

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年7月17日 (17.07.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/084698 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/436 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)  
A61K 47/32 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/074999
- (22) 国際出願日: 2007年12月26日 (26.12.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
60/877,355 2006年12月28日 (28.12.2006) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 近藤 啓 (KONDO, Hiromu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小島 宏行 (KOJIMA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 吉原 慶一 (YOSHIHARA, Keiichi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 武谷 佑子 (TAKETANI, Yuko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目
- 3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 石井 卓也 (ISHII, Takuya) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 森田 憲一, 外 (MORITA, Kenichi et al.); 〒1730004 東京都板橋区板橋二丁目67番8号 板橋中央ビル5階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: TACROLIMUS SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: タクロリムス徐放性医薬組成物

(57) Abstract: Disclosed is a tacrolimus sustained release pharmaceutical composition comprising a solid dispersion comprising tacrolimus or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a carrier for a sustained release pharmaceutical composition. In an elution test, the pharmaceutical composition shows a tacrolimus elution rate of less than 35% four hours after the elution test is started.

(57) 要約: タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含む固体分散体、及び徐放性医薬組成物用担体を含むし、溶出試験開始4時間後のタクロリムスの溶出率が35%未満であるタクロリムス徐放性医薬組成物を開示する。

WO 2008/084698 A1

## 明 細 書

## タクロリムス徐放性医薬組成物

## 技術分野

[0001] 本発明は、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含む固体分散体、及び徐放性医薬組成物用担体を含む、溶出開始4時間後のタクロリムスの溶出率が35%未満であることを特徴とするタクロリムス徐放性医薬組成物に関する。

## 背景技術

[0002] タクロリムス徐放性医薬組成物に関する技術は、既に報告されている。例えば、特許文献1には、63.2%のタクロリムスを放出する時間が0.7~15時間の医薬組成物が開示されている。当該技術は、タクロリムスの経口吸収性に優れ、吸収性変動幅(ばらつき)が抑制され、かつ十分な時間タクロリムスの薬理効果を持続化することを達成した技術に関するものである。しかしながら、食事の影響を低減する、すなわち、食事の摂取による薬動学的パラメーター(PKパラメーター)の変動を低減し、安全域の指標である血中濃度のピーク/トラフ比(以下、PT比と記載する)を小さくするタクロリムス徐放性医薬組成物については、開示も示唆もされていない。

[0003] また、特許文献2には、タクロリムスの溶融組成物を腸溶性基剤により被覆した組成物により、消化管のCYP代謝に基づくバイオアベイラビリティ低下を回避した技術が開示されている。当該技術で選択している腸溶性基剤の溶解度は、消化管のpHの影響を受けるため、薬物放出をする消化管の部位が一定せず血中濃度のバラツキを生じる恐れがある。生体側の要因により影響を受ける当該組成物は、食事の影響を低減化するため、或いは安全性を向上させるための製剤としては不向きである。また、当該文献には、食事の影響を低減し、PT比を小さくし安全性を高める具体的な技術について開示も示唆もされていない。

[0004] 上述のようにタクロリムスを含む徐放性医薬組成物はいくつか知られているものの、タクロリムスの食事の影響を低減し、安全性を向上するタクロリムス徐放性医薬組成物については全く知られていない。また、当該タクロリムスの食事の影響を回避するタクロリムス徐放性医薬組成物を製造するためのタクロリムス又はその製薬学的に

許容される塩の使用、及び安全性を向上させるタクロリムス徐放性医薬組成物を製造するためのタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用についてはこれまでに全く知られていない。

[0005] 特許文献1:国際公開WO99/49863号パンフレット

特許文献2:国際公開WO2005/020993号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、食事摂取によるPKパラメーターの変動を抑制し、かつPT比が小さな血中濃度プロファイルを得るためのタクロリムス徐放性医薬組成物を提供することである。

[0007] 本発明者らはタクロリムスの放出を一定以下に制御したタクロリムス徐放性医薬組成物をイヌに経口投与した際、当該徐放性医薬組成物が、食事摂取によるPKパラメーターの変動を有意に抑制すること、及びPT比を有意に小さくし安全性を高めることを見い出し本発明を完成した。

課題を解決するための手段

[0008] すなわち本発明は、

1. タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含む固体分散体、及び徐放性医薬組成物用担体を含む、溶出試験開始4時間後のタクロリムスの溶出率が35%未満であるタクロリムス徐放性医薬組成物、
2. 更にタクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度( $C_{max}$ )の比が0.3以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積(AUC)の比が0.5以上である上記1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物、
3. 更にタクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度( $C_{max}$ )の比が0.7以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積(AUC)の比が0.8以上である上記1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物、
4. 更にタクロリムスの経口投与後約8時間の血中タクロリムス濃度( $C_{8h}$ )に対する最高血中タクロリムス濃度( $C_{max}$ )の比が5以下である上記1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物、

5. 更に、タクロリムスの経口投与後約24時間の血中タクロリムス濃度(Cmin)に対する最高血中タクロリムス濃度(Cmax)の比が3以下である上記1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物、
6. タクロリムス徐放性医薬組成物がハイドロゲル形成性製剤、浸透圧ポンプ型製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、幾何学的に配置した薬物核及び放出制御層からなる多層錠製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリックス製剤、並びにコーティング膜による徐放性製剤からなる群より選択される上記1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物、
7. ハイドロゲル形成性製剤が親水性基剤及びハイドロゲル形成高分子物質を含む上記6に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物、
8. タクロリムスの食事の影響を回避する、溶出試験開始4時間後のタクロリムスの溶出率が35%未満であるタクロリムス徐放性医薬組成物を製造するためのタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用、
9. 更にタクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度(Cmax)の比が0.3以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積(AUC)の比が0.5以上である上記8に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用、
10. 更にタクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度(Cmax)の比が0.7以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積(AUC)の比が0.8以上である上記8に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用、
11. タクロリムス徐放性医薬組成物が親水性基剤及びハイドロゲル形成高分子物質を含む上記8に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用、
12. タクロリムスの安全性を向上する、溶出試験開始4時間後のタクロリムスの溶出率が35%未満であるタクロリムス徐放性医薬組成物を製造するためのタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用、
13. 更にタクロリムスの経口投与後約8時間の血中タクロリムス濃度(C8h)に対する最高血中タクロリムス濃度(Cmax)の比が5以下である上記12に記載のタクロリムス

又はその製薬学的に許容される塩の使用、

14. 更に、タクロリムスの経口投与後約24時間の血中タクロリムス濃度(Cmin)に対する最高血中タクロリムス濃度(Cmax)の比が3以下である上記12に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用、

15. タクロリムス徐放性医薬組成物が親水性基剤及びハイドロゲル形成高分子物質を含む上記12に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用、

16. 徐放性医薬組成物に含まれるタクロリムスを溶出試験開始4時間後に35%未満で溶出させることによる、タクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度(Cmax)の比を0.3以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積(AUC)の比を0.5以上にする方法、

17. 徐放性医薬組成物に含まれるタクロリムスを溶出試験開始4時間後に35%未満で溶出させることによる、タクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度(Cmax)の比を0.7以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積(AUC)の比を0.8以上にする方法、

18. 徐放性医薬組成物に含まれるタクロリムスを溶出試験開始4時間後に35%未満で溶出させることによる、タクロリムスの経口投与後約8時間の血中タクロリムス濃度(C8h)に対する最高血中タクロリムス濃度(Cmax)の比を5以下にする方法、

19. 徐放性医薬組成物に含まれるタクロリムスを溶出試験開始4時間後に35%未満で溶出させることによる、タクロリムスの経口投与後約24時間の血中タクロリムス濃度(Cmin)に対する最高血中タクロリムス濃度(Cmax)の比を3以下にする方法、  
に関する。

### 発明の効果

[0009] 本発明によれば、食事摂取によるPKパラメーターの変動を抑制し、かつPT比が小さな安定した血中濃度プロファイルを得るためのタクロリムス徐放性医薬組成物を提供することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物は、タクロリムス固体分散体と、前記固体分散体を形成するために用いられる以外に、少なくとも、水溶性高分子、ガム基剤、及

び被膜形成剤等の徐放性基剤を含有する。本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物の溶出は、溶出試験開始4時間後の溶出率が35%未満、好ましくは10%以上35%未満であるように選択することができる。更に24時間後の溶出率が60%以上、好ましくは70%以上である態様を選択することが可能である。

[0011] 本発明で用いるタクロリムス固体分散体の有効成分であるタクロリムス(化合物名:17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22. 3. 1. 0<sup>4,9</sup>]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン)は、例えば、特開昭62-277321号公報に記載の方法に従って、ストレプトミセス・ツクバエンシス(*Streptomyces tsukubaensis*)の培養物から単離・精製することにより取得することができる。

[0012] 本発明における固体分散体とは、薬物の非晶質体が結晶性担体に分散したものを意味する。前記タクロリムス固体分散体としては、例えば、特開昭62-277321号公報に記載のタクロリムス含有組成物を挙げることができる。前記タクロリムス含有組成物は、タクロリムスと基剤(以下、固体基剤と記載する)である水溶性重合体(以下の水溶性高分子と同義である)とを含み、所望により、医薬製剤の分野で常用される各種添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、希釈剤、滑沢剤を更に含むことができる。

[0013] 本発明で用いることのできるタクロリムス固体分散体は、例えば、特開昭62-277321号公報に記載の方法に従って、調製することができる。具体的には、タクロリムスを有機溶媒[例えば、低級アルコール(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール等)、酢酸エチル、又はジエチルエーテル]に溶解し、この溶液に水溶性重合体を加え、得られる懸濁液又は溶液に、必要に応じて添加剤を加え、次いで有機溶媒を留去することにより、タクロリムス固体分散体を調製することができる。

[0014] 前記水溶性重合体は、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を分散させることができる限り、特に限定されるものではないが、例えば、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、メチルセルロース等の水溶性セルロース

重合体等を挙げることができる。また、水溶性重合体の量は、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を分散させることができる量であれば、特に限定されるものではないが、水溶性重合体とタクロリムスの重量比(水溶性重合体:タクロリムス)として、0.1:1~20:1であることが好ましい。

[0015] また、本発明で用いることのできる固体基剤の他の好ましい具体例としては、水不溶性基剤が挙げられ、例えば、WO99/49863に記載の方法に従って、エチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる固体基剤中にタクロリムスが非晶質状態で存在する固体分散体を調製することができる。更に、オイドラギットE(商品名:degussa社)のようなアミノアルキルメタクリレートコポリマーEを固体基剤として用いることもできる。更に、他の固体分散体を例示するならば、種々の高分子基剤を含み、2軸エクストルーダーにより得られる固体分散体(WO2003/077827)、水不溶性高分子(例えば、生分解性高分子)を用いた固体分散体(WO2003/043603、WO2004/000279、WO2004/071494)、脂質(WO2003/013566、WO2004/009075、WO2004/087052、WO98/40051、WO99/00113)、自己乳化剤(WO2005/030169)あるいは抽出物(WO2003/049753、WO2004/009061、WO2004/067018)を用いた固体分散体、リン脂質ミセルによる可溶化(WO99/44642)、あるいはO/Wエマルジョンのスプレードライで得られる固体分散体(WO2004/062643)等が挙げられる。

[0016] 本発明において、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩とともに、経口投与される医薬組成物に含有される徐放性医薬組成物用担体としては、タクロリムスを疾病の治療又は予防に有効な濃度に維持することのできる担体又は製剤処方、あるいは製剤技術であれば特に制限されない。

かかる組成・成分を構成する担体(又は製剤処方、あるいは製剤技術)としては、以下に詳述するように、例えば、(A)消化管上部の胃及び小腸滞留中に製剤がほぼ完全にゲル化し、消化管下部の結腸においても薬物の放出能を有する徐放性ハイドロゲル形成性製剤、(B)浸透圧ポンプ型製剤、(C)複数のガムを組合せたゲル製剤、(D)幾何学的に配置した薬物核及び放出制御層からなる多層錠製剤、(E)膨潤性高分子を用いた製剤、(F)水溶性高分子を用いたマトリックス製剤、(G)コーティング膜による徐放性製剤等が挙げられる。かかる製剤技術に関連する組成又は製剤技

術は、すべて本願発明に取り込まれる。

本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物には、例えば、

- (1) 徐放性ハイドロゲル形成性製剤、
- (2) 浸透圧ポンプ型製剤、
- (3) 膨潤性高分子を用いた製剤、
- (4) 水溶性高分子を用いたマトリックス製剤、
- (5) コーティング膜による徐放性製剤、
- (6) 幾何学的に配置した薬物核及び放出制御層からなる多層性製剤、並びに
- (7) 複数のガムを組合せたゲル製剤

などが含まれる。これらの態様においては、本願発明の十分な効果を示すことが可能であるが、その中でも特に徐放性ハイドロゲル形成性製剤が好ましい態様である。

[0017] 本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物の薬物溶出特性は、例えば、公知の溶出試験、特には日本薬局方溶出試験法第二法(パドル法)により評価することができる。日本薬局方溶出試験法第二法(パドル法)を選択する場合においては、試験液として日本薬局方崩壊試験液第2液(JP2)又はpH4.5リン酸緩衝液にヒドロキシプロピルセルロース(HPC)を0.005%溶解した溶液900mLを用い、シンカーは使用せず、パドル回転速度100rpmで試験を行うことができる。各時間毎にサンプリングを行い、サンプリング溶液中のタクロリムスを紫外可視検出器(検出波長:210nm)を備えたHPLCにて定量する。

[0018] また、上記試験液、又は上記試験液に類似の試験液を使う限りにおいては、他の溶出試験法も採用することが可能である。例えば、USP Dissolution, Rotating paddle method (Apparatus 2)等を挙げることができる。

[0019] 本発明における、空腹時投与とは少なくとも8時間食事を摂取しない状態で薬剤を投与することを意味する。また、食後投与とは食事を摂取した直後から約30分までの間に薬剤を投与することを意味する。

[0020] 本発明における食事の影響を回避するとは、タクロリムス製剤を経口投与した際に生じる食事摂取による体内動態の変動を低減することを意味する。食事摂取による体内動態の変動は、例えば、最大血中薬物濃度(C<sub>max</sub>)及び/又は血中薬物濃度



対時間曲線下面積(AUC)により評価することができ、例えば、空腹時並びに食後における最大血中薬物濃度及び/又は血中薬物濃度対時間曲線下面積を算出し、空腹時と食後でそれら値を比較することにより評価することができる。

[0021] より具体的には、空腹時に投与した場合の最大血中薬物濃度(a)と、食後に投与した場合の最大血中薬物濃度(b)とをそれぞれ算出し、その比(b/a)を求めることにより評価することができる。薬物によって、また、動物種によって適切な値が異なるが、前記比が1に近い方が食事摂取の影響が小さいと判定することができる。同様に、食事摂取による影響は、例えば、血中薬物濃度対時間曲線下面積(AUC)により評価することもできる。例えば、空腹時投与及び食後投与におけるAUCを算出し、各AUCを比較することにより、食事摂取による影響を評価することができる。より具体的には、空腹時に投与した場合のAUC(c)と、食後に投与した場合のAUC(d)とをそれぞれ算出し、その比(d/c)を求めることにより、食事摂取による影響を評価することができる。最大血中薬物濃度と同様に、前記比が1に近い方が、食事摂取の影響が小さいと判定することができる。

[0022] 本発明におけるタクロリムス徐放性医薬組成物の場合においては、絶食投与時の最大血中薬物濃度(a)に対する食後投与時の最大血中薬物濃度(b)の比(b/a)が0.3以上、2.0以下であり、好ましくは0.7以上、1.4以下である。

[0023] また、本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物の場合においては、絶食投与時の血中薬物濃度対時間曲線下面積(AUC)(c)に対する食後投与時の血中薬物濃度対時間曲線下面積(d)の比(d/c)が0.5以上、2.0以下であり、好ましくは0.8以上、1.3以下である。

[0024] 本発明における安全性を向上するとは、タクロリムス製剤を経口投与した際に生じる血中濃度推移の変動幅を低減することを意味する。血中濃度の変動幅は、例えば、最大血中薬物濃度(C<sub>max</sub>)と投与後のある時点tでの血中濃度(C<sub>t</sub>)を比較することにより評価することができる。

[0025] より具体的には、最大血中薬物濃度(e)と、投与後に血中薬物濃度を検出できる最終時点での血中濃度(f)とをそれぞれ算出し、その比(e/f)を求めることにより評価することができる。薬物によって、また、動物種によって適切な値が異なるが、前記比

が1に近い方が血中濃度推移の変動幅が小さいと判定することができる。

また、血中薬物濃度を検出できる最終時点は、種々条件により変更されうるが、好ましくは、8時間、又は24時間である。

[0026] 本発明におけるタクロリムス徐放性医薬組成物の場合においては、最大血中薬物濃度(e)と、投与後に血中薬物濃度を検出できる最終時点での血中濃度(f)の比(e/f)が5以下であり、好ましくは3以下である。

[0027] 本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物の各種態様を以下に詳述する。

#### (1) 徐放性ハイドロゲル形成性製剤

用いられる徐放性医薬組成物用担体としては、製剤内部まで水を浸入させるための添加剤(ゲル化剤、ゲル化促進剤、親水性基剤とも云うが、本願明細書において以下『親水性基剤』と記載する)とハイドロゲルを形成する高分子物質(以下、ハイドロゲル形成高分子物質と記載する)を含む。

[0028] 『親水性基剤』としては、該医薬組成物に用いられるハイドロゲルを形成する高分子物質がゲル化するより前に溶解し得るものであれば特に制限されない。かかる親水性基剤は、好ましくは該基剤1gが溶解するために必要な水の量が5mL以下(20±5℃)のものであり、更に好ましくは同4mL以下(同温度)のものであり、水への溶解性が高い程、製剤中に水を浸入させる効果が高い。このような親水性基剤としては、例えば、ポリエチレングリコール[PEG:例えば、商品名PEG400、PEG1500、PEG4000、PEG6000、PEG20000(三洋化成工業社製)]、ポリビニルピロリドン(PVP:例えば、商品名PVP K30 BASF社製)のような水溶性の高い高分子や、D-ソルビトール、キシリトール等の糖アルコール類、白糖、無水マルトース、D-フルクトース、デキストラン(例えばデキストラン40)、ブドウ糖等の糖類、ポリオキシエチレン硬化ひまし油[HCO:例えばC remophor RH40(BASF社製)、HCO-40、HCO-60(日光ケミカルズ社製)]、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール(例えばプルロニックF68(旭電化社製)等)又はポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル[Tween:例えばTween80(関東化学社製)]等の界面活性剤や塩化ナトリウム、塩化マグネシウム等の塩類あるいはクエン酸

、酒石酸等の有機酸、グリシン、 $\beta$ -アラニン、塩酸リジン等のアミノ酸類、メグルミン等のアミノ糖類である。特に好ましいものとしては、PEG6000、PVP、D-ソルビトール等が挙げられる。該医薬組成物の親水性基剤は、1種又は2種以上組合せて用いることもできる。

[0029] 親水性基剤(スペース削除)の配合割合としては、薬物の特性(溶解性、治療効果等)並びにその含有量、親水性基剤の溶解性、ハイドロゲルを形成する高分子の特性、あるいは、投与時の患者の状態等種々の因子により左右されるが、製剤が消化管上部に滞留する間にほぼ完全にゲル化ができる程度の割合が好ましい。製剤が消化管上部に滞留する時間は、種によって異なり、また個体差もあるが、イヌでは投与後約2時間、ヒトでは、投与後約4~5時間である[Br. J. Clin. Pharmac., (1988) 26, 435-443]。ヒトの場合であれば投与後4~5時間で製剤がほぼ完全にゲル化ができる程度の割合が好ましい。一般的には、製剤全体に対して、5~80W/W%、好ましくは5~60W/W%程度である。親水性基剤の含量は、その含量が少ないとゲル化が内部にまで進まず、結腸での放出が十分ではない。一方、含量が多すぎると短時間でゲル化が進むが、ゲルが崩れやすく、薬物の溶出が速まり、十分な徐放化が達成できない恐れがあり、また、基剤の量も多くなることから製剤自体が大型化する等の欠点を夫々有する。

[0030] 用いられるハイドロゲル形成高分子物質としては、該製剤がほぼ完全にゲル化された状態で、食物消化に伴う消化管の収縮運動に耐え、ある程度の形状を保ったまま消化管下部の結腸に移行し得る程度の、ゲル化時の粘度等の性状を有することが必要である。

[0031] 用いられるハイドロゲル形成高分子物質としては、ゲル化時の粘度が高いものが好ましい。例えば、1%水溶液(25°C)の粘度が1000cps以上を有するものが特に好ましい。また、高分子物質の性状はその分子量(重量平均分子量)に依存し、該製剤に適用可能なハイドロゲルを形成する高分子物質としてはより高分子量のものが好ましく、平均分子量200万以上更に好ましくは平均分子量400万以上のものが挙げられる。このような高分子物質としては、例えば分子量200万以上のポリエチレンオキサイド(PEO)(例えば、商品名Polyox WSR-303(平均分子量:700万、粘度:7500~10

000cps(1%水溶液25°C))、Polyox WSR  
Coagulant(平均分子量500万、粘度:5500~7500cps(同))、Polyox WSR-301(平均分子量:400万、粘度:1650~5500cps(同))、Polyox  
WSR-N-60K(平均分子量:200万、粘度:2000~4000cps(2%水溶液25°C))いずれもダウ・ケミカル社製)、ハイドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(例えば商品名メトローズ90SH100000(粘度:4100~5600cps(1%水溶液20°C))、メトローズ90SH50000(粘度:2900~3900cps(同))、メトローズ90SH30000(粘度:25000~35000cps(2%水溶液20°C))いずれも信越化学社製)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)(例えば、商品名サンローズF-150MC(平均分子量:20万、粘度1200~1800cps(1%水溶液25°C))、サンローズF-1000MC(平均分子量:42万、粘度8000~12000cps(同))、サンローズF-300MC(平均分子量:30万、粘度2500~3000cps(同))日本製紙社製)、ハイドロキシエチルセルロース(HEC)(例えば、商品名  
HECダイセルSE850(平均分子量:148万、粘度2400~3000cps(1%水溶液25°C))、HECダイセルSE900(平均分子量:156万、粘度4000~5000cps(同))ダイセル化学工業社製)、もしくはカルボキシビニルポリマー(例えばカーボポール940(平均分子量約250万)B. F. Goodrich  
Chemical社製)等が挙げられる。好ましくは平均分子量200万以上のPEOである。長期間、例えば12時間以上の放出の持続を必要とする場合にはより高分子、好ましくは平均分子量400万以上もしくはより粘度の高い、好ましくは1%水溶液25°Cの粘度が3000cps以上である高分子が好適なものとして挙げられる。これらのハイドロゲルを形成する高分子物質は、一種もしくは二種以上を混合して用いることができる。また、二種以上の高分子物質からなり、全体として上記に適する性状を有する混合物も該ハイドロゲルを形成する高分子物質として好適に用いることができる。

[0032] ヒトにおいて、結腸における薬物の放出能を有するためには、投与後少なくとも6~8時間経過時、更に好ましくは12時間以上経過時において結腸中にゲル化された製剤の一部が残存していることが必要である。このような性状を有するハイドロゲル形成性製剤を形成するには、製剤の大きさ、高分子物質の種類、薬物及び錠剤中に水

を浸入させるための添加剤の性質、含有量等によっても異なるが、一般的には一錠600mg以下の製剤において、ハイドロゲルを形成する高分子物質を製剤全体に対する配合割合としては10～95W/W%、好ましくは15～90W/W%、また、製剤一錠当りの配合量としては、一錠中に40mg以上、好ましくは70mg以上、より好ましくは100mg以上含有することが好ましい。これより少ない量では長期間に亘る消化管内での浸蝕に耐えられず、十分な徐放化が達成されない可能性がある。

[0033] なお、ハイドロゲルを形成する高分子物質としてポリエチレンオキサイドが用いられる場合、経時的に薬物の放出特性を変化させない量の黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄を添加することが好ましい。

黄色三二酸化鉄又は赤色三二酸化鉄は、単独もしくは混合して用いることができる。

また、添加の方法としては、物理混合や核となる錠剤等にフィルムコートを施す方法等を選択することができる。

[0034] 用いられる黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄の配合割合としては、本願発明のタクロリムスの放出特性を変化させない量であれば特に制限されない。かかる割合としては、好ましくは製剤全量に対し1～20W/W%であり、更に好ましくは3～15W/W%である。黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄を物理混合して用いる場合、製剤全量に対し1～20W/W%が好ましく、3～15W/W%が更に好ましい。例えば、赤色三二酸化鉄では製剤全量に対し5～20W/W%が好ましく、10～15W/W%が更に好ましい。黄色三二酸化鉄では1～20W/W%が好ましく、3～10W/W%が更に好ましい。黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄をフィルムコートにより被覆する場合、錠剤重量に対し0.3～2W/W%が好ましく、0.5～1.5W/W%が更に好ましい。またこのとき、黄色三二酸化鉄あるいは赤色三二酸化鉄がフィルム中に存する濃度としては5～50W/W%が好ましく、10～20W/W%が更に好ましい。

[0035] 「物理混合」とは、用いる成分を均一に混合する手段を意味し、例えば薬物、ポリエチレンオキサイド及び前記三二酸化鉄を均一に混合し、放出制御製剤の主たる基剤となるPEO中に薬物及び前記三二酸化鉄を均一に分散することをいう。また「フィル

ムコート」とは、錠剤等の核となる製剤に皮膜を施すことを意味し、例えば前記三二酸化鉄をヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性高分子溶液に溶解あるいは懸濁し、別途調製した錠剤に薄膜で被覆することをいう。該黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄は、通常製剤中どこに存在してもよい。例えば、フィルムコート等のフィルム中、造粒等の造粒物中、あるいはマトリックス中(例えば、ポリエチレンオキサイドの近傍)等を挙げることができる。

[0036] かかる徐放性医薬組成物製剤の製造法としては特に制限はされないが、例えば、薬物、親水性基剤、及びハイドロゲル形成高分子物質、更に必要により黄色三二酸化鉄及び／又は赤色三二酸化鉄等の添加剤を加え混合し、圧縮成形する打錠法、カプセル圧縮充填法、あるいは、混合物を融解後固化して成形する押出し成形法、射出成形法等により調整することができる。また、成形後通常の糖衣、フィルムコーティング等のコーティング処理を施すこともできる。あるいは成形後カプセルに充填してもよい。

[0037] (2)浸透圧ポンプ型製剤

浸透圧ポンプ型製剤は、液体の自由拡散は許容するが、薬物や浸透圧剤の自由拡散は許容しない半透膜を通して、製剤中へ液体を浸入させるための駆動力を発生させるために、浸透圧を利用する製剤である。従って、浸透圧システムの作用は、pHに依存せず、該製剤が胃腸管を通過し、異なるpH値を有する環境においても長時間に亘り一定の速度で薬物を持続的に放出することができる点に特徴を有する。

[0038] 本製剤については、サンテュス(Santus)とベーカー(Baker)執筆の「オスモチック・ドラッグ・デリバリー:ア・レビュー・オブ・ザ・パテント・リタラチャー(Osmotic drug delivery:a review of the patent literature)」、ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース(Journal of Controlled Release)、35、p.1-21、(1995)に報告されている。また、本製剤については、米国特許第3,845,770号明細書、米国特許第3,916,899号明細書、米国特許第3,995,631号明細書、米国特許第4,008,719号明細書、米国特許第4,111,202号明細書、米国特許第4,160,020号明細書、米国特許第4,327,725号明細書、米国特許第4,519,801号明細書、米国特許第4,578,075号明細書、米国特許第4,681,583号明

細書、米国特許第5,019,397号明細書及び米国特許第5,156,850号明細書に記載されており、本明細書には、当該明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。

- [0039] 浸透圧ポンプ型製剤は、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含有する薬物層と、プッシュ層とからなる二層錠型圧縮コアに、水や外部液体は透過するが、薬物、浸透圧剤、あるいはオスモポリマーなどは透過しない半透膜をコーティングしてなる製剤である。半透膜には製剤内部と外部環境とを接続させるための少なくとも一つの薬物送達口 (drug delivery orifice) を設けている。従って、浸透圧ポンプ型製剤は、経口的に摂取された後、水などの液体が半透膜を透過し製剤内部へ浸透し、発生する浸透圧作用により、タクロリムスが薬物送達口を通して、長時間に亘り一定の速度で持続的に放出されるという機構を有している。
- [0040] 薬物層は、製薬学的に許容される添加物との混合物の状態でタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含んでいる。
- [0041] プッシュ層は後で詳細に説明するとおり、浸透圧活性成分 (osmotic active component) (単数又は複数) を含むが、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含まない。プッシュ層中の浸透圧活性成分 (単数又は複数) は代表的には浸透圧剤及び一つ又はそれ以上のオスモポリマー (osmopolymer) から構成される。ここで「オスモポリマー」とは、薬物送達口を通してタクロリムスを放出するために、液体吸収時に膨潤を示す比較的大きい分子量を有するポリマーを意味する。
- [0042] 用いられる半透膜としては、水や生体液のような外部液体の透過性は高いが、タクロリムス、浸透圧剤、オスモポリマーなどの透過性は実質的に不透過性であるものであれば特に制限されない。なお、かかる半透膜は、本質的に非浸食性 (nonerodible) であり、そして生体内においては不溶性である。
- [0043] 半透膜を形成するために用いられる高分子としては、半透性単独重合体、半透性共重合体などが挙げられる。かかる重合体の材料は、セルロースエステル、セルロースエーテル及びセルロースエステルエーテル等のセルロース系高分子が用いられる。セルロース系高分子は、アンヒドログルコース単位の置換度 (degree of substitution) (DS) が0より大きく3以下のものが用いられる。置換度 (DS) は、置換基によって置換されている又は他の基に転化されているアンヒドログルコース単位上に元は存在す

るヒドロキシル基の平均数を意味する。アンヒドログルコース単位は、アシル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボアルキル、アルキルカルバメート、アルキルカルボネート、アルキルスルホネート、アルキルスルファメート、半透性ポリマー形成基などのような基(ここで、有機成分は1~12個の炭素原子、好ましくは1~8個の炭素原子を含有する)で部分的に又は完全に置換されていることができる。

[0044] 半透性組成物は代表的には、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、モノー、ジー及びトリセルロースアルカニレート、モノー、ジー及びトリアルケニレート、モノー、ジー及びトリアロイレートなどからなる群から一種又は二種以上選択された成分が用いられる。代表的なポリマーとしては、1.8~2.3のDSと32~39.9%のアセチル含量を有するセルロースアセテート、1~2のDSと21~35%のアセチル含量を有するセルロースジアセテート、2~3のDSと34~44.8%のアセチル含量を有するセルローストリアセテートなどが挙げられる。

[0045] 更に具体的なセルロース系ポリマーとしては、1.8のDSと38.5%のプロピオニル含量を有するセルロースプロピオネート、1.5~7%のアセチル含量と39~42%のアセチル含量を有するセルロースアセテートプロピオネート、2.5~3%のアセチル含量、39.2~45%の平均プロピオニル含量、及び2.8~5.4%のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートプロピオネート、1.8のDS、13~15%のアセチル含量、及び34~39%のブチリル含量を有するセルロースアセテートブチレート、2~29%のアセチル含量、17~53%のブチリル含量、及び0.5~47%のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートブチレート、2.6~3のDSを有するセルローストリアシレート、例えば、セルローストリバレレート、セルローストリラメート(*cellulose trilaminate*)、セルローストリパルミテート、セルローストリオクタノエート及びセルローストリプロピオネート、2.2~2.6のDSを有するセルロースジエステル、例えば、セルロースジスクシネート、セルロースジパルミテート、セルロースジオクタノエート、セルロースジカプリレートなど、あるいは混合セルロースエステル、例えば、セルロースアセテートバレレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースプロピオネートスクシネート、



セルロースアセテートオクタノエート、セルロースバレレートパルミテート、セルロースアセテートヘプタノエートなどが挙げられる。半透性ポリマーについては、米国特許第4,077,407号に記載されており、また該ポリマーはエンサイクロペディア・オブ・ポリマー・サイエンス・アンド・テクノロジー (Encyclopedia of Polymer Science and Technology) 第3巻、第325～354頁(1964年)、インターサイエンス・パブリッシャーズ社 (Interscience Publishers Inc.)、ニューヨーク、NY州、に記載の方法により合成し、入手することができる。用いられるポリマーの配合割合としては、水や生体液のような外部液体透過性は高いが、タクロリムス、浸透圧剤、オスモポリマーなどの透過性は実質的に不透過性とできる量であれば特に制限されないが、好ましくは薬物層及びプッシュ層からなる二層圧縮コアの重量に対して、6～20W/W%であり、更に好ましくは8～18W/W%である。

- [0046] 半透膜を形成するための半透性ポリマーとしては、更に、セルロースアセトアルデヒドジメチルアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースジメチルアミノアセテート、半透性ポリウレタン、半透性スルホン化ポリスチレン、あるいは米国特許第3,173,876号明細書、米国特許第3,276,586号明細書、米国特許第3,541,005号明細書、米国特許第3,541,006号明細書及び米国特許第3,546,142号明細書に開示されている、アニオンとカチオンとから共沈により形成され、架橋された選択的半透性ポリマー、米国特許第3,133,132号明細書に開示されている、半透性ポリマー、半透性ポリスチレン誘導體、半透性ポリ(スチレンスルホン酸ナトリウム)、半透性ポリ(ビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロリド)、及び半透壁を透過する際の大気当たりの静水圧差又は浸透圧差として表わされ、 $10^{-5} \sim 10^{-2}$  (cc mL/cm hr atm)の液透過度を示す半透性ポリマーが含まれる。これらポリマーは、米国特許第3,845,770号明細書、米国特許第3,916,899号明細書及び米国特許第4,160,020号明細書に記載されており、又はハンドブック・オブ・コモン・ポリマーズ (Handbook of Common Polymers)、スコット (Scott) とロフ (Roff)、1971年、CRCプレス、クリーブランド、OH州、に報告されている。

- [0047] 半透膜にはフラックス調整剤 (flux-regulating agent) が含まれていてもよい。ここで「フラックス調整剤」とは、半透膜を通る液体透過度又は液量を調整するのを助けるために添加される物質を意味する。すなわち「フラックス調整剤」には、フラックスを向上させる作用を有する物質 (以下、フラックス向上剤という) 又はフラックスを低下させる作用を有する物質 (以下、フラックス低下剤という) が含まれる。フラックス向上剤は、本質的に親水性であり、フラックス低下剤は、本質的に疎水性である。かかるフラックス調整剤としては、例えば多価アルコール、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンジオール、アルキレングリコールのポリエステルなどが挙げられる。
- [0048] 代表的なフラックス向上剤としては、ポリエチレングリコール300、400、600、1500、4000、6000など;低分子量グリコール、例えば、ポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコール、及びポリアミレングリコール;ポリアルキレンジオール、例えば、ポリ(1, 3-プロパンジオール)、ポリ(1, 4-ブタンジオール)、ポリ(1, 6-ヘキサジオール)など;脂肪酸、例えば、1, 3-ブチレングリコール、1, 4-ペンタメチレングリコール、1, 4-ヘキサメチレングリコールなど;アルキレントリオール、例えば、グリセリン、1, 2, 3-ブタントリオール、1, 2, 4-ヘキサントリオール、1, 3, 6-ヘキサントリオールなど;エステル、例えば、エチレングリコールジプロピオネート、エチレングリコールブチレート、ブチレングリコールジプロピオネート、グリセロールアセテートエステルなどを包含する。好ましいフラックス向上剤としては、プルロニック類[pluronic (商標名)] (BASF社製)として知られるプロピレングリコールの二官能性ブロック共重合体ポリオキシアルキレン又はその誘導体が含まれる。代表的なフラックス低下剤としては、アルキル又はアルコキシで置換された又はアルキルとアルコキシ基の両方で置換されたフタレート、例えば、ジエチルフタレート、ジメトキシエチルフタレート、ジメチルフタレート、及び[ジ(2-エチルヘキシル)フタレート]、アリールフタレート、例えば、トリフェニルフタレート、及びブチルベンジルフタレート;不溶性塩、例えば、硫酸カルシウム、硫酸バリウム、リン酸カルシウム、など;不溶性酸化物、例えば、酸化チタン;粉体、粒体などの形態のポリマー、例えば、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリカーボネート、及びポリスルホン;エステル、例えば、長鎖アルキル基でエステル化され

たクエン酸エステル;不活性でかつ水不透過性の充填剤;セルロース系半透膜形成材料と適合性の樹脂、などを包含する。

[0049] 半透膜に含まれる「フラックス調整剤」の配合量としては、約0.01～約20W/W%又はそれ以上である。

[0050] 半透膜の中には、半透膜に可塑性、柔軟性及び伸び性質を付与するため、半透膜を脆くないものにするため、あるいは引裂強さを付与するために、フタレート系可塑剤、例えば、ジベンジルフタレート、ジヘキシルフタレート、ブチルオクチルフタレート、炭素数6～11の直鎖フタレート、ジイソノニルフタレート、ジイソデシルフタレートなどが含まれていてもよい。かかる可塑剤としては、非フタレート、例えば、トリアセチン、ジオクチルアゼレート、エポキシ化タレート(epoxidized tallate)、トリーノオクチルトリメリテート、トリーノニルトリメリテート、スクロースアセテートイソブチレート、エポキシ化大豆油などが挙げられる。

[0051] 半透膜に含まれる可塑剤の配合量としては、約0.01～20W/W%又はそれ以上である。

[0052] 用いられるプッシュ層は、薬物層との接触積層配置の状態にある。プッシュ層には、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を、製剤の出口を通して押出すために、水性液体又は生体液を吸収して膨潤するオスモポリマーが含まれる。ここで「オスモポリマー」とは、水又は水性の生物学的液体と相互作用して高度に膨潤又は膨張する作用を有するポリマーを意味する。かかるオスモポリマーとしては、好ましくは膨張可能であり、2～50倍の体積増加を示す親水性ポリマーである。オスモポリマーは架橋されていても、架橋されていなくてもよいが、好ましい態様において、製剤から出るには大きすぎるほどに拡大されたポリマー網目構造を生じるように、少なくとも軽く架橋されているものが好適である。用いられる「オスモポリマー」の配合量としては、薬物層中の薬物の特性、含有量等の因子により左右されるが、膨潤することにより薬物層の薬物を所望の溶出速度で溶出することができる量であれば特に限定されないが、好ましくは30mg以上であり、更に好ましくは50mg以上含有することが好ましい。配合割合はプッシュ層の重量に対し40～80W/W%である。

[0053] 用いられる「オスモポリマー」としては、ポリエチレンオキサイドによって代表される数

平均分子量1,000,000~15,000,000の数平均分子量のポリ(アルキレンオキサイド)、又は数平均分子量500,000~3,500,000のポリ(アルカリカルボキシメチルセルロース)(ここで、アルカリはナトリウム、カリウム又はリチウムである)から選択された成分が含まれる。更に、例えば、ハイドロゲルを形成するポリマーを含むオスモポリマー、例えば、カーボポール(Carbopol)(登録商標)、酸性カルボキシポリマー、カルボキシポリメチレンとして知られているポリアリルスクロースで架橋されたアクリルポリマー、分子量250,000~4,000,000のカルボキシビニルポリマー;シアナマー(Cyanamer)(登録商標)ポリアクリルアミド;架橋された水膨潤性無水インデンマレイン酸ポリマー;分子量80,000~200,000のグッドライト(Good-rite)(登録商標)ポリアクリル酸;アクアキープス(Aqua-Keeps)(登録商標)、ジエステル架橋ポリグルカンのような縮合グルコース単位から成るアクリレートポリマーポリサッカライド;などが挙げられる。ハイドロゲルを形成するポリマーとしては、米国特許第3,865,108号明細書、米国特許第4,002,173号明細書、米国特許第4,207,893号明細書に記載されており、又はハンドブック・オブ・コモン・ポリマーズ、スコットとロフ、ケミカル・ラバー社(Chemical Rubber Co.)、クリーブランド、OH州、に報告されている。

[0054] 用いられる浸透圧剤(osmoagent)[他に浸透圧溶質(osmotic solute)、浸透有効剤(osmotically effective agent)ともいう]としては、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含有する薬物層とプッシュ層の両方の層中に含まれていてもよく、半透膜を介して浸透圧勾配を示すものであれば特に制限されない。かかる浸透圧剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、酸性リン酸カリウム、マンニトール、グルコース、ラクトース、ソルビトール、無機塩、有機塩及び炭水化物からなる群から選択された一種又は二種以上の成分が挙げられる。用いられる浸透圧剤の配合量は、プッシュ層重量に対して15~40W/W%である。

[0055] 該製剤構成要素を製造するために適する溶媒としては、システムの中に使用される物質に有害な影響を与えない水性又は不活性有機溶媒が挙げられる。溶媒は広くは、水性溶剤、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン

化溶媒、脂環式、芳香族、複素環式溶媒及びそれらの混合物からなる群から選ばれた成分を包含する。代表的な溶媒としては、アセトン、ジアセトンアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、*n*-ブチルアセテート、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、四塩化炭素、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキサン、シクロオクタン、ベンゼン、トルエン、ナフサ、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、水、塩化ナトリウムや塩化カルシウムなどの無機塩を含有する水性溶剤、及びそれらの混合物例えばアセトンと水、アセトンとメタノール、アセトンとエチルアルコール、二塩化メチレンとメタノール、及び二塩化エチレンとメタノール、を包含する。

[0056] 用いられる薬物層としては、薬理学的に治療又は予防に有効な量のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩、及び徐放性医薬組成物用担体からなる医薬組成物から構成される。かかる徐放性医薬組成物用担体としては、親水性ポリマーを含んでいてもよい。

かかる親水性ポリマーとは、タクロリムスを、一定の放出速度で放出する作用を提供する。かかるポリマーとしては、数平均分子量100, 000~750, 000のポリ(アルキレンオキサイド)、例えば、ポリ(エチレンオキサイド)、ポリ(メチレンオキサイド)、ポリ(ブチレンオキサイド)及びポリ(ヘキシレンオキサイド);数平均分子量40, 000~400, 000のポリ(カルボキシメチルセルロース)、代表的には、ポリ(アルカリカルボキシメチルセルロース)、ポリ(ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリ(カリウムカルボキシメチルセルロース)、あるいはポリ(リチウムカルボキシメチルセルロース)が挙げられる。薬物組成物は、製剤の送達特性を向上させるために、数平均分子量9, 200~125, 000のヒドロキシプロピルアルキルセルロース、代表的には、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、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ブチルセルロース及びヒドロキシプロピルペンチルセルロース;及び製剤の流動性(flow properties)を向上させるために、数平均分子量7, 000~75, 000のポリ(ビニルピロリドン)

を含むことができる。かかるポリマーの中でも、数平均分子量100,000～300,000のポリ(エチレンオキサイド)が特に好ましい。用いられる親水性ポリマーの配合割合は、含有する薬物の物理化学的特性、含有量等の因子により左右されるが、薬物層の重量に比し40～90W/W%である。

[0057] 所望により、界面活性剤あるいは崩壊剤が薬物層の中に配合されていてもよい。界面活性剤としては、HLB値が約10～25を示すもの、例えば、ポリエチレングリコール400モノステアレート、ポリオキシエチレン-4-ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン-20-ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン-20-ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン-20-モノラウレート、ポリオキシエチレン-40-ステアレート、オレイン酸ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、澱粉、クレー、セルロース、アルギン及びガム及び架橋された澱粉、セルロース及びポリマーから選択されてもよい。代表的には、コーンスターチ、ポテトスターチ、クロスカルメロース(crosscarmellose)、クロスポビドン、スターチグリコール酸ナトリウム、ビーガム(Veegum)HV、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、グアーガムなどが挙げられる。

[0058] パンコーティング(pan coating)は、製剤表面に薬物放出のための出口(exit orifice)を設置する工程前の製剤を製造するために使用することができる。パンコーティングシステムにおいては、半透膜を形成する組成物は、回転パンの中で転動する薬物層とプッシュ層とから構成される二層圧縮コアの表面に、半透膜を吹き付けることによって付着(被覆)される。また、当該技術分野における周知慣用の技術により、前記圧縮コアを半透膜で被覆することに使用することができる。半透膜を被覆後は、半透膜は強制通風炉又は温度・湿度をコントロールした炉において、半透膜を乾燥することにより、被覆の際、使用した溶媒(単数又は複数)を製剤から取り除くことができる。ここでの乾燥条件は、入手可能な装置、周囲条件、溶媒、コーティング剤、コーティング厚さなどに基づいて、適宜選択することができる。

[0059] 該徐放性医薬組成物は、自体公知の方法により製造される。例えば、製剤は湿式造粒技術により製造することもできる。湿式造粒技術については、造粒用溶液として

変性無水アルコール等の有機溶媒を使用し、薬物と徐放性医薬組成物用担体をブレンドする。残りの成分については、上記溶媒等、造粒用溶液の一部分の中に溶解することができ、別途調製した湿潤混合物を薬物混合物と混合機内で連続混合を伴い、徐々に添加する。次に、造粒用溶液を湿潤混合物が生成されるまで添加し、その湿塊混合物はオーブントレー上で予め設置されたスクリーンにより篩過される。次に、混合物は強制通風炉内で24°C~35°C付近の温度で約18~約24時間乾燥される。次に、その乾燥粒体のサイズを調整する。次に、その薬物粒体に、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤を添加し、その粒体を微粉碎ジャーの中に入れ、ジャーミルで約10分間混合する。その組成物を、例えばマネスティ(Manesty) (登録商標)プレス機又はコーシュ(Korsch)LCTプレス機で層状にプレスする。二層コアは、はじめに薬物含有層をプレスし、次に湿式造粒技術により同様に製造したプッシュ層組成物を薬物含有層に対してプレスする。製剤の薬物層端部に、一つ又は二以上の出口を開ける。そして完成製剤を提供するために製剤上に場合によって水溶性オーバーコート[それは着色されてもよい(例えば、オパドライ(Opadry)着色コーティング)又は透明でもよい(例えば、オパドライクリア)]が適用されてもよい。

[0060] 該徐放性医薬製剤には、少なくとも一つの出口が設けられる。この出口(単数又は複数)を通して圧縮コアにより製剤から薬剤が一様に放出される。出口は製剤の製造中に又は使用の液体環境下での製剤による薬物送達中に設けられることができる。用語「出口」、「送達口」又は「薬物送達口」、及びここに使用されている他の似た用語は、通路、開口、オリフィス、及び内腔(bore)からなる群より選ばれた用語を包含する。また、この表現は、外壁から、浸食したり又は溶解したり又は浸出されたりする物質又はポリマーから形成される口を包含する。

[0061] この物質又はポリマーは、例えば、半透膜の中の浸食性ポリ(グリコール酸)又はポリ(乳酸);ゼラチン状フィラメント;水除去性ポリ(ビニルアルコール);浸出性化合物、例えば、無機及び有機の塩、酸化物又は炭水化物からなる群から選ばれた流体除去性の細孔形成物質を包含してもよい。出口(単数又は複数)は、ソルビトール、乳糖、果糖、ブドウ糖、マンノース、ガラクトース、タロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウム、及びマンニトールからなる群から選択された一種又は二種以上

の成分を浸出させて、薬物を一定に放出制御することができる程度の大きさの細孔の出口を設けることにより形成する。出口は、製剤からの薬物の一定放出のため、円形、矩形、正方形、楕円等、いずれかの形状を有することができる。製剤は、一つ又は二以上の出口をある一定の間隔で、あるいは製剤の一つ又は二以上の表面に有して設置される。出口径は圧縮コアと協働して薬物の放出制御を可能とするならば特に限定されないが、好ましくは0.3mmから0.6mmである。出口の形成には、機械的孔あけ又はレーザー孔あけを含めて、半透膜を貫通する孔あけが使用される。かかる出口あるいはかかる出口を形成する装置は、米国特許第3,916,899号明細書にテウエス(Theeuwes)とヒグチにより、あるいは米国特許第4,088,864号明細書にテウエス等によって開示されており、本明細書には、それら特許において記載された内容の全てが取り込まれる。

[0062] (3) 膨潤性高分子を用いた製剤

本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物の一態様である膨潤性高分子を用いた製剤は、水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマーを含む徐放性製剤である。

[0063] 本発明のタクロリムス徐放性錠剤で使用するこのできる膨潤性高分子を用いた製剤の技術は、例えば米国特許第6,340,475号明細書、米国特許第5,972,389号明細書、米国特許第5,582,837号明細書、米国特許第5,007,790号明細書に記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された全ての内容が取り込まれる。

[0064] 用いられる「水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマー」は、製薬学的に許容され、水の吸収時に寸法的に制限無く膨潤し、薬物を持続的に放出させるものであれば特に制限されない。かかるポリマーとしては、好ましくは重量分子量約4,500,000以上のポリマーであり、更に好ましくは重量分子量約4,500,000～約10,000,000のポリマーであり、重量分子量約5,000,000～約8,000,000のポリマーが特に好適である。

[0065] かかるポリマーとしては、セルロースポリマー及びそれらの誘導体、多糖類及びそれらの誘導体、ポリアルキレンオキサイド、架橋されたポリアクリル酸及びそれらの誘導体が挙げられる。ここで用語「セルロース」は、アンヒドログルコースの線状ポリマー



を表す。好ましいセルロースポリマーは、胃腸管内で溶解し、アルキル置換されたセルロースポリマーである。好ましいアルキル置換されたセルロース誘導体は、各々1～3個の炭素原子のアルキル基で置換されたものである。かかるポリマーとしては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースが挙げられる。好ましい粘度としては、20℃ 2%の水溶液として、その粘度が約100～約110,000cpsの範囲内にあるものを含む。他の種類は、20℃ 1%の水溶液として、その粘度が約1,000～約4,000cpsの範囲内にあるものを含む。特に好ましいアルキル置換されたセルロースは、ヒドロキシエチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースである。好ましいヒドロキシエチルセルロースは、ナトゾール(商品名:NATRASOL) 250HX NFが挙げられる。

[0066] 更にかかるポリマーとして特に好ましいものは、ポリアルキレンオキサイド誘導体が挙げられるが、更に好ましいポリアルキレンオキサイドとしては、ポリエチレンオキサイドであり、非置換のエチレンオキサイドの線状ポリマーを意味する。好ましいポリエチレンオキサイドは、約900,000～約8,000,000の範囲内の重量平均分子量を有するものである。好ましい粘度範囲は、20℃ 2%の水溶液として、その粘度が約50～約2,000,000cpsの範囲内にあるものを含む。好ましいポリエチレンオキサイドは、ポリオックス(商品名:POLYOX)であり、グレードWSR Coagulant及びグレードWSR 303を挙げることができる。

[0067] 更にかかるポリマーの例として、天然及び変性された(半合成)両方の多糖類ガムがあり、例えば、デキストラン、キサンタンガム、ゲラン(gellan)ガム、ウェラン(welan)ガム、及びランサン(rhamsan)ガムが挙げられ、キサンタンガムが好ましい。有用性が最も高い架橋されたポリアクリル酸は、それらの性質が、アルキル置換されたセルロース及びポリアルキレンオキサイドポリマーに対して上述したものと同様のものである。好ましい架橋されたポリアクリル酸は、25℃で1%の水溶液として、その粘度が約4,000～約40,000cpsまでの範囲内に含まれるものである。特に好ましい例は、カーボポール(商品名:CARBOPOL) NFグレード971P、974P及び934P、あるいはスターチ、アクリレート及びアクリルアミドのコポリマーであるウォーターロック(商品名:WATER

LOCK)が挙げられる。

[0068] 「水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマー」の製剤全体に対する配合割合は特に限定されないが、好ましくは約1～約95W/W%の範囲である。

[0069] 徐放性医薬組成物としては、例えば錠剤、粒子、タブレット又はカプセル中に内包可能な粒子など製剤学的に許容される経口固体薬用量形態として製造される。現在好ましい投与形は、例えば、2個又は3個の薬物含有ポリマー粒子(ペレット)を0号ゼラチンカプセルに内包させたものである。0号ゼラチンカプセル中に2個のペレットを内包するためのペレットの大きさは、6.6mm又は6.7mm(又は、より一般には6.5mm～7mm)の直径、及び9.5mm又は10.25mm(又は、より一般には、9mm～12mm)の長さが好ましい。0号ゼラチンカプセル中に3個のペレットを内包するためのペレットの大きさは、直径6.6mm、長さ7mmが好ましい。00号のゼラチンカプセルに2個のペレットを内包するためのペレットは、直径7.5mm、長さ11.5mmが好ましい。00号のゼラチンカプセルに3個のペレットを内包するためのペレットは、直径7.5mm、長さ7.5mmが好ましい。現在好ましい他の投与形は、長さ18mm～22mm、幅6.5mm～7.8mm、高さ6.2mm～7.5mmの大きさを有するタブレットであり、タブレットの長さ、幅及び高さの好ましい組合せは、長さ20mm、幅6.7mm、及び高さ6.4mmである。これらは、単なる例示であり、形及びサイズは、かなりの程度で変えることができる。

[0070] 粒状の薬物/ポリマー混合物又は薬物を含浸したポリマーマトリックスは、自体公知の方法により、種々の混合、細分及び製作技術によって製造することができる。例えば、適当な臼杵を用いる直接的圧縮、射出又は圧縮成形が挙げられる。圧縮成形時には、滑沢剤を添加してもよい。滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルフマル酸ナトリウムなどが挙げられるが、特にステアリン酸マグネシウムが好適である。滑沢剤の配合量は、徐放性医薬組成物全重量に対し0.25～3W/W%であり、好ましくは1W/W%未満である。また、他の滑沢剤としては、水素化植物油、水素化され精製されたステアリン酸及びパルミチン酸のトリグリセリドが好ましく、その配合量は徐放性医薬組成物の重量に対し約1～5W/W%であり、最も好ましくは約2W/W%である。

[0071] 前述した各種成分の最適な組合せとしては、「水の吸収時に膨潤する高分子量の水溶性のポリマー」として重量平均分子量約2,000,000～約7,000,000の範囲内を有するポリエチレンオキサイドを全重量に対して約90～約97W/W%、及び「滑沢剤」としてステアリン酸マグネシウムを徐放性医薬組成物全重量に対して約2W/W%未満配合することが挙げられる。また、水溶性ポリマーを例えば2種配合する組合せとしては、約900,000～約7,000,000の範囲内の重量平均分子量を有するポリエチレンオキサイドと20℃ 2%の水溶液として、その粘度が約3～約10,000 cpsを有するヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合比約1:1の割合で各々約48W/W%配合することが挙げられる。

本製剤は、膨潤することにより胃内に滞留することが期待される。

[0072] (4)水溶性高分子を用いたマトリックス製剤

本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物の一態様である水溶性高分子を用いたマトリックス製剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)のような水溶性高分子に薬物が均一に分散している徐放性製剤である。

[0073] 本発明のタクロリムス徐放性錠剤で使用するのことができるマトリックス製剤の技術(手法)は、例えば、国際公開第93/16686号パンフレットに記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。

[0074] 水溶性高分子であるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、水と接触すると水和し、マトリックス表面にハイドロゲル層を形成する。マトリックス表面に形成された薬物を含むゲル層が徐々に溶解・浸食することにより薬物を放出する。本発明のマトリックス製剤は、この水との接触、薬物を含むゲル層の形成、ゲル層の溶解・浸食を繰り返すことにより薬物を徐放する特徴を有する。

[0075] 本発明のマトリックス製剤は、水溶性高分子からなる徐放性賦形剤と他の不活性な希釈剤と生理活性物質が均一に分散する特徴を有する。用いられる水溶性高分子は環境流体に呈される時に、徐々にゲル化及び/又は浸食及び/又は溶解及び/又は崩壊するものであれば特に制限されない。かかる水溶性高分子としては、分子量が1,000～4,000,000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、分子量が2,000～2,000,000のヒドロキ

シプロピルセルロース、メタノール／ジクロルメタン混液(1:1)に溶解した10%溶液の表示動粘度(20°Cにおける)が30~200(mm<sup>2</sup>/s)であるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシビニルポリマー類、キトサン類、マンナン類、ガラクトマンナン類、キサントラン類、カラギーナン類、アミロース、アルギン酸、その塩及びその誘導体、ペクチン、アクリル酸塩類、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、ポリ酸無水物類、ポリアミノ酸類、ポリ(メチルビニルエーテル／無水マレイン酸)ポリマー類、ポリビニルアルコール類、ポリビニルピロリドン、グルカン類、スクレログルカン(scleroglucan)類、カルボキシメチルセルロース及びその誘導体類、メチルセルロース、かつ一般的な水溶性セルロース誘導体が挙げられる。好ましくは分子量1,000~2,000,000のヒドロキシプロピルメチルセルロース又は、0.5%水溶液(25°C)が3,000~45,000cpsのカルボキシビニルポリマーであり、更に好ましくは分子量10,000~1,000,000のヒドロキシプロピルメチルセルロース又は0.5%水溶液の粘度(25°C)が4,000~40,000cpsのカルボキシビニルポリマーである。水溶性高分子の量としては製剤単位当たり10W/W%以上であり、好ましくは30W/W%以上であり、更に好ましくは70W/W%以上である。なお、上記水溶性高分子は、1種又はそれ以上を組合せて適宜適量添加することができる。

[0076] 本発明のマトリックス製剤には、各種医薬賦形剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬賦形剤としては、製薬的に許容され、医薬添加物として使用される賦形剤であれば特に制限されない。例えば、希釈剤、結合剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤などが使用される。希釈剤は、以下の物質の群：マンニトール、ラクトース、様々な由来のでんぷん、ソルビトール、キシリトール、クエン酸、微晶質セルロース及び／又は一般に医薬製剤への水又は水性液体の浸透を促進する希釈剤から選択される。結合剤としては、例えば、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、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、アラビアガムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、コーンスターチ、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば、重曹などが挙げられる。人工甘味料としては、例

例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。香料としては、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。なお、医薬賦形剤としては、1種又はそれ以上組合せて適宜適量添加することができる。

[0077] 本発明のマトリックス製剤は、自体公知の方法により製造することができる。かかる製剤のうち錠剤に関しては、一般的に用いられ、かつ当業者に公知の錠剤化の方法に従って製造することができる。通常は、作業打錠力は3~20kNの範囲である。小さなスケールで錠剤を製する際には、実施例でより詳細に記載する方法に従い、乳鉢・乳棒を用いてそれぞれの粉末及び／又は粒剤を調製し、オイルプレス型打錠機を用いて錠剤を製造することもできる。

[0078] (5)コーティング膜による徐放性製剤

製剤からの薬物の放出を制御する(徐放化する)手段の一つとしてコーティングによって製剤表面に皮膜を施すことができる。皮膜の種類は特に限定されない。コーティングは錠剤等の成形製剤のほか、粉末、顆粒、ペレットなどの種々製剤にも行うことが可能である。

[0079] コーティング液の成分には、例えば、皮膜形成剤(主に高分子)、可塑剤(皮膜の可塑性、柔軟性、及び伸び性質を付与する)、水溶性基剤(乳糖や塩化ナトリウムなど)、分散剤(コーティング後に粒子同士、錠剤同士の付着凝集を防止する)などを含有することができる。これらを適当な溶媒(例えば、水やアルコールなど)に溶解又は分散し、コーティング液とする。

[0080] 製剤からの薬物放出は、例えば、コーティング液の構成成分の種類、構成比率、コーティング量などを適宜調節することで制御可能である。例えば、皮膜形成剤と水溶性基剤の比率は99:1~50:50が好ましい範囲である。また、皮膜の量としては、素錠100質量部に対して、約2~30質量部が好ましい。

[0081] コーティングの方法は、例えば、コーティングパンを用いて回転しながら有機溶媒溶液、有機溶媒と水の混合液又は懸濁液であるコーティング液を噴霧する方法、流

動層によって下部から送られる空気で流動させながらコーティング液を噴霧する方法が挙げられる。また、溶媒に被膜形成剤を溶解又は分散したコーティング液を噴霧し、のちに溶媒を乾燥除去して製剤表面に皮膜を形成させることも可能である。また、簡易的にはコーティング液に成形製剤等を浸漬することにより皮膜を形成させることもできる。

[0082] 本発明に用いる被膜形成剤としては、例えば、水不溶性又は水溶性高分子を挙げることができ、製薬学的に許容され、かつ生体適合性であれば特に制限されない。前記被膜形成剤には、1種又はそれ以上を組合せて適宜適量添加することができる。

[0083] 前記水不溶性高分子は、例えば、ジベンジルフタレート、ジヘキシルフタレート、ブチルオクチルフタレート、ミツロウ、カルナウバロウ、セチルアルコール、セチルステアリルアルコール、ベヘニン酸グリセリン、脂質、油脂類、セラック等の樹脂、エチルセルロース、酢酸セルロースなどのセルロース誘導体、アミノアルキルメタクリレートコポリマー(商品名:オイドラギットRS)などのポリアクリル酸誘導体、メタアクリル酸コポリマー(商品名:オイドラギットL)などのポリメタクリル酸の誘導体、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、ポリ乳酸、ポリグリコール酸などが挙げられる。

[0084] 前記水溶性高分子として、例えば、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、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。

[0085] コーティング膜の親水性を高めるため、水溶性基剤を添加することができる。前記水溶性基剤としては、例えば、マルトース、スクロース、乳糖、塩化ナトリウム、クエン酸、ポリエチレングリコール400、デキストロース、フルクトース、キシリトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどが挙げられる。

[0086] 本発明で用いることのできるコーティング液は、前記水不溶性高分子1種若しくはそれ以上を含むことが好ましく、それに加え、前記水溶性高分子1種若しくはそれ以上、及び/又は、前記水溶性基剤1種若しくはそれ以上を含むことが更に好ましい。

[0087] また、皮膜の可塑性、柔軟性、及び伸び性質を付与するため可塑剤を使用することもできる。例えば、トリアセチン、ジオクチルアゼレート、エポキシ化タレート(epoxidize

d tallate)、トリイソオクチルトリメリテート、トリイソニルトリメリテート、スクロースアセテートイソブチレート、大豆油、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、グリセリルトリアセテート(トリアセチン)、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、アセチル化モノグリセリド、ヒマシ油、流動パラフィンなどを用いることができる。

[0088] 所望により、界面活性剤及び/又は崩壊剤を配合することができる。コーティング膜に使用される界面活性剤としては、HLB値が約10~25を示すもの、例えば、ポリエチレングリコール400モノステアレート、ポリオキシエチレン-4-ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン-20-ソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレン-20-ソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレン-20-モノラウレート、ポリオキシエチレン-40-ステアレート、オレイン酸ナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、澱粉、クレー、セルロース、アルギン、ガム、架橋された澱粉、架橋されたセルロース、又は架橋されたポリマーを挙げることができる。代表的には、例えば、コーンスターチ、ポテトスターチ、クロスカルメロース、クロスポビドン、スターチグリコール酸ナトリウム、ビーガムHV、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、カルボキシルメチルセルロース、アルギン酸、グアーガムなどが挙げられる。

[0089] 本発明製剤を製造するために適する溶媒としては、システムの中に使用される物質に有害な影響を与えない水性又は不活性有機溶媒が挙げられる。前記溶媒としては、例えば、水性溶媒、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化溶媒、脂環式、芳香族、複素環式溶媒、又はそれらの混合物を用いることができる。代表的な溶媒としては、例えば、アセトン、ジアセトンアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、n-ブチルアセテート、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、四塩化炭素ニトロエタン、ニトロプロパンテトラクロロエタン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキサン、シクロオクタン、ベンゼン、トルエン、ナフサ、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、水、塩化ナトリウムや

塩化カルシウムなどの無機塩を含有する水性溶剤、又はそれらの混合物、例えば、アセトンと水、アセトンとメタノール、アセトンとエチルアルコール、二塩化メチレンとメタノール、又は二塩化エチレンとメタノールを挙げることができる。

[0090] (6)幾何学的に配置した薬物核及び放出制御層からなる多層性製剤

本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物の一態様である多層性製剤は、薬物を含有する層及び放出制御層からなり、以下の構成：

a)層中5～90W/W% (好ましくは10～85W/W%)の水溶性高分子を含有する混合物又は粒剤を圧縮することにより製造される、環境流体との接触で膨張する性質を有する第一層(層1)、

b)第一層に隣接し、圧縮成形性に適した特性を有し、かつ予め決められた時間内に生理活性物質を放出するように設計された、水溶性高分子と他の賦形剤からなる、タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含有する第二層(層2)、及び

c)必要に応じて、一般的にゲル化及び/又は膨張し、次いで任意に崩壊する水溶性高分子を含み、かつ(層2)からのタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の放出を制御する機能を有する、(層2)に隣接する第三層(層3)

からなることを特徴とする、二層又は三層からなる徐放性製剤とすることができる。「環境流体」には、血液や胃腸液のような体液のほかに、例えば、溶出試験に使用されるような水溶液も含まれる。

[0091] 本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物で使用するのことができる多層性製剤の技術(手法)は、例えば、米国特許第4,839,177号明細書、米国特許第5,422,123号明細書、米国特許第5,780,057号明細書、米国特許第6,149,940号明細書、特開2005-162736号公報、及び特開2005-162737号公報に記載されており、本明細書には、前記明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。前記徐放性医薬組成物は、米国特許第4,839,177号明細書及び米国特許第5,422,123号明細書に記載されているように、薬物を含有する(層2)を、薬物を含有しない又は随意に含有した(層1)及び(層3)で挟み込むことにより、医薬製剤からの薬物の放出速度を制御する点に特徴を有する。また、米国特許第5,780,057号明細書及び米国特許第6,149,940号明細書に記載されているように、前記徐放性製剤は、体液と接触することにより、(層1)又は(層3



)の少なくとも一方が急速に膨張した後、同様に(層2)が膨張、すなわち前記製剤の体積が著しく増大することにより、製剤はより長期間胃にとどまり、含有されている活性物質の大部分が、消化管上部で制御された方法により溶出・吸収される機能を有することが知られている。

[0092] (層1)及び(層3)は同一の組成及び同一の機能特性を有していてもよく、又はそれらは異なる組成及び異なる特性を有していてもよい。(層1)及び(層3)が同一の機能特性と組成からなるとき、(層2)を挟み込むそれらの量及び厚みを変化させてもよい。(層1)及び(層3)の少なくとも一方は活性物質の溶出のバリアーとして作用し、すなわち(層2)に含有されるタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩が溶出又は拡散しない不浸透性であり、そして層の少なくとも一方は迅速に膨張、すなわちその体積が速く増大する特徴を有している。(層3)は、随意に薬物を含有し、(層2)とは異なる薬物放出を補助的に付与することもできる。

[0093] (層1)、(層3)、及び(層2)で用いられる水溶性高分子は、製薬学的に許容され、かつ生体適合性であれば特に制限されない。かかる水溶性高分子は、水性液体中において、徐々に溶解する、及び／又は徐々にゲル化する、及び／又は速やかに若しくは異なった速度でゲル化し、次いで任意に崩壊してもよい。かかる水溶性高分子としては、具体的には、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、分子量が1,000~4,000,000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量が2,000~2,000,000のヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー類、キトサン類、マンナン類、ガラクトマンナン類、キサントラン類、カラギーナン類、アミロース、アルギン酸、その塩及びその誘導体、ペクチン、アクリル酸塩類、メタクリル酸塩類、アクリル／メタクリル酸コポリマー類、ポリ酸無水物類、ポリアミノ酸類、ポリ(メチルビニルエーテル／無水マレイン酸)ポリマー類、ポリビニルアルコール類、グルカン類、スクレログルカン(scleroglucan)類、カルボキシメチルセルロース及びその誘導体類、エチルセルロース、メチルセルロース、あるいは一般的な水溶性セルロース誘導体などが挙げられる。好ましくは分子量が3,000~2,000,000のヒドロキシプロピルメチルセルロースである。(層1)及び(層3)の水溶性高分子の配合量は、その重量に対し通常5~90W/W%であり、好ましくは10~85W/W%であり、更に好ま

しくは20~80W/W%である。(層2)の水溶性高分子の配合量は、その重量に対し通常5~90W/W%であり、好ましくは10~85W/W%である。

[0094] (層1)及び(層3)の製造過程において、上述の水溶性高分子を有する医薬剤の体積を速やかに増大させるために、層の濡れの程度を促進させる水溶性賦形剤を使用することができる。かかる水溶性賦形剤としては、例えば、架橋されたポリビニルピロリドン、低分子量あるいは中分子量を有するヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、架橋されたカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ及びその塩、並びにジビニルベンゼン/メタクリル酸カリウムコポリマー等、いわゆる極めて速やかに崩壊する賦形剤の群から選択されることが好ましい。

賦形剤の配合量としては、層の1~90W/W%以下であり、好ましくは5~50W/W%である。

[0095] 必要に応じて、更に、界面活性剤(アニオン性、カチオン性、又は非イオン性界面活性剤)を用いて、濡れの程度を向上させることにより、環境流体と錠剤とをより速やかに馴染みやすくさせ、それにより製剤、特にゲル形成層をより速やかにゲル化させることができる。かかる物質としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、リシノール酸ナトリウム、テトラデシルスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、セトマグルゴール(cetomagrol)、ポロキサマー(poloxamer)、グリセリンモノステアレート、ポリソルベート、ソルビタンモノラウレート、レシチン、又はいずれかの他の製薬学的に許容される界面活性剤などが挙げられる。

[0096] 必要に応じて、更に他の水和を調節する物質を用いることもできる。かかる物質としては、例えば、マンニトール、ラクトース、様々な由来のでんぷん、ソルビトール、キシリトール、微晶質セルロース及び/又は一般に医薬組成物への水又は水性液体の浸透を促進する物質のような希釈剤、又は、医薬剤への水又は水性液体の浸透を遅らせるための、エチルセルロース、グリセリンモノステアレート、パルミテート、硬化又は非硬化植物油(例えば、硬化ヒマシ油、ワックス、モノグリセライド、ジグリセライド、トリグリセライド)のような疎水性希釈剤から選択される。好ましくはエチルセルロース又は硬化植物油を疎水性希釈剤として選択することが望ましい。

[0097] (層1)及び(層3)に配合する疎水性希釈剤の量は、その重量に対し通常1~60W/W%であり、好ましくは5~40W/W%であり、更に好ましくは10~30W/W%である。

製剤からのタクロリムスの放出速度を調整するために、必要に応じて、更に(層2)に微結晶セルロースや、デキストロース、スクロース、フルクトース、マルトース、キシリトール、クエン酸、乳糖、マンニトールなどの水溶性基剤を用いることもできる。

(層2)に配合する微結晶セルロース及び/又は水溶性基剤の量は、その重量に対し通常5~90W/W%であり、好ましくは10~80W/W%であり、更に好ましくは20~70W/W%である。

[0098] 本発明の多層性製剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、グリセリンモノステアレート、分子量400~7,000,000のポリオキシエチレングリコール、硬化ヒマシ油、グリセリンベヘネート、モノグリセライド、ジグリセライド、トリグリセライドなどの滑沢剤、コロイドシリカ又はいずれかの他のシリカなどの流動化剤、結合剤、緩衝剤、吸収剤、並びに製薬学的許容される他の添加剤を含有することができる。

[0099] 本発明の多層性製剤は、粉末及び/又は粒剤を自体公知の製造技術を用いて混合し、圧縮成形する等の方法により製造することができる。二又は三層からなる医薬製剤(例えば錠剤)は、自体公知の方法により製造することができる。本発明の製剤は、例えば「多層」錠剤を製造することができる回転プレスを用いて製造することができる。打錠圧力は、通常7~50kNが好ましい。小さなスケールで錠剤を製造する場合、乳鉢・乳棒を用いてそれぞれの粉末及び/又は粒剤を調製し、オイルプレス型打錠機を用いて二又は三層からなる錠剤を製造することもできる。活性物質の含有量により、製剤の各層の厚みは異なっても良いが、好ましくは0.2~8mm、より好ましくは1~4mmの範囲である。本発明の製剤は、例えば、高分子材料で被覆されたコーティング層をこの医薬組成物に適用してもよい。かかるコーティングは、有機性又は水性溶液を用いることにより、自体公知の方法により適用することができる。

[0100] 本発明の多層性製剤は、胃腸管の胃液及び/又は液体との接触でその体積を急速に増大させる。この体積の増大は、製剤の単一層又は幾つかの層に限定されてい

てもよい。前記製剤は、錠剤又は小さい錠剤又は小さい錠剤からなるゼラチンカプセルの形であってもよい。また、少なくとも2つの小さい錠剤は、同じ製剤中で組合わさっていてもよい。これらは、例えばウエハーカプセル又はゼラチンカプセル中に包装されていてもよい。当該製剤が小さい錠剤からなるとき、これらの各々は異なった又は同一の組成を有していてもよい。

[0101] (7)複数のガムを組合せたゲル製剤

本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物の一態様である複数のガムを組合せたゲル製剤は、少なくとも、タクロリムス固体分散体とガム基剤とを含有することを特徴とし、当該ガム基剤は、ヘテロ多糖ガム及び環境流体(体液、試験管内溶解試験用水溶液等)に呈される時に前記ヘテロ多糖ゴムを橋かけ結合させることができるホモ多糖を含む徐放性賦形剤を意味する。また、当該徐放性賦形剤には、更に硫酸カルシウム及び/又は水溶性基剤を含むことができる。更にまた、当該ゲル製剤は、一般的に使用される賦形剤を含むことができる。

[0102] 本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物で使用することのできる複数のガムを組合せたゲル製剤の技術(手法)は、例えば、米国特許第4,994,276号明細書、米国特許第5,128,143号明細書、米国特許第5,135,757号明細書、及び特許第2832248号明細書に記載されており、相乗性を示すヘテロ多糖類及びホモ多糖類の組合せ、例えば、2種若しくはそれ以上の多糖ガムの組合せを含むヘテロ分散性賦形剤は、いずれかのガム単独よりも高い粘度を有し、かつ迅速な水和を生じ、生成するゲルはより迅速に生成し、より硬くなることが知られている。本明細書には、前記明細書に記載された内容の全てが取り込まれる。

[0103] 用いられる「ヘテロ多糖」は、2種若しくはそれ以上の糖単位を含有する水溶性の多糖として定義される。かかるヘテロ多糖としては、分枝鎖状又は螺旋状の立体配置を有し、優れた吸水特性及び高い増粘性を有するものであれば特に制限されない。かかるヘテロ多糖としては、例えば、キサンタンガム及びその誘導体(例えば脱アシル化されたキサンタンガム)、カルボキシメチルエーテル、及びプロピレングリコールエステルが好ましい。好適には、高分子量( $> 10^6$ )のキサンタンガムである。

[0104] 用いられる「ホモ多糖類」は、マンノースとガラクトースのみからなる多糖類であり、へ

テロ多糖と架橋を形成し得るものであれば特に制限されない。ガラクトースに対してマンノースの比率の高いローカストビーンガム(イナゴマメガム)は、他のガラクトマンナン(例えば、グアール及びヒドロキシプロピルグアール)に比べて特に好ましい。

また、その他の天然に存在する多糖ガムもまた、本発明に有用である。そのような多糖には、アルギン酸誘導体、カラゲニン、トラガカントゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、これらのゴムのポリエチレングリコールエステル、キチン、キトサン、ムコ多糖、コンニャク、デンプン、置換デンプン、デンプン断片、デキストリン、分子量が約10,000ダルトンのブリティッシュガム、デキストランなどがある。デンプンは未変性の型(すなわち、ジャガイモ、米、バナナなどのようなゲル化していないデンプン、又は半合成デンプン若しくはゲル化デンプン)でもよい。

[0105] 「ヘテロ多糖」及び「ホモ多糖」の組合せとしては、キサンタンガムとイナゴマメガムとの組合せが特に好ましい。「ヘテロ多糖」と「ホモ多糖」との配合割合としては、望ましいゲル強度を増加させるのに有効な量であれば特に制限されない。かかる割合としては、ヘテロ多糖ガム対ホモ多糖ガムの比が約3:1～約1:3であり、更に好ましくは約1:1である。

[0106] 用いられる水溶性カチオン性橋かけ結合剤としては、製薬学的に許容され、かつ1価又は多価の金属カチオンであれば特に制限されない。かかる結合剤としては、例えば、硫酸カルシウムなどが挙げられる。

[0107] 用いられる水溶性基剤としては、製薬学的に許容されるものであれば特に制限されない。例えば、デキストロース、スクロース、フルクトース、マルトース、キシリトール、クエン酸などが挙げられる。

[0108] 本発明の複数のガムを組合せたゲル製剤としては、例えば、錠剤など製剤学的に許容される経口投与剤の形態として製造される。このような製剤としては、(1)ヘテロ多糖ガムと、環境流体に呈される時に前記ヘテロ多糖ガムを橋かけ結合させることができるホモ多糖とを製剤学的に許容され得る水溶性基剤と共に所望の割合で乾燥混合し、(2)これら混合物を湿潤造粒し、(3)造粒した顆粒を乾燥し、そして(4)乾燥した顆粒を粉砕して所望する粒子寸法を有する徐放性賦形剤を得た後、この徐放性賦形剤を(5)タクロリムス又はその製薬的に許容される塩と共に造粒し、(6)生じた顆

粒を乾燥し、次に、(7)例えば、滑沢剤などの一般的な賦形剤を加え、この混合物を、次に例えば、(8)錠剤に圧縮成形する。また、別の態様では、徐放性賦形剤及びタクロリムス又はその製薬的に許容される塩の混合物をガムを破壊せずにその水和を遅らせるのに十分な量の疎水性物質(例えば、エチルセルロース等)の溶液と共に造粒することもできる。その後、更に一般的な賦形剤(例えば、滑沢剤)を加え、該混合物を、例えば錠剤に圧縮成形する。

[0109] 湿潤造粒とは、所定量のヘテロ多糖ガム、ホモ多糖ガム、カチオン性橋かけ結合剤、及び水溶性基剤を均一に混合し、その後、例えば、水、プロピレングリコール、グリセロール、アルコールなどの湿潤剤を加えて湿った塊体を製造し、乾燥後、塊体を一般的装置を用いて粉砕することにより、所定粒子径を有する造粒物を調製することである。

[0110] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸などが挙げられる。疎水性物質の徐放性賦形剤中への配合方法としては、例えば、疎水性物質を有機溶媒中に溶解及び/又は分散させた溶液を用いて、前述の造粒物と共に更に造粒することが挙げられる。

疎水性物質としては、例えば、エチルセルロースなど製剤学的に許容され得る疎水性セルロース物質などが挙げられる。

[0111] 各種成分の組合せ及び混合比率は特に限定されるものではないが、好適な例としては、「ヘテロ多糖」としてキサントガム及び「ホモ多糖」としてイナゴマメガムを配合比約1:1の割合で製剤全重量に対して約5~約60W/W%配合し、更に「水溶性カチオン性橋かけ結合剤」として硫酸カルシウムを約10W/W%以下、「不活性稀釈剤」としてデキストロースを約30~約70W/W%を配合することが挙げられる。放出速度の調節のため、「疎水性物質」を添加することも可能であり、例えば、エチルセルロースを約5~約10W/W%配合することもできる。

### 実施例

[0112] 以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

[0113] 《実施例1:タクロリムス含有徐放性ハイドロゲル形成性製剤の調製》

タクロリムス1部を乳鉢中でエタノール5mLに溶解した。ここにヒドロキシプロピルメ

チルセルロース1部を添加し、乳棒を用いてよく混合後、ジクロロメタン2.5mLを添加し溶解するまでよく混合した。更に、ここにクロスカルメロースナトリウム1部及び乳糖2部を添加し、乳鉢及び乳棒にてよく混合することにより、溶媒が完全に留去するまで蒸発乾固させ、タクロリムス固体分散体1を得た。表1に示す処方に従って、タクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mgとポリエチレングリコール(PEG)6000(三洋化成工業社製)、ポリエチレンオキサイド(Polyox WSR303、ダウ・ケミカル社製)を加え、乳鉢及び乳棒を用いて均一になるまでよく混合した。この混合粉体165mgをオイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、直径7mmの本発明のタクロリムス徐放性製剤1A、1Bを得た。

[0114] 《試験例1:溶出試験》

実施例1A、1Bからの薬物溶出特性は日本薬局方溶出試験法第二法(パドル法)により評価した。試験液としてpH4.5リン酸緩衝液にヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPC:HPC-M)を0.005%溶解した溶液900mLを用い、シンカーは使用せず、パドル回転速度100rpmで行った。各時間毎にサンプリングを行い、サンプリング溶液中のタクロリムスを紫外可視検出器(検出波長:210nm)を備えたHPLCにて定量した。

試験結果:実施例1A及び1Bの溶出試験開始4時間後における薬物溶出率は、それぞれ12%及び23%であった。また、溶出試験開始24時間後における薬物溶出率はそれぞれ84%及び88%であった。

[表1]

成分(単位:mg)	1 A	1 B
固体分散体 1	5	5
Polyox WSR303	80	40
PEG6000	80	120
総重量	165	165
錠剤サイズ(mm)	7×7R	7×7R
4時間後の溶出率(%)	12	23
24時間後の溶出率(%)	84	88

[0115] 《実施例2:タクロリムス含有徐放性ハイドロゲル形成性製剤の調製》

オイドラギット(Eudragit)EPO(degussa社、オイドラギットEの粉末製品)1gを乳鉢中でメタノール3mLに溶解した。ここにタクロリムス200mgを添加し、乳棒を用いて攪拌後、溶解するまで十分に混合した。溶媒が完全に留去するまで攪拌混合し、蒸発乾固させ、タクロリムス固体分散体2を得た。表2に示す処方に従って、水不溶性基剤とタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgとPEG6000、Polyox WSR303を加え、乳鉢及び乳棒を用いて均一になるまでよく混合する。この混合粉体166mgをオイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧=1t/錠)することにより、直径7mmの本発明のタクロリムス徐放性製剤2A、2Bを調製する。

[表2]

成分(単位:mg)	2 A	2 B
固体分散体 2	6	6
Polyox WSR303	80	40
PEG6000	80	120
総重量	166	166
錠剤サイズ(mm)	7×7R	7×7R

[0116] 《比較例1》

タクロリムス1部を乳鉢中でエタノールに溶解した。ここにエチルセルローズ0.3部を添加し、溶解するまでよく混合した。更に、ここにヒドロキシプロピルメチルセルローズ(HPMC 2910)0.3部及び乳糖2部を添加し、よく混合することにより、溶媒が完全に留去するまで蒸発乾固させ、タクロリムス固体分散体3を得た。タクロリムス1mg相当を含む固体分散体3の3.6mgに乳糖105.3mg及びステアリン酸マグネシウム1.1mgを加え、均一になるまでよく混合した。この混合粉体110mgをゼラチンカプセルに充填し、タクロリムス徐放性製剤Rを得た。

[0117] 《試験例2:溶出試験》

比較例1の製剤Rからの薬物溶出特性は日本薬局方溶出試験法第二法(パドル法)により評価した。シンカーを使用した以外は、試験例1と同じ方法により評価した。試験結果:製剤Rからの溶出試験開始4時間後及び24時間後の薬物溶出率はそれぞれ約50%及び約80%であった。

[0118] 《実施例3:幾何学的に配置したタクロリムスを含む核及び放出制御層からなる多層



性製剤》

(1)薬物の放出制御に用いる層1及び層3(薬物を含有しない層)を構成する粒剤(A1)の製造

表3に示す組成ユニットからなる粒剤(A1)を製造し、三層錠の上下層である層1及び層3の製造に用いた。

表3に示す処方に従って、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC 90SH-15000;信越化学工業株式会社)、硬化ヒマシ油、黄色酸化鉄、及びステアリン酸マグネシウム(St-Mg)を秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合した。均質な粉体混合物を10%(W/V)エチルセルロースベースのアルコール溶液で湿らせ、均質に湿った塊を40°Cで乾燥した後、篩過することにより粒剤(A1)を調製した。

[0119] [表3]

成分 (単位 : m g)	A 1
HPMC	80.25
硬化ヒマシ油	13.5
黄色酸化鉄	0.25
エチルセルロース	5
ステアリン酸マグネシウム	1
計	100.00

[0120] (2)活性物質を含有する層2を構成する混合粉末(B1)の製造

タクロリムス固体分散体を含有し、以下の方法に示す組成ユニットからなる混合粉末(B1)を製造し、三層錠の中間層である層2の製造に用いた。

以下の表4に示す処方に従って、マンニトール、微晶質セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC 90SH-15000;信越化学工業株式会社)、及びポリビニルピロリドンを秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまでよく混合することにより、B1中間粉体を調製した。調製して得られたB1中間粉体195mgに、実施例1に記載と同様にして調製したタクロリムス固体分散体1を5mg添加し、乳鉢及び乳棒を用いて均一になるまでよく混合することにより、三層錠の中間層である層2に用いるタクロリムス含有混合粉末(B1)を調製した。

[表4]

成分 (単位 : m g)	B 1 中間粉体
乳糖	11
マンニトール	20
HPMC	20
ポロビニルピロリドン	6.4
微結晶セルロース	137.6
計	195.0

## [0121] (3) 三層錠の製造(圧縮成形)

三層錠は、オイルプレス打錠機にて調製した。直径8.0mm×8.0mmRの杵を用い、打錠圧1000kg/杵で実施した。層3として、実施例3(1)で調製した粒剤(A1)150mgを臼に充填し、上面が平らになるように軽くタッピングした。その上に、層2として、実施例3(2)で調製した活性物質を含有する混合粉末(B1)100mgを充填し、上面が平らになるように軽くタッピングした。更にその上に、層1として、実施例3(1)で調製した粒剤(A1)100mgを臼に充填し、圧縮成形(1000kg/パンチ;10秒間ホールド)することにより、重量350mgを有し、タクロリムス1mgを含有する、本発明の三層錠剤であるタクロリムス徐放性製剤3を製造した。層1及び層3は、逆の順に臼に充填して圧縮成形することもできる。

## [0122] 《実施例4:幾何学的に配置したタクロリムスを含む核及び放出制御層からなる多層性製剤》

## (1) 活性物質を含有する層2を構成する混合粉末(B2)の製造

実施例3(2)にて調製したB1中間粉体180mgに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC 90SH-15000;信越化学工業株式会社)10mg、及び実施例1に記載と同様にして調製したタクロリムス固体分散体1を5mg添加し、乳鉢及び乳棒を用いて均一になるまでよく混合することにより、三層錠の中間層である層2に用いるタクロリムス含有混合粉末(B2)を調製した。

## [0123] (2) 三層錠の製造(圧縮成形)

三層錠は、オイルプレス打錠機にて調製した。直径7.0mm×8.4mmRの杵を用い、打錠圧1000kg/杵で実施した。層3として、実施例3(1)で調製した粒剤(A1)

50mgを臼に充填し、上面が平らになるように軽くタッピングした。その上に、層2として、実施例4(1)で調製した活性物質を含有する混合粉末(B2)195mgを充填し、上面が平らになるように軽くタッピングした。更にその上に、層1として、実施例3(1)で調製した粒剤(A1)50mgを臼に充填し、圧縮成形(1000kg/パンチ;10秒間ホールド)することにより、重量295mgを有し、タクロリムス1mgを含有する、本発明の三層錠剤であるタクロリムス徐放性製剤4を製造した。

[0124] 《実施例5:幾何学的に配置したタクロリムスを含む核及び放出制御層からなる多層性製剤》

三層錠は、オイルプレス打錠機にて調製した。直径8.0mm×8.0mmRの杵を用い、打錠圧1000kg/杵で実施した。層3として、実施例3(1)で調製した粒剤(A1)150mgを臼に充填し、上面が平らになるように軽くタッピングした。その上に、層2として、実施例4(1)で調製した活性物質を含有する混合粉末(B2)195mgを充填し、上面が平らになるように軽くタッピングした。更にその上に、層1として、実施例3(1)で調製した粒剤(A1)100mgを臼に充填し、圧縮成形(1000kg/パンチ;10秒間ホールド)することにより、重量445mgを有し、タクロリムス1mgを含有する、本発明の三層錠剤であるタクロリムス徐放性製剤5を製造した。

[0125] 《試験例3:溶出試験》

実施例3~5からの溶出特性評価は、日本薬局方溶出試験法第二法(パドル法)により評価した。試験液として日本薬局方崩壊試験液第2液(JP2)にヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPC:HPC-M)を0.005%溶解した溶液900mLを用い、シンカーは使用せず、パドル回転速度100rpmで行った。各時間毎にサンプリングを行い、サンプリング溶液中のタクロリムスを紫外可視検出器(検出波長:210nm)を備えたHPLCにて定量した。

試験結果:実施例3~5からの溶出試験開始4時間後及び24時間後の溶出率を表5に示す。実施例3~5からの薬物溶出率は、溶出試験開始4時間後では7.3~28.5%、24時間後では、71.6%以上を示した。

[表5]

	実施例 3	実施例 4	実施例 5
4時間後の溶出率 (%)	28.5	13.2	7.3
24時間後の溶出率 (%)	>87.7	74.5	71.6

[0126] 《実施例6:幾何学的に配置したタクロリムスを含む核及び放出制御層からなる多層性製剤:層2に水不溶性基剤を含む三層錠の製造(圧縮成形)》

タクロリムス固体分散体として、実施例2に記載と同様にして調製するタクロリムス固体分散体2の6mg(タクロリムス1mg相当)を使用すること以外は実施例3(2)、実施例4(1)記載の方法に従って、層2に用いる混合粉末を製造する。得られる混合粉末を用いること以外は実施例3(3)、実施例4(2)並びに実施例5記載の製造法に従って、層2に水不溶性基剤を含む三層錠であるタクロリムス徐放性製剤を製造する。

[0127] 《実施例7:複数のガムを組合せたゲル製剤》

ローカストビーンガム5部、キサンタンガム5部、デキストロース7部、及び硫酸カルシウム1部を秤取り、乳鉢及び乳棒を用いて均質化するまで充分混合することにより、混合粉末を調製した。更に、調製した混合粉末に精製水2mLを2回に分割(1mL×2回)して徐々に適下し、乳棒を用いて充分攪拌混合することにより造粒した。得られた造粒品を16メッシュ(0.59μm)を用いて篩過し、40℃恒温下で12時間乾燥することにより造粒粉末(C1)を得た。

[0128] 表6に示す処方に従って、造粒粉末(C1)に、実施例1に記載と同様にして調製したタクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mgを添加し、乳鉢及び乳棒を用いて充分攪拌混合した。これを臼に充填し、表6に示す打錠条件に従って、オイルプレス打錠機にて圧縮成形することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤7A~7Cを製造した。また、造粒粉末(C1)180mgに、実施例1に記載と同様にして調製したタクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mgを添加後、デキストロースを後末にて添加し、乳鉢及び乳棒を用いて充分攪拌混合した。これを臼に充填し、表6に示す打錠条件に従って、オイルプレス打錠機にて圧縮成形することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤7D~7Fを製造した。

[0129] 表7に示す処方に従って、造粒粉末(C1)に、実施例2に記載と同様にして調製するタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgを添加し、乳鉢及び乳棒を用いて

充分攪拌混合する。これを臼に充填し、表7に示す打錠条件に従って、オイルプレス打錠機にて圧縮成形することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤7G～7Iを製造する。また、造粒粉末(C1)180mgに、実施例2に記載と同様にして調製するタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgを添加後、デキストロースを後末にて添加し、乳鉢及び乳棒を用いて充分攪拌混合する。これを臼に充填し、表7に示す打錠条件に従って、オイルプレス打錠機にて圧縮成形することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤7J～7Lを製造する。

[表6]

成分(単位:mg)	7 A	7 B	7 C	7 D	7 E	7 F
固体分散体 1	5	5	5	5	5	5
造粒粉末 (C1)	60	90	180	180	180	180
デキストロース	—	—	—	50	100	150
総重量(mg)	65	95	185	235	285	335
サイズ(mm)	5×6R	6.5×6.5R	8×8R	8×8R	8.5×8.5R	9×9R
打圧(kg/杵)	250	250	1000	500	500	500

[表7]

成分(単位:mg)	7 G	7 H	7 I	7 J	7 K	7 L
固体分散体 2	6	6	6	6	6	6
造粒粉末 (C1)	60	90	180	180	180	180
デキストロース	—	—	—	50	100	150
総重量(mg)	66	96	186	236	286	336
サイズ(mm)	5×6R	6.5×6.5R	8×8R	8×8R	8.5×8.5R	9×9R
打圧(kg/杵)	250	250	1000	500	500	500

## [0130] 《試験例4:溶出試験》

実施例7A～7Fからの溶出特性評価は、試験例3に示す方法により実施した。試験結果:実施例7A～7Fからの溶出試験開始4時間後及び24時間後の溶出率を表8に示す。実施例7A～7Fからの薬物溶出率は、溶出試験開始4時間後では8～23%、24時間後では、77%以上を示した。

[表8]

実施例	7 A	7 B	7 C	7 D	7 E	7 F
4時間後の溶出率 (%)	21	22	8	10	17	23
24時間後の溶出率 (%)	83	77	82	84	89	>95

[0131] 《実施例8:膨潤性高分子を用いた製剤》

表9に示す処方に従って、実施例1に記載と同様にして調製したタクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mgに、スクロースを7.2mg、ポリエチレンオキサイド (Polyox) 及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) の必要量、並びにステアリン酸マグネシウムを2mg添加し、乳鉢及び乳棒を用いて充分攪拌混合する。これを臼に充填し、表9に示す重量、錠剤サイズに従って、オイルプレス打錠機にて圧縮成形することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤8A~8Fを製造する。

[0132] 表10に示す処方に従って、実施例2に記載と同様にして調製するタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgに、スクロースを7.2mg、ポリエチレンオキサイド (Polyox) 及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) の必要量、並びにステアリン酸を2mg添加し、乳鉢及び乳棒を用いて充分攪拌混合する。これを臼に充填し、表10に示す重量、錠剤サイズに従って、オイルプレス打錠機にて圧縮成形することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤8G~8Lを製造する。

[表9]

成分 (単位 : mg)	8 A	8 B	8 C	8 D	8 E	8 F
固体分散体 1	5	5	5	5	5	5
スクロース	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
Polyox N60K	266					
Polyox 303		133	266	133	133	133
Polyox 1105				133		
HPMC (TC5E)					133	
HPMC (90SH-100,000)						133
ステアリン酸 マグネシウム	2	2	2	2	2	2
総重量 (mg)	280.2	147.2	280.2	280.2	280.2	280.2
錠剤サイズ (mm)	7×8.4R	6×6R	7×8.4R	7×8.4R	7×8.4R	7×8.4R

[表10]

成分 (単位 : mg)	8 G	8 H	8 I	8 J	8 K	8 L
固体分散体 1	6	6	6	6	6	6
スクロース	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
Polyox N60K	266					
Polyox 303		133	266	133	133	133
Polyox 1105				133		
HPMC (TC5E)					133	
HPMC (90SH-100,000)						133
ステアリン酸 マグネシウム	2	2	2	2	2	2
総重量 (mg)	281.2	148.2	281.2	281.2	281.2	281.2
錠剤サイズ (mm)	7×8.4R	6×6R	7×8.4R	7×8.4R	7×8.4R	7×8.4R

[0133] 《実施例9:水溶性高分子を用いたマトリックス製剤(HPMCマトリックス)》

表11に示す処方に従って、実施例1に記載と同様にして調製したタクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mgと、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)とをよく混合し、オイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤9A~9Fを製造した。

HPMCには、TC5S(信越化学工業株式会社)、60SH50(信越化学工業株式会社)又は60SH400(信越化学工業株式会社)を使用した。

[表11]

成分 (単位 : mg)	9 A	9 B	9 C
固体分散体 1	5	5	5
HPMC (TC 5 S)	395	345	295
総重量 (mg)	400	350	300
錠剤サイズ (mm)	9.5×9.5R	9×9R	8.5×8.5R

  

成分 (単位 : mg)	9 D	9 E	9 F
固体分散体 1	5	5	5
乳糖とステアリン酸 マグネシウムの混合物	60	60	60
HPMC (60SH50)	250	200	—
HPMC (60SH400)	—	—	150
総重量 (mg)	315	265	215
錠剤サイズ (mm)	9×9R	8.5×8.5R	8.5×8.5R

## [0134] 《試験例5:溶出試験》

実施例9A～9Fからの溶出特性評価は、試験例3に示す方法により実施した。  
試験結果:実施例9A～9Fからの溶出試験開始4時間後及び24時間後の溶出率を表12に示す。実施例9A～9Fからの薬物溶出率は、溶出試験開始4時間後では16～32%、24時間後では、61%以上を示した。

[表12]

実施例	9 A	9 B	9 C	9 D	9 E	9 F
4時間後の溶出率 (%)	30	29	32	29	27	16
24時間後の溶出率 (%)	85	87	87	>80	>79	>61

## [0135] 《実施例10:水溶性高分子を用いたマトリックス製剤(HPMCマトリックス)》

表13に示す処方に従って、実施例2に記載と同様にして調製するタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgと、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)とを混合し、オイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤10A～10Fを製造する。

HPMCとしては、TC5S(信越化学工業株式会社)、60SH50(信越化学工業株式会社)又は60SH400(信越化学工業株式会社)を使用する。

## [0136] [表13]

成分 (単位 : mg)	1 0 A	1 0 B	1 0 C
固体分散体 2	6	6	6
HPMC (TC 5 S)	395	345	295
総重量 (mg)	401	351	301
錠剤サイズ (mm)	9.5×9.5R	9×9R	8.5×8.5R

  

成分 (単位 : mg)	1 0 D	1 0 E	1 0 F
固体分散体 2	6	6	6
乳糖とステアリン酸 マグネシウムの混合物	60	60	60
HPMC (60SH50)	250	200	—
HPMC (60SH400)	—	—	150
総重量 (mg)	316	266	216
錠剤サイズ (mm)	9×9R	8.5×8.5R	8.5×8.5R



[0137] 《実施例11:水溶性高分子を用いたマトリックス製剤(HPMC+PVPマトリックス)》

表14に示す処方に従って、実施例1に記載と同様にして調製したタクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mgと、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)とを混合し、オイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤11A~11Dを製造した。

なお、PVPとしては、K90(和光純薬工業株式会社)を使用し、HPMCとしては、90SH100000(信越化学工業株式会社)を使用した。

[表14]

成分(単位:mg)	11A	11B	11C	11D
固体分散体1	5	5	5	5
乳糖とステアリン酸 マグネシウムの混合物	60	60	60	60
PVP	116	100	170	200
HPMC	84	100	100	200
総重量(mg)	265	265	335	465
錠剤サイズ(mm)	8.5×8.5R	8.5×8.5R	9×9R	10.5×10.5R

[0138] 《試験例6:溶出試験》

実施例11A~11Dからの溶出特性評価は、試験例3に示す方法により実施した。試験結果:実施例11A~11Dからの溶出試験開始4時間後及び24時間後の溶出率を表15に示す。実施例11A~11Dからの薬物溶出率は、溶出試験開始4時間後では15~26%、24時間後では、75%以上を示した。

[表15]

実施例	11A	11B	11C	11D
4時間後の溶出率(%)	26	20	26	15
24時間後の溶出率(%)	94	80	81	75

[0139] 《実施例12:水溶性高分子を用いたマトリックス製剤(HPMC+PVPマトリックス)》

表16に示す処方に従って、実施例2に記載と同様にして調製する水不溶性基剤とタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgと、ポリビニルピロリドン[PVPK90(

和光純薬工業株式会社)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース[HPMC 90SH10000(信越化学工業株式会社)]とを混合し、オイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、タクロリムス徐放性錠剤12A~12Dを製造する。

[表16]

成分 (単位 : mg)	1 2 A	1 2 B	1 2 C	1 2 D
固体分散体 2	6	6	6	6
乳糖とステアリン酸 マグネシウムの混合物	60	60	60	60
PVP	116	100	170	200
HPMC	84	100	100	200
総重量 (mg)	266	266	336	466
錠剤サイズ (mm)	8.5×8.5R	8.5×8.5R	9×9R	10.5×10.5R

[0140] 《実施例13:水溶性高分子マトリックスを用いた製剤(HPMC+PVAマトリックス)》

表17に示す処方に従って、実施例1記載と同様にして調製したタクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mgと、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)とを混合し、オイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤13A、13Bを製造した。

なお、PVAとしては、分子量105,000(電気化学工業株式会社)を使用し、HPMCとしては、90SH100000(信越化学工業株式会社)を使用した。

[表17]

成分 (単位 : mg)	1 3 A	1 3 B
固体分散体 1	5	5
乳糖とステアリン酸 マグネシウムの混合物	60	60
PVA	75	150
HPMC	75	50
総重量 (mg)	215	265
錠剤サイズ (mm)	8×8R	8.5×8.5R

[0141] 《試験例7:溶出試験》

実施例13A、13Bからの溶出特性評価は、試験例1に示す方法により実施した。  
試験結果:実施例13A、13Bからの溶出試験開始4時間後及び24時間後の溶出率  
を表18に示す。実施例13A、13Bからの薬物溶出率は、溶出試験開始4時間後で  
はそれぞれ12%、14%、24時間後ではそれぞれ、60%、69%を示した。

[表18]

実施例	1 3 A	1 3 B
4時間後の溶出率 (%)	12	14
24時間後の溶出率 (%)	60	69

[0142] 《実施例14:水溶性高分子を用いたマトリックス製剤(HPMC+PVAマトリックス)》

表19に示す処方に従って、実施例2に記載と同様にして調製する水不溶性基剤と  
タクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgと、ポリビニルアルコール[PVA、分  
子量105,000(電気化学工業株式会社)]、ヒドロキシプロピルメチルセルロース[H  
PMC、90SH100000(信越化学工業株式会社)]とを混合し、オイルプレス打錠機  
を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、タクロリムス徐放性錠  
剤14A、14Bを製造する。

[表19]

成分(単位:mg)	1 4 A	1 4 B
固体分散体2	6	6
乳糖とステアリン酸 マグネシウムの混合物	60	60
PVA	75	150
HPMC	75	50
総重量(mg)	216	266
錠剤サイズ(mm)	8×8R	8.5×8.5R

[0143] 《実施例15:水溶性高分子を用いたマトリックス製剤(PVAマトリックス)》

表20に示す処方に従って、実施例1に記載と同様にして調製したタクロリムス1mg  
相当を含む固体分散体1の5mgと、乳糖、ポリビニルアルコール(PVA)とを混合し、  
オイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、  
本発明のタクロリムス徐放性錠剤15A~15Cを製造した。

なお、PVAとしては、分子量105,000(電気化学工業株式会社)を使用した。

[表20]

成分 (単位 : mg)	1 5 A	1 5 B	1 5 C
固体分散体 1	5	5	5
乳糖	—	15	30
PVA	160	145	130
総重量 (mg)	165	165	165
錠剤サイズ (mm)	7×7R	7×7R	7×7R

[0144] 《試験例8:溶出試験》

実施例15A～15Cからの溶出特性評価は、試験例1に示す方法により実施した。試験結果:実施例15A～15Cからの溶出試験開始4時間後及び24時間後の溶出率を表21に示す。実施例15A～15Cからの薬物溶出率は、溶出試験開始4時間後では8～14%、24時間後では、74%以上を示した。

[表21]

実施例	1 5 A	1 5 B	1 5 C
4時間後の溶出率 (%)	10	8	14
24時間後の溶出率 (%)	82	74	90

[0145] 《実施例16:水溶性高分子を用いたマトリックス製剤(PVAマトリックス)》

表22に示す処方に従って、実施例2に記載と同様にして調製する水不溶性基剤とタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgと、乳糖、ポリビニルアルコール(PVA、分子量105,000(電気化学工業株式会社))とを混合し、オイルプレス打錠機を用いて圧縮成形(打錠圧:1000kg/パンチ)することにより、タクロリムス徐放性錠剤16A～16Cを製造する。

[表22]

成分 (単位 : mg)	1 6 A	1 6 B	1 6 C
固体分散体 2	6	6	6
乳糖	—	15	30
PVA	160	145	130
総重量 (mg)	166	166	166
錠剤サイズ (mm)	7×7R	7×7R	7×7R

## [0146] 《実施例17:浸透圧ポンプ型製剤》

工程1:活性物質を含有する薬物層を構成する混合粉末の製造

表23に示す処方に従って、実施例1に記載と同様にして調製するタクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mg又は実施例2に記載と同様にして調製するタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgとポリエチレンオキサイド (Polyox WSR N80)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC2910) とからなる混合粉末D1、D2を調製し、2層圧縮コアの製造に用いる。

[表23]

成分 (単位 : mg)	D 1	D 2
固体分散体 1	5	
固体分散体 2		6
Polyox WSR N8	100	100
HPMC2910	6	6
ステアリン酸マグネシウム	1	1
計	112	113

## [0147] 工程2:プッシュ層の製造

表24に示す組成からなる混合粉末Eを調製し、2層圧縮コアの製造に用いる。

[表24]

成分 (単位 : mg)	E
Polyox WSR Coagulant	60
NaCl	30
HPMC2910	4
赤色三二酸化鉄	1
ステアリン酸マグネシウム	0.5
計	95.5

## [0148] 工程3:薬物層とプッシュ層からなる2層圧縮コアの製造

2層圧縮コアは、オイルプレス打錠機を用いて調製する。直径8.0mm×9.6Rの臼杵を用い成型する。プッシュ層用混合粉末Eを臼内に充填し、その上層に薬物層用混合粉末D1又はD2を積層後、圧縮成形することにより、タクロリムス1mgを含有する2層圧縮コアを得る。

## [0149] 工程4:半透膜の調製と膜コーティング

PEG4000と酢酸セルロース[94:6(W/W%)]をジクロロメタンとメタノールの混合溶媒[9:1(W/W%)]に溶解し膜コーティング溶液を調製する。このコーティング溶液は使用時には約4%の固形分を有する。このコーティング溶液を工程3で製造される2層圧縮コアに通気式コーティング機(ハイコーターHCT-30、フロイント産業社製)を用いて、コーティング成分が2層圧縮コア重量の10W/W%になるまでスプレーコーティングする。

## [0150] 工程5:孔あけ

工程4で製造されるコーティング錠剤に、0.4mm径の注射針(27G)を用いて、ドラッグ層側に孔を形成し、本発明のタクロリムス徐放性製剤17を製造する。

## [0151] 《実施例18:コーティング膜による徐放性製剤》

表25に示す処方に従って、実施例1に記載と同様にして調製するタクロリムス1mg相当を含む固体分散体1の5mg又は実施例2に記載と同様にして調製するタクロリムス1mg相当を含む固体分散体2の6mgに乳糖及びステアリン酸マグネシウム(St-Mg)混合物60mgを添加し、粉末混合品を得る。打錠圧40kg/cm<sup>2</sup>、杵サイズ直径5mm×6mmRで打錠し、素錠を得る。次に、オイドラギット(Eudragit)RS100(degussa社)7部、オイドラギットRL100(degussa社)3部、及びポリエチレングリコール(PEG400)4部をジクロロメタン50部に量り入れ、マグネチックスターラーを用いて攪拌溶解することにより、コーティング液を調製する。得られた素錠をコーティング液に浸漬し、素錠の重量に対して13.5wt%の皮膜を形成することにより、本発明のタクロリムス徐放性製剤18A、18Bを製造する。

[表25]

成分	1 8 A	1 8 B
[素錠] (単位: mg)		
固体分散体 1	5	
固体分散体 2		6
乳糖とステアリン酸マグネシウムの混合物	60	60
総重量	65	66
錠剤サイズ (mm)	5×6R	5×6R
[コーティング液]		
Eudragit RS100	1.4g	1.4g
Eudragit RL100	0.6g	0.6g
PEG400	0.8g	0.8g
ジクロロメタン	25mL	25mL
コート率	13.5%	13.5%

[0152] 《実験例1: イヌを用いたタクロリムスのPKに及ぼす食事の影響評価》

実施例1A又は比較例1の製剤をイヌに経口投与した後のタクロリムスの経口吸収性に及ぼす食餌の影響を評価した。12時間以上絶食させた条件での投与を空腹時投与とし、また投与30分前に肉飼料50gを給餌した条件での投与を食後投与とした。水の摂取は自由としたが、各製剤を経口投与するときは、水20mLを与えた。投与後経時的に採血を行い、全血中に含まれるタクロリムス濃度をLC-MS/MSにて定量し、各食餌条件下における各製剤投与後の最高血中タクロリムス濃度(C<sub>max</sub>)及び血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積(AUC)を算出した。各製剤の空腹時に対する食後のC<sub>max</sub>の比及びAUCの比の平均値を表26に示す。

[表26]

製剤	空腹時に対する食後の C <sub>max</sub> の比	空腹時に対する食後の AUCの比
比較例1*	0.25	0.44
実施例1A**	1.07	1.08

\* : 6例の平均値      \*\* : 5例の平均値

比較例1では空腹時に対する食後のC<sub>max</sub>の比及びAUCの比がそれぞれ0.25及び0.44であり、統計学的に有意に(p<0.05)食餌の影響を受けるのに対して、本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物である実施例1Aでは、空腹時に対する食後

のCmaxの比及びAUCの比がそれぞれ1.07及び1.08であり食餌の影響を受けなかった。ヒトにおいてもイヌと同様に比較例1で観察される食事の影響が本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物では軽減されることが期待される。

[0153] 《実験例2: イヌを用いたタクロリムスのPK評価》

実施例1A又は比較例1の製剤をイヌに経口投与した後のタクロリムスの血中濃度推移を評価した。12時間以上絶食させた空腹時に投与した。水の摂取は自由としたが、各製剤を経口投与するときに、水20mLを与えた。投与後経時的に採血を行い、全血中に含まれるタクロリムス濃度をLC-MS/MSにて定量し、各製剤投与後の最高血中タクロリムス濃度(Cmax)及び投与後8時間における血中タクロリムス濃度(C8h)を算出した。各製剤のC8hに対するCmaxの比の平均値を表27に示す。

[表27]

製剤	Cmax / C8h
比較例1	10.1
実施例1A	2.6

5例の平均値

比較例1ではC8hに対するCmaxの比は10.1であったのに対して実施例1Aでは2.6であり、比較例1の1/4程度であった。比較例1では高いCmaxによる高い副作用の発現リスク、低いC8hによる不十分な効果の持続が懸念される。一方、実施例1AではCmaxとC8hの差が小さくなっており、安定した血中濃度推移をすることから、副作用の発現リスクを低減し、十分な効果の持続が期待される。ヒトにおいてもイヌと同様に比較例1における血中タクロリムス濃度のピーク/トラフ比の値が本発明のタクロリムス徐放性医薬組成物では低減し、より安全で持続した効果を示すことが期待される。

### 産業上の利用可能性

[0154] 本発明は、溶出試験開始4時間後におけるタクロリムスの溶出率を35%未満とすることで、タクロリムスを含有する徐放性医薬組成物を投与した際に生じる食事の影響を回避し、また、安全性の向上をも達成することが可能である。従って、本発明により投与患者のQOLの改善に貢献し、コンプライアンスの向上にも寄与することが期待さ



れる。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

## 請求の範囲

- [1] タクロリムス又はその製薬学的に許容される塩を含む固体分散体、及び徐放性医薬組成物用担体を含む、溶出試験開始4時間後のタクロリムスの溶出率が35%未満であるタクロリムス徐放性医薬組成物。
- [2] 更にタクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比が0.3以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積 (AUC) の比が0.5以上である請求項1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物。
- [3] 更にタクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比が0.7以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積 (AUC) の比が0.8以上である請求項1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物。
- [4] 更にタクロリムスの経口投与後約8時間の血中タクロリムス濃度 ( $C_{8h}$ ) に対する最高血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比が5以下である請求項1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物。
- [5] 更に、タクロリムスの経口投与後約24時間の血中タクロリムス濃度 ( $C_{min}$ ) に対する最高血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比が3以下である請求項1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物。
- [6] タクロリムス徐放性医薬組成物がハイドロゲル形成性製剤、浸透圧ポンプ型製剤、複数のガムを組み合わせたゲル製剤、幾何学的に配置した薬物核及び放出制御層からなる多層錠製剤、膨潤性高分子を用いた製剤、水溶性高分子を用いたマトリックス製剤、並びにコーティング膜による徐放性製剤からなる群より選択される請求項1に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物。
- [7] ハイドロゲル形成性製剤が親水性基剤及びハイドロゲル形成高分子物質を含む請求項6に記載のタクロリムス徐放性医薬組成物。
- [8] タクロリムスの食事の影響を回避する、溶出試験開始4時間後のタクロリムスの溶出率が35%未満であるタクロリムス徐放性医薬組成物を製造するためのタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用。
- [9] 更にタクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比が0.3以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積 (AUC) の

- 比が0.5以上である請求項8に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用。
- [10] 更にタクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比が0.7以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積 (AUC) の比が0.8以上である請求項8に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用。
- [11] タクロリムス徐放性医薬組成物が親水性基剤及びハイドロゲル形成高分子物質を含む請求項8に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用。
- [12] タクロリムスの安全性を向上する、溶出試験開始4時間後のタクロリムスの溶出率が35%未満であるタクロリムス徐放性医薬組成物を製造するためのタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用。
- [13] 更にタクロリムスの経口投与後約8時間の血中タクロリムス濃度 ( $C_{8h}$ ) に対する最高血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比が5以下である請求項12に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用。
- [14] 更に、タクロリムスの経口投与後約24時間の血中タクロリムス濃度 ( $C_{min}$ ) に対する最高血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比が3以下である請求項12に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用。
- [15] タクロリムス徐放性医薬組成物が親水性基剤及びハイドロゲル形成高分子物質を含む請求項12に記載のタクロリムス又はその製薬学的に許容される塩の使用。
- [16] 徐放性医薬組成物に含まれるタクロリムスを溶出試験開始4時間後に35%未満で溶出させることによる、タクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比を0.3以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積 (AUC) の比を0.5以上にする方法。
- [17] 徐放性医薬組成物に含まれるタクロリムスを溶出試験開始4時間後に35%未満で溶出させることによる、タクロリムスの空腹時投与に対する食後投与の最大血中タクロリムス濃度 ( $C_{max}$ ) の比を0.7以上及び/又は血中タクロリムス濃度対時間曲線下面積 (AUC) の比を0.8以上にする方法。
- [18] 徐放性医薬組成物に含まれるタクロリムスを溶出試験開始4時間後に35%未満で

溶出させることによる、タクロリムスの経口投与後約8時間の血中タクロリムス濃度(C8 h)に対する最高血中タクロリムス濃度(Cmax)の比を5以下にする方法。

- [19] 徐放性医薬組成物に含まれるタクロリムスを溶出試験開始4時間後に35%未満で溶出させることによる、タクロリムスの経口投与後約24時間の血中タクロリムス濃度(Cmin)に対する最高血中タクロリムス濃度(Cmax)の比を3以下にする方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/074999

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K31/436(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/436, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/38  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/020993 A1 (LIFECYCLE PHARMA A/S), 10 March, 2005 (10.03.05), Claims; page 2, lines 23 to 34; page 10, lines 19 to 32 & EP 1663216 A1 & US 2006/0287352 A1 & JP 2007-504102 A	1-16
Y	WO 1999/049863 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 October, 1999 (07.10.99), Claims; page 3, line 20 to page 4, line 4; page 16, lines 4 to 23; page 17, lines 20 to 24 & EP 1064942 A1 & US 2002/0044967 A1	6
<input checked="" 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 but 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 06 February, 2008 (06.02.08)		Date of mailing of the international search report 19 February, 2008 (19.02.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/074999

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 4-501713 A (Edward Mendell Co., Inc.), 26 March, 1992 (26.03.92), Claims; page 7, upper right column, line 23 to lower left column, line 9 & EP 360562 A2                      & WO 1990/003165 A1 & US 4994276 A	6
Y	JP 6-172162 A (JAGOTEC AG.), 21 June, 1994 (21.06.94), Claims; Par. No. [0008]; Figs. 1 to 5 & EP 432607 A1                      & US 5422123 A	6

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/074999

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 17-19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 17-19 relate to a method for controlling the blood tacrolimus level, which is considered to be predicated on the administration of a tacrolimus sustained release pharmaceutical composition to the human body. Therefore,  
(continued to extra sheet)

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/074999

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

it is considered that these claims relate to a method for treatment of the human body.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/436(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/436, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/38			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 2005/020993 A1 (LIFECYCLE PHARMA A/S) 2005.03.10, クレーム, 2頁23行~34行, 10頁19行~32行 & EP 1663216 A1 & US 2006/0287352 A1 & JP 2007-504102 A	1-16	
Y	WO 1999/049863 A1 (藤沢薬品工業株式会社) 1999.10.07, 請求の範 囲, 3頁20行~4頁4行, 16頁4行~23行, 17頁20行~ 24行 & EP 1064942 A1 & US 2002/0044967 A1	6	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 06.02.2008		国際調査報告の発送日 19.02.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 福井 悟	4C 9160 電話番号 03-3581-1101 内線 3491



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 4-501713 A (エドワード メンデル カンパニー, インコーポレイテッド) 1992.03.26, 請求の範囲, 7頁右上欄23行~左下欄9行 & EP 360562 A2 & WO 1990/003165 A1 & US 4994276 A	6
Y	JP 6-172162 A (ヤゴテック アクチェンゲゼルシャフト) 1994.06.21, 特許請求の範囲, 【0008】, 図1~5 & EP 432607 A1 & US 5422123 A	6