【0002】

本発明は、抗生物質製剤及び、その使用法と作成方法に関する。

【背景技術】

【0003】

各種の抗生物質が、細菌感染に対抗するために用いられており、また用いられようとしている。通常前記抗生物質は、結果としてコンプライアンスの低下をもたらす即時型（即時放出）剤形の反復投与により投与することができ、あるいはより多い投与量での制御さ 50

れた放出剤形（持続放出）として投与することができる。本発明は、改良された抗生物質製剤の提供を対象とする。

【発明の開示】

【0004】

（発明の簡単な要約）

本発明の一形態にしたがって、最低二つ、好ましくは最低三つの抗生物質剤形より成る抗生物質医薬品が提供される。前記剤形は、各剤形が異なる放出特徴を持つことができるように作成される。

【0005】

特に好ましい実施例において、最低二つ、好ましくは最低三つの剤形があり、そのそれぞれが異なる放出特徴を持ち、各剤形の放出特徴は、第一と第二の剤形がそれぞれ、内包する抗生物質の放出をほぼ同時に開始し、第三の剤形が内包する抗生物質の放出を、第二の剤形が内包する抗生物質の放出を開始した後に開始するものである。

10

【0006】

他の特に好ましい実施例において、最低二つ、好ましくは最低三つの剤形があり、そのそれぞれが異なる放出特徴を持ち、各剤形の放出特徴は、各剤形がそれぞれ、内包する抗生物質の放出を抗生物質製剤の投与後の異なる時間に開始するものである。

【0007】

したがって、本発明の一形態にしたがって、最低二つ、好ましくは最低三つの抗生物質剤形を内包した単独のあるいは単一の抗生物質製剤が提供され、そのそれぞれが異なる放出特徴を持ち、そのため前記剤形の最低二つに含まれる抗生物質が、異なる時間に放出される。

20

【0008】

通常、第二の剤形も第三の剤形も、内包する抗生物質の放出を、第一の剤形が内包する抗生物質の放出を開始する前に開始しない。

【0009】

より特に、一形態において、抗生物質製剤は最低三つの剤形を含み、第一の剤形は即時放出剤形であり、第二の剤形は持続放出剤形であり、第三の剤形は遅延放出剤形であり、持続放出剤形は即時放出剤形とほぼ同時かあるいは即時放出剤形の後に（持続放出の開始は所定時間遅れる）放出を開始し、第三の剤形は即時放出及び持続放出剤形の両方から放出が開始された後に放出を開始する。

30

【0010】

本発明のさらなる一形態にしたがって、抗生物質製剤は最低四つの異なる剤形より成り、その最低三つは抗生物質性剤の投与後の異なる時間に内包する抗生物質の放出を開始する。

【0011】

抗生物質製剤は通常、異なる放出時間を持つ五つ以上の剤形を含まない。

【0012】

好ましい実施例にしたがって、抗生物質製剤は、投与された場合に、前記製剤から放出された全抗生物質の最大血清濃度が、12時間未満で、好ましくは11時間未満で達するといった全体的な放出特徴を持つ。一実施例において、抗生物質製剤から放出された全抗生物質の最大血清濃度は、投与後4時間より早くには得られない。

40

【0013】

本発明の一つの好ましい実施例にしたがって、最低三つの剤形がある。最低三つの剤形の一つ目は、抗生物質の放出の開始が抗生物質性剤の投与後に実質的に遅れない即時放出剤形である。最低三つの剤形の二つ目は持続放出剤形であり、この用語はこの分野において知られているものである。最低三つの剤形の三つ目は遅延放出剤形であり、この用語はこの分野において知られているものである。さらに、持続放出剤形からの抗生物質の放出の開始は、即時放出剤形から放出が開始されるのとほぼ同時であり得る。あるいは持続放出剤形からの放出の開始は、即時放出剤形からの放出の開始の後所定時間遅れ得る。しか

50

しながら、放出が開始された場合には、第二の剤形は持続放出剤形として抗生物質を放出する。持続放出剤形の放出の開始の遅延は、例えば、抗生物質製剤のタイプに依存して、pH感受性あるいは非pH感受性腸溶コーティングを用いることで達成することができ、それにより第二の剤形からの抗生物質の持続放出が即時放出剤形からの抗生物質の放出の開始後まで遅延される。より特に、一実施例において、最低二つの剤形の第二の剤形から放出された抗生物質は、最低三つの剤形の第一の剤形から放出された抗生物質が血清中で C_{max} （血清中の最大血清濃度）に達した後に C_{max} に達し、第三の剤形から放出された抗生物質は、第二の剤形から放出された抗生物質の C_{max} の後に血清中で C_{max} に達する。

【0014】

一実施例において、最低二つの剤形の第一及び第二の剤形は、ほぼ同時にそれぞれの抗生物質の即時放出及び持続放出を開始する。

【0015】

一実施例において、最低二つの剤形の第二の剤形からの、抗生物質の持続放出の開始は、第一の剤形から抗生物質の即時放出が開始される後まで遅延される。

【0016】

三つあるいはそれ以上の剤形を含む全ての実施例において、第三の剤形からの抗生物質の放出の開始は、第二の剤形から抗生物質の持続放出が開始される後まで遅延される。

【0017】

三つあるいはそれ以上の剤形を含む全ての実施例において、第三の剤形からの抗生物質の遅延放出の開始は、第二の剤形から抗生物質の持続放出が開始される後まで遅延される。

【0018】

一実施例において、最低二つの剤形の第二の剤形は、第一の剤形の最低一時間後に内包する抗生物質の放出を開始し、通常それらからの放出の開始は、最低三つの剤形の第一の剤形からの抗生物質の放出の開始後6時間以内に起こる。

【0019】

通常、即時放出剤形は、それらから放出された抗生物質に約0.5から約2時間以内に C_{max} をもたらす。最低三つの剤形の第二の剤形は、それらから放出された抗生物質に約4時間以内に C_{max} をもたらす。通常、第二の剤形に対しての C_{max} は、抗生物質製剤の投与後2時間より早くには得られない。しかしながら、本発明の範囲内において、より短期間に C_{max} に達するようにすることは可能である。

【0020】

上記のとおり、抗生物質製剤は最低三つあるいは最低四つもしくはそれ以上の異なる剤形を含み得る。例えば、抗生物質製剤が第三の剤形を含む場合には、第三の剤形から放出された抗生物質は、第一及び第二の剤形のそれぞれから放出された抗生物質について C_{max} に達した後に、 C_{max} に達する。好ましい実施例において、第三の剤形からの抗生物質の放出は、第一の剤形及び第二の剤形からの抗生物質の放出の開始後に始まる。一実施例において、第三の剤形から放出された抗生物質についての C_{max} は、8時間以内に得られる。

【0021】

他の実施例において、抗生物質製剤は最低四つの剤形を含み、その最低四つの剤形のそれぞれは異なる放出特徴を持ち、そのため最低四つの異なる剤形のそれぞれから放出された抗生物質が異なる時間に C_{max} に達する。

【0022】

上記のとおり、好ましい実施例において、抗生物質がそれぞれ異なる放出特徴を持つ最低二つの異なる剤形を含むか、最低三つの異なる剤形を含むか、最低四つの異なる剤形を含むかに関係なく、抗生物質製剤から放出された抗生物質の全てについての C_{max} は、12時間未満に得られ、より一般的には11時間未満に得られる。

【0023】

10

20

30

40

50

上記のとおり、特に好ましい実施例において、ここで抗生物質製剤はそれぞれ異なる放出特徴を持つ最低二つの、または最低三つの、もしくは最低四つの異なる剤形を含み、個々の剤形のそれぞれから放出された抗生物質についての $C_{m a x}$ は、12時間未満に得られ、より一般的にはそれぞれは11時間未満に得られる。

【0024】

好ましい実施例において、抗生物質製剤は一日に一回の製剤であり、そのため前記抗生物質製剤の投与後は、その日の内にさらなる製剤が投与されることはない。すなわち、好ましい処方計画は、前記製剤が24時間の間に一度のみ投与されるというものである。したがって、本発明にしたがって、抗生物質製剤の全体的な $C_{m a x}$ が12時間未満に得られるという様式での異なる放出特徴と共に、全体的な抗生物質放出がもたらされるという様式で放出される抗生物質を持つ抗生物質製剤の単一投与がある。単一投与という用語は、24時間の間に投与される全抗生物質が同時に投与されることを意味し、基本的に同時に投与されるならば、それらは単一の錠剤あるいはカプセル、もしくは二つまたはそれ以上とすることができる。

10

【0025】

出願人は、それぞれ異なる放出特徴を持つ最低三つの抗生物質剤形より成る単一投与抗生物質製剤が、たった一つの放出特徴を持つ抗生物質剤形より成る単一投与抗生物質製剤についての改善であることを発見した。薬学的許容担体中の抗生物質の剤形のそれぞれは一つあるいはそれ以上の抗生物質を持ち、それぞれの剤形は、同じ抗生物質あるいは異なる抗生物質を持ち得る。

20

【0026】

ここで、ある剤形が他の剤形の後に放出を開始すると示された場合、前記専門用語が、前記剤形がそのような遅く開始される放出を行うように設計され、意図されていることを意味すると、理解されなければならない。しかしながら、前記設計及び意図にもかかわらず、抗生物質の“漏出”が起こり得ることがこの分野において知られている。前記“漏出は”、ここで用いられる“放出”ではない。

【0027】

最低四つの剤形が用いられる場合、最低四つの剤形の第四の剤形は、持続放出剤形あるいは遅延放出剤形であり得る。第四の剤形が持続放出剤形である場合、たとえ最低四つの剤形の第四の剤形が、他の剤形のそれぞれが $C_{m a x}$ に達した後に、 $C_{m a x}$ に達するとしても、前記第四の剤形からの抗生物質の放出は、第二あるいは第三の剤形からの放出の前に、あるいは後に開始され得る。

30

【0028】

(発明の詳細な説明)

本発明の抗生物質製剤は、上記のように、種々の投与経路による投与用に作成することができる。例えば前記抗生物質製剤は、局所投与、眼あるいは耳への投与、直腸あるいは膣投与、点鼻薬として、吸入により、注入可能なものとして、あるいは経口投与に適した様式で作成され得る。好ましい実施例において、抗生物質製剤は、経口投与に適した様式で作成される。

【0029】

例えば、皮膚への塗布による等の局所投与用の抗生物質製剤の作成において、それぞれ抗生物質を含む最低二つの異なる剤形が、水中油型乳剤(エマルジョン)あるいは油中水型乳剤に前記剤形を含むことにより、局所投与用に作成され得る。このような作成において、即時放出剤形は連続相中にあり、持続及び遅延放出剤形は不連続相中にある。作成はまた、上記のような三つの剤形の送達のための様式でもたらされ得る。例えば、即時放出成分を含む連続相の油、持続放出剤形を含む油中に分散した水及び、遅延放出剤形を含む水中に分散した油からなる oil-in-water-in-oil 乳剤が提供され得る。

40

【0030】

上記のように、異なる放出特徴を持つ抗生物質剤形を含む、傷当ての形状の抗生物質製

50

剤を提供することもまた本発明の範囲内である。

【0031】

加えて、抗生物質製剤は、例えば乳濁液として眼あるいは耳もしくは鼻への使用用に作成され得る。例えば、剤形は疎水性ポリマーで塗装することができ、それにより剤形は前記乳濁液の油層にあり、また剤形は浸水性ポリマーで塗装することができ、それにより剤形は前記乳濁液の水層にある。

【0032】

さらに、異なる放出特徴を持つ最低三つの異なる剤形を伴う抗生物質製剤は、この分野において知られている直腸あるいは膣投与用に作成され得る。これは、クリームあるいは乳剤の形状を採り得るか、もしくは局所投与用に用いられるものと類似の他の可溶性剤形の形状を採り得る。

【0033】

さらなる実施例として、抗生物質製剤は、粒子をコーティングし、吸入用に粒子を微粉にすることにより、吸入治療への使用用に作成され得る。

【0034】

好ましい実施例において、抗生物質製剤は経口投与に適した様式で作成される。したがって例えば、経口投与用に、それぞれの剤形が小丸薬あるいは粒子として用いることができ、その小丸薬あるいは粒子は例えばカプセル中で、あるいは錠剤に組み込まれ、もしくは経口投与用の液体に懸濁されて単一医薬品を形成する。

【0035】

または、経口送達システムの作成において、製剤の剤形のそれぞれが錠剤として作成され、錠剤のそれぞれが単一抗生物質製剤を産生するためにカプセル中に組み込まれ得る。したがって例えば抗生物質製剤は、上記のように、即時放出錠剤である錠剤の形状の第一の剤形を含み、また一つが抗生物質の持続放出を提供し、別のものが抗生物質の遅延放出を提供する二つあるいはそれ以上のさらなる錠剤を含み得る。それによりそれぞれの錠剤から放出された抗生物質の $C_{m a x}$ には異なる時間に達し、抗生物質製剤から放出された全抗生物質の $C_{m a x}$ は、12時間未満に得られ得る。

【0036】

異なる投与経路についての、異なる放出特徴を持つ最低三つの剤形を含む抗生物質製剤の作成は、ここでの教示からこの分野における通常の知識を有する者の範囲内であると思われる。この分野において知られているとおり、持続放出及び遅延放出に関して、放出時間は塗膜中の抗生物質の濃度及び/または塗膜の厚さにより制御することができる。

【0037】

本発明にしたがって、各剤形は同じ抗生物質を含むが、各剤形は一つ以上の抗生物質を含むことができる。

【0038】

即時放出成分

このシステムの即時放出部位は、抗生物質を放出するために、投与後すぐに分散する成分の混合とすることができる。これは、他の三つの成分と混合されるか、あるいは圧縮される別個の小丸薬あるいは顆粒の形状をとることができる。

【0039】

即時放出成分用の抗生物質に添加される物質は、微結晶セルロース (microcrystalline cellulose)、コーンスターチ、アルファ化デンプン、ジャガイモデンプン、米デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、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、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、キトサン、ヒドロキシキトサン、ヒドロキシメチル化キトサン、交差結合 (cross-linked) キトサン、交差結合ヒドロキシメチルキトサン、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、マルトース、フルクトース、グルコース、果糖、スクロース、ポリビニルピロリドン (PVP)、アクリン酸誘導体 (カルボポール (Carbopol)、オイドラギット (Eudragit)、その他)、

10

20

30

40

50

低分子量 PEGs (PEG 2000 - 10000) 及び 20000 ダルトン以上の分子量を持つ高分子量 PEGs (ポリオックス (Polyox)) 等のポリエチレングリコールであり得るがこれらに限定されない。

【0040】

1.0 から 60% (W/W) の範囲で存在するこれらの物質を持つことは、有用であろう。より好ましくは、これらの物質は 3 から 40% の範囲で存在する。最も好ましくは、薬剤装填が高く保たれ、剤形サイズ全体が最小限となるように、これらの物質は 5 から 20% の範囲で存在する。

【0041】

また、このシステムにおいて摂取あるいは投与後の薬剤の溶解あるいは成分の分解に役立つ他の成分を持つことは有用であろう。これらの成分は、ラウリル硫酸ナトリウム、モノグリセリン酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、モノ酪酸グリセリン、カプリロカプロイル マクロゴール - 8 - グリセリド (caprylocaproyl macrogol - 8 - glyceride s)、界面活性剤のプルロニック系 (Pluronic line) 等の非イオン界面活性剤の一つ、あるいは界面活性特性を持つ他の物質、もしくは上記のものの任意の組合せ等の界面活性剤であり得る。前記物質はまた、クロスカルメロース ナトリウム、交差結合 PVP、その他等のこの分野における通常の知識を有する者に知られた錠剤分解物質 (disintegrant) あるいは超錠剤分解物質 (superdisintegrant) であり得る。

【0042】

これらの物質は、0.05 から 15% (W/W) の割合で存在し得る。

【0043】

非 pH 感受性遅延放出成分

この組成物の成分は、即時放出ユニットと同じであるが、前記組成物に組み込まれるかあるいは、小丸薬または顆粒全体の塗膜としてのさらなるポリマーを伴う。非 pH 依存性ポリマーを用いて遅延放出に作用させるいくつかの方法が、この分野における通常の知識を有する者に知られている。これらは特に、水溶性あるいは侵食性バリアシステム、酵素分解バリアシステム、破裂可能 (rupturable) コーティングシステム及び、充填カプセルシステムを含む。これらのシステムは文献に十分に開示されており (American Pharmaceutical Review の 2001 冬発行の Bussemer と Bodmeier による "A Review of Pulsatile Drug Delivery" 参照)、処方設計と製造方法は引用例としてここに組み込まれる。

【0044】

本発明のこの成分に適した放出の遅延を得るために用いることができる物質は、4000 ダルトン以上の分子量を持つポリエチレングリコール (PEG) (カルボワックス (Carbowax)、ポリオックス)、白ろうあるいは蜜ろう等のワックス、パラフィン、アクリン酸誘導体 (オイドラギット RS)、酢酸セルロース及び、エチルセルロースであり得るが、これらに限定されない。

【0045】

通常これらの物質は、この成分の 0.5 から 25% (W/W) の範囲で存在し得る。好ましくは、前記物質は所望の in vivo 遅延時間及び T_{max} を提供するのに十分なだけの量で存在する。

【0046】

pH 感受性 (腸溶性) 放出成分

この組成物の成分は、即時放出成分と同じであるが、前記組成物に組み込まれるかあるいは、小丸薬または顆粒全体の塗膜としてのさらなるポリマーを伴う。

【0047】

10

20

30

40

50

この目的に有用な物質の種類は、酢酸フタル酸セルロース、オイドラギットL、オイドラギットS、オイドラギットFE及び、セルロース誘導体の他のフタル酸塩であり得るが、これらに限定されない。

【0048】

これらの物質は、4から20% (W/W) あるいはそれ以上の濃度で存在し得る。好ましくは、前記物質は所望の *in vivo* 遅延時間及び T_{max} を提供するのに十分なだけの量で存在する。

【0049】

持続放出成分

この組成物の成分は、即時放出成分と同じであるが、前記組成物に組み込まれるかあるいは、小丸薬または顆粒全体の塗膜としてのさらなるポリマーを伴う。 10

【0050】

この目的に有用な物質の種類は、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ニトロセルロース、オイドラギットRS及び、オイドラギットRL、カルボポール、あるいは8000ダルトン以上の分子量を持つポリエチレングリコールであり得るが、これらに限定されない。

【0051】

これらの物質は、4から20% (W/W) の濃度で存在し得る。好ましくは、量は所望の *in vivo* 放出特徴を提供するのに十分なだけのものである。 20

【0052】

持続放出剤形の放出の開始を遅延させたい場合、pH感受性あるいは非pH感受性塗膜等の適当な塗膜を、持続放出の開始を遅延させるために用いることができる。

【0053】

持続放出剤形用の非pH感受性塗膜 (コーティング)

本発明のこの成分に適した放出の遅延を得るために用いることができる物質は、4000ダルトン以上の分子量を持つポリエチレングリコール (PEG) (カルボワックス、ポリオックス)、白ろうあるいは蜜ろう等のワックス、パラフィン、アクリン酸誘導体 (オイドラギットRS)、酢酸セルロース及び、エチルセルロースであり得るが、これらに限定されない。 30

【0054】

通常これらの物質は、この成分の0.5から25% (W/W) の範囲で存在し得る。好ましくは、前記物質は所望の *in vivo* 遅延時間及び T_{max} を提供するのに十分なだけの量で存在する。

【0055】

持続放出剤形用のpH感受性塗膜

この目的に有用な物質の種類は、酢酸フタル酸セルロース、オイドラギットL、オイドラギットS、オイドラギットFS及び、セルロース誘導体の他のフタル酸塩であり得るが、これらに限定されない。

【0056】

これらの物質は、4から20% (W/W) あるいはそれ以上の濃度で存在し得る。好ましくは、前記物質は所望の *in vivo* 遅延時間及び T_{max} を提供するのに十分なだけの量で存在する。 40

【0057】

上記のとおり、本発明の抗生物質組成物を含むユニットは、カプセルに内包される別個の小丸薬あるいは粒子、もしくは錠剤に組み込まれた粒子、または液体懸濁液に懸濁された形状であり得る。

【0058】

本発明の抗生物質組成物は、例えば以下の投与経路：舌下、粘膜、経皮、非経口、その他のいずれかにより投与することができ、好ましくは経口的に投与される。前記組成物は 50

、治療上有効な量の抗生物質を含み、その量是用いられる抗生物質、治療する疾患あるいは感染及び、前記組成物が一日に投与される回数により変化する。前記組成物は、細菌感染の治療に有効な量で、宿主に投与される。

【0059】

このシステムは特に、20時間未満の排出半減期を持つ抗生物質、より特には12時間未満の排出半減期を持つ抗生物質についての実用的な治療活性の拡張に有用であろう。また、特に2から10時間の半減期を持つそれらの薬剤に有用であろう。以下のものは約1から12時間の半減期を持つ抗生物質の例である：セファドロキシム、セファゾリン、セファレキシン、セファロチン、セファピリン、セファセラー（cephacel）、セファプロジル、セファドリン、セファマンドール、セフォニシド、セフォラニド、セフロキシム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフトキシム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフメタゾール、セフォテタン、セフォキシチン、ロラカルベフ、イミペネム、エリスロマイシン（及びエストレート、エチルコハク酸、グルセプト酸、ラクトビオン酸、ステアリン酸等のエリスロマイシン塩）、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、トロレアノマイシン、ペニシリンV、ペニシリン塩及び、その複合体、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、アモキシシリン、アモキシシリン及びクラブラン酸カリウム、アンピシリン、バカンピシリン、カルベニシリン、インドニルナトリウム（及びカルベニシリンの他の塩）、メズロシリン、ピペラシリン、ピペラシリン及びタキソバクタム、チカルシリン、チカルシリン及びクラブラン酸カリウム、クリンダマイシン、バンコマイシン、ノボピオシン、アミノサリチル酸、カプレオマイシン、サイクロセリン、エタンブトールHCl及び他の塩、エチオナミド、及びイソニアジド、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、スパルフロキサシン、スルファシチン、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメチキソール、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、スルファピリジン、スルファジアジン、スルファメトキサゾール、スルファピリジン、メトロニダゾール、メテナミン、ホスホマイシン、ニトロフラントイン、トリメトプリム、クロファジミン、コトリアモキサゾール、ペンタミジン、及びトリメトレキサート。

10

20

【0060】

本発明はさらに、以下の実施例に関して開示されるが、しかしながら、本発明の範囲はこれらによって限定されない。本明細書中の全てのパーセンテージは、特別の定めのない限り、重量である。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0061】

（実施例）

I. 即時放出成分

水あるいは他の溶媒の存在下で、あるいは乾燥混合において、プラネタリーミキサー、高剪断造粒機、流動床造粒機あるいは押出機等の適切な調合薬ミキサーあるいは造粒機で成分を混合することにより、前記組成物を作成する。水あるいは他の溶媒が用いられた場合、混合物を真空オープンあるいは強制換気オープン等の適切な調合薬乾燥機中で乾燥させる。生成物はふるいに掛けられ、あるいは粒状にされ、ロータリー式錠剤機等の適切な錠剤圧縮機を用いて圧縮されるか、あるいは適切な注入器を用いてカプセルあるいは小袋（サシェ）中に注入される。

40

【0062】

成分	濃度（% W/W）
実施例1：	
アモキシシリン	65%（W/W）
微結晶セルロース	20
ポビドン	10
クロスカルメロース ナトリウム	5

50

実施例 2 :	アモキシシリン	5 5 % (W / W)	
	微結晶セルロース	2 5	
	ポビドン	1 0	
	クロスカルメロース ナトリウム	1 0	
実施例 3 :	アモキシシリン	6 5 % (W / W)	
	微結晶セルロース	2 0	
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0	
	クロスカルメロース ナトリウム	5	10
実施例 4 :	アモキシシリン	7 5 % (W / W)	
	ポリエチレングリコール 4 0 0 0	1 0	
	ポリエチレングリコール 2 0 0 0	1 0	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
実施例 5 :	アモキシシリン	7 5 % (W / W)	
	ポリエチレングリコール 8 0 0 0	2 0	
	ポリビニルピロリドン	5	
実施例 6 :	クラリスロマイシン	6 5 % (W / W)	20
	微結晶セルロース	2 0	
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0	
	クロスカルメロース ナトリウム	5	
実施例 7 :	クラリスロマイシン	7 5 % (W / W)	
	微結晶セルロース	1 5	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
	クロスカルメロース ナトリウム	5	
実施例 8 :	クラリスロマイシン	7 5 % (W / W)	30
	ポリエチレングリコール 4 0 0 0	1 0	
	ポリエチレングリコール 2 0 0 0	1 0	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
実施例 9 :	クラリスロマイシン	7 5 % (W / W)	
	ポリエチレングリコール 8 0 0 0	2 0	
	ポリビニルピロリドン	5	
実施例 1 0 :	シプロフロキサシン	6 5 % (W / W)	40
	微結晶セルロース	2 0	
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0	
	クロスカルメロース ナトリウム	5	
実施例 1 1 :	シプロフロキサシン	7 5 % (W / W)	
	微結晶セルロース	1 5	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
	クロスカルメロース ナトリウム	5	
実施例 1 2 :	シプロフロキサシン	7 5 % (W / W)	50

	ポリエチレングリコール 4000	10	
	ポリエチレングリコール 2000	10	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
実施例 13 :	シプロフロキサシン	75% (W/W)	
	ポリエチレングリコール 8000	20	
	ポリビニルピロリドン	5	
実施例 14 :	セフチブテン	75% (W/W)	
	ポリエチレングリコール 4000	10	10
	ポリエチレングリコール 2000	10	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
実施例 15 :	セフチブテン	75% (W/W)	
	ポリエチレングリコール 4000	20	
	ポリビニルピロリドン	5	

【0063】

II. 非 pH 感受性遅延放出成分

American Pharmaceutical Review の 2001 年発行の Bussemer と Bodmeier による “A Review of Pulsatile Drug Delivery” に開示された任意の方法が、開示された pH 非依存遅延放出成分を作成するために利用することができる。実施例 16 及び 17 は、浸透性と塗膜の厚さに依存して一定時間後にオイドラギット塗膜の浸透性の急激な増加をもたらすために、オイドラギット RS の層の下の有機酸層を利用し、そのために内核がオイドラギット膜を通して放出できる。実施例 18 は、外側の酢酸セルロース膜の浸透性、可塑性及び厚さにより決まる所定時間後に不溶性コーティング膜を破裂させる高い膨潤性のポリマーを持つ中心 (core) を利用する。塗膜は、この分野における通常の知識を有する者に知られているように、流動床プロセッサでのウルスターカラムコーティング等の方法により中心に塗布される。

【0064】

さらに、この成分は実施例 19 のように作成され得る。この実施例において、前記成分は、水あるいは他の溶媒の存在下で、あるいは熱溶解プロセスにおいて、プラネタリーミキサー、高剪断造粒機、流動床造粒機あるいは押出機等の適切な調合薬ミキサーあるいは造粒機で成分を混合することにより調製される。水あるいは他の溶媒が用いられた場合、混合物を真空オープンあるいは強制換気オープン等の適切な調合薬乾燥機中で乾燥させる。

【0065】

成分を冷却させた後、生成物はふるいに掛けられ、あるいは粒状にされ、ロータリー式錠剤機等の適切な錠剤圧縮機を用いて圧縮されるか、あるいは適切なエンカプスレータ (カプセル化装置) でカプセル中に注入される。

【0066】

	成分	濃度 (% W/W)	
実施例 16 :	実施例 4 由来の中心	65% (W/W)	
	クエン酸	10	
	オイドラギット RS ポリマー	20	
	タルク	4	
	TEC	1	
実施例 17 :	実施例 9 由来の中心	75% (W/W)	50

	クエン酸	10	
	オイドラギットRSポリマー	10	
	タルク	4	
	TEC	1	
実施例18:	実施例1由来の中心	93% (W/W)	
	酢酸セルロース	6.75	
	PEG400	0.25	
実施例19:	シプロフロキサシン	70% (W/W)	10
	ポリオックス	20	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
	クロスカルメロース ナトリウム	5	

【0067】

III. 腸溶性放出成分

実施例20から27は、活性中心への腸溶性ポリマーの層形成によって腸溶性放出成分を作成するために、この分野における通常の知識を有する者に通常知られた塗膜コーティング技術を利用する。通常、以下のステップを含む。第一に、有機溶媒あるいは水性溶媒中でコーティング分散剤あるいは溶液を作成する。第二に、満足できる均一な塗膜を作成するために、適切な条件でコーティングを行う。これは、パンコーター (pan coater) あるいは流動床ウルスターカラムコーター (fluid bed wurster column coater) 等の適切なコーティング装置で行われる。随意的に、必要であれば生成物はさらに保存することができる。

【0068】

マトリクス型腸溶性成分を作成するために、水あるいは他の溶媒の存在下で、あるいは熱溶解プロセスにおいて、プラネタリーミキサー、高剪断造粒機、流動床造粒機あるいは押出機等の適切な調合薬ミキサーあるいは造粒機で成分を混合することにより、実施例28から32の成分を作成する。水あるいは他の溶媒が用いられた場合、混合物を真空オープンあるいは強制換気オープン等の適切な調合薬乾燥機中で乾燥させる。生成物を冷却する。

【0069】

いずれかの方法により作成された生成物はふるいに掛けられ、あるいは粒状にされ、ロータリー式錠剤機等の適切な錠剤圧縮機を用いて圧縮されるか、あるいはMG2Futura等の適切なカプセル注入器を用いてカプセル中に注入される。

【0070】

	成分	濃度 (% W/W)	
実施例20:	実施例1由来の中心	65% (W/W)	
	酢酸フタル酸セルロース	30	
	TEC	5	40
実施例21:	実施例5由来の中心	75% (W/W)	
	酢酸フタル酸セルロース	20	
	トリアセチン	5	
実施例22:	実施例1由来の中心	65% (W/W)	
	オイドラギットL	25	
	タルク	8	
	TEC	2	
実施例23:			50

	実施例 1 由来の中心	65% (W/W)	
	オイドラギット FS	28	
	タルク	5	
	TEC	2	
実施例 24 :	実施例 1 由来の中心	65% (W/W)	
	オイドラギット S	28	
	タルク	5	
	TEC	2	
実施例 25 :	実施例 7 由来の中心	75% (W/W)	10
	オイドラギット L	20	
	タルク	3.5	
	TEC	1.5	
実施例 26 :	実施例 11 由来の中心	60% (W/W)	
	オイドラギット L	35	
	タルク	4	
	TEC	1	
実施例 27 :	実施例 15 由来の中心	65% (W/W)	20
	酢酸フタル酸セルロース	32.5	
	TEC	2.5	
実施例 28 :	アモキシシリン	75% (W/W)	
	微結晶セルロース	5	
	フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース	20	
実施例 29 :	アモキシシリン	60% (W/W)	
	ラクトース	10	30
	オイドラギット L30D	30	
実施例 30 :	シプロフロキサシン	70% (W/W)	
	ポリエチレングリコール 4000	10	
	酢酸フタル酸セルロース	20	
実施例 31 :	クラリスロマイシン	60% (W/W)	
	ポリエチレングリコール 2000	10	
	ラクトース	20	
	オイドラギット L30D	10	40
実施例 32 :	セフチブテン	70% (W/W)	
	微結晶セルロース	20	
	酢酸フタル酸セルロース	10	

【0071】

IV. 持続放出成分

実施例 33 から 38 は、活性中心への持続放出ポリマーの層形成によって持続放出成分を作成するために、この分野における通常の知識を有する者に通常知られた塗膜コーティング技術を利用する。通常、以下のステップを含む。第一に、有機溶媒あるいは水性溶媒中でコーティング分散剤あるいは溶液を作成する。第二に、満足できる均一な塗膜を作成

するのに適切な条件でコーティングを行う。これは、パン コーターあるいは流動床ウルスター カラム コーター等の適当なコーティング装置で行われる。随意的に、必要であれば生成物はさらに保存することができる。保存研究は、持続放出膜と共にすることが推奨される。

【 0 0 7 2 】

マトリクス型持続放出成分を作成するために、水あるいは他の溶媒の存在下で、あるいは熱溶解プロセスにおいて、プラネタリーミキサー、高剪断造粒機、流動床造粒機あるいは押出機等の適切な調合薬ミキサーあるいは造粒機で成分を混合することにより、実施例 39 から 42 の成分を作成する。水あるいは他の溶媒が用いられた場合、混合物を真空オープンあるいは強制換気オープン等の適切な調合薬乾燥機中で乾燥させる。生成物を冷却する。

10

【 0 0 7 3 】

いずれかの方法により作成された生成物はふるいに掛けられ、あるいは粒状にされ、ロータリー式錠剤機等の適切な錠剤圧縮機を用いて圧縮されるか、あるいは M G 2 F u t u r a 等の適切なカプセル注入器を用いてカプセル中に注入される。

【 0 0 7 4 】

	成分	濃度 (% W / W)	
実施例 33 :	実施例 1 由来の中心	75 % (W / W)	
	エチルセルロース	20	20
	H P C	5	
実施例 34 :	実施例 5 由来の中心	80 % (W / W)	
	オイドラギット R S	10	
	オイドラギット R L	5	
	タルク	3	
	T E C	2	
実施例 35 :	実施例 5 由来の中心	90 % (W / W)	
	エチルセルロース	9	30
	トリアセチン	1	
実施例 36 :	実施例 7 由来の中心	90 % (W / W)	
	S u r e l e a s e	10	
実施例 37 :	実施例 11 由来の中心	85 % (W / W)	
	コリコート (K o l l i c o a t) S R	10	
	T B C	5	
実施例 38 :	実施例 15 由来の中心	80 % (W / W)	40
	ポリエチレングリコール 8000	5	
	オイドラギット R S 30 D	15	
実施例 39 :	アモキシシリン	75 % (W / W)	
	ヒドロキシエチルセルロース	10	
	ポリエチレングリコール 4000	10	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
実施例 40 :	シプロフロキサシン	75 % (W / W)	
	ラクトース	10	50

	ポビドン (P V P)	1 0	
	ポリエチレングリコール 2 0 0 0	5	
実施例 4 1 :	クラリスロマイシン	7 5 % (W / W)	
	ポリエチレングリコール 4 0 0 0	1 0	
	ポビドン (P V P)	1 0	
	ヒドロキシプロピルセルロース	5	
実施例 4 2 :	セフチブテン	7 5 % (W / W)	
	ラクトース	1 5	10
	ポリエチレングリコール 4 0 0 0	5	
	ポリビニルピロリドン	5	

【 0 0 7 5 】

V . 持続放出の開始を遅延させるための塗膜を伴う持続放出剤形

本発明における抗生物質の持続放出の開始の遅延は、持続放出塗膜で即時放出成分ビーズをコーティングし、その後続いて塗布されたビーズに腸溶性塗膜あるいは非 pH 感受性遅延放出塗膜を塗布することにより、あるいはまた持続放出マトリクス成分ビーズが腸溶性塗膜あるいは非 pH 感受性遅延放出塗膜を塗布されることにより、得られる。

【 0 0 7 6 】

塗膜は、消化管の所望の環境あるいは位置において治療物質を律動的に出す生成物を作成するために、持続放出塗布ビーズあるいは持続放出マトリクスビーズに塗布することができる。

【 0 0 7 7 】

V A . 以下の実施例は、結果的に本発明の持続放出成分となる、実施例のセクション I 由来の即時放出ビーズに塗布するための持続放出塗膜物質の詳細な調製を開示する。

【 0 0 7 8 】

実施例 4 3 . オイドラギット R S 実施例 - 有機塗膜

【 0 0 7 9 】

【 表 1 】

成分	割合 (%)
A部分	
オイドラギットRS-100	6.0
クエン酸トリエチル	1.0
タルク	0.5
アセトン	92.5

【 0 0 8 0 】

ステップ 1 . オイドラギットをアセトン中に溶解させる。

ステップ 2 . アセトンの入った別個の容器中で T E C とタルクを混合する。

ステップ 3 . ステップ 2 の生成物をステップ 1 の生成物に添加し、吹き付け前に 2 0 分間混合する。

【 0 0 8 1 】

実施例 4 4 . S u r e l e a s e T M 実施例 - 水溶性塗膜

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

【表 2】

成分	割合 (%)
A部分	
Surelease	90
純水	10.0

【0083】

10

ステップ1 . sureleaseと水を、吹き付け前に30分間混合する。

【0084】

持続放出塗膜のビーズへの塗布方法：

塗布されるビーズで、ウルスターカラムを備えた流動床を満たす。4から20%の重量増加となるようにビーズを効率的に塗装するために、ビーズコーティングの分野における通常の知識を有する者に知られた速度及び温度で、塗膜をビーズに吹き付ける。最適な操作性と安定性のために、コーティング溶媒の特定のレベルまでビーズを乾燥させる。必要な場合には、持続放出塗膜のさらなる凝結のためにビーズを保存する。

【0085】

VB . 以下は、第二、第三あるいはさらなる剤形のいずれかあるいは全ての作用の開始を随意的に遅延させるために用いることができる、pH感受性、あるいは腸溶性放出塗膜の例である。

20

【0086】

上述の持続放出塗膜で処理された即時放出成分あるいは、持続マトリクス小丸薬に塗布される水溶性オイドラギットL30D-55分散剤の組成が、以下の実施例45にて提供される。

【0087】

実施例45 . オイドラギット（登録商標）L30D-55水溶性コーティング分散剤

【0088】

【表 3】

30

成分	割合 (%)
オイドラギット（登録商標）L30D-55	55.0
クエン酸トリエチル	1.6
タルク	8.0
純水	37.4
固形成分含有量	25.5
ポリマー含有量	15.9

40

【0089】

オイドラギット（登録商標）L30D-55水溶性分散剤の調製方法

【0090】

ステップ1 クエン酸トリエチルとタルクを純水中で懸濁する。

ステップ2 TEC/タルク懸濁液を、続いてPower Gen 700高剪断ミキサーを用いて均質化する。

ステップ3 TEC/タルク懸濁液を、攪拌しながらゆっくりとオイドラギット（登録商標）L30D-55水性（ラテックス）分散剤に添加する。

ステップ4 マトリクス小丸薬への塗布の前に、一時間コーティング分散剤を攪拌する

50

【0091】

実施例46. オイドラギット(登録商標)S100水溶性コーティング分散剤の調製分散剤作成

マトリクス小丸薬に塗布される水溶性オイドラギット(登録商標)S100分散剤の組成は以下に提供される:

オイドラギット(登録商標)S100水溶性コーティング分散剤

【0092】

【表4】

成分	割合 (%)
A部分	
オイドラギット(登録商標)S100	12.0
1N 水酸化アンモニウム	6.1
クエン酸トリエチル	6.0
純水	65.9
B部分	
タルク	2.0
純水	8.0
固形成分含有量	20.0
ポリマー含有量	12.0

10

20

【0093】

オイドラギット(登録商標)S100水溶性分散剤の調製方法

【0094】

パートI:

- (i) オイドラギット(登録商標)S100粉末を攪拌しながら純水に投与する。
- (ii) 水酸化アンモニウム溶液を攪拌しながら一滴ずつ分散剤中に添加する。
- (iii) 部分的に中和された分散剤を60分間攪拌する。
- (iv) クエン酸トリエチルを攪拌しながら一滴ずつ分散剤に添加する。B部分の追加の前に約2時間攪拌する。

30

【0095】

パートII:

- (i) タルクを所定量の水に分散させる。
- (ii) Power Gen 700D高剪断ミキサーを用いて分散剤を均質化する。
- (iii) B部分を、軽く攪拌しながらゆっくりとA部分のポリマー分散剤に添加する

40

【0096】

水溶性コーティング分散剤の使用のための塗布条件

以下の塗布条件が、マトリクス小丸薬をオイドラギット(登録商標)L30D-55及びオイドラギット(登録商標)S100水溶性塗膜コーティングのそれぞれで塗装するために用いられた。

【0097】

コーティング装置 STREA 1TM テーブルトップ実験室流動床コーター
 スプレーノズル直径 1.0mm
 材料分量 300グラム

50

吸気温度 40 から 45
 排気温度 30 から 33
 噴霧空気圧 1.8 パール
 ポンプ速度 1分あたり2グラム

【0098】

(i) 小丸薬に対して12%の塗膜重量増加となるように、マトリクス小丸薬をL30D-55分散剤で塗装する。

(ii) 小丸薬に対して20%の塗膜重量増加となるように、マトリクス小丸薬をS100分散剤で塗装する。

【0099】

VC. 以下の実施例は、第二、第三あるいはさらなる剤形のいずれかあるいは全ての作用の開始を随意的に遅延させるために用いる、非pH感受性コーティング物質の詳細な調製を開示する。

【0100】

実施例47. 破裂可能塗膜

【0101】

【表5】

成分	割合 (%)
A部分	
酢酸セルロース398-10	6.0
PEG400	1.5
アセトン	92.5

【0102】

ステップ1. 酢酸セルロースをアセトン中に溶解させる。

ステップ2. ステップ1の生成物にTECを添加し、20分間混合する。

【0103】

持続放出塗膜のビーズへの塗布方法：

塗布されるビーズで、ウルスターカラムを備えた流動床を満たす。ビーズは、蒸気に露出されると急速に膨張する成分を含有している必要がある。セクションIのクロスカルメロス ナトリウムを包含するビーズは、セクションIV由来の膨張可能な親水性ポリマーを持つビーズとして良い候補物質である。4から20%の重量増加となるようにビーズを効率的に塗装するために、ビーズコーティングの分野における通常の知識を有する者に知られた速度及び温度で、塗膜をビーズに吹き付ける。最適な操作性と安定性のために、コーティング溶媒の特定のレベルまでビーズを乾燥させる。

【0104】

破裂可能塗膜コーティングの使用のための塗布条件

以下の塗布条件が、破裂可能塗膜コーティングで実施例39由来のマトリクス小錠剤を塗装するために用いられた。2.5%の重量増加が、所望の遅延時間をもたらした。

【0105】

コーティング装置 1.3 L panを用いたベクターLDCSコーティングシステム
 スプレーノズル直径 0.8 mm
 材料分量 800グラム
 吸気温度 40 から 45
 排気温度 18 から 23
 噴霧空気圧 25 psi
 ポンプ速度 1分あたり6グラム

【0106】

10

20

30

40

50

上記の腸溶性塗膜及び非 pH 感受性塗膜を、作用の開始の遅延する持続放出ビーズを提供するために、実施例 33 から 42 の持続放出マトリクスビーズあるいは前もって持続放出塗膜で処理された即時放出成分ビーズに塗布することができる。さらに、腸溶性塗膜あるいは非 pH 感受性塗膜を、作用の開始の遅延をもたらすために、即時放出成分ビーズに直接塗布することができる。

【0107】

VI. 最終組成物

個々の成分が全て作成された後で、最終剤形に組み立てられ、錠剤、カプセルあるいは小袋の形態を採り得る。好ましくは、最終剤形はカプセルあるいは錠剤の形態を採る。最も好ましくは、最終剤形は錠剤である。

10

【0108】

種々の剤形が、 C_{max} が 12 時間未満に得られ、また製剤が一日に一回の範囲の抗感染症薬をもたらす割合で、最終剤形に組み合わせられる。好ましくは、第一、第二及び第三の剤形はそれぞれ、全剤形の 20 から 70%、10 から 70% 及び 10 から 70% をもたらす。より好ましくは、第一、第二及び第三の剤形の割合はそれぞれ、全剤形の 25 から 66%、15 から 60% 及び 15 から 60% の範囲である。最も好ましくは、第一、第二及び第三の剤形の割合はそれぞれ、33 から 60%、25 から 50% 及び 25 から 50% の範囲である。

【0109】

本発明は特に、抗生物質の一日二回の投与における改善と抗生物質の一日一回の投与における改善をもたらす抗生物質製剤を提供する点で有益である。

20

【0110】

上記示唆の観点から、本発明の多数の改良及び変形が可能であり、したがって請求の範囲の範囲内で、本発明は特に開示された以外に実施することができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/23331
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/00 US CL : 424/400 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/400 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,945,123 A (HERMELIN) 31 August 1999 (31.08.1999), abstract; column 12, lines 36-61; column 15, line 1; claims 20-49.	1-36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 16 November 2004 (16.11.2004)		Date of mailing of the international search report 09 FEB 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer DEBORAH A. THOMAS PARALEGAL SPECIALIST GROUP 1980 <i>Det</i> Blessing Fubara Telephone No. 571-272-1600

 フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 フラナー, ヘンリー, エイチ.

アメリカ合衆国, 20886 メリーランド, モンゴメリー ヴィレッジ, デルキャスル コート
19

(72) 発明者 ローリングズ, コリン

アメリカ合衆国, 28054 メリーランド, ポトマック, ローレル リーフ コート 1

Fターム(参考) 4C076 AA41 AA60 AA94 AA95 BB01 CC32 DD28 DD43 EE09H EE16H
EE23H EE31H EE32H EE33H FF25 FF31
4C086 AA01 AA02 CC04 MA02 MA05 MA35 MA37 MA52 NA12 NA13
ZB35