

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4295951号  
(P4295951)

(45) 発行日 平成21年7月15日 (2009. 7. 15)

(24) 登録日 平成21年4月17日 (2009. 4. 17)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/48 (2006. 01)

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/32 (2006. 01)

A 6 1 K 47/32

請求項の数 12 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2002-106400 (P2002-106400)  
 (22) 出願日 平成14年4月9日 (2002. 4. 9)  
 (65) 公開番号 特開2003-12562 (P2003-12562A)  
 (43) 公開日 平成15年1月15日 (2003. 1. 15)  
 審査請求日 平成17年4月5日 (2005. 4. 5)  
 (31) 優先権主張番号 60/282443  
 (32) 優先日 平成13年4月9日 (2001. 4. 9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 590002035  
 ローム アンド ハース カンパニー  
 ROHM AND HAAS COMPA  
 NY  
 アメリカ合衆国 19106-2399  
 ペンシルバニア州 フィラデルフィア、イ  
 ンディペンデンス モール ウェスト 1  
 O O  
 (74) 代理人 110000589  
 特許業務法人センダ国際特許事務所  
 (74) 代理人 100117570  
 弁理士 近藤 実  
 (74) 代理人 100112586  
 弁理士 橋本 幸治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分の制御型溶解

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分 / イオン交換樹脂複合体であって、前記複合体における前記イオン交換樹脂が、重量容量が 0.1 ~ 8 meq / g であるスルホン酸官能基を有するスチレン系強酸性カチオン交換樹脂および重量容量が 0.1 ~ 14 meq / g であるカルボン酸官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱酸性カチオン交換樹脂のうちの少なくとも一つである複合体；並びに、

ロードされていないカチオン交換樹脂であって、重量容量が 0.1 ~ 8 meq / g であるスルホン酸官能基を有するスチレン系強酸性カチオン交換樹脂および重量容量が 0.1 ~ 14 meq / g であるカルボン酸官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱酸性カチオン交換樹脂のうちの少なくとも一つであるカチオン交換樹脂；  
を含む組成物であって、ロードされていないカチオン交換樹脂の前記複合体に対する比が 0.01 : 1 ~ 99 : 1 である組成物。

【請求項 2】

活性成分 / イオン交換樹脂複合体であって、前記複合体における前記イオン交換樹脂が、重量容量が 0.1 ~ 6 meq / g である第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂および重量容量が 0.1 ~ 12 meq / g である第三アミン官能基を有するアクリル系アニオン交換樹脂のうちの少なくとも一つである複合体；並びに、

ロードされていないアニオン交換樹脂であって、重量容量が 0.1 ~ 6 meq / g である第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂および重量容量が 0.

10

20

1 ~ 12 meq / g である第三アミン官能基を有するアクリル系アニオン交換樹脂のうちの少なくとも一つであるアニオン交換樹脂；

を含む組成物であって、ロードされていないアニオン交換樹脂の前記複合体に対する比が 0.01 : 1 ~ 99 : 1 である組成物。

【請求項 3】

組成物を製造する方法であって、

a. 活性成分 / イオン交換樹脂複合体であって、前記複合体における前記イオン交換樹脂が、重量容量が 0.1 ~ 8 meq / g であるスルホン酸官能基を有するスチレン系強酸性カチオン交換樹脂および重量容量が 0.1 ~ 14 meq / g であるカルボン酸官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱酸性カチオン交換樹脂のうちの少なくとも一つである複合体を、ロードされていないカチオン交換樹脂であって、重量容量が 0.1 ~ 8 meq / g であるスルホン酸官能基を有するスチレン系強酸性カチオン交換樹脂および重量容量が 0.1 ~ 14 meq / g であるカルボン酸官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱酸性カチオン交換樹脂のうちの少なくとも一つであるカチオン交換樹脂に添加すること；または、

b. 活性成分 / イオン交換樹脂複合体であって、前記複合体における前記イオン交換樹脂が、重量容量が 0.1 ~ 6 meq / g の第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂および重量容量が 0.1 ~ 12 meq / g の第三アミン官能基を有するアクリル系アニオン交換樹脂のうちの少なくとも一つである複合体を、ロードされていないアニオン交換樹脂であって、重量容量が 0.1 ~ 6 meq / g の第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂および重量容量が 0.1 ~ 12 meq / g である第三アミン官能基を有するアクリル系アニオン交換樹脂のうちの少なくとも一つであるアニオン交換樹脂に添加すること；

のいずれかによって前記組成物を作ることを含む方法。

【請求項 4】

ロードされていないイオン交換樹脂を透過性膜でコーティングして、前記活性成分の前記組成物から放出メディア中への放出速度および / または吸収速度を変更することをさらに含む請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記レジネートを透過性膜でコーティングして、前記活性成分の前記組成物から放出メディア中への放出速度および / または吸収速度を変更することをさらに含む請求項 3 記載の方法。

【請求項 6】

前記ロードされていない樹脂および / または前記レジネートを、放出および吸収が望ましい部位で溶解する非透過性膜でコーティングすることをさらに含む請求項 3 記載の方法。

【請求項 7】

前記のロードされていないカチオン交換樹脂の前記複合体に対する比が 0.1 : 1 ~ 10 : 1 であり、及び前記活性成分 / イオン交換樹脂複合体が前記樹脂のイオン交換容量の 1 ~ 100 % までロードされている、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

前記のロードされていないアニオン交換樹脂の前記複合体に対する比が 0.1 : 1 ~ 10 : 1 であり、及び前記活性成分 / イオン交換樹脂複合体が前記樹脂のイオン交換容量の 1 ~ 100 % までロードされている、請求項 2 記載の組成物。

【請求項 9】

前記活性成分 / イオン交換樹脂複合体が前記樹脂のイオン交換容量の 5 ~ 95 % までロードされている、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 10】

前記活性成分 / イオン交換樹脂複合体が前記樹脂のイオン交換容量の 5 ~ 95 % までロードされている、請求項 8 記載の組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 1】

ロードされていないイオン交換樹脂の前記複合体に対する比が 0 . 1 : 1 ~ 1 0 : 1 であり、及び前記複合体が前記樹脂のイオン交換容量の 1 ~ 1 0 0 % までロードされている、請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 1 2】

前記複合体が前記樹脂のイオン交換容量の 5 ~ 9 5 % までロードされている、請求項 1 1 記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

生物学的に活性な成分の制御型、延長型、または修正型放出の概念はよく知られており、前記活性成分の投与において非常に有用である。たとえば、医薬の分野において、医薬的に活性な成分の放出を延長することにより、前記活性成分の血漿中濃度が、前記活性成分の毒性により規定される上限と前記活性成分の有効性により規定される下限の間である時間を増大させることが可能である。特に望ましいのは、一定の放出速度および遅延型放出である。加えて、水処理用化学物質の分野において、制御型放出の結果、上限が腐蝕の抑制および標的でない生物に対する毒性の減少などの処理要件により規定され、下限が効力により規定される同様の規定が存在するので、活性成分がさらに有効に使用される。さらに、農業の分野において、上限が環境の汚染、標的でない生物に対する毒性により規定され、下限が効力により規定される同様の制限が存在するので、制御型放出が有用である。

## 【0002】

産業界において、多くの市販の製剤をはじめとする活性成分の放出速度を変更するための様々な方法の例が多数知られている。製薬分野において使用されている方法の一例は、医薬活性成分をイオン交換樹脂との複合体に変換して、レジネート (resinate) を形成することである。レジネートはイオン交換樹脂とイオン化可能な活性成分間に形成される塩である。カチオン交換樹脂は塩基性活性成分とレジネートを形成する。アニオン交換樹脂は酸性活性成分とレジネートを形成する。レジネートにおいて、活性成分および樹脂はそのイオン化された形態である。レジネートが液体、たとえば生理学的液体と接触する場合、活性成分をイオン交換のメカニズムによりレジネートから放出することができる。活性成分のレジネートからの放出速度は産業界において公知のいくつかの要因によって変わる。これらとしては、イオン交換樹脂の架橋度、レジネートの粒子サイズ、樹脂の官能基の p K、放出液体中の活性成分の溶解度、放出液体のイオン強度および p H、活性成分の p K、活性成分の分子量、および温度が挙げられるが、これに限定されない。樹脂を透過性膜でコーティングすることによっても放出速度を変えることができる。樹脂を非透過性膜でコーティングすることにより、膜が溶解する条件によって放出が起こる条件を変更することができる。

## 【0003】

前記の変量を用いて、放出速度をある程度制御するためにレジネートを使用することができ、活性成分の延長型放出が得られる。該メカニズムの性質のために、レジネート中の活性成分の濃度が高い場合に、レジネートは迅速な放出を開始し、その後、活性成分の濃度が減少するにつれ放出速度が徐々に遅くなる。このために、イオン交換レジネート技術の分野において、一定の放出または遅延型放出を達成するのが問題であった。したがって、活性成分を供給する手段としてのイオン交換レジネート技術の適用は制限されてきた。

## 【0004】

イオン交換樹脂を使用せずに一定の放出速度および遅延型放出を達成することが試みられてきた。浸透圧ポンプ (D. G. Pope et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 74, pages 1108 - 1110. F. Theeuwes et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 72, pages 253 - 258) は、活性物質を一定速度で装置から放出させるために浸透圧を使用することによりこれを達成する。この方法は、遅延型放出を達成するためにも使用する

10

20

30

40

50

ことができる。使用されるさらなる方法は、活性物質の放出速度を制御するために錠剤の浸蝕速度が用いられる浸蝕性錠剤 (erodable tablet) (米国特許第 4 5 2 5 3 4 5 号 C. Kim et al, European Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 7, pages 2 3 7 - 2 4 2) である。この方法は、遅延型放出を達成するためにも使用することができる。第三の方法は、膨潤速度および拡散速度が放出速度を制御する膨潤性ポリママトリックスの使用である (G. Zao et al, Journal of Chinese Pharmaceutical Science, Volume 9, pages 1 0 4 - 1 0 7, U. Conte et al, S. T. P. Pharma Sci, Volume 4, pages 1 0 7 - 1 1 0)。しかしながら、これらの方法はすべての成分または用途に対して適用可能ではない。

10

#### 【0005】

したがって、活性成分の放出速度を制御する代替法が必要とされている。本出願者らは、驚くべきことに一定放出速度および遅延型放出特性を示す活性成分を送達するためのレジネート/ロードされていない樹脂 (unloaded resin) 組成物を見いだした。したがって、本発明はレジネート分野における問題を解決するものである。

#### 【0006】

以下の用語は、本発明において以下の意味を有する：

本発明において使用される「放出速度特性」なる用語は、樹脂上にロードされた物質が放出メディアにおける溶液中出现する速度を意味する。これは、時間の関数として溶液中の物質の瞬間濃度により表すことができるか、または時間の関数として放出メディアにおける溶液中出现する利用可能な全物質の百分率により表すことができる。

20

#### 【0007】

本発明において使用される「放出メディア」なる用語は、物質がその中へ放出される液体メディアを意味する。放出メディアの例は、水、擬似腸液、擬似胃腸液、擬似唾液、またはこれらの真正生理学的液体、水、およびさまざまな緩衝溶液である。

#### 【0008】

本発明において使用される「イオン交換樹脂」なる用語は、イオン交換体として作用することができる任意の不溶性ポリマーを意味する。

#### 【0009】

本発明において使用される「放出」なる用語は、物質のレジネートから放出メディア中への移動を意味する。樹脂またはレジネートに適用される場合、本発明において使用される「吸収」なる用語は、放出の逆、すなわち、物質のメディアからイオン交換樹脂またはレジネート中への移動を意味する。

30

#### 【0010】

本発明において使用される「水分保有能力 (water retention capacity)」なる用語は、イオン交換樹脂がポリマー相内および任意の孔中に保持できる水の最大量を示すために使用される。(ASTM D 2 1 8 7：粒状イオン交換樹脂の物理的および化学的性質の標準的試験法。試験法 B：水分保有能力)

#### 【0011】

本発明において使用される「レジネート」なる用語は、活性成分とイオン交換樹脂間に形成される複合体を意味する。ロードされた樹脂ともいう。「レジネート」なる用語は、活性成分/イオン交換樹脂複合体としても表すことができる。

40

#### 【0012】

さらに、イオン交換樹脂は、そのイオン交換容量によっても特徴づけられる。これは、「イオン交換容量」として表現される。カチオン交換樹脂について使用される用語は、「カチオン交換容量」であり、アニオン交換樹脂について使用される用語は、「アニオン交換容量」である。イオン交換容量は、交換されることのできるイオン当量数として測定され、ポリマーの質量に関連して表す(本発明において、「重量容量」と略記する)ことができ、または容積に関連して表す(本発明において、「容積容量」と略記する)ことができ

50

る。重量容量についてよく用いられる単位は、「乾燥ポリマー 1 グラムあたりの交換容量 (ミリ当量)」である。これは、一般に  $\text{meq/g}$  と略記する。

【0013】

イオン交換樹脂は、様々な形態において製造される。これらの形態としては、 $0.0001\text{ mm} \sim 2\text{ mm}$  の範囲のサイズの球状および非球状粒子が挙げられる。非球状粒子は、球状粒子を粉砕することによりしばしば製造される。このようにして製造される物品は、典型的には  $0.0001\text{ mm} \sim 0.2\text{ mm}$  の範囲の粒子サイズを有する。球状粒子は当該分野において「ホールビーズ (Whole Beads)」と称することが多い。非球状粒子は当該分野において「粉末」と称することが多い。

【0014】

(図面の簡単な説明)

図1は、実施例1からのデータに基づいたコレステラミンによるインドメタシンの吸収を示すグラフである。

図2は、実施例4からのデータに基づいたレジネートからのジクロフェナックの放出を示すグラフである。

図3は、実施例4からのデータに基づいたレジネートからのジクロフェナックの放出を示すグラフである。

図4は、実施例5からのデータに基づくレジネートおよびロードされていないコレステラミンの組合せからのジクロフェナックの放出を示すグラフである。

図5は、実施例6からのデータに基づくレジネートおよびロードされていないコレステラミンの組合せからのジクロフェナックの放出を示すグラフである。

図6は、実施例7からのデータに基づくレジネートからのインドメタシンの放出を示すグラフである。

図7は、実施例8からのデータに基づくレジネートおよびロードされていないコレステラミンの組合せからのインドメタシンの放出を示すグラフである。

【0015】

(発明の記載)

本発明は、活性成分が溶液中に放出される速度を制御するためのイオン交換ポリマーの使用に関する。特に、本発明は：

- a. 活性成分 / イオン交換樹脂複合体 (前記活性成分はイオン化可能である) ; および
  - b. ロードされていないイオン交換樹脂を含む投与フォーム (dosage form)
- に関する。

【0016】

本発明は、

- a. 活性成分 / イオン交換樹脂複合体 (前記活性成分はイオン化可能である) ; および
- b. ロードされていないイオン交換樹脂を含む投与フォームに関する。

【0017】

本発明において、ロードされていない樹脂 (b) は、活性成分のレジネート (a) と同時に投与することができる。ロードされていない樹脂とレジネートの組合せにより、レジネート単独の投与により得られる特性と異なる放出特性が得られる。たとえば、組成物の適当な操作により、放出速度を数時間にわたってほぼ一定にするか、または最大放出速度までの時間をレジネート単独の使用に比べて著しく遅らせることができる。

【0018】

本発明の実施において有用なイオン交換樹脂としては、これに限定されないが、アニオン交換樹脂およびカチオン交換樹脂が挙げられる。前記樹脂は、医薬用途の場合にはヒトおよび動物が摂取するのに適しているのが好ましい。

【0019】

好ましいアニオン交換樹脂としては、重量容量が  $0.1 \sim 15\text{ meq/g}$  の第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂、および重量容量が  $0.1 \sim 8.5\text{ meq/g}$  の第一、第二、または第三アミン官能基を有するスチレン系弱塩基性アニオン交

10

20

30

40

50

換樹脂、および重量容量が  $0.1 \sim 12 \text{ meq/g}$  の第四アミン官能基を有するアクリル系またはメタクリル系強塩基性アニオン交換樹脂、および重量容量が  $0.1 \sim 12 \text{ meq/g}$  の第一、第二、または第三アミン官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱塩基性アニオン交換樹脂、および重量容量が  $0.1 \sim 24 \text{ meq/g}$  の第一、第二、または第三アミン官能基を有するアリルまたはビニル系弱塩基性アニオン交換樹脂が挙げられるが、これに限定されない。

【0020】

さらに好ましいアニオン交換樹脂としては、重量容量が  $0.1 \sim 6 \text{ meq/g}$  の第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂、重量容量が  $0.1 \sim 8.5 \text{ meq/g}$  の第三アミン官能基を有するスチレン系弱塩基性アニオン交換樹脂、重量容量が  $0.1 \sim 8 \text{ meq/g}$  の第四アミン官能基を有するアクリルまたはメタクリル系強塩基性アニオン交換樹脂、および重量容量が  $0.1 \sim 12 \text{ meq/g}$  である第三アミン官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱塩基性アニオン交換樹脂、および重量容量が  $0.1 \sim 24 \text{ meq/g}$  の第一、第二、または第三アミン官能基を有するアリルまたはビニル系弱塩基性アニオン交換樹脂が挙げられるが、これに限定されない。

10

【0021】

最も好ましいアニオン交換樹脂としては、重量容量が  $0.1 \sim 6 \text{ meq/g}$  の第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂および重量容量が  $0.1 \sim 12 \text{ meq/g}$  の第三アミン官能基を有するアクリル系アニオン交換樹脂が挙げられるが、これに限定されない。重量容量が  $4.0 \sim 4.5 \text{ meq/g}$  の第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂は、コレスチラミン樹脂とも称する。

20

【0022】

好ましいカチオン交換樹脂としては、これに限定されないが、重量容量が  $0.1 \sim 8 \text{ meq/g}$  であるスルホンまたはホスホン酸官能基を有するスチレン系強酸性カチオン交換樹脂；重量容量が  $0.1 \sim 8.5 \text{ meq/g}$  であるカルボン酸またはフェノール酸官能基を有するスチレン系弱酸性カチオン交換樹脂；および重量容量が  $0.1 \sim 14 \text{ meq/g}$  であるカルボン酸またはフェノール酸官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱酸性カチオン交換樹脂が挙げられるが、これに限定されない。

【0023】

さらに好ましいカチオン交換樹脂としては、重量容量が  $0.1 \sim 8 \text{ meq/g}$  のスルホン酸官能基を有するスチレン系強酸性カチオン交換樹脂、および重量容量が  $0.1 \sim 8.5 \text{ meq/g}$  のフェノール酸官能基を有するスチレン系弱酸性カチオン交換樹脂；および重量容量が  $0.1 \sim 14 \text{ meq/g}$  であるカルボン酸またはフェノール酸官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱酸性カチオン交換樹脂が挙げられるが、これに限定されない。

30

【0024】

最も好ましいカチオン交換樹脂としては、これに限定されないが、重量容量が  $0.1 \sim 8 \text{ meq/g}$  のスルホン酸官能基を有するスチレン系強酸性カチオン交換樹脂；および重量容量が  $0.1 \sim 14 \text{ meq/g}$  のカルボン酸官能基を有するアクリルまたはメタクリル系弱酸性カチオン交換樹脂が挙げられるが、これに限定されない。

【0025】

本発明において有用なイオン交換樹脂は、0%から前記樹脂の水分保有能力まだの間である水分含量を有する。

40

【0026】

本発明において有用なイオン交換樹脂は、粉末またはホールビーズ形態である。

【0027】

本発明の実施において有用な強酸性および弱酸性カチオン交換樹脂は、酸型または塩型または部分塩型である。

【0028】

本発明において有用な強塩基性アニオン交換樹脂は、塩型である。

【0029】

50

本発明において有用な弱塩基性アニオン交換樹脂は、遊離塩基型または塩型または部分塩型である。

【0030】

本発明において有用なロードされていない樹脂とレジネートの比は、所望の放出速度特性により規定される。ロードされていない樹脂とレジネートの典型的な比は、0.01~99である。好ましい比は、0.1~10である。最も好ましい比は、0.2~5である。

【0031】

本発明において有用な樹脂およびレジネートの粒子サイズは、所望の放出速度特性により規定される。典型的な粒子サイズは、0.00001mm~2mmである。好ましいサイズは、0.001mm~1mmである。最も好ましいサイズは0.001mm~1.0mmである。

10

【0032】

本発明において有用な透過性コーティングは、当業者に周知であり、Eudragit (登録商標) RL100、およびEudragit RS100 (Rohm-Pharmaceuticals, Darmstadt, Germany) が挙げられる。

【0033】

本発明において有用な非透過性コーティングは当業者に周知であり、Aquacoat (登録商標) CPD (FMC Corporation, Philadelphia, PA, USA)、Eudragit E100、Eudragit L100、Eudragit S100 (Rohm-Pharmaceuticals, Darmstadt, Germany)、Kollicoat MA30DP (BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany) が挙げられる。

20

【0034】

本発明の実施において有用な活性成分としては、酸性または塩基性イオン化可能な基を有する、医薬的に活性な成分、ビタミン、フレーバー、香料、水処理用化学物質、たとえば、分散剤、腐蝕防止剤、キレート化剤、殺生物剤、およびスケール防止剤、ならびに殺虫剤、除草剤、肥料、および養分をはじめとする農薬が挙げられるが、これに限定されない。

【0035】

本発明の実施において有用な医薬的に活性な成分としては、酸性または塩基性イオン化可能な基を含むものである。前記の医薬的に活性な成分としては、インドメタシン、サリチル酸、イブプロフェン、スリダク、ジクロフェナック、ピロキシカム、ナプロキセン、チモロール、ピロカルピン、アセチルコリン、ジブカイン、トラジン、プロマジン、クロルプロマジン、アセプロマジン、アミノプロマジン、ペラジン、プロクロルペラジン、トリフルオロペラジン、チオプロペラジン、レセルピン、デセルピン、クロルプロチキセン、チオチキセン、ハロペリドール、モペロン、トリフルオロペリドール、チミペロン、ドロペリドール、ピモジド、スルピリド、チアプリド、ヒドロキシジン、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、プロパノールオール、メトプロロール、ピンドロール、イミプラミン、アミトリプチリン、ミアンセリン、フェネルジン、イプロニアジド、アンフェタミン、デキサンフェタミン、フェンプロボレクス、フェンテルミン、アムフェプラモン、ベモリン、クロフェンシクラン、シプロデネート、アミノレックス、マジンドール、プロガビド、コデルゴクチン、ジヒドロエルゴクリスチン、ピンカモン、シチコリン、フィゾスチグミン、ピリチノール、メクロフェノキセート、ランソプラゾール、ニフェジピン、リスベリドン、クラリスロマイシン、シスアプリド、ネルフィナビル、ミダゾラム、ロラゼパム、ニコチン、プロザック、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、キナプリル、イソトレチノイン、バルシクロビル、アシクロビル、デラビリジン、ファミシクロビル、ラミブジン、ザルシタピン、オステルタミビル、アバセビル、プリロセックが挙げられるが、これに限定されない。

30

40

【0036】

本発明の実施において有用なビタミンとしては、A、C、E、およびKが挙げられるが、

50

これに限定されない。

【 0 0 3 7 】

本発明の実施において有用なフレーバーおよび香料としては、バニリン、メチルサリチレート、チモール、エチルバニリン、アセスルフェーム、およびサッカリンが挙げられるが、これに限定されない。

【 0 0 3 8 】

本発明の実施において有用な水処理および洗浄添加化合物としては、分散剤およびスケール抑制剤として用いられる、アクリル酸およびメタクリル酸の他の重合性モノマー、たとえばアクリルアミドメチルプロパンスルホン酸、エチルアクリレート、アクリルアミドおよびアクリルアミドのアルキル誘導体、アリルヒドロキシプロピルエーテルスルホン酸、およびその塩とのポリマーおよびコポリマー、スケール抑制剤または腐蝕抑制剤として使用されるホスホネート化合物、たとえば、1 - ヒドロキシエチリデン - 1, 1 - ジホスホン酸、アミノトリス（ホスホン酸）、ホスホノブタントリカルボン酸、ヒドロキシホスホノ酢酸、およびキレート化剤として使用されるアミノトリス（酢酸）、エチレンジアミンテトラ酢酸、および殺生物剤として使用される第四窒素化合物、たとえばアルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリドが挙げられるが、これに限定されない。

【 0 0 3 9 】

本発明の実施において有用な農薬化合物としては、これに限定されないが、フェルバム、フォセチル - アルミニウム、グルフォシネート、グリホセート、カルボキシ基を含有する殺虫剤、たとえば、( 2, 4 - ジクロロフェノキシ ) 酢酸、4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ酪酸、4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ酢酸、除草剤、たとえば、ジフェニルエーテルおよびジチオカルバメート類、ならびにアミノ基を含有する殺虫剤が挙げられる。

【 0 0 4 0 】

組成物の活性成分は有用な効果を惹起できる任意の量で存在することができる。好ましくは、本発明のレジネート中の活性成分のローディング量は樹脂のイオン交換容量の 1 - 100 % であり、より好ましくは樹脂のイオン交換容量の 5 - 95 % であり、最も好ましくは樹脂のイオン交換容量の 10 - 90 % である。

【 0 0 4 1 】

本発明を実施するための好ましい温度範囲は 10 ~ 150 であり、より好ましい範囲は 0 ~ 100 であり、さらにより好ましい範囲は 5 ~ 60 であり、最も好ましい範囲は 5 ~ 50 である。

【 0 0 4 2 】

理論に限定されることを望まないが、本出願者らは放出 / 吸収 / 再放出プロセスが起こっていると考える。たとえば、本発明を製薬分野において用いる場合、ロードされていないイオン交換樹脂 ( b ) およびレジネート ( a ) の混合物を放出メディア、たとえば腸液と接触させると、活性成分がレジネート ( a ) から放出され始める。この放出された活性成分の一部は、系が平衡を達成しようとするので、樹脂 ( b ) により吸収される。ロードされていない樹脂 ( b ) により吸収される活性成分は、したがってこの段階で身体に吸収されない。ロードされていない樹脂 ( b ) により吸収されない放出された部分は身体に吸収され、質量作用の法則により、さらに活性成分がレジネート ( a ) から放出され、その一部は、この時点で部分的にロードされた樹脂 ( b ) により吸収される。このプロセスはロードされていない樹脂 ( b ) 上の活性成分の量が溶液中の活性成分の量と平衡になるまで続く。この時点の後、体内への吸収により活性成分の濃度がさらに減少し、その結果、ロードされていない樹脂 ( b ) がすでに吸収していた活性成分を放出し始める。

【 0 0 4 3 】

ロードされていない樹脂 ( b ) は、使用条件下で溶液中の活性成分の有意の量がロードされていない樹脂により吸収されるように選択されなければならない。産業界における現在の知識では、この要件を満たすロードされていない樹脂 / 活性成分の組合せの優先的な種類は予測できない。適当な樹脂 / 活性成分の組合せは、当業者に一般的な技術により決定

10

20

30

40

50



することができる。たとえば、本明細書に記載するような簡単な分光吸収分析を使用して、放出メディア中の活性成分の溶液からのロードされていない樹脂による活性成分の取り込みを測定することができる。分光光度分析データは、適当な樹脂 / 活性成分の組合せを選択する指針となる。

#### 【 0 0 4 4 】

レジネート ( a ) は、適当なレジネートを形成し、放出液体と接触した際に前記活性成分を放出する、任意の活性成分とイオン交換樹脂の組合せである。産業界における現在の知識では、有用なレジネートを形成するのに必要な樹脂 / 活性成分の任意の組合せの優先的な種類を予測することができない。しかしながら、これは当業者に一般的な技術により決定することができる。たとえば、レジネートを調製し、本明細書に記載するような簡単な分光吸収分析を用いて適当な放出メディア中の活性成分の放出を試験することができる。

10

#### 【 0 0 4 5 】

混合物の最終処方、保存中や使用前に活性成分がレジネートからロードされていない樹脂中へ移行しないならば、当該分野において一般的なさまざまなもののいずれであってもよい。これらとしては、錠剤、粉末、丸剤、シロップ、ハードカプセルおよびソフトカプセルが挙げられるが、これに限定されない。

#### 【 0 0 4 6 】

ロードされていない樹脂 ( b ) およびレジネート ( a ) は処方中に混合する必要はない。樹脂およびレジネートが使用前に混合される場合、固体の混合物を調製する任意の公知の方法を本発明の実施において用いることができる。Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> Edition, 1980, Chapter 88 参照。

20

#### 【 0 0 4 7 】

本発明は、1種のロードされていない樹脂と1種のレジネートに限定されず、複数のレジネートおよび / または複数のロードされていない樹脂も所望の放出特性を得るために必要に応じて使用することができる。

#### 【 0 0 4 8 】

レジネートの調製において使用されるイオン交換樹脂はロードされていない樹脂に使用されるものと同じ種類のものである必要はない。

#### 【 0 0 4 9 】

レジネートからの活性成分の放出速度、またはロードされていない樹脂上への活性成分の吸収速度は産業界で公知の多くのファクターによって決まる。これらとしては、イオン交換樹脂の架橋度、レジネートの粒子サイズ、樹脂の官能基の p K、液体中の活性成分の溶解度、液体のイオン強度および pH、活性成分の p K、活性成分の分子量、および温度が挙げられるが、これに限定されない。ロードされていない樹脂またはレジネートを透過性膜でコーティングすることによっても放出または吸収速度を変えることができる。ロードされていない樹脂またはレジネートを非透過性膜でコーティングすることにより、膜が溶解する条件に応じて、放出および吸収が起こる条件を変えることができる。コーティングの選択法および使用法は当業界で非常によく知られている。Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> Edition, 1980, Chapter 91 参照。

30

40

#### 【 0 0 5 0 】

レジネートからの放出速度、ロードされていない樹脂による吸収速度およびその後の再放出速度を制御する変数のバランスをとることにより、放出速度曲線の形を変えることができる。たとえば、少量の吸収 / 放出により曲線の曲率が若干減少する。吸収 / 放出の量を増大させると、長期間にわたってほぼ直線状の曲線が得られる。直線性は、一定の放出速度であり、非常に望ましい特性に相当する。限定的でない実施例を以下に記載する。

#### 【 0 0 5 1 】

実施例 1 分光吸収試験法

薬剤が樹脂により吸収されることが重要である。以下の試験法は、樹脂による薬剤吸収の

50

測定において有用である。試験法のこの例において、インドメタシンおよびコレスチラミンを使用する。50 mlの連続攪拌ろ過セル、アミコン攪拌限外ろ過セル8050型(Millipore Corporationより入手可能)は、液体をセル中に3-10 ml/分の範囲の速度で供給するために蠕動運動ポンプを備えていた。セルからの濾液は1 cmパス長のフロー-スルー石英uvセル中に入った。uvセルを適当なuv分光光度計、Genesys 2 UV分光光度計(Specronic Instrumentsから入手可能)に設置した。液体が連続してろ過セルとuvセルを循環するように、uvセルからの放出液をポンプに戻した。ろ過セルは、樹脂粒子を確保するために3ミクロンフィルターを備えていた。55 mlのインドメタシンの擬似腸液中の98 mg/l溶液(以下に記載するようにして調製)をろ過セル中に入れ、ポンプおよび攪拌機を始動させる。流速は約6 ml/分であった。吸光度は、安定したベースラインが得られるまで波長318 nmでuv分光光度計で読みとった。75ミクロンより小さな粒子を除去するためにスクリーンしておいた43 mgのコレスチラミンUSPをセルに添加した。インドメタシンの取り込みを観察するために吸光度を頻繁に読みとった。吸収の読みを使用して、適当に決定した検量線からインドメタシン濃度を計算した。実験の結果を図1に、吸収されたインドメタシン濃度の%で表す。この実施例は、ロードされていないイオン交換樹脂が擬似腸液からインドメタシン活性成分を吸収することを示す。

10

#### 【0052】

#### 実施例2 インドメタシン/コレスチラミンレジネートの調製

2.01 gのコレスチラミンUSPを1000 mlの6%炭酸水素ナトリウム溶液に添加し、スラリーを1時間混合した。スラリーを3ミクロンフィルターを通してろ過し、樹脂を150 mlの脱イオン水で2回洗浄した。ウェットケーキを、100 mlの50%水性エタノール中に溶解させた1.00 gインドメタシンの溶液に添加した。この混合物を一夜振とうし、3ミクロンフィルターを使用してろ過した。ウェットケーキを100 mlの脱イオン水で1回洗浄した。インドメタシン溶液ろ液および洗浄水を組合せ、320 nmの波長での吸光度からインドメタシン濃度を決定した。インドメタシンロード量は湿潤レジネート1 gあたり0.128 gと計算された。コレスチラミンUSPは、重量容量が4.0~4.5 meq/gの第四アミン官能基を有するスチレン系強塩基性アニオン交換樹脂である。

20

#### 【0053】

#### 実施例3 ジクロフェナック/コレスチラミンレジネートの調製

75ミクロンより小さな粒子を除去するためにスクリーンした0.92 gのコレスチラミンUSPを、200 mlのねじ蓋式のガラス容器中74.8 gの脱イオン水に添加した。1.00 gのジクロフェナックナトリウムを次に添加し、混合物を一夜振とうした。混合物をその後ろ過し、固体を約30 mlの水で洗浄した。組み合わせたる液の量は110 mlであった。固体(レジネート)の重量は2.31 gであった。ろ液を希釈し、ジクロフェナック濃度を276 nmの波長での吸光度から決定した。ろ液中の濃度はジクロフェナックナトリウムとして表して311 mg/lであることが判明した。これらのデータに基づいて、レジネート中のジクロフェナックナトリウム濃度のロード量を計算すると湿潤レジネート1 gあたり0.418 gであった。

30

40

#### 【0054】

#### 実施例4 ジクロフェナック/コレスチラミンレジネートに関する放出試験

使用した装置は、循環系として操作されないこと以外は、実施例1に記載されているものと同じであった。その代わりに、擬似腸液をポンプに6.4 ml/分の流量で供給し、uvセルからの廃棄物を廃棄した。実施例3においてと同様にして調製した122.8 mgの湿潤レジネートをろ過セルに添加した。uv分光光度計を276 nmの波長で操作し、適当に決定した検量線を使用してジクロフェナックナトリウム濃度を計算した。この実施例の結果を、図2においては放出されたジクロフェナックナトリウム濃度(%)として表し、図3においては流出物中の瞬間濃度として表した。実施例は、現在の技術分野で典型的な薬剤レジネートからの放出速度特性の曲線を表す。

50

## 【 0 0 5 5 】

実施例 5 ロードされていないコレスチラミン樹脂と組み合わせたジクロフェナック / コレスチラミンに関する放出試験

実施例 3 において調製した 127.0 mg の湿潤レジネート + 37 ミクロンより小さな粒子を除去するためにスクリーンしておいた 272.0 mg のロードされていないコレスチラミン USP の組合せをろ過セルに添加する以外は実施例 4 において記載した実験を繰り返した。擬似腸液の流量は 6.0 ml / 分であった。この実施例の結果を図 4 において、放出されたジクロフェナックナトリウム (%) として示す。この実施例は、本発明でほぼ一定の放出速度が達成できることを示す。

## 【 0 0 5 6 】

実施例 6 ロードされていないコレスチラミン樹脂と組み合わせたジクロフェナック / コレスチラミンレジネートに関する放出試験

実施例 3 において調製した 126.6 mg の湿潤レジネート + 37 ミクロンより小さな粒子を除去するためにスクリーンしておいた 152.4 mg のロードされていないコレスチラミン USP の組合せをろ過セルに添加する以外は実施例 4 において記載した実験を繰り返した。擬似腸液の流量は 6.0 ml / 分であった。この実施例の結果を図 5 において、流出物中のジクロフェナックナトリウムの瞬間濃度として示す。この実施例は、本発明が濃度曲線の最大を約 200 分遅らせることができることを示す。レジネートだけを使用する場合 (実施例 2、図 3)、約 10 分で最大になった。

## 【 0 0 5 7 】

実施例 7 インドメタシン / コレスチラミンレジネートに関する放出試験

実施例 2 におけるのと同様にして調製した 90.6 mg の湿潤レジネート (薬剤ローディング 0.176 g / g 湿潤レジネート) をろ過セルに添加する以外は、実施例 4 において記載した実験を繰り返した。擬似腸液の流量は 6.3 ml / 分であった。この実施例の結果を図 6 において、放出されたインドメタシン (%) として表す。実施例は、現在の技術に典型的な薬剤レジネートからの放出速度特性の曲線性を表す。

## 【 0 0 5 8 】

実施例 8 ロードされていないコレスチラミン樹脂と組み合わせたインドメタシン / コレスチラミン USP に関する放出試験

実施例 2 において調製した 117.8 mg の湿潤レジネート + 86.7 mg のロードされていないコレスチラミン USP の組合せをろ過セルに添加する以外は実施例 4 において記載した実験を繰り返した。試験において使用した液体は以下に記載するようにして調製したリン酸塩緩衝液であった。流量は 6.4 ml / 分であった。この実施例の結果を図 7 において、放出されたインドメタシン (%) として示す。この実施例は、本発明により数時間にわたって放出速度がゆっくり増大する曲線を得ることができることを示す。

## 【 0 0 5 9 】

擬似腸液の調製: 6.8 g / l のリン酸二水素カリウムの脱イオン水中溶液を調製し、pH を 7.5 にするのに十分な 0.2 モル / l の水酸化ナトリウム溶液を添加した。

## 【 0 0 6 0 】

リン酸塩緩衝溶液の調製: リン酸塩緩衝液 pH 7.2 を、米国薬局方 24、2231 - 2 ページに記載されたようにして調製した。この溶液の 1 体積を 4 体積の脱イオン水で希釈した。

## 【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 図 1 は、実施例 1 からのデータに基づいたコレスチラミンによるインドメタシンの吸収を示すグラフである。

【 図 2 】 図 2 は、実施例 4 からのデータに基づいたレジネートからのジクロフェナックの放出を示すグラフである。

【 図 3 】 図 3 は、実施例 4 からのデータに基づいたレジネートからのジクロフェナックの放出を示すグラフである。

【 図 4 】 図 4 は、実施例 5 からのデータに基づくレジネートおよびロードされていないコ

10

20

30

40

50

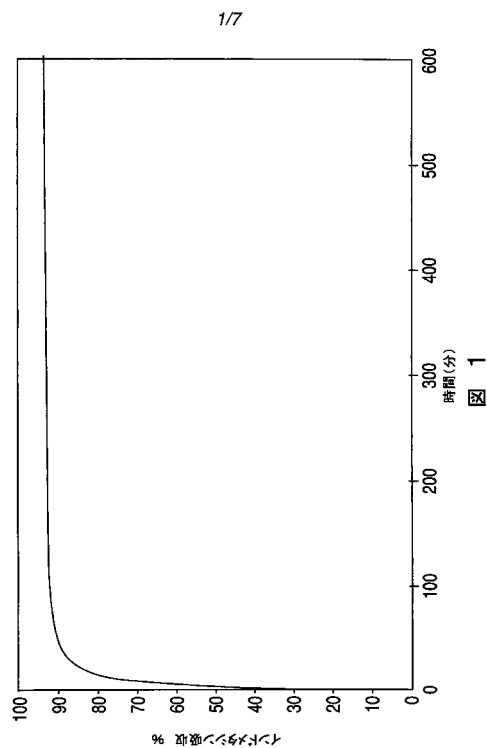
レスチラミンの組合せからのジクロフェナックの放出を示すグラフである。

【図 5】図 5 は、実施例 6 からのデータに基づくレジネートおよびロードされていないコレスチラミンの組合せからのジクロフェナックの放出を示すグラフである。

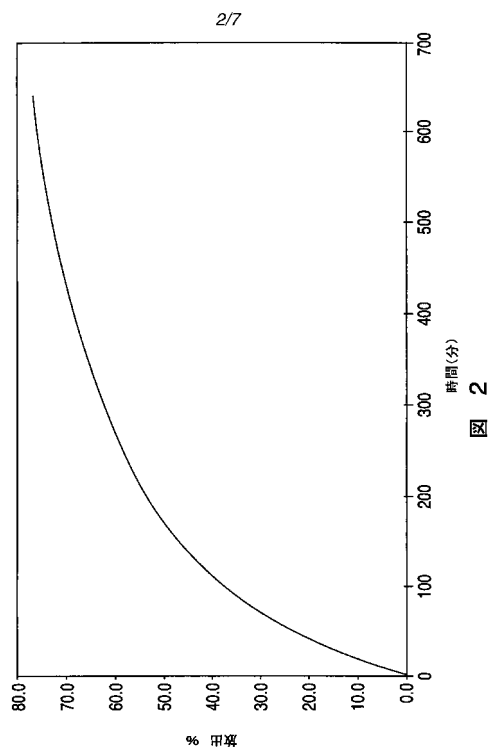
【図 6】図 6 は、実施例 7 からのデータに基づくレジネートからのインドメタシンの放出を示すグラフである。

【図 7】図 7 は、実施例 8 からのデータに基づくレジネートおよびロードされていないコレスチラミンの組合せからのインドメタシンの放出を示すグラフである。

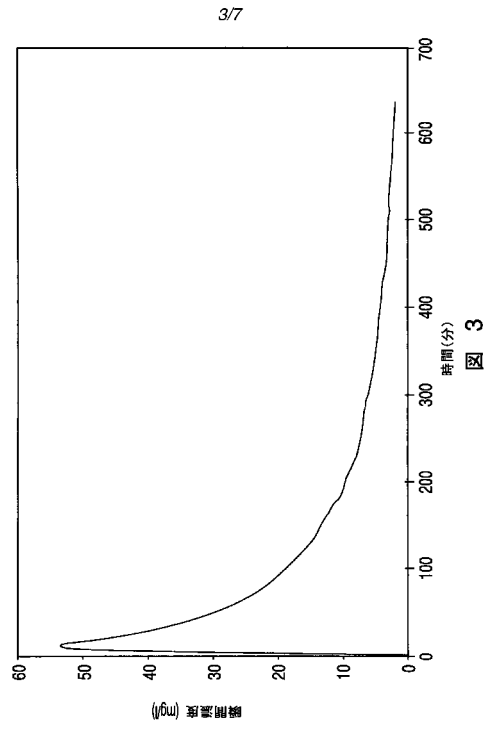
【図 1】



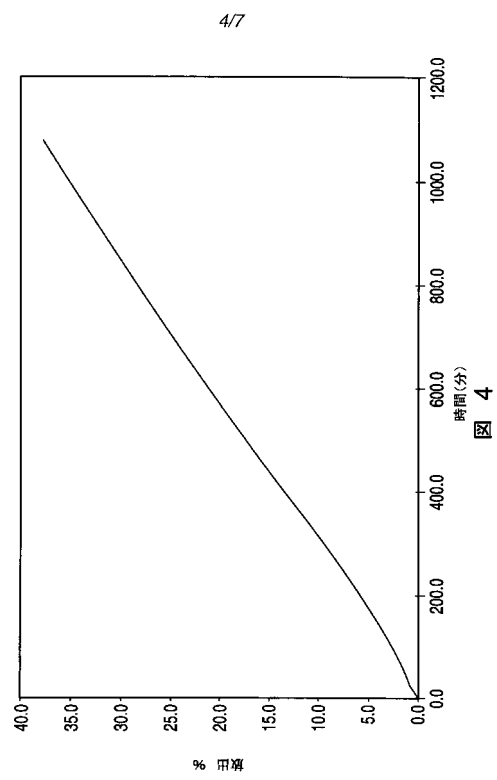
【図 2】



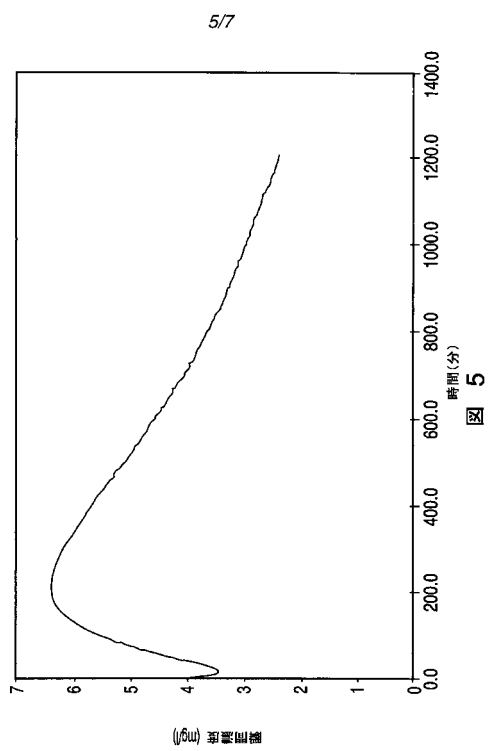
【図 3】



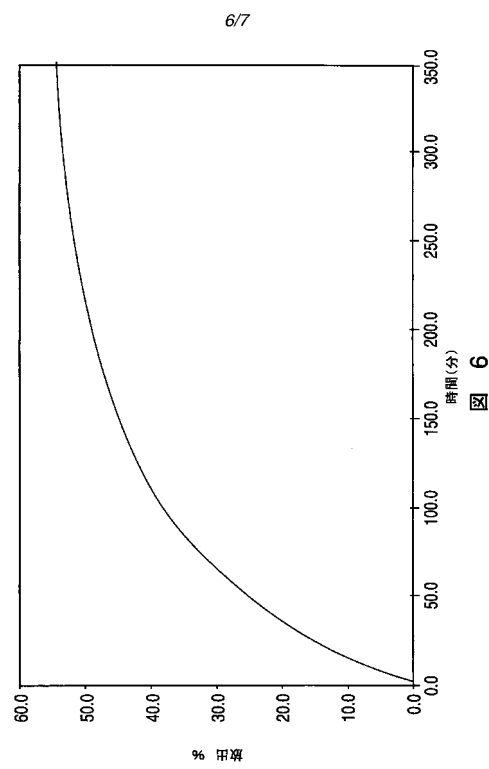
【図 4】



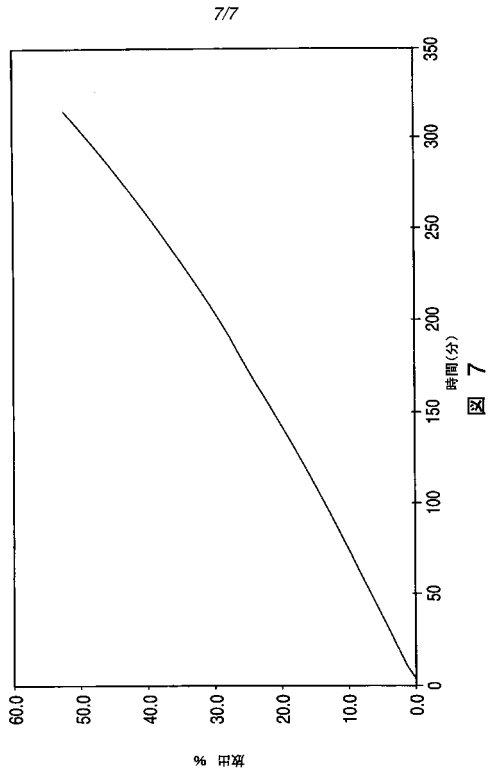
【図 5】



【図 6】



【図 7】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 リン・ヒューズ  
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 9 4 3 8 , ハーレーズビル, オールド・スキパック・ロード・  
1 7 4 0
- (72)発明者 サイモン・アンドリュウ・ベラミー  
イギリス, アールエイチ 1・6 ディーディー, サリー, レッドヒル, アッパー・ブリッジ・ロード  
・ 2 0
- (72)発明者 クリスティーナ・ハン  
アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 9 4 3 6 , グウィネズ, ディカルブ・パイク・ 1 3 1 2 , ビー  
・オー・ボックス 2 1 1

審査官 安居 拓哉

- (56)参考文献 特表平 0 9 - 5 0 8 4 0 2 ( J P , A )  
Mongkol Sriwongjanya et al. , European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics ,  
1 9 9 8 年 , Vol.46 , pp321-327  
Hideki Ichikawa et al. , International Journal of Pharmaceutics , 2 0 0 1 年 , Vol.216 , p  
p67-76
- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
A61K9/00-9/72  
A61K47/00-47/48  
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamII)