

(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2009-286759

(P2009-286759A)

(43) 公開日 平成21年12月10日(2009.12.10)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/36</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 17 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2008-143554 (P2008-143554)</p> <p>(22) 出願日 平成20年5月30日 (2008.5.30)</p> <p>特許法第30条第1項適用申請有り 発行者名 日本薬学会第128年会組織委員会 刊行物名 日本薬学会第128年会要旨集 発行年月日 平成20年3月5日</p>	<p>(71) 出願人 503027931 学校法人同志社 京都府京都市上京区今出川通烏丸東入玄武町601</p> <p>(74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所</p> <p>(72) 発明者 芝田 信人 京都府京田辺市興戸南鉾立97-1 同志社女子大学内</p> <p>Fターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC01 EE38M FF31</p>
--	---

(54) 【発明の名称】 デンプンを素材とする徐放性支持体、および徐放性固形製剤への応用

## (57) 【要約】

【課題】徐放性支持体およびその調製方法の提供。当該支持体を用いた徐放性固形製剤、特に徐放性カプセル製剤およびその調製方法の提供。

【解決手段】(A)および(B)の工程を用いて徐放性固形製剤のための徐放性支持体を調製する：(A)デンプン懸濁液に電磁波を照射してデンプン糊を調製する工程、および(B)(A)で得られたデンプン糊を凍結乾燥する工程。また、斯くして得られた徐放性支持体を用いて徐放性固形製剤、特に徐放性カプセル製剤を調製する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記の工程を有する、徐放性固形製剤のための徐放性支持体を調製する方法：

- (A) デンプン懸濁液に電磁波を照射してデンプン糊を調製する工程、および
- (B) (A) で得られたデンプン糊を凍結乾燥する工程。

## 【請求項 2】

上記デンプン懸濁液のデンプン濃度が 2 ~ 3 % (w/v) である、請求項 1 に記載する調製方法。

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載する調製方法で得られる徐放性固形製剤のための徐放性支持体 10

## 【請求項 4】

下記の工程を有する徐放性固形製剤の調製方法：

- (a) デンプン懸濁液に電磁波を照射してデンプン糊を調製する工程、
- (b) (a) で得られたデンプン糊と、LogPow が 0.098 ~ 3.23 の範囲にある物質とを混合して混合物を調製する工程、
- (c) (b) で得られた混合物をカプセル基剤に充填する工程、および
- (d) (c) で得られたカプセルを凍結乾燥する工程。

## 【請求項 5】

上記デンプン懸濁液のデンプン濃度が 2 ~ 3 % (w/v) である、請求項 4 に記載する調製方法。 20

## 【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載する調製方法で得られる徐放性固形製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、徐放性固形製剤、特に徐放性カプセル製剤の調製に有用な徐放性支持体およびその製造方法に関する。また本発明は、当該徐放性支持体を用いた徐放性固形製剤およびその製造方法、特に徐放性カプセル製剤およびその製造方法に関する。

## 【背景技術】

30

【0002】  
固体の製剤形態を有する薬物の体内吸収速度に影響を与える要因の 1 つは、体液における薬物の溶解速度である。

## 【0003】

薬物の溶解速度は、製剤の制御放出性もしくは徐放性、遅延放出性、持続放出性または長期持続性といった製剤特性の基礎となるものである。徐放性製剤の利点は、通常の製剤と比較して、薬物投与回数の減少（これによりしばしば患者コンプライアンスの改善をもたらす）、所定時間にわたる治療効果の維持、ならびに即時放出性剤型の投与後に起こりがちな血漿濃度の急激な立ち上がりを消失させることによって、薬物の有害な副作用の出現や強さを低下させることにある。

40

【0004】  
そこで、従来より、薬物放出を徐放化するための多くのマトリックスが提案されている。例えば、ポリ塩化ビニル、ポリエチレンアミド、エチルセルロース、シリコンおよびポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）などのポリマー材料は、薬物の遅延放出性用ビヒクルとして提案されている（特許文献 1 ~ 2、非特許文献 1 ~ 2 を参照のこと。）

デンプンは、製剤の製造において、希釈剤、増量剤、担体、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、増粘剤、および吸湿剤などとして広く使用されている化合物であり、また徐放性をもたらすことも知られている（非特許文献 3 参照）。例えば、非特許文献 4 には、物理的に修飾したデンプン（プレゲル化デンプン）が持続放出性錠剤の賦形剤として用いられること、非特許文献 5 ~ 7 には、熱修飾したデンプンが徐放性経口投与製剤の親水性マト 50

リックスとして用いられること、また特許文献3には高アミロース含有デンプンを糊化した後、架橋したものが錠剤やペレット剤の遅延放出性賦形剤として有効であることが記載されている。さらに特許文献4には、高アミロース含有デンプンを架橋または化学修飾した後、糊化し、次いでこれを乾燥粉末化したものが錠剤の徐放性賦形剤として有効であることが記載されている。

【特許文献1】米国特許第3,087,860号公報

【特許文献2】米国特許第2,987,445号公報

【特許文献3】国際公開WO98/35992号公報

【特許文献4】特表2004-501957号公報

【非特許文献1】Salmonら, Pharm. Acta Helv., 55, 174-182 (1980)

【非特許文献2】Buriら, Pharm. Acta Helv., 55, 189-197 (1980)

【非特許文献3】Kostら, Biomaterials 11, 695-698 (1990)

【非特許文献4】Nakanoら, Chem. Pharm. Bull. 35(10), 4346-4350

【非特許文献5】Hermanら, Int. J. Pharm., 56, 51-63 (1989)

【非特許文献6】Hermanら, Int. J. Pharm., 56, 65-70 (1989)

【非特許文献7】Hermanら, Int. J. Pharm., 63, 201-205(1990)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、従来から賦形剤などとして汎用されているデンプンを原料とした徐放性固形製剤を調製するための徐放性支持体、およびその調製方法を提供することを目的とする。また、本発明は、当該支持体を用いた徐放性固形製剤、特に徐放性カプセル製剤およびその調製方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記目的を達成するために日夜鋭意検討していたところ、デンプン懸濁液を電磁波照射して調製したデンプン糊を凍結乾燥することによって、多孔性網目構造を有するマトリックス(スターチ-スポンジマトリックス)(以下、「SSM」ともいう)が形成されること、当該マトリックスにLogPowが0.098~3.23の範囲にある物質を埋包させることによって、当該物質の体内での溶出性(放出性)を制御することができ、徐放化が可能になることを見出した。かかる知見に基づいて、本発明者らは、上記マトリックス(SSM)を徐放性支持体としてこれに薬物を担持させて固形製剤を調製し、被験動物に投与したところ、当該薬物の体内吸収速度が抑制され、投与初期の急激な血漿中濃度の上昇が抑制されるとともに、血漿中濃度を長期にわたって持続的に維持できることを確認した。

【0007】

本発明はかかる知見に基づいて完成されたものであり、下記の態様を含む。

【0008】

(I) 徐放性支持体、およびその調製方法

(I-1) 下記の工程を有する、徐放性固形製剤のための徐放性支持体を調製する方法：

(A) デンプン懸濁液に電磁波を照射してデンプン糊を調製する工程、および

(B) (A)で得られたデンプン糊を凍結乾燥する工程。

(I-2) 上記デンプン懸濁液のデンプン濃度が2~3%(w/v)である、(I-1)に記載する調製方法。

(I-3) 電磁波照射が、2450MHz、170~700Wの電磁波を1~2分照射するものである、(I-1)または(I-2)に記載する調製方法。

(I-4) 凍結乾燥を、-51.5~-50、9.9~10.4Pa、24~48時間の条件で行う、(I-1)~(I-3)のいずれかに記載する調製方法。

(I-5) 徐放性固形製剤が、LogPowが0.098~3.23の範囲にある物質を有効成分とするものである、(I-1)~(I-4)のいずれかに記載する調製方法。

(1-6) 徐放性固形製剤が、経口医薬品または食品である(1-1)～(1-5)のいずれかに記載する調製方法。

(1-7) (1-1)～(1-6)のいずれかに記載する調製方法で得られる徐放性固形製剤のための徐放性支持体。

【0009】

(11) 徐放性固形製剤、およびその調製方法

(11-1) 下記の工程を有する徐放性固形製剤の調製方法：

(a) デンプン懸濁液に電磁波を照射してデンプン糊を調製する工程、

(b) (a)で得られたデンプン糊と、LogPowが0.098～3.23の範囲にある物質とを混合して混合物を調製する工程、

(c) (b)で得られた混合物をカプセル基剤に充填する工程、および

(d) (c)で得られたカプセルを凍結乾燥する工程。

(11-2) 上記デンプン懸濁液のデンプン濃度が2～3% (w/v)である、(11-1)に記載する調製方法。

(11-3) 電磁波照射が、2450MHz、170～700Wの電磁波を1～2分照射するものである、(11-1)または(11-2)に記載する調製方法。

(11-4) 凍結乾燥を、-51.5～-50、9.9～10.4Pa、24～48時間の条件で行う、(11-1)～(11-3)のいずれかに記載する調製方法。

(11-5) 徐放性固形製剤が、経口医薬品または食品である、(11-1)～(11-4)のいずれかに記載する調製方法。

(11-6) 徐放性固形製剤が、徐放性カプセル製剤である、(11-1)～(11-5)のいずれかに記載する調製方法。

(11-7) (11-1)～(11-6)のいずれかに記載する調製方法で得られる徐放性固形製剤。

【発明の効果】

【0010】

本発明の徐放性支持体は、賦形剤として汎用されるデンプンを原料として比較的簡単な方法で製造することができる多孔性網目構造物であり、当該多孔性網目構造内にlogPowが0.098～3.23の範囲にある物質を埋包することにより、当該物質の溶出性(放出性)を徐放化することができる。このため、当該徐放性支持体は、経口用薬物や可食性の機能性成分を、徐放性固形製剤(経口医薬品および食品を含む)として調製するために有効に用いることができる。

【0011】

また本発明の方法によれば、上記徐放性支持体を用いて、logPowが0.098～3.23の範囲にある物質を簡単に徐放性固形製剤、特に徐放性カプセル製剤に調製することができる。斯くして得られる徐放性固形製剤は、投与後、薬物や機能性成分の吸収速度が抑制され、投与初期の急激な血漿中薬物濃度の上昇が抑制されるとともに、血漿中薬物濃度が長時間にわたって持続するという特徴を有する(徐放性持続製剤)。また、本発明の徐放性固形製剤は、デンプン糊の付着性に基づいて、消化管内に付着して滞留させることができ、これにより長時間、効果を持続させることが可能になる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

I. 徐放性支持体、およびその調製方法

本発明の徐放性固形製剤のための徐放性支持体は、デンプンを原料として調製される多孔性網目構造物であり、下記の(A)および(B)の工程を有する方法により調製することができる。

(A) デンプン懸濁液に電磁波を照射してデンプン糊を形成する工程、および

(B) (A)で得られたデンプン糊を凍結乾燥する工程。

【0013】

上記本発明の方法で原料として用いるデンプンは、好ましくは、加熱等により変性が生じていない未加熱かつ未変性のデンプンであり、この限りにおいて、一般に流通している

10

20

30

40

50

ものを広く使用することができる。具体的には、コーンスターチ（うるち種トウモロコシに由来する澱粉）、ワキシコーンスターチ（もち種トウモロコシに由来する澱粉）、タピオカ澱粉、米澱粉（うるち米に由来する澱粉）、もち米澱粉（もち米に由来する澱粉）、馬鈴薯澱粉（うるち種の馬鈴薯に由来する澱粉）、もち馬鈴薯澱粉（もち種の馬鈴薯に由来する澱粉）、小麦澱粉、甘藷澱粉、およびサゴ澱粉などを挙げることができる。好ましくは、コーンスターチである。

【0014】

なお、デンプンは、後述する電磁波照射による糊化が可能であれば、エステル型またはエーテル型に修飾した加工デンプンも用いることができる。

【0015】

デンプン懸濁液は、かかるデンプンを1～30（室温）、好ましくは15～25のイオン交換水あるいは蒸留水に、デンプンが均一になるように懸濁することによって調製することができる。

【0016】

当該デンプン懸濁液中のデンプン濃度としては、2～3%（w/v）の範囲であることが好ましい。かかるデンプン濃度のデンプン懸濁液を用いることにより、最終的に、デンプンからなる連続相（デンプン相）と5～20 $\mu\text{m}$ 、好ましくは9～18 $\mu\text{m}$ の平均有効径を持つ細孔から構成される多孔性網目構造を有する徐放性支持体を得ることができる（図2参照）。なお、ここで網目構造の平均孔径は、顕微鏡の視野を利用して定方向最大径を計測することによって求めることができる。

【0017】

デンプン糊は、斯くして調製されるデンプン懸濁液を電磁波照射処理することにより調製することができる。

【0018】

電磁波とは周波数が5MHz～1THzの電波を意味する。上記照射処理において、好ましくは周波数300MHz～1THz、より好ましくは周波数1000MHz～3000MHz、特に好ましくは周波数2400～2500MHz、特に周波数2450MHz程度を用いたマイクロ波照射処理である。

【0019】

例えば周波数2400～2500MHz、特に周波数2450MHzの電磁波を採用した一般に電子レンジとして用いられる装置の電力は、業務用で1500～2000W、家庭用で170～1000Wである。即ち、電磁波照射装置の一般的な操業条件は、上記周波数で電力量は170～2000Wの範囲である。このような電磁波照射条件で、本発明の効果を有効に発揮させるには、電磁波を2400～2500MHz、好ましくは2450MHzとし、デンプン糊100g当たり、電磁波照射装置の規模やサイズなどに応じての電力量を170～2000W、好ましくは500～700Wの範囲として、20秒間～3分間、好ましくは1～2分間照射することが望ましい。なお、上記デンプン分散液の電磁波照射処理は、室温で行うことが好ましい。

【0020】

斯くして調製されるデンプン糊は、次いで凍結乾燥することで、本発明の徐放性支持体を調製することができる。凍結乾燥は、まず上記処理で得られたデンプン糊を凍結し、次いでこれを真空凍結乾燥機にかけることを行うことができる。なお、デンプン糊は、凍結前に、予め流動性を均一にするために、十分攪拌しておくことが望ましい。

【0021】

凍結条件は特に制限されないが、好ましくは-80程度の低温で急速に冷凍する方法を用いることができる。凍結乾燥条件は、制限はされないものの、温度として-80～-35、好ましくは-80～-70、より好ましくは-55～-50、特に-51.5～-50；減圧条件として8.1～11.1Pa、好ましくは9.9～10.4Pa；乾燥処理時間として6～48時間、好ましくは12～48時間、より好ましくは24～48時間を用いることができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 2 】

斯くして、デンプンからなる連続相と細孔を有する多孔性網目構造を有したスポンジ状の支持体 (starch - sponge matrix : SSM) を調製することができる。かかる支持体は徐放性支持体 (徐放性基材) として機能し、これにLogPow (partition coefficient) が 0.098 ~ 3.23 の範囲になる物質を埋包させることにより、それら物質についてSSMからの放出性 (溶出性) を制御することができ、これにより、たとえば医療用として供される薬物や機能性食品の消化管吸収を制御することができる (徐放化)。

## 【 0 0 2 3 】

本発明で対象とする物質、すなわち徐放化対象物質は、LogPowが 0.098 ~ 3.23 の範囲、好ましくはLogPowが 1 ~ 3 の範囲にある物質である。LogPowは物質の物理学的特性の一つで、分配係数 (油/水分配係数、Pow) の常用対数値を示し、この値が大きくなるほど、脂溶性 (疎水性) が高いことを示す。

10

## 【 0 0 2 4 】

本発明では、分配係数として、1 - オクタノールと水系中での分配係数であるPow (1 - オクタノール/水分配係数) を用いる。当該分配係数は、日本工業規格Z7260-107「分配係数 (1-オクタノール/水) の測定 - フラスコ振とう法」に基づいて測定することができる (測定温度: 20 ~ 25 ± 2)。具体的には、一定量の被験物質を1 - オクタノールに溶解し、1 - オクタノールと水の二つの溶媒相中に加えて十分に混合した後、二相に分離し、各相中の被験物質濃度を測定し、下記式に従って分配係数 (Pow) を求めることにより行われる。次いで、比較を容易にするために得た分配係数から、その常用対数 (LogPow) を算出する。

20

## 【 0 0 2 5 】

## 【 数 1 】

$$Pow = C_o / C_w$$

$C_o$  : 1-オクタノール相中の被験物質の濃度 (mol/L)

$C_w$  : 水相中の被験物質の濃度 (mol/L)

## 【 0 0 2 6 】

本発明の方法が適応可能な物質は、そのLogPow値が上記範囲にあるものであればよく、その限りにおいて特に制限されない。好ましくは生体内で機能する生理活性物質、特に経口投与による疾病治療に用いられる薬物 (ヒト用薬物および動物用薬物を含む) および健康増進や疾病の予防または改善に用いられる食物成分 (機能性食物成分) であることが望ましい。

30

## 【 0 0 2 7 】

薬物としてより具体的には、実施例で使用されるインドメタシンおよびニフェジピンの他、ベラパミル、ジルチアゼム、シクロスポリン、タクロリムス、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、テストステロン、アセトアミノフェン、ジクロロフェナックナトリウム、フェロジピン、オメプラゾール、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、ジフェンヒドラミン、フェキソフェナジン、エピナスチン、オロパタジン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベニジピン、カプトプリル、エナラプリル、イミダプリル、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、エトドラク、ピロキシカム、アンピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロキソプロフェン、ケトプロフェン、アプリンジン、シロスタゾール、コエンザイムQ10、などを挙げるることができる。なお、これらに限定されず、ビタミン類、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、抗潰瘍剤、強心剤、抗凝固剤、止血剤、骨吸収抑制剤、血管新生抑制剤、抗うつ剤、抗腫瘍剤、鎮咳去痰剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗アレルギー剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤、抗細菌剤、抗真菌剤及び抗ウイルス剤などに属する、LogPowが 0.098 ~ 3.23 の薬物も含まれる。

40

50

## 【0028】

また機能性の食物成分としてより具体的には、エイコサペンタエン酸、クルクミン、オイゲノール、エキナセア、カルシフェロール、カロテノイド、カロテン、ギンコライド、ギンセノシド、グルコサミン、クレソン、ケルセチン、コエンザイムQ10、トコトリエノール、トコフェロール、ナイアシン、パントテン酸、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、芳香族アミノ酸、ポリフェノール、メラトニン、などを挙げることができる。また、成分が数種類含有される機能性食物類の軟エキス類、エタノール抽出物、乾燥エキス類も対象とすることができる。

## 【0029】

なお、本発明が対象とする物質には、LogPowが0.098～3.23の範囲になるように疎水化処理が施された物質であってもよく、活性本体そのものが上記LogPow値を有している必要はない。

10

## 【0030】

11. 徐放性固形製剤、およびその調製方法

本発明の徐放性固形製剤は、前述する徐放性支持体にLogPowが0.098～3.23の範囲にある物質が埋包されてなる製剤であり、下記の(a)～(d)工程を有する方法により調製することができる。

- (a) デンプン懸濁液に電磁波を照射してデンプン糊を調製する工程、
- (b) (a)で得られたデンプン糊と、LogPowが0.098～3.23の範囲にある物質とを混合して混合物を調製する工程、
- (c) (b)で得られた混合物をカプセル基剤に充填する工程、および
- (d) (c)で得られたカプセルを凍結乾燥する工程。

20

## 【0031】

斯くして、物質を徐放的に放出する特性を有する徐放性支持体が、当該物質を埋包した状態で、カプセル基剤内に直接形成される。

## 【0032】

上記方法の工程(a)において、原料として用いるデンプンの種類、デンプン懸濁液の調製方法、およびデンプン懸濁液への電磁波照射によるデンプン糊の調製方法には、Iで詳説したデンプンの種類や操作方法(条件を含む)を同様に用いることができる。また工程(b)で用いる物質についても、上記Iで詳説するように、LogPowが0.098～3.24の範囲にある物質を同様に用いることができる。好ましくは生体内で機能する生理活性物質であり、より好ましくは経口投与による疾病治療に用いられる薬物(ヒト用薬物および動物用薬物を含む)および健康増進や疾病の予防または改善に用いられる食物成分(機能性食物成分)である。

30

## 【0033】

徐放性支持体にかかる物質を埋包させる方法としては、(a)工程で得られるデンプン糊と薬物とを均質になるように混合して混合物を調製し[(b)工程]、次いで、得られた混合物を凍結乾燥する方法を挙げることができる[(d)工程]。また、デンプン糊と物質との混合物をカプセル基剤に充填し[(c)工程]、得られたカプセルを凍結乾燥することによって[(d)工程]、カプセル基剤内に、薬物を徐放性支持体に埋包させた状態で、直接形成することができる。

40

## 【0034】

(b)工程において、デンプン糊と物質(徐放対象物質)との混合比率は、本発明の効果の有するかぎり特に制限されないが、デンプン糊100重量部に対する徐放対象物質の割合として、通常1500～8500重量部、好ましくは3000～7000重量部、より好ましくは3000～5000重量部を挙げることができる。

## 【0035】

(c)工程において、デンプン糊と徐放対象物質との混合物のカプセル基剤への充填は、後ろの実施例で説明するように、市販のカプセル基材のキャップおよび胴体の接合部分に細孔をあけ、この孔から、シリンジ等を用いて上記混合物を注入することで実施するこ

50

とができる。かかるデンプン糊と徐放対象物質を含む混合物を含むカプセルは、水分を完全に除去するために、細孔をそのままにした状態で、凍結乾燥処理する。凍結乾燥処理は、上記Iで説明した条件を用いて行うことができる。凍結乾燥後、カプセルのキャップを回転させて孔を封鎖することで、目的の薬物を含む徐放性固形製剤、特に徐放性カプセル製剤を調製することができる。

#### 【0036】

なお、カプセル基剤は、従来から公知のカプセル基剤であれば特に制限されない。公知のカプセル基剤としては、例えば、ゼラチン製、ヒドロキシプロピルメチルセルロース製、セルロースエーテル製、プルラン製、ポリビニルアルコール製、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メチルメタクリレートコポリマー製、ポリエチレングリコール配合ゼラチン製などを例示することができる。また、その大きさも特に制限されず、例えば#00、#0、#1、#2、#3、#4、および#5のいずれの大きさのカプセル基剤をも使用することができる。

10

#### 【0037】

斯くして、薬物が埋包された徐放性支持体をカプセル基剤内に直接形成されることにより、本発明の徐放性固形製剤、特に徐放性カプセル製剤を調製することができる。

#### 【0038】

上記で調製される本発明の徐放性固形製剤は、さらにその表面に腸溶化処理が施されてもよい。腸溶化処理とは、固形製剤の表面を、胃内の酸性pH域で溶解せず、腸内の中性～弱アルカリ性pH域で溶解する腸溶性材料でコーティングする処理である。腸溶性コーティング基材は、従来から公知の基材であれば特に制限されない。公知の腸溶性コーティング基材としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)、セルロースアセテートフタレート(CAP)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)、メタクリル酸-アクリル酸エチルエステル共重合体またはメタクリル酸-メタクリル酸メチルエステル共重合体等が挙げられる。

20

#### 【0039】

実験例4に示すように、本発明の徐放性固形製剤は、体内投与後、カプセルが崩壊し、腸内で外殻の糊化が生じると、そこで粘膜附着性が増大し、これによって消化管内の局所に留まることができる。このため、上記するように腸溶化処理された本発明の徐放性固形製剤によれば、小腸や大腸の任意の場所に薬物を送達し、目的部位で滞留させ、薬物を徐放的かつ持続的に体内に供給することが可能になる。

30

#### 【0040】

本発明の徐放性固形製剤は、内容成分に応じて、経口医薬品(ヒト用、動物用を含む)や食品(特にサプリメントなどの機能性食品)として用いることができる。

#### 【実施例】

#### 【0041】

以下、実施例および実験例を示して本発明を説明するが、本発明はかかる実施例などによって制限されるものではない。なお、下記の実施例および実験例において、SSMとは、デンプン糊を凍結乾燥して形成される多孔性網目構造をもつスポンジ様のマトリックス(starch-sponge matrix スターチスポンジマトリックス)を意味する。

40

#### 【0042】

##### 実施例1 SSMの調製とその構造

デンプンとしてコーンスターチを用いて本発明のSSMを調製した。

#### 【0043】

具体的には、まずコーンスターチを2～3%(w/v)の濃度範囲でイオン交換水に分散させた後、2450MHz(700W)のマイクロ波を一分間照射して、デンプン糊を形成させた。これを氷上で零度まで冷却させた後、流動性を均一にするために乳鉢上で攪拌し、次いでディープフリーザー(VT-78、日本フリーザー製)を用いて、これを-80℃で急

50



速凍結した。

【0044】

次いで得られた凍結物を、 $-50$ 、 $9.9\text{ Pa}$ の温度および圧力条件で24時間かけて凍結乾燥機（FDU-1200、EYELA製）により凍結乾燥することで、マッシュマロ状のスターチスポンジを調製した。3%（w/v）濃度のコーンスターチ分散液から調製したデンプン糊から得られたスターチスポンジの構造を電子顕微鏡で観察した結果を、図1（倍率：（A） $\times 500$ 、（B） $\times 1500$ ）に示す。この結果から、上記3%（w/v）濃度のデンプン糊を凍結乾燥させることにより、デンプンから形成される連続相と平均孔径 $15\text{ }\mu\text{m}$ の細孔を有する多孔性網目構造が形成されることが確認された。なお、孔径の測定は顕微鏡法により定方向最大径を計測することにより行った。

10

【0045】

また、図2に示すように、SSMを作成するデンプン濃度を2~3%（w/v）の範囲で調節することにより、多孔性網目構造を構成する細孔の有効粒子径を $5\sim 20\text{ }\mu\text{m}$ 、特に $9\sim 18\text{ }\mu\text{m}$ に調整することができることがわかった。

【0046】

実施例2 薬物含有SSMカプセル製剤

(1) モデル薬物の調製

SSMに埋包させるモデル薬物として脂溶性の異なる下記の薬物を用いた。

(a) ウラニン：LogPow = 0.098

(b) インドメタシン：LogPow = 1.18

(c) ニフェジピン：LogPow = 3.23

20

ここで、「LogPow」は薬物の物理学的特性の一つで、分配係数の常用対数値を示す。この値が小さくなるほど水溶性が高く、値が大きくなるほど脂溶性が高いことを示す。なお、上記ウラニン、インドメタシンおよびニフェジピンは、それぞれ低、中および高程度の脂溶性を示す製剤のモデル薬物として当業界で汎用されているものである。

【0047】

(2) 薬物含有SSM化カプセル製剤の調製

下記の手順に従って、上記各モデル薬物（ウラニン、インドメタシン、ニフェジピン）を含有するSSM化カプセル製剤を調製した。

【0048】

(2-1) コーンスターチを、濃度が2、2.5および3%（w/v）となるようにイオン交換水に分散させた後、 $2450\text{ MHz}$ （700W）のマイクロ波を一分間照射して、デンプン糊を形成させた。

(2-2) これを氷上で零度になるまで冷却させた後、各モデル薬物を、混合物 $150\text{ }\mu\text{l}$ 中に $5\text{ mg}$ 含まれるように添加して、乳鉢上で均一になるように混合し、デンプン糊と各モデル薬物（ウラニン、インドメタシン、ニフェジピン）の混合物を調製した。

(2-3) 市販のゼラチンカプセル（5号カプセル使用：内径 $4\text{ mm}$ 、長さ $10\text{ mm}$ 、内容積 $150\text{ }\mu\text{l}$ ）のキャップおよび胴体の接合部分にドリルを用いて直径約 $300\text{ }\mu\text{m}$ の孔をあけ、この孔から、上記混合物の $150\text{ }\mu\text{l}$ （モデル薬物 $5\text{ mg}$ 含有）を、注射シリンジを用いて注入した。

30

40

【0049】

(2-4) 注入後、直ちにディープフリーザー（VT-78、日本フリーザー製）を用いて、 $-80$ で急速に凍結し、得られた凍結物を凍結乾燥機（FDU-1200、EYELA製）により、 $-50$ 、 $9.9\text{ Pa}$ の条件で24時間かけて凍結乾燥した。なお、水分を完全に除去するために、上記凍結乾燥はカプセル基剤上に孔があいた状態で行う。

(2-5) 凍結乾燥後、カプセルのキャップを回転させて孔を封鎖し、薬物含有SSM化カプセル製剤とした。

【0050】

なお、比較対照のため、モデル薬物を用いないでデンプン糊だけをゼラチンカプセルに注入し、上記と同様にSSM化カプセル製剤（比較SSM化カプセル製剤）を調製した。

50

## 【 0 0 5 1 】

斯くして得られた各薬物をそれぞれ 5 m g 含有する S S M 化カプセル製剤（薬物：ウラニン、インドメタシン、ニフェジピン）および比較 S S M 化カプセル製剤のうち、2.5 % (w/v) 濃度のデンプン糊を使用して調製した製剤について、各カプセル内容物の構造を、位相差顕微鏡で観察した結果を図 3 に示す。

## 【 0 0 5 2 】

この結果から、水溶性の高いウラニンは、デンプン糊を凍結乾燥することによって形成された S S M の網目構造の、デンプンから形成される連続相に溶解した状態で存在するのに対して、水溶性が中程度（脂溶性が中程度）のインドメタシン、および水溶性の低い（脂溶性が高い）ニフェジピンは、S S M の網目構造の連続層に完全には溶解しないか、または一部は溶解するが、多くの薬物粒子が S S M の細孔部に詰まった状態で存在していることがわかった。このことから、本発明の方法によって形成された S S M の網目構造内での薬物の存在様式は、薬物と S S M のデンプンとの物理化学的相互作用によって規定されるものであり、薬物の LogPow 値が高くなるほど（つまり脂溶性が高くなるほど）、S S M のデンプン連続相に取り込まれる割合が低くなることがわかる。また、薬物そのものは LogPow 値が高く疎水性が高くても、界面活性剤などを用いて薬物表面の極性を変えるなど、疎水性を低める処理を行うことによって、当該薬物を S S M の網目構造の連続相に取り込ませることが可能となり、所望の放出制御を行うことができると考えられる。

10

## 【 0 0 5 3 】

## 実験例 1 インビトロ溶出試験

20

## ( 1 ) インビトロ溶出特性

## &lt; 試験方法 &gt;

実施例 2 で調製した各モデル薬物（ウラニン、インドメタシン、ニフェジピン）をそれぞれ 5 m g 含有する S S M 化カプセル製剤（デンプン濃度；2、2.5 および 3 % (w/v)）について、発明者が自作した小容量用（200ml）の溶出試験機を用いて薬物の溶出性を調べた。当該溶出試験機は、日本薬局方で規定される溶出試験法の第 1 法（回転バスケット法）に準じたものであり、容器の容量を規定の 900ml から 200ml に縮小させている。

## 【 0 0 5 4 】

具体的には、試験液として、ウラニンおよびインドメタシンについては日本薬局方（第 15 改定）の溶出試験第 2 液（ $37 \pm 0.5$ ）を用い、またニフェジピンについてはこれに Tween 80 を 0.5 % (w/v) の濃度で添加した溶液（ $37 \pm 0.5$ ）を用いた。また操作は、日本薬局方（第 15 改定）の溶出試験法で規定される第 1 法に準じて行った。

30

## 【 0 0 5 5 】

## &lt; 試験結果 &gt;

ウラニン含有 S S M 化カプセル製剤（デンプン濃度；2、2.5 および 3 % (w/v)、ウラニン含量 5 m g）のインビトロ溶出性を示す結果を図 4 に、インドメタシン含有 S S M 化カプセル製剤（デンプン濃度；2、2.5 および 3 % (w/v)、インドメタシン含有量 5 m g）のインビトロ溶出性を示す結果を図 5 に、およびニフェジピン含有 S S M 化カプセル製剤（デンプン濃度；2、2.5 および 3 % (w/v)、ニフェジピン含有量 5 m g）のインビトロ溶出性を示す結果を図 6 に、それぞれ示す。なお、各図中、control は、コーンスターチと被験薬物とを被験薬物が 16.7 % (w/w) の濃度になるよう単純混合し、5 号ゼラチンカプセル中に被験薬物が 5 m g となるように調製したものをを用いた結果である。

40

## 【 0 0 5 6 】

これらの結果からわかるように、水溶性の高いウラニンを含有する S S M 化カプセル製剤からのウラニンの放出は、S S M のデンプン濃度を 2 % (w/v)、2.5 % (w/v) および 3 % (w/v) と変化させても、その溶出性に大きな変化は認められなかったのに対して、脂溶性の高いインドメタシンまたはニフェジピンを含有する S S M 化カプセル製剤からのインドメタシンまたはニフェジピンの溶出性は、S S M のデンプン濃度を高くするほど、濃度依存的に抑制されることが判明した。

## 【 0 0 5 7 】

50

## (2) カプセル崩壊後のゴーストマトリックスの形成

なお、各モデル薬物（ウラニン、インドメタシン、ニフェジピン）を含有するSSM化カプセル製剤を37℃の上記各試験液中に3時間浸漬保温したところ、いずれのカプセル製剤もカプセルの形状が3時間にわたるまで維持されていることが確認された（図7）。このことから、上記の薬物含有SSM化カプセル製剤は、SSMの形状を残しながら、内部の薬物を徐々に放出させていることがわかる。すなわち、環境水分によりカプセルが崩壊した後、SSMの外側を水分が徐々に浸食することによりSSMから薬物が外部に放出され、これにより、SSMから薬物が抜けたいわゆるゴーストマトリックスが形成されているものと考えられる。このゴーストマトリックス自体は環境の水分により徐々に侵食されていくが、薬物を長時間にわたり保持する担体であり、その形成が内部の薬物の徐放化を促進している一要因であると考えられる。

10

### 【0058】

#### 実験例2 インビボラット投与試験 / 血漿中薬物濃度（その1）

##### < 試験方法 >

実施例2で調製した各モデル薬物（ウラニン、インドメタシン、ニフェジピン）を含有するSSM化カプセル製剤（デンプン濃度；2、2.5および3%（w/v）、薬物含量それぞれ5mg）を、10～12週齢のWistar雄性ラットに十二指腸投与し、次いで経時的に採血して、投与後の血漿中薬物濃度を経時的に測定した（0～360分）。なお、カプセル製剤の十二指腸投与は、十二指腸の胆汁の出口から約2cm上部を、血管を避けて5mm程度切開し、この切開部から十二指腸内にカプセル製剤を挿入することで行った。挿入後、縫合糸で3ステッチ縫い、外科用ボンドを用いて消化管内部液の漏出と出血がないように処置した。

20

### 【0059】

また対照製剤として、コーンスターチと被験薬物とを被験薬物が16.7%（w/w）の濃度になるよう単純混合し、5号ゼラチンカプセル中に被験薬物が5mgとなるように充填して調製したものを用い、当該製剤についても上記試験を行った（control試験）。

### 【0060】

##### < 試験結果 >

ウラニン含有SSM化カプセル製剤（デンプン濃度；2、2.5および3%（w/v）、ウラニン含量5mg）をラットに投与した後の血漿中薬物濃度推移を図8に、インドメタシン含有SSM化カプセル製剤（デンプン濃度；2、2.5および3%（w/v）、インドメタシン含有量5mg）をラットに投与した後の血漿中薬物濃度推移を図9に、ニフェジピン含有SSM化カプセル製剤（デンプン濃度；2、2.5および3%（w/v）、ニフェジピン含有量5mg）をラットに投与した後の血漿中薬物濃度推移を図10に、それぞれ示す。また、各モデル薬物含有SSM化カプセル製剤について得られた血漿中薬物濃度推移から、血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積（ $AUC_{0-T}$ ）を求め、対比した結果を、図11に示す。なお、各図中、controlは、それぞれ対照製剤をラットに投与したときの結果を示す。

30

### 【0061】

これらの結果からわかるように、水溶性の高いウラニンを含有するSSM化カプセル製剤については、対照製剤に比べて、ウラニンの最高血漿中濃度がデンプン濃度の増加とともに低下したが、消失相には大きな違いは見られなかった（図8参照）。中程度の脂溶性を有するインドメタシンについては、対照製剤に比べて、ウラニンと同様に、インドメタシンの最高血漿中濃度がデンプン濃度の増加とともに低下し、また一方で、デンプン濃度の増加に伴って、吸収速度の低下と消失速度の低下が認められた（図9参照）。特に、2.5%（w/v）濃度のデンプン糊を用いて調製したカプセル製剤では、投与後の血漿中薬物濃度が、検討を行った少なくとも5時間のあいだじゅう一定となり、吸収クリアランスと全身クリアランスが等しくなっている状態が長く観察された。このことから、当該インドメタシン含有SSM化カプセル製剤は、投薬後の急激な血漿中薬物濃度の立ち上がりを防ぎ、有効な一定の血漿中濃度を長時間持続させるという特性を有していることが確認された。また、ニフェジピン含有SSM化カプセル製剤もまた、対照製剤に比べて、デンプン

40

50

濃度に依存してニフェジピンの血漿中薬物濃度および吸収速度が低下することが観察された。さらにインドメタシン含有SSM化カプセル製剤と比較して、さらに吸収速度が低下することが認められた(図10参照)。

#### 【0062】

以上のことから、薬物含有SSM化カプセル製剤の薬物の体内吸収(消化管吸収)は、SSMを形成するデンプン濃度、デンプンと薬物の物理学的相互作用、および消化管内での薬物の溶解性と分配に起因すると考えられる。すなわち、さまざまな脂溶性( $\log P_{ow} = 0.098 \sim 3.23$ )を有する薬物に対し本発明のSSM化といった製剤設計を施すことにより、投与後初期の急激な血漿中薬物濃度の上昇を回避したり、徐放化、また至適な血漿中薬物濃度の長時間にわたる維持(長期持続化)が可能になる。

10

#### 【0063】

##### 実験例3 インビボラット投与試験 / 血漿中薬物濃度(その2)

##### (1) 比較カプセル製剤の調製

モデル薬物としてインドメタシンを用い、実施例2(2)の手順(2-1)~(2-4)の方法に従ってインドメタシン含有SSM化カプセル製剤(デンプン濃度; 2.5%(w/v)、インドメタシン5mg含有)を調製した。

#### 【0064】

また比較製剤は次のようにして調製した。まず、実施例2(2)の手順(2-1)、(2-2)の方法に従ってインドメタシン含有SSMを作製し、それを粉碎後、乳鉢で研和して粉末状とした。次いでかかる粉末を、市販のゼラチンカプセル(5号カプセル使用: 内径4mm、長さ10mm、内容積150 $\mu$ l)に充填し、インドメタシンSSM化粉末含有カプセル製剤(インドメタシン5mg含有)とした(比較製剤)。

20

#### 【0065】

##### (2) 試験方法

実施例2で調製したインドメタシン含有SSM化カプセル製剤、上記で調製した比較製剤、および対照製剤〔コーンスターチとインドメタシンを16.7%の濃度で単純混合したものを市販のゼラチンカプセル(5号カプセル使用: 内径4mm、長さ10mm、内容積150 $\mu$ l)に充填したもの〕(いずれもインドメタシン5mg含有)について、実験例2と同様の方法で、ラットに十二指腸投与し、次いで経時的に採血して、投与後の血漿中の薬物濃度を経時的に測定した(0~360分)。

30

#### 【0066】

##### (3) 試験結果

結果を図12に示す。図12に示すように、インドメタシン含有SSMを粉末状にした場合(比較製剤)の血漿中インドメタシン濃度は、吸収に必要な有効面積が増えるため、本発明のインドメタシン含有SSM化カプセル製剤よりも上昇するものの、ピークを過ぎたあとの消失は対照製剤(単純にインドメタシンとデンプンを混ぜてカプセルに充填したカプセル製剤)と同じように消失(傾きを持って減少)した。一方、本発明のインドメタシン含有SSM化カプセル製剤は、少なくとも検討した投与後6時間にわたって血漿濃度が一定に保たれた。このことから、本発明の薬物含有SSM化カプセル製剤は血漿中の薬物濃度を持続的に一定にする特性に優れていることが確認された。

40

#### 【0067】

##### 実験例4 インビボラット投与試験 / X線消化管造影

##### < 試験方法 >

モデル薬物5mgに代えて、造影剤である硫酸バリウムを10mg含むSSM化カプセル製剤(デンプン濃度: 2.5%(w/v))を、実施例2の方法に準じて調製した。これを実験例2と同様の方法で、ラットの十二指腸に投与し、経時的にX線による消化管造影を行った(0~360分)。また比較対照製剤として、硫酸バリウムとコーンスターチを単純に混合し、33.3%倍散を作製して、これを市販のゼラチンカプセル(5号カプセル使用: 内径4mm、長さ10mm、内容積150 $\mu$ l)に充填してカプセル製剤(硫酸バリウム10mg含有)を調製し、当該製剤についても上記と同様に経時的に消化管造影を行った(control試験

50

)。

【0068】

< 試験結果 >

比較対照製剤の消化管造影の結果を図13に、造影剤含有SSM化カプセル製剤の結果を図14に示す。図13からわかるように、比較対照製剤は、投与後消化管内を移動し、投与後90分までには、カプセルの陰影は消失し、バリウムの陰影が腸全体に広がった。これに対して、造影剤含有SSM化カプセル製剤については、投与後360分にわたって、カプセルの陰影がほぼ一定の位置で観察された(図14)。

【0069】

このことから、本発明の薬物含有SSM化カプセル製剤は、単純にデンプンと薬物を混合した製剤とは異なり、投与後、カプセルが崩壊し、腸内で外殻の糊化が生じると、そこで粘膜附着性が増大し、これによって消化管内の局所に留まることができること、それによって薬物を効率よく高濃度に供給できると考えられる。また、本発明の薬物含有SSM化カプセル製剤にたとえばpH感応性ポリマーを用いて腸溶コーティングを施すことにより、小腸や大腸の任意の場所に薬物を送達し、その目的とする部位で滞留させ、薬物を持続的かつ徐放的に体内へ供給することが可能となる。

【0070】

以上の実験例から、本発明の方法により、デンプンを利用してカプセル内に、多孔性網目構造をもつスポンジ様のマトリックス(starch-sponge matrix スターチスポンジマトリックス;SSM)を形成し、この中に薬物を埋包することにより、生体内への附着性あるいは局所滞留性を付与することができること、またこれにより、SSMからの薬物の放出を制御(徐放性、持続性)することができる。これによって薬物の効果の持続性と、血漿薬物濃度の急激な立ち上がりを抑制することによって副作用が軽減できるカプセル製剤、および薬物送達を目的としたカプセル製剤を調製することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】実施例1で調製したSSMの電子顕微鏡写真の画像を示す。(A)は倍率500倍の画像、(B)が倍率1500倍の画像を示す。

【図2】SSMの調製に使用するデンプン濃度(2~3%)と形成されたSSMの孔径との関係を示す。

【図3】実施例2で調製した、比較SSM化カプセル製剤、ウラニン含有SSM化カプセル製剤、インドメタシンSSM化カプセル製剤、およびニフェジピンSSM化カプセル製剤のカプセル内容物の位相差写真の画像を示す。

【図4】実施例2で調製したウラニン含有SSM化カプセル製剤のインビトロ溶出性を示す(実験例1)。

【図5】実施例2で調製したインドメタシンSSM化カプセル製剤のインビトロ溶出性を示す(実験例1)。

【図6】実施例2で調製したニフェジピンSSM化カプセル製剤のインビトロ溶出性を示す(実験例1)。

【図7】実施例2で調製したウラニン含有SSM化カプセル製剤(A)、インドメタシンSSM化カプセル製剤(B)、およびニフェジピンSSM化カプセル製剤(C)を37の緩衝液中に3時間浸漬保温させた後の状態を示す。

【図8】実施例2で調製したウラニン含有SSM化カプセル製剤を、および対照製剤をラットに投与した後の血漿中濃度推移を示す(実験例2)。

【図9】実施例2で調製したインドメタシン含有SSM化カプセル製剤、および対照製剤をラットに投与した後の血漿中濃度推移を示す(実験例2)。

【図10】実施例2で調製したニフェジピン含有SSM化カプセル製剤、および対照製剤をラットに投与した後の血漿中濃度推移を示す(実験例2)。

【図11】モデル薬物含有SSM化カプセル製剤(ウラニン、インドメタシン、ニフェジピン)について得られた血漿中薬物濃度推移から、血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AU

10

20

30

40

50

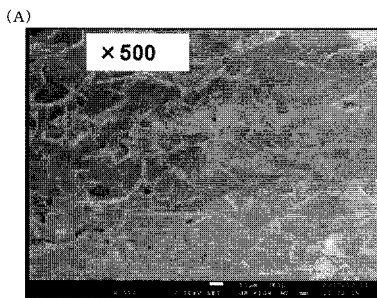
$C_{0-T}$ ) を求め、対比した結果を示す(実験例3)。

【図12】実験例3において、インドメタシン含有SSM化カプセル製剤、およびSSM化しないでデンプン糊の乾燥粉末とインドメタシンとの混合物を充填したカプセル製剤(比較製剤)および対照製剤をラットに投与した後の血漿中濃度推移を示す。

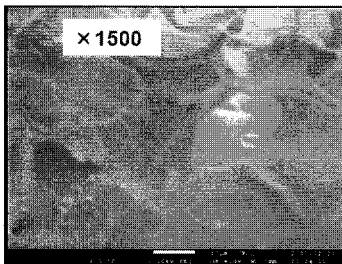
【図13】比較対照製剤として、硫酸バリウムとコーンスターチを単純に混合したものを充填したカプセル製剤をラット十二指腸に投与し、経時的にX線による消化管造影を行った結果を示す(0~360分)

【図14】造影剤含有SSM化カプセル製剤をラット十二指腸に投与し、経時的にX線による消化管造影を行った結果を示す(0~360分)。上記と同様に経時的に消化管造影を行った(control試験)。

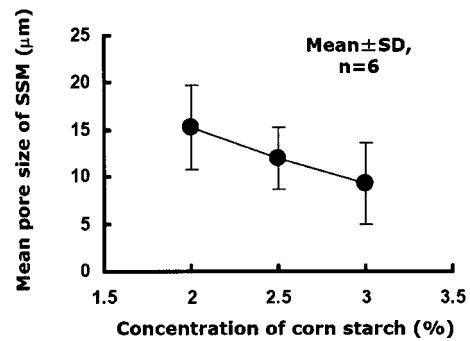
【図1】



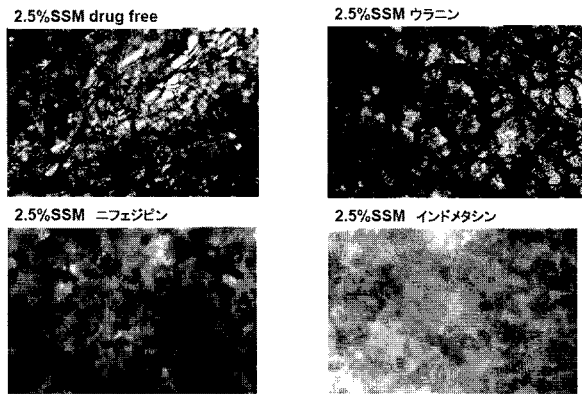
(B)



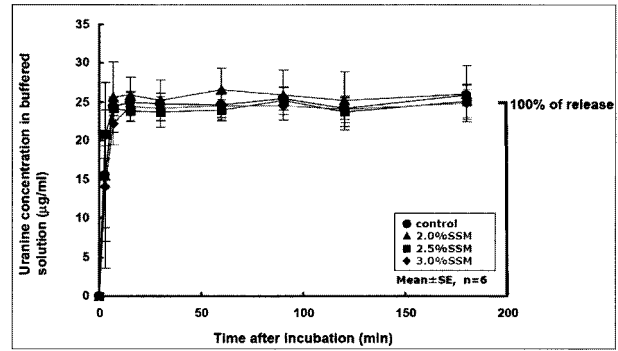
【図2】



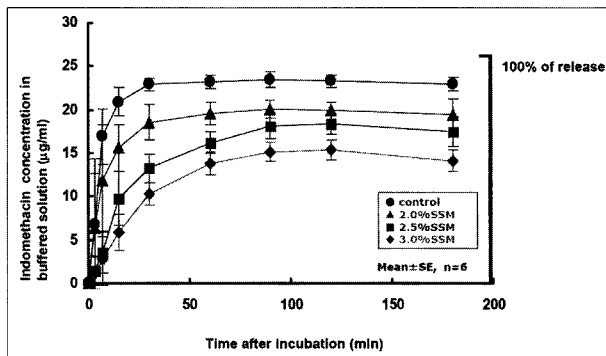
【 図 3 】



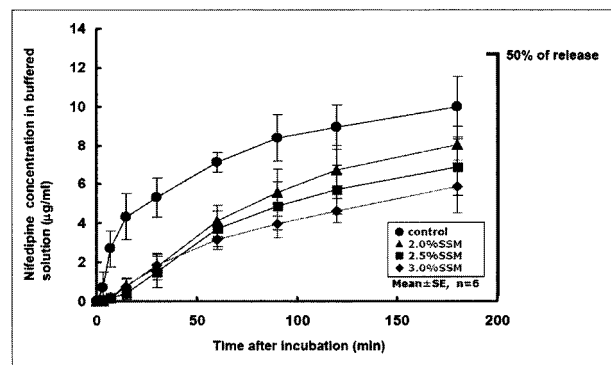
【 図 4 】



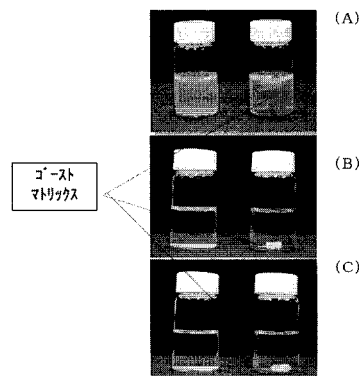
【 図 5 】



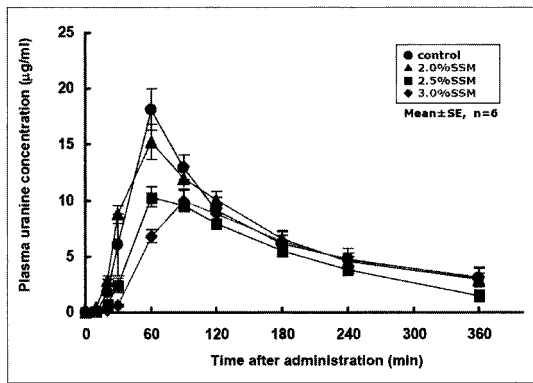
【 図 6 】



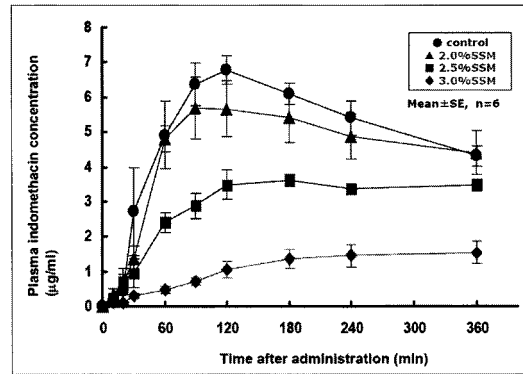
【 図 7 】



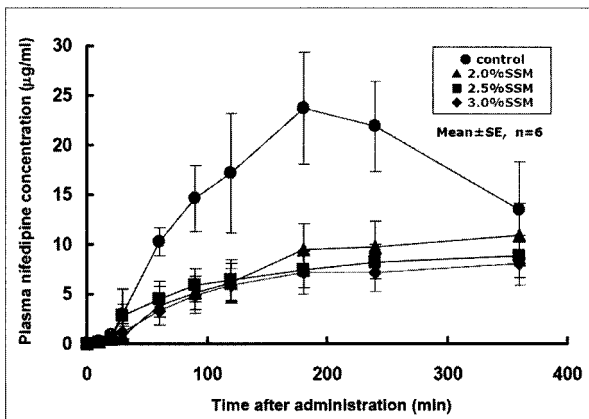
【 図 8 】



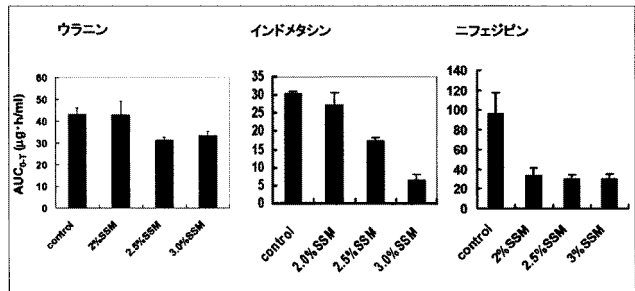
【 図 9 】



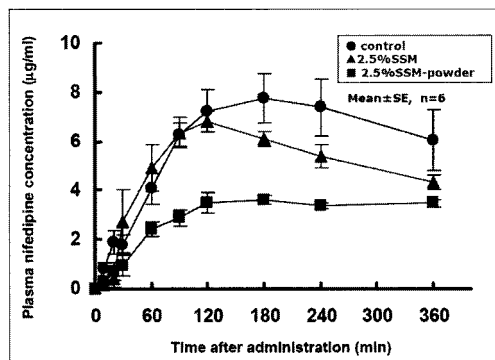
【 図 1 0 】



【 図 1 1 】

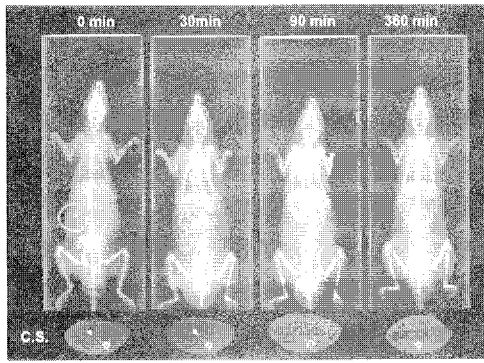


【 図 1 2 】





【 図 1 3 】



【 図 1 4 】

