

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-538102**(P2005-538102A)**

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005. 12. 15)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/66	A 6 1 K 9/66	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/415	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-524263 (P2004-524263)	(71) 出願人	502427323 ファルマシア・コーポレーション アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1 732, チェスターフィールド, チェスタ ーフィールド・パークウェイ・ウエスト 700
(86) (22) 出願日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月24日 (2005. 3. 24)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/024045	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 国際公開番号	W02004/010974		
(87) 国際公開日	平成16年2月5日 (2004. 2. 5)		
(31) 優先権主張番号	60/399, 862		
(32) 優先日	平成14年7月31日 (2002. 7. 31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/399, 776		
(32) 優先日	平成14年7月31日 (2002. 7. 31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/399, 863		
(32) 優先日	平成14年7月31日 (2002. 7. 31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 低下された架橋を示すゼラチンカプセル

(57) 【要約】

本発明は、ゼラチンカプセルの製造における使用に適当な組成物、架橋の低下を示すゼラチンカプセル、およびこのようなゼラチンカプセルの製造方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ゼラチンおよび医薬的に許容される亜硫酸化合物からなり、医薬用のカプセルのシエルの製造に適当な組成物。

【請求項 2】

亜硫酸化合物は、組成物から調製されるカプセルのシエルにおけるゼラチンの架橋および/または薄膜の形成を阻害するのに有効な量で存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

亜硫酸化合物はメタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムおよび重亜硫酸ナトリウムからなる群より選択される請求項 1 記載の組成物。

10

【請求項 4】

亜硫酸化合物は乾燥重量ベースで組成物の約 10% より多くない量で存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

亜硫酸化合物は乾燥重量ベースで組成物の約 5% より多くない量で存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

亜硫酸化合物は乾燥重量ベースで組成物の約 2% より多くない量で存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

さらに分解阻害剤、不透明剤、防腐剤および可塑剤からなる群より選択される少なくとも 1 種の賦形剤を含む請求項 1 記載の組成物。

20

【請求項 8】

さらにポリヒドロキシ - アルコール、ポリヒドロキシ - アルコールのエステル、ジアルキルフタレート；低級アルキルクエン酸エステル（低級アルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、グリコール、ポリグリコール、リシノレイン酸およびリシノレイン酸エステルからなる群より選択される可塑剤を含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

さらにソルビトール、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールからなる群より選択される可塑剤を含む請求項 1 記載の組成物。

30

【請求項 10】

さらにメチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ソルビン酸、安息香酸、エジチン酸、フェノール酸、ソルベートおよびプロピオネートからなる群より選択される防腐剤を含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 11】

さらに二酸化チタンを含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

さらに二酸化硫黄を含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 13】

カプセルのシエルの形態である請求項 1 記載の組成物。

40

【請求項 14】

上記カプセルのシエルは充填容量を決定する請求項 13 記載の組成物。

【請求項 15】

上記カプセルのシエルは軟質ゼラチンカプセルのシエルである請求項 13 記載の組成物。

【請求項 16】

充填容量は約 0.1 ~ 約 2 mL の容量を有する請求項 14 記載の組成物。

【請求項 17】

充填容量は約 1 mL 未満の容量を有する請求項 16 記載の組成物。

【請求項 18】

50

カプセルのシェルはその充填容量中に含まれる薬物の経口的送達に適当な請求項 1 4 記載の組成物。

【請求項 1 9】

カプセルのシェルは亜硫酸化合物を含み、該亜硫酸化合物は、その剤形の保存時にカプセルのシェル内のゼラチン架橋および/または薄膜形成を阻害するのに十分な量で存在している、カプセルのシェル内にシールされた充填材料を含む医薬剤形。

【請求項 2 0】

充填材料は液体である請求項 1 9 記載の剤形。

【請求項 2 1】

充填材料は胃液と接触すると自己乳化性である請求項 2 0 記載の剤形。

10

【請求項 2 2】

充填材料はアミン試剤を含み、このアミン試剤は少なくとも 1 種の医薬的に許容される第一級または第二級アミンからなるアミンからなり、充填材料中の該アミン試剤はカプセルのシェル中のアミン試剤との組み合わせで、剤形の保存時におけるカプセルのシェル中のゼラチン架橋および/または薄膜形成を阻害するのに有効な量で存在している請求項 1 9 記載の剤形。

【請求項 2 3】

充填材料は、カプセルのシェル中のアミン試剤との組み合わせで、剤形の保存時におけるカプセルのシェル中のゼラチン架橋および/または薄膜形成を阻害するのに有効な量で存在する医薬的に許容される亜硫酸化合物を含む請求項 1 9 記載の剤形。

20

【請求項 2 4】

充填材料は薬物を含む請求項 1 9 記載の剤形。

【請求項 2 5】

薬物は水溶性の低いものである請求項 2 4 記載の剤形。

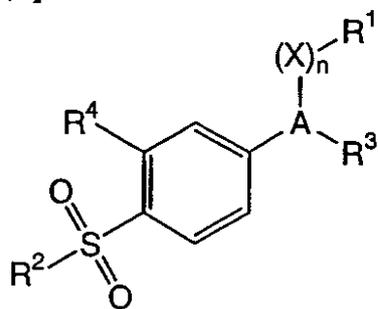
【請求項 2 6】

薬物は選択性シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害薬である請求項 2 4 記載の剤形。

【請求項 2 7】

選択性シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害薬は式 (I) :

【化 1】



30

(式中、

A は、部分不飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルおよび部分不飽和もしくは不飽和環状炭素環から選択される置換基であり、好ましくはピラゾリル、フラノニル、イソキサゾリル、ピリジニル、シクロペンテニルおよびピリダジニル基から選択されるヘテロシクリル基であり；

40

X は、O、S または CH₂ であり；

n は 0 または 1 であり；

R¹ は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから選択される少なくとも 1 個の置換基であり、置換可能な位置においてアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオから選択される 1 また

50

はそれ以上の基で場合により置換され；

R²は、メチル、アミノまたはアミノカルボニルアルキルであり；

R³は、ヒドリド、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アラルケニル、アルコキシアルキル、アリールチオアルキル、アリールオキシアルキル、アラルキルチオアルキル、アラルコキシアルキル、アルコキシアラルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N - アリールアミノカルボニル、N - アルキル - N - アリールアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N - アリールアミノ、N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アラルキルアミノ、N - アルキル - N - アリールアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N - アリールアミノアルキル、N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アラルキルアミノアルキル、N - アルキル - N - アリールアミノアルキル、アリールオキシ、アラルコキシ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N - アリールアミノスルホニル、アリールスルホニルおよびN - アルキル - N - アリールアミノスルホニルから選択される1またはそれ以上の基であり、R³は置換可能な位置においてアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオから選択される1またはそれ以上の基で場合により置換され；

R⁴はヒドリドおよびハロから選択される)

の化合物である請求項26記載の剤形。

【請求項28】

選択性シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害薬はセレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - シクロペンテン - 1 - オン、2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (2H) - ピリダジノン、その医薬的に許容される塩およびプロドラッグからなる群から選択される請求項26記載の剤形。

【請求項29】

選択性シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害薬はセレコキシブである請求項26記載の剤形。

【請求項30】

充填材料はさらに、それと接触した場合にゼラチンの架橋を促進する物質少なくとも1種を含み、該物質は薬物または賦形剤であり、そして該物質は独立してまたは該架橋を促進する他の物質1またはそれ以上との組み合わせで作用する請求項24記載の剤形。

【請求項31】

第一のカプセルおよび第二のカプセルのシェルを包含し、該第一および第二のカプセルのシェルは実質的に同一であり、

(a) 第一のカプセルのシェルを第一のインビトロ溶出アッセイで試験し、

(b) 第二のカプセルのシェルは40 および相対湿度85%に4週間の期間、密閉容器内に維持し、この保存後に、

(c) 第二の密閉カプセルのシェルを、実質的に第一のインビトロ溶出試験と同じ第二のインビトロ溶出アッセイで試験した時、

第二の溶出アッセイにおいて45分以内に溶出する薬物の量は第一の溶出アッセイにおいて45分以内に溶出する薬物の量の±15%以内であり、そして、ここで、第一のインビトロ溶出アッセイは組成物の製造後適度に短時間以内に実施される、請求項30記載の剤形

【請求項 3 2】

さらに (a) 分解阻害剤、不透明剤および防腐剤からなる群より選択される少なくとも 1 種の賦形剤、ならびに (b) ソルビトール、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールからなる群より選択される可塑剤を含み、ここで、亜硫酸化合物はメタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムおよび重亜硫酸ナトリウムからなる群より選択され、そして、亜硫酸化合物は乾燥重量ベースで組成物の約 1 0 % を越えない量で存在する請求項 1 9 記載の剤形。

【請求項 3 3】

充填材料はさらに、約 1 0 ~ 約 4 0 0 mg 量のセレコキシブを含む請求項 3 2 記載の剤形 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は低いゼラチン架橋を示すゼラチンカプセルに関する。このようなカプセルはとくに医薬、栄養剤および食品工業に有用である。

【背景技術】

【0 0 0 2】

コラーゲンから加水分解によって誘導される水溶性蛋白質の混合物であるゼラチンはとくに医薬および食品工業において広く使用されている。ゼラチンの一つの主要な適用は、硬質および軟質の両ゼラチンカプセルの製造においてである。このようなカプセルはとくにそれらの多能性（それらには固体、半固体、または液体型薬物処方が含有される）およびそれらの迅速な溶出特性で望ましい。残念ながら、外層（たとえば、ゼラチンカプセル中に充填される液体または粉末）にゼラチンを含有する薬物剤形は、経時的に溶出速度の低下を示すことが知られている。溶出速度におけるこの低下はとくに、水溶性の低い薬物またはその吸収が溶出速度を限定する薬物の場合、インビトロ溶出プロファイルおよび生物学的利用性に望ましくない、そして許容し難い変化を招来しうる。溶出プロファイルにおけるこのような変化はゼラチンカプセルのシェルに起こるゼラチンの架橋の結果であると考えられている。 20

【0 0 0 3】

Singhら、Alteration in Dissolution Characteristics of Gelatin - Containing Formulations, Pharmaceutical Technology, April 2002 (参照によりその全体をここに組み込むが、先行技術には包含されない) には、グリセリン、グリシンおよびヒドロキシルアミン塩酸塩を含む数種の試剤を、ゼラチンカプセルの充填内容物中に導入した場合、ゼラチンの架橋を制限できることを示唆する報告が記載されている。カプセルのシェルにおけるゼラチンの架橋の問題に対する現存の方法は、残念ながら、とくに実際の保存寿命、輸送および処理条件下を通じて、より長い保存寿命および安定性に望まれる状況において満足できるものではない。 30

【0 0 0 4】

このようなカプセルのストレス条件での保存後にも、含有する薬物の予測可能で、安定な溶出速度を提供できるゼラチンカプセルが製造できれば、薬物とくに水溶性が低く吸収速度が限定される薬物の経口的送達には、有意な進歩がもたらされることになる。 40

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 5】

本発明は医薬用カプセルのシェルの製造に適切な組成物、ならびにゼラチンおよび医薬的に許容される亜硫酸化合物 (sulfite compound) からなる組成物を提供する。

【0 0 0 6】

望ましくは、亜硫酸化合物は、その組成物から調製されるカプセルのシェルにおけるゼラチンの架橋および / または薄膜 (pellicle) 形成を阻害するのに有効な量で存在してい 50

る。

【0007】

本発明の組成物はさらにカプセルのシェルを提供する。

【0008】

本発明はさらに、少なくとも部分的に充填材料によって占拠される充填容量を定める本発明組成物のカプセルのシェルからなる医薬剤形を提供する。

【0009】

望ましくは、医薬剤形のカプセルのシェル中に含まれる亜硫酸化合物は、カプセルのシェルでのゼラチン架橋および/または薄膜形成の阻害有効量で存在している。

【0010】

望ましくは、本発明の剤形は、充填材料中の薬物さらに好ましくは水溶性の低い薬物を含有している。

【0011】

一実施態様においては、薬物は選択性シクロオキシゲナーゼ2 - 阻害薬である。

【0012】

本発明の組成物および剤形は、とくに液体の充填材料および軟質ゼラチンカプセルのために有用である。

【0013】

ここでいう「薄膜」とはゼラチンカプセルのシェルに形成される比較的の水不溶性の膜であり、その膜は薄く、強靱でゴム状の傾向がある。薄膜形成の基底にある一機構はゼラチンの架橋であると理解されている。ゼラチン架橋および薄膜形成は溶出速度の低下を生じる。したがってここに記載するように、第一のカプセルは調製から適度に短時間内に、第二のカプセルはストレス条件下（たとえば、密閉容器中、40 °C および相対湿度85%で4週間）に保存後に溶出速度の定量を行うのは薄膜形成および/またはゼラチン架橋を評価する手段を提供する意味である。「カプセル調製から適度に短時間内」の語は、実質的な架橋および/または薄膜形成がまだ起こっていないと思われる、保存条件および保存期間に応じてたとえば1週間のような期間内を意味する。

【0014】

ここで用いられる「薄膜抵抗性」の語は記載のようなゼラチンカプセルが薄膜形成の低下傾向を有し、ストレス条件下に保存しても、薄膜形成の緩和化、遅延または低下を示すことを意味する。同様に「架橋の阻害」（または「薄膜形成の阻害」）の語はここでは、本発明によって提供される試剤のみを欠く類似のカプセル量と比較して、ゼラチン架橋（または薄膜形成）の緩和化、遅延または低下を意味する。

【0015】

本発明による医薬剤形は、カプセルのシェルにおけるゼラチン架橋および薄膜形成に、予期できない、驚くべき実質的な低下を示すことが見出されたのである。結果として、このような剤形はストレス条件下に保存したのちでも、インビトロにおける望ましい溶出基準に常に合致することができる。本発明は、慣用の剤形および慣用のカプセルのシェルに有意な改善をもたらすものである。

【0016】

図1は、実施例5の記載のように25 °Cにおいて保存したのちのFormulation 30のTier I溶出速度を示すグラフである。

【0017】

図2は、実施例5の記載のように40 °Cにおいて保存したのちのFormulation 30のTier I溶出速度を示すグラフである。

【0018】

図3は、実施例5の記載のように25 °Cにおいて保存したのちのFormulation 30のTier II溶出速度を示すグラフである。

【0019】

図4は、実施例5の記載のように40 °Cにおいて保存したのちのFormulation 30のTier

10

20

30

40

50

II溶出速度を示すグラフである。

【0020】

図5は、実施例5の記載のように25において保存したのちのFormulation 19のTier I溶出速度を示すグラフである。

【0021】

図6は、実施例5の記載のように40において保存したのちのFormulation 19のTier I溶出速度を示すグラフである。

【0022】

図7は、実施例5の記載のように40において保存したのちのFormulation 19のTier II溶出速度を示すグラフである。

10

【0023】

カプセルのシェルの製造に適切な組成物

本発明の一実施態様においては、カプセルのシェルの製造に適切な組成物が提供される。本発明によるこのような組成物は、ゼラチンならびに保存時にゼラチンシェルの架橋および/または薄膜形成の阻害に有効な量で存在する少なくとも1種の亜硫酸化合物からなる。

【0024】

本発明による「カプセルのシェルの製造に適切な組成物」はゼラチン、少なくとも1種の亜硫酸化合物、および任意の1または2種以上の賦形剤からなる。

【0025】

ゼラチンカプセルのシェルの製造にこのような組成物を使用する前に、水性混合物を形成させるために、液体たとえば水を、通常、組成物に添加する。一実施態様では、カプセル壁部の製造に適切なこのような組成物は、ゼラチン、少なくとも1種の亜硫酸化合物および水からなる。好ましくは水は、ゼラチンに対する水の重量比が約0.8~約1.6、さらに好ましくは約1~約1.3になるように存在させる。

20

【0026】

好ましくは、ゼラチンは本発明の組成物中に乾燥重量ベースで組成物の約1~約99%、さらに好ましくは約10~約80%、なおさらに好ましくは約15~約90%の量存在させる。「乾燥重量ベース」の語は水の重量を除いた総重量を意味すると理解すべきである。

30

【0027】

組成物の亜硫酸化合物

この実施態様の組成物には任意の医薬的に許容される亜硫酸化合物を使用することができる。例示的な医薬的に許容される亜硫酸化合物には、メタ重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム塩およびチオ硫酸ナトリウム(ヒポ亜硫酸ナトリウム)が包含される。1または2種以上の亜硫酸化合物が、本発明の組成物中に組成物の乾燥重量ベースで、総量約10%より多くない、たとえば約0.01%~約10%、好ましくは約0.1%~約5%、さらに好ましくは約0.1%~約2%存在する。

【0028】

組成物の任意のアミン

本発明の組成物は、任意に、少なくとも1種の医薬的に許容される第一級または第二級アミンからなるアミン試剤を包含することができる。適当な第一級アミンの非限定的な例にはトロメタミン(Tris)、エタノールアミン、ジエチルアミン、エチレンN-メチル-D-グルカミンならびにアミノ酸たとえばL-アルギニン、L-リジンおよびグアニジンが包含される。適当な第二級アミンの非限定的な例には、ジエタノールアミン、ベネタミン(すなわち、N-(フェニルメチル)ベンゼンエタナミン)、ベンザチン(すなわちN,N-ジベンジルエチレンジアミン)、ピペラジン、ヒドラパミン(すなわち、N,N-ビス(デヒドロアピエチル)エチレンジアミン)およびイミダゾールが包含される。所望により、本発明の組成物中には組成物の乾燥重量ベースで約10%より多くない、好ましくは約5%より多くない、さらに好ましくは約2.5%より多くない量でアミン化合物が存在

40

50

している。

【0029】

組成物の任意の賦形剤

本発明の組成物は、ゼラチンおよび亜硫酸化合物に加えてさらに、好ましくは1または2種以上の医薬的に許容される賦形剤からなる。本発明の組成物を軟質ゼラチンカプセルの製造に用いる場合は、組成物は、組成物の乾燥重量ベースで総量の少なくとも約2%～約60%、好ましくは約5%～約45%、さらに好ましくは約10%～約40%量のたとえば少なくとも1種の可塑剤からなる。可塑剤を存在させる場合には、可塑剤の重量比（非水性部分）はゼラチンに対して約0.3～約1.8%、好ましくは約0.4%～約0.75%とする。適当な可塑剤の非限定的な例には、ポリ-ヒドロキシ-アルコール、たとえばソルビトール、グリセロールおよびマンニトール；ジアルキルフタレート；低級アルキルクエン酸エステル（低級アルキルは1～6個の炭素原子を有する）；グリコールおよびポリグリコール、たとえば分子量範囲約200～約40,000のポリエチレングリコール、メトキシ-プロピレン-グリコールおよび1,2-プロピレングリコール；ポリヒドロキシ-アルコールのエステルたとえばグリセロールのモノ-、ジ- およびトリ-アセテート；リシノレイン酸およびそのエステル；ならびにそれらの混合物が包含される。

10

【0030】

本発明の組成物はさらに1または2種以上の防腐剤、不透明剤（たとえば二酸化チタン）、分解阻害剤（たとえば二酸化硫黄）、着色剤、フレーバー等からなる。適当な防腐剤の非限定的な例には、メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ソルビン酸、安息香酸、エジチン酸、フェノール酸およびプロピオン酸ナトリウムが包含される。

20

【0031】

カプセル壁部の製造に適当な組成物は固体、乾燥粉末、半固体、液体溶液または液体懸濁液の形態とすることができる。重要な点は、本発明の組成物の物理的形態（たとえば粉末、液体混合物等）は、少なくとも部分的に、もしあれば、カプセルの作成に使用される方法によりおよび製造されるカプセルの特定のタイプ（硬質または軟質）によって決定されることである。本技術分野の通常の熟練者はこれらのおよび他の因子を考慮し、本発明の組成物のために適当な物理的形態を容易に選択することができる。

【0032】

本発明のカプセルの製造方法

30

i) 硬質カプセル

本発明の組成物は、それらに限定されるものではないが、以下に掲げる特許および/または刊行物（それぞれは参照により本明細書に組み込まれる）に記載の任意の適当な方法により硬質ゼラチンカプセルの製造に使用することができる。

Cordesの米国特許3,656,997。

Strampferらの米国特許4,231,211。

Voegleの米国特許4,263,251。

Goutardらの米国特許4,403,461。

Lukasの米国特許4,705,658。

Hradeckyらの米国特許4,720,924。

40

Harveyらの米国特許4,756,902。

Yamamotoらの米国特許4,884,602。

Jonesの米国特許4,892,766。

Sansoの米国特許6,350,468。

Mackieの国際特許公開WO 84/00919。

Kalidindiの国際特許公開WO 85/04100。

【0033】

本技術分野の熟練者によれば、本発明による亜硫酸化合物を包含するカプセルの製造のために本開示の観点から上記文献に記載の方法を容易に適合させることができる。

【0034】

50

本発明の硬質ゼラチンカプセルを製造する好ましい一方法は、(a)カプセルのシェル
の製造に適当な組成物(ゼラチンおよび亜硫酸化合物からなる)を乾燥粉末の形態で準備
し、(b)水および組成物からなる液体溶液または溶液/懸濁液を調製し、(c)液体を
加熱し、(d)加熱した液体にステンレス鋼のカプセル製造用ピンを浸し、(e)浸した
ピンを液体から取出して被覆されたピンを形成させ、(f)被覆されたピンを乾燥工程に
付して乾燥したカプセルの半分のシェルを製造する。乾燥後、カプセルの半分のシェルを
ピンから取出し、所望の長さに裁断する。カプセルの半分のシェルをついで、任意所望の
充填材料で満たし、協同様式で一緒に合わせてカプセルのシェルを形成させ、ついでキャ
ップする。キャップは任意にスポット溶接し、熔融ゼラチンで融合するかまたはバンドを
付してタンパー抵抗性の製品を提供することができる。本方法によれば、亜硫酸化合物は
好ましくはカプセルのシェルの製造に適した組成物中に存在させるか、および/または所
望により、工程(b)、(c)および/または(d)の間に添加することもできる。

10

【0035】

ii) 軟質カプセル

本発明の軟質カプセルは、好ましくは、それらに限定されるものではないが、プレート
法、真空法またはロータリーダイ法により製造することができる。たとえば(1)Anselら
, (1955) in *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6th ed. Willi
ams & Wilkins, Baltimore, MD, 176 - 182頁; および(2) Remington: *The Science and
Practice of Pharmacy*, 9th Ed. Mack Publishing Co. Easton, PA, 1646 - 1647頁参照。
上述の頁は参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0036】

ロータリーダイ法は現時点では好ましい方法であり、本発明による軟質ゼラチンカプセル
はその方法によって製造される。ロータリーダイ法によればゼラチンおよび亜硫酸化合
物からなる組成物を水に溶解または懸濁し、流動可能な材料を形成させ、ついでオーバ
ーヘッドタンク内に置く。オーバーヘッドタンクからの流動性材料は、ロータリーダイ装置
によって2個の連続したリボンに形成され、リボンはついで一對の回転ダイと一緒にする
。同時に測定した充填材料をリボンの間に注入し、ほぼ同じ瞬間にダイはリボンのポケッ
トを形成する。封入材料を満杯に含有するこれらのポケットをついで圧力および熱でシー
ルする。

30

【0037】

軟質ゼラチンカプセルはとくに丸型、卵型、長方形およびチューブ形状に製造すること
ができる。さらに2種の異なるリボンを使用することにより、ツートンのカプセルも製造
することができる。

【0038】

軟質ゼラチンカプセルの製造に適した方法の非限定的な例は以下の特許および刊行物に
記載されている。それぞれを参照により本明細書に組み込む。

【0039】

Peschの米国特許3,592,945。

Wittwerらの米国特許4,609,403。

Broxの米国特許4,744,988。

40

Fischerらの米国特許4,804,542。

Hermanの米国特許5,146,758。

Wunderlichらの米国特許5,254,294。

Takayanagiの米国特許6,260,332。

Ishikawaらの米国特許6,238,616および

Hermanの国際特許公開WO 92/15828。

【0040】

本明細書で使用される「カプセルのシェル」(およびゼラチンカプセルのシェル)の語
は特定の状況における他の指示がない限り、カプセルの半分のシェル(それは合わせてカ
プセルのシェル全体を形成させることができる)およびカプセルのシェル全体(それがカ

50

プセルの充填容量を定義する)を包含する。このような語はまたこのようなシェルが作成される方法それぞれによる軟質ゼラチンカプセルのシェルおよび硬質ゼラチンカプセルのシェルを包含する。

【0041】

「シールされたカプセルのシェル」、「カプセルのシェル中にシール」、「カプセルのシェル中にシーリング」等の語は、充填容量を定義するカプセルのシェル全体を意味し、このような充填容量は充填材料を含有し、このような充填材料はカプセルのシェル全体に封入され、このような封入は全カプセルのシェルの外気からの最低限を越える保護を与える。

【0042】

水溶解度の低い薬物

本発明によるカプセルのシェルは充填容量を限定し、このような充填容量は少なくとも部分的に充填材料によって占拠することができる。充填材料は、任意の活性薬物からなる。好ましくは、活性薬物は水溶解度の低い薬物であり、本明細書では水溶解度が貧弱な薬物とも呼ばれる。「水溶解度の低い薬物」または「水溶解度が貧弱な薬物」とは、本明細書では、37で測定して水への溶解度が約10mg/mLより大きくない、さらに好ましくは約1mg/mLより大きくない任意の薬物または化合物を意味する。水への溶解度が37で測定して0.1mg/mLより大きくない薬物がとくに好ましい。

【0043】

多くの薬物の水への溶解度は、標準的な医薬参考書たとえばThe Merck Index, 11th ed, 1989, Merck & Co. Inc.刊, Rahway, NJ; The United States Pharmacopoenia, 24th ed. (USP), 2000; The Extra Pharmacopoenia, 29th ed. 1989, Pharmaceutical Press刊, LondonおよびPhysicians Desk Reference (PDR), 2001 ed. Economics Co.刊, Montvale, NJから容易に決定できる。

【0044】

たとえば本明細書に定義された溶解度の低い個々の薬物には、USP 24, 2254 - 2298頁において「わずかに溶解」、「きわめてわずかに溶解」、「事実上不溶」および「不溶」として分類される薬物が包含され、これらの薬物はUSP 24, 2299 - 2304頁に掲載されたように1gの薬物を溶解するために水100mLまたはそれ以上を要する。

【0045】

適当な水溶性の低い薬物にはそれらに限定されるものではないが以下の分類の薬物： 墮胎薬、ACE阻害薬、 - および - アドレナリン性アゴニスト、 - および - アドレナリン性アンタゴニスト、 - および - アドレナリン遮断薬、副腎皮質抑制薬、副腎皮質刺激ホルモン、アルコール防止薬、アルドースレダクターゼ阻害薬、アルドステロンアンタゴニスト、物質代謝薬、鎮痛薬（麻薬性および非麻薬性鎮痛薬を含む）、アンドロゲン、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、食欲不振薬、制酸薬、駆虫薬、抗瘡薬、抗アレルギー薬、抗脱毛薬、抗アメーバ薬、抗アンドロゲン薬、抗狭心症剤薬、抗不整脈薬、抗アテローム性動脈硬化薬、抗関節炎/抗リウマチ薬（選択性COX-2阻害薬を含む）、抗喘息薬、抗細菌薬、抗細菌補佐薬、抗コリン薬、抗凝固薬、抗けいれん薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、抗下痢薬、抗利尿薬、毒薬に対する解毒薬、抗ジスキネジア薬、抗湿疹薬、鎮吐薬、抗エストロゲン薬、抗線維症薬、抗膨満薬、抗真菌薬、抗緑内障薬、抗ゴナドトロピン薬、抗痛風薬、抗ヒスタミン薬、抗多動症薬、抗高リポ蛋白血症薬、抗高ホスファターゼ血症薬、抗高血圧症薬、抗甲状腺機能亢進症薬、抗低血圧症薬、抗甲状腺機能低下症薬、抗炎症薬、抗マラリア薬、抗躁薬、抗メトグロブリン血症薬、抗偏頭痛薬、抗ムスカリン薬、抗マイコバクテリア薬、抗新生物薬および補佐薬、抗好中球減少薬、骨粗鬆症薬、抗パジェット病薬、抗パーキンソン病薬、抗クロム親和性細胞腫薬、抗ニューモシスティス薬、抗前立腺肥大症薬、抗原生動物薬、抗搔痒症薬、抗乾癬薬、抗精神病薬、解熱薬、抗リケッチア薬、抗脂漏症薬、抗敗血症/抗菌薬、鎮痙薬、抗梅毒薬、抗血小板血症薬、抗血栓薬、鎮咳薬、抗潰瘍薬、尿結石溶解薬、抗ヘビ毒素薬、抗ウイルス薬、抗不安薬、アロマターゼ阻害薬、収れん薬、ベンゾジアゼピンアンタゴニスト、骨吸収阻害

10

20

30

40

50

薬、徐脈薬、ブラジキニンアンタゴニスト、気管支拡張薬、カルシウムチャンネル遮断薬、カルシウム調整薬、カルボニックアンヒドラーゼ阻害薬、強心薬、CCKアンタゴニスト、キレート薬、胆石溶解薬、胆汁分泌促進薬、コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬、コリンエステラーゼ再活性化薬、CNS刺激薬、避妊薬、壊死組織除去薬、鬱血除去薬、脱色薬、疱疹状皮膚炎抑制薬、消化薬、利尿薬、ドーパミン受容体アゴニスト、ドーパミン受容体アンタゴニスト、外部寄生虫撲滅薬、催吐薬、エンケファリナーゼ阻害薬、酵素、酵素補因子、エストロジェン、去痰薬、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト、フッ素化合物補充薬、胃液および膵液分泌刺激薬、胃細胞保護薬、胃プロトンポンプ阻害剤、胃分泌阻害薬、消化管運動活性化調整剤、糖質コルチコイド、 α -グルコシダーゼ阻害薬、性腺刺激成分、成長ホルモン阻害薬、成長ホルモン放出因子、成長刺激薬、増血薬、造血促進薬、溶血薬、止血薬、ヘパリンアンタゴニスト、肝臓酵素誘導薬、肝臓保護薬、ヒスタミン H_2 受容体アンタゴニスト、HIVプロテアーゼ阻害薬、HMG CoAレダクターゼ阻害薬、免疫モジュレーター、免疫抑制薬、インスリンセンシタイザー、イオン交換樹脂、角質溶解薬、授乳刺激ホルモン、緩下薬/瀉下薬、ロイコトリエンアンタゴニスト、LH-RHアゴニスト、脂肪肝防止薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、紅斑性狼蒼抑制薬、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害薬、鉍質コルチコイド、縮瞳薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、粘液溶解薬、筋弛緩薬、散瞳薬、麻薬アンタゴニスト、神経保護薬、精神向性薬、卵巣ホルモン、子宮収縮薬、ペプシン阻害薬、色素沈着薬、血漿容量膨張薬、カリウムチャンネルアクティベーター/オープナー、プロゲストゲン、プロラクチン阻害薬、プロスタグランジン、プロテアーゼ阻害薬、放射性医薬、5-レダクターゼ阻害薬、呼吸刺激薬、逆転写酵素阻害薬、鎮静薬/催眠薬、セレニクス、セロトニンノルアドレナリン再取込み阻害薬、セロトニン受容体アゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニスト、セロトニン再取込み阻害薬、ソマトスタチン類縁体、血栓崩壊薬、トロンボキサナ A_2 受容体アンタゴニスト、甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、早産防止薬、トポイソメラーゼIおよびII阻害薬、尿酸排出薬、血管拡張薬および血管収縮薬を含む血管モジュレーター、血管保護薬、キサンチンオキシダーゼ阻害薬ならびにそれらの配合物が包含される。

10

20

【0046】

溶解度の低い適当な薬物の非限定的例にはアセトヘキサミド、アセチルサリチル酸、アルクロフェナック、アロプリノール、アトロピン、ベンズチアジド、カルプロフェン、セレコキシブ、クロルジアゼポキシド、クロルプロマジン、クロニジン、コデイン、リン酸コデイン、硫酸コデイン、デラコキシブ、ジアセレイン、ジクロフェナック、ジルチアゼム、エストラジオール、エトドラック、エトポシド、エトリコキシブ、フェンブフェン、フェンクロフェナック、フェンプロフェン、フェンチアザック、フルルビプロフェン、グリオセルフルピン、ハロペリドール、イブプロフェン、インドメサシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロラゼパム、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲストロール、メトキサラン、メチルプレドニゾン、モルヒネ、硫酸モルヒネ、ナプロキセン、ニセルゴリン、ニフェジピン、ニフルミック、オキサプロジン、オキサゼパム、オキシフェンブタゾン、パクリタキセル、フェニンジオン、フェノバルビタール、ピロキシカム、ピルプロフェン、プレドニソロン、プレドニソン、プロカイン、プロゲステロン、ピリメタミン、ロフェコキシブ、スルファジアジン、スルファメラジン、スルフィソキサゾール、スリンダック、スプロフェン、テマゼパム、チアプロフェン酸、チロミゾール、トルメチック、バルデコキシブ等が含まれる。

30

40

【0047】

充填材料に導入し、本発明のカプセルに充填される薬物の量は既知の医薬成分に従って選択することができる。治療的に有効量の薬物が、とくに意図される。ここで使用される「治療的および/または予防的有効量」の語は、治療的および/または予防的に要求されるまたは望ましい応答を誘導するのに十分な薬物量を意味する。好ましくは、治療剤は充填材料の重量に対して少なくとも約0.01%、好ましくは少なくとも約0.1%、さらに好ましくは少なくとも約1%、なおさらに好ましくは少なくとも約5%の量を存在させ

50

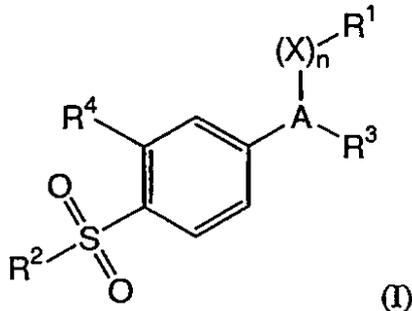
る。

【0048】

選択性COX-2阻害薬

好ましい実施態様においては、薬物は選択性シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬である。ここで有用な好ましい選択性シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、またはインビトロにおいてそれに変換される、ここで有用なその塩もしくはプロドラッグは式(I)：

【化1】



10

(式中、

Aは、部分不飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルおよび部分不飽和もしくは不飽和環状炭素環から選択される置換基であり、好ましくはピラゾリル、フラニル、イソキサゾリル、ピリジニル、シクロペンテニルおよびピリダジニル基から選択されるヘテロシクリル基であり；

20

Xは、O、SまたはCH₂であり；

nは0または1であり；

R¹は、ヘテロシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリアルから選択される少なくとも1個の置換基であり、置換可能な位置においてアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオから選択される1または2個以上の基で場合により置換され；

R²は、メチル、アミノまたはアミノカルボニルアルキルであり；

30

R³は、ヒドリド、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、シアノ、カルボキシル、シアノアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アルキルオキシ、アルキルチオ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、アリアル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルケニル、アラキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、アルキルチオアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリアルカルボニル、アラキルカルボニル、アラケニル、アルコキシアルキル、アリアルチオアルキル、アリアルオキシアルキル、アラキルチオアルキル、アラコキシアルキル、アルコキシアラコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アルキルアミノカルボニル、N-アリアルアミノカルボニル、N-アルキル-N-アリアルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルキルアミノ、N-アリアルアミノ、N-アラキルアミノ、N-アルキル-N-アラキルアミノ、N-アルキル-N-アリアルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N-アリアルアミノアルキル、N-アラキルアミノアルキル、N-アルキル-N-アラキルアミノアルキル、N-アルキル-N-アリアルアミノアルキル、アリアルオキシ、アラコキシ、アリアルチオ、アラキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、N-アリアルアミノスルホニル、アリアルスルホニルおよびN-アルキル-N-アリアルアミノスルホニルから選択される1またはそれ以上の基であり、R³はの置換可能な位置においてアルキル、ハロアルキル、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、ニトロ、アルコキシアルキル、

40

50

アルキルスルフィニル、ハロ、アルコキシおよびアルキルチオから選択される 1 またはそれ以上の基で場合により置換され；

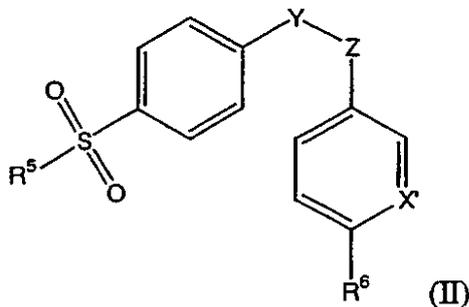
R⁴ はヒドリドおよびハロから選択される)

の化合物である。

【 0 0 4 9 】

本発明の組成物は式 (II) :

【 化 2 】



10

[式中、

R⁵ はメチルまたはアミノ基であり、R⁶ は水素または C₁₋₄ アルキルもしくはアルコキシ基であり、X' は N または C R⁷ (R⁷ は水素またはハロゲンである) であり、Y および Z は独立に、隣接した 5 または 6 員の環を定める炭素または窒素原子であり、1 または 2 以上の位置において任意にオキソ、ハロ、メチルまたはハロメチル基で置換されていてもよい]

20

を有する選択性シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤またはその異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグである。好ましくは、このような 5 または 6 員の環は、1 個の置換基で置換されるシクロペンテン、フラノン、メチルピラゾール、イソキサゾールおよびピリジン環である。

【 0 0 5 0 】

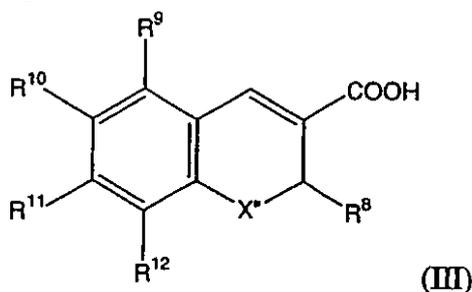
例示的には、本発明のカプセルは、セレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 , 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - シクロペンテン - 1 - オン、2 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - ブトキシ) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 H) - ピリダジノン、その医薬的に許容される塩およびプロドラッグを送達するために適当である。

30

【 0 0 5 1 】

本発明のカプセルはまた、式 (III) :

【 化 3 】



40

(式中、X' は O、S または N - 低級アルキルであり；R⁸ は低級ハロアルキルであり；R⁹ は水素またはハロゲンであり；R¹⁰ は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロアルコキシ、低級アラルキルカルボニル、低級ジアルキルアミノスルホニル、低級アルキルアミノスルホニル、低級アラルキルアミノスルホニル、低級ヘテロアラルキルアミノスルホニルまたは 5 もしくは 6 員の窒素含有ヘテロシクロスルホニルであり；R¹¹ および R¹² は独立に水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、またはアリール

50

である)を有する化合物ならびにその医薬的に許容される塩のためにも有用である。

【0052】

式(III)のとくに有用な化合物は(S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸、とくにその水溶性の塩、たとえばナトリウム塩の形態である。

【0053】

薬物がセレコキシブである場合には、投与剤形は通常、用量単位あたり治療的および/または予防的に有効な総量約10mg~約1000mgのセレコキシブからなる。薬物がセレコキシブ以外の選択性COX-2阻害薬である場合は、用量単位あたりの量は治療的に約10mg~約1000mgのセレコキシブに相当する。

10

【0054】

対象に対する薬物の治療的および/または予防的に有効な量は、とくに対象の体重に依存すると理解すべきである。ここで治療剤またはその組成物が投与できる「対象」には、両性および任意の年齢のヒト患者が包含され、また非ヒト動物、とくに家庭用または愛玩動物、たとえばネコ、イヌまたはウマが包含される。

【0055】

対象が小児または小動物(たとえばイヌ)の場合には、たとえば比較的低用量の好ましい範囲の量のセレコキシブ約10mg~約1000mgが治療の有効性をもたらすように思われる。対象がヒト成人または大動物(たとえばウマ)の場合には、治療に有効なためには、比較的大量のセレコキシブを含有する単位用量が要求されるように思われる。ヒト成人で

20

【0056】

他の選択性COX-2阻害剤薬については、用量単位あたりの量を、このような薬物の治療の有効量として知られた範囲とすることができる。好ましくは、用量単位あたりの量は、直前に指示したセレコキシブの用量範囲に匹敵する治療効果を提供する範囲である。

【0057】

液体充填カプセル

好ましい実施態様においては、本発明のカプセルには液体充填材料が充填される。さらに好ましくは、充填材料は、シミュレートした胃液と接触させると自己乳化する。この実施態様における充填材料は、それに加える薬物および/または任意の添加成分または賦形剤を好ましくは溶解するのに適した少なくとも1種の溶媒からなる。

30

【0058】

i) グリコール溶媒

好ましい溶媒はグリコールまたはグリコールエーテルである。適当なグリコールエーテルには、式(X)：



(式中、 R^1 および R^2 は独立に水素または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、フェニルもしくはベンジル基であるが、1個の R^1 および R^2 は水素であり、 m は2~約5の整数であり、 n は1~約20の整数である)を構成するグリコールエーテルが包含される。 R^1 および R^2 の一方は C_{1-4} アルキル基であり、他方は水素または C_{1-4} アルキル基であることが好ましく、さらに好ましくは R^1 および R^2 の一方は少なくともメチルまたはエチル基である。 m は2であることが好ましい。 n は1~約4の整数であることが好ましく、さらに好ましくは2である。

40

【0059】

充填材料に溶媒として用いられるグリコールエーテルは通常、約75~約1000、好ましくは約75~約500、さらに好ましくは約100~約300である。重要な点は、本実施態様の充填材料に用いられるグリコールエーテルは、医薬的に許容されるものであることおよびここに記載したすべての他の条件に合致することである。

50

【0060】

この実施態様の充填材料に使用されるグリコールエーテルの非限定的な例には、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、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ジエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、エチレングリコールモノフェニルエーテル、エチレングリコールモノベンジルエーテル、エチレングリコールモノブチルフェニルエーテル、エチレングリコールトリフェニルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジビニルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル、ジエチレングリコールモノイソブチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテル、テトラエチレングリコールモノメチルエーテルおよびその混合物が含まれる。たとえば、Flick (1998): Industrial Solvent Handbook, 5th ed. Noyes Data Corporation, Westwood, NJ参照。とくに適当なグリコールモノエチルエーテル溶媒は本技術分野ではD G M Eまたはエトキシジグリコールと呼ばれることもあるジエチレングリコールモノエチルエーテルである。それは、たとえばGattefosse Corporationの商品名Transcutol (登録商標) で市販されている。

10

【0061】

充填材料に溶媒として適当なグリコールにはプロピレングリコール、1,3-ブタンジオールおよびプロピレングリコールが包含される。現時点で好ましい溶媒はプロピレングリコール(PEG)である。

20

【0062】

任意の医薬的に許容されるPEGが使用できる。好ましくは、PEGは約100~約10,000さらに好ましくは約100~約1,000の平均分子量を有する。なお好ましくはPEGは液体グレードである。本発明の液体溶媒中に使用できるPEGにはPEG-200、PEG-350、PEG-400、PEG-540およびPEG-600が包含される。たとえばFlick (1998):前出、392頁参照。現時点で好ましいPEGはPEG-400で例示されるように約375~約450、たとえば450~の平均分子量を有する。

30

【0063】

PEG-400のようなPEGは、水に貧弱な溶解度しか示さない薬物の溶媒として多くの望ましい性質を有する。セレコキシブの場合は、たとえばこの薬物はPEG-400中にきわめて高濃度に溶解または可溶化され、きわめて小容量の溶媒液体中に治療的有効用量の製剤化が可能である。得られた溶液がカプセルに封入される場合、有効性に比較的高用量が要求されるセレコキシブのような薬物でも、治療的に有効な有効用量を含有する嚥下に便利なサイズのカプセルを製造できることがとくに重要である。重要なことはエタノール、水および以下にまたはたの場所で補助溶媒として同定された他の賦形剤が所望により、本発明の充填材料に溶媒として使用できることである。通常、1または2種以上の溶媒が充填材料の重量に対して総量約5~約95%、好ましくは約10~約90%、さらに好ましくは約15~約85%、充填材料中に存在することになる。

40

【0064】

ii) 補助溶媒

この実施態様の充填材料は任意に1または2種以上の医薬的に許容される補助溶媒からなる。適当な補助溶媒の非限定的な例には追加のグリコール、アルコール、たとえばエタノールおよびn-ブタノール; オレインおよびリノール酸トリグリセリド、たとえば大豆油; カプリル/カプリン酸トリグリセリドたとえばHulsのMiglyol (登録商標) 812; カプリル/カプリン酸モノ-およびジグリセリドたとえばAbitecのCapmul (登録商標) MCM; ポリオキシエチレンカプリル/カプリン酸グリセリドたとえばポリオキシエチレン(8)カプリル/カプリン酸モノ-およびジグリセリドたとえばGattefosseのLabrsola (登録商

50

標) ; プロピレングリコール脂肪酸エステルたとえばラウリン酸プロピレングリコール ; ポリオキシエチレン (35) ヒマシ油たとえばBASFのCremophor (登録商標) EL ; ポリオキシエチレングリセリルトリオレイン酸エステルたとえばGoldschmidtのTagat (登録商標) ; 脂肪酸の低級アルキルエステルたとえば酪酸エチルエステル、カプリル酸エチルエステルおよびオレイン酸エチルエステル ; ならびに水が包含される。

【 0 0 6 5 】

充填材料

アミン試剤

医薬剤形を提供する場合には、本発明のカプセル中に配置される充填材料にはさらに、少なくとも第一級または第二級アミンからなるアミン試剤を加えることができる。上述 (10
本発明組成物の任意のアミン試剤について) したように、任意の医薬的に許容される第一級または第二級アミンが使用できる。充填材料が第一級または第二級アミン化合物からなる場合は、好ましくは、このようなアミン化合物は治療的にまたは栄養学的に活性ではない。好ましい実施態様では、充填材料中に任意の第一級または第二級アミン化合物約 5 0 %、好ましくは少なくとも約 5 5 %、さらに好ましくは少なくとも約 6 0 %、なおさらに好ましくは少なくとも約 6 5 % を存在させる。

【 0 0 6 6 】

亜硫酸化合物

本発明のカプセル中に配置される充填材料は、本明細書に上述したような亜硫酸化合物をさらに存在させることができる。好ましい実施態様においては、本発明の投与量単位中 (20
に存在するすべての亜硫酸化合物の少なくとも約 4 0 %、好ましくは少なくとも約 5 0 %、なおさらに好ましくは少なくとも約 5 5 %、なおさらに好ましくは少なくとも約 6 0 %、なおさらに好ましくは少なくとも約 7 0 % をカプセルのシェルに存在させる。

【 0 0 6 7 】

亜硫酸化合物およびアミン試剤

本明細書の開示により、本発明の剤形においては、カプセルのシェルは少なくとも 1 種の第一級または第二級アミンおよび任意の亜硫酸化合物からなると理解すべきである。この剤形の充填材料は任意に、(1) 少なくとも 1 種の第一級または第二級アミン、または (2) 亜硫酸化合物、または (3) 少なくとも 1 種の第一級または第二級アミンおよび亜硫酸化合物のいずれかからなる。さらに、「少なくとも第一級アミンまたは第二級アミン (30
」は 1 または 2 種以上の第一級アミン、1 種または 2 種以上の第二級アミンならびに第一級および第二級アミンの組み合わせの存在を意図するものと理解すべきである。

【 0 0 6 8 】

他の賦形剤充填材料

本発明の充填材料は、任意にさらに少なくとも 1 種の医薬的に許容される遊離ラジカルを除去する抗酸化剤からなる。遊離ラジカルを除去する抗酸化剤とは、「非遊離ラジカル除去抗酸化剤」すなわち遊離ラジカルを除去する性質をもたない抗酸化剤とは反対の意味である。適当な遊離ラジカル除去抗酸化剤の非限定的な例には、 - トコフェロール (ビタミン E)、アスコルビン酸 (ビタミン C) およびその塩たとえばアスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール (B H A)、ブチル化ヒドロキシトルエン (B H T)、フマル酸およびその塩、ヒポリン酸、リンゴ酸、没食子酸アルキルエステルたとえば没食子酸プロピルエステル、没食子酸オクチルエステルおよび没食子酸ラウリルエステル、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウムおよびメタ重亜硫酸ナトリウムがある。好ましい遊離ラジカル除去抗酸化剤は、没食子酸アルキルエステル、ビタミン E、B H A および B H T である。さらに好ましくは、少なくとも 1 種の遊離ラジカル除去抗酸化剤は没食子酸プロピルエステルである。 (40

【 0 0 6 9 】

1 または 2 種以上の遊離ラジカル除去抗酸化剤は、任意に、実質的に処方中の添加化合物を低下させるように、本発明の剤形中に総有効量で存在している。通常充填材料の重量に対し、約 0 . 0 1 % ~ 約 5 %、好ましくは約 0 . 0 1 % ~ 約 2 . 5 %、さらに好ましくは (50

約 0.01 ~ 約 1 % 存在している。

【 0 0 7 0 】

本発明による充填材料は任意に 1 または 2 種以上の医薬的に許容される甘味剤からなる。適当な甘味剤の非限定的な例にはマンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、アセサルファーム K、ネオテームおよびアスパルテームが包含される。別にまたはさらに、粘稠な甘味剤たとえばソルビトール溶液、シロップ（スクロース溶液）、または高フルクトースコーンシロップを使用することが可能であり、さらに甘味効果に加えて、粘稠度を増加させ、また沈殿を遅延させるために有用である。

【 0 0 7 1 】

本発明による充填材料は任意に 1 または 2 種以上の医薬的に許容される遊離ラジカル除去抗酸化剤以外の防腐剤からなる。適当な防腐剤の非限定的な例には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、フェニルマーキュリックナイトレート、チメロサル等が包含される。

【 0 0 7 2 】

本発明による充填材料は任意に 1 または 2 種以上の湿潤剤からなる。界面活性剤、親水性ポリマーおよびある種のクレーが、疎水性薬物たとえばセレコキシブの溶出および/または分散を助ける湿潤剤として有用である。適当な界面活性剤の非限定的な例には塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、ジオクチルナトリウムスルホスクシネート、ノノキシノール 9、ノノキシノール 10、ノキシノール 9、ポリオキサマー、ポリオキシエチレン（8）カプリル/カプリン酸モノおよびジトリグリセライド（たとえば、Gattefosse の Labrsola（登録商標）、ポリオキシエチレン（35）ヒマシ油、ポリオキシエチレン（20）セトステアリルエーテル、ポリオキシエチレン（40）水添ヒマシ油、ポリオキシエチレン（10）オレイルエーテル、ポリオキシエチレン（40）ステアレート、ポリソルベート（20）、ポリオキシソルベート（40）、ポリオキシソルベート（60）、ポリオキシソルベート 80（たとえば ICI の Tween（登録商標）80）、プロピレングリコールラウレート（たとえば Gattefosse の Lauroglycol（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレート、ソルモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、チロキサポール、およびそれらの混合物が包含される。

【 0 0 7 3 】

さらに本発明の剤形は任意に、医薬的に許容される 1 または 2 種以上の緩衝剤、着香剤、着色剤、安定剤および/または増粘剤からなる。緩衝剤は処方 of pH の制御に使用することが可能で、それにより薬物の溶解度をモジュレートすることができる。着香剤は剤形をより口に合うようにして患者のコンプライアンスを上昇させる、着色剤は外観をより美的におよび/または識別可能にする。適当な着色剤の非限定的な例には D & C Red No.33, FD & C Red No.3, FD & C Red No. 40, D & C Yellow No.10 および C Yellow No.6 が包含される。

【 0 0 7 4 】

薬物の溶出およびゼラチンの架橋

理論に拘泥するわけではないが、本発明者らは、ゼラチンの架橋はゼラチンのアミノ酸残基が共有結合して不溶性の物質を形成することによると確信している。この過程は低レベルのアルデヒドがゼラチンと接触することから生じる。ゼラチンカプセルの架橋は、カプセルのシェルからの製剤（活性化化合物を含有する）の放出を遅延させることによって製品の挙動にインパクトを与えることができる。放出の遅延は一方、化合物の血流中への吸収速度および作用の臨床的開始に影響する。「緩和」な架橋は剤形からの処方の放出に必ずしも有意なインパクトを与えないが「強力」な架橋は有意なインパクトを与える。架橋が強力な場合にはヒトで、剤形からの処方の放出の遅延、生物学的等価性の問題の可能性および作用に臨床的開始の遅延の可能性を生じる。

【 0 0 7 5 】

本発明のカプセルはゼラチンカプセルの架橋（および薄膜形成）の低下を示すことが確

10

20

30

40

50

信され、したがって薬物含有組成物で充填してインビトロでの溶出アッセイに付した場合、慣用のカプセルよりもストレス条件下での保存時における溶出速度の変化を有利に小さくすることができる。本発明のカプセルはまた、標準ゼラチンカプセルの場合より、カプセル相互の薬物溶出速度間で、より均一性を示すものと確信される。

【0076】

理論に拘泥するものではないが、本発明者らはゼラチンの架橋はゼラチンのアミノ酸残基が共有結合して不溶性の物質を形成する過程により生じると確信している。この過程は低レベルのアルデヒドがゼラチンと接触することから生じる。ゼラチンカプセルの架橋は、カプセルのシェルからの処方（活性化合物を含有する）の放出を遅延させることによって製品の挙動にインパクトを与えることができる。放出の遅延は一方、化合物の血流中への吸収速度および作用の臨床的開始に影響する。「緩和」な架橋は剤形からの処方の放出に必ずしも有意なインパクトを与えないが「強力」な架橋は有意なインパクトを与える。架橋が強力な場合にはヒトで、剤形からの処方の放出の遅延、生物学的等価性の問題の可能性および作用に臨床的開始の遅延の可能性を生じる。

10

【0077】

本発明のカプセルはゼラチンカプセルの架橋（および薄膜形成）の低下を示すことが確信され、したがって薬物含有組成物で充填してインビトロでの溶出アッセイに付した場合、慣用のカプセルよりもストレス条件下での保存時における溶出速度の変化を有利に小さくすることができる。本発明のカプセルはまた、標準ゼラチンカプセルの場合より、カプセル相互の薬物溶出速度間で、より均一性を示すものと確信される。

20

【実施例】

【0078】

以下の非限定的な実施例は、例示のみの目的であって、限定を意図するものではない。

実施例 1

液体の充填処方（F0）は表 1 に示すように調製する。

【0079】

【表 1】

表 1. 液体充填処方 F0 (mg/g)

成分	F0
セレコキシブ	278
PEG400	335
Tween 80	197
オレイン酸	80
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	74
没食子酸	2
ジメチルアミノエタノール (DMAE)	34
計	1000

30

40

【0080】

実施例 2

カプセルの壁部 C 1 - C 1 4 の調製に適当な数種の組成物は、以下の操作に従い、表 2 および 3 に示すように製造する。ゼラチンおよび 1 または 2 種以上の亜硫酸化合物を互いに混合して乾燥混合物を形成させる。ついで、1 または 2 種以上の可塑剤（グリセロールおよび/またはソルビトール）および水を混合物に加え、液体混合物を形成させる。液体混合物を 80 で 4 時間まで熔融させて熔融物を形成させる。熔融物を 60 に冷却して流動性のゼラチン混合物を形成させ、これを回転ダイ軟質ゼラチンカプセル製造機の 2 つのスプレッターボックスに供給し、2 つの空気乾燥回転ドラムへの上記混合物の流れを制

50

御し、2つの白色透明なゼラチンリボンを押出し、さらに1時間あたり約15,000カプセルの速度で2つの白色透明ゼラチンカプセルに処理し、カプセルに実施例1の処方F0、1mLを充填する。カプセルをタンブラー乾燥機中、21℃、相対湿度20%の空気を吹きつけて乾燥し、ついで室温に戻す。

【0081】

【表2】

表2. カプセルの壁部調製のための組成物C1-C7 (重量%)

成分	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
ゼラチン	40	42	45	50	35	40	41
グリセロール85%	25	10	7.5	—	10	10	11
ソルビトール	—	15	10	25	10	10	9
重亜硫酸ナトリウム	10	7.5	4	5	3	6	0.5
水	25	25.5	33.5	20	42	34	38.5

10

【0082】

【表3】

表3. カプセルの壁部調製のための組成物C8-C14 (重量%)

成分	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
ゼラチン	40	42	45	50	35	40	41
グリセロール85%	25	10	7.5	—	10	10	11
ソルビトール	—	15	10	25	10	10	9
亜硫酸ナトリウム	5	7.5	4	2.5	0.5	6	5
トロメタミン	5	—	2	2.5	—	—	—
水	25	25.5	31.5	20	44.5	34	34

20

30

【0083】

数種の比較組成物(亜硫酸化合物なし)(CC1-CC7)は直前に上述するように調製する。表4に示す組成を有する。

【0084】

【表4】

表4. カプセルの壁部調製のための比較組成物CC1-CC7 (重量%)

成分	CC1	CC2	CC3	CC4	CC5	CC6	CC7
ゼラチン	40	42	45	50	35	40	41
グリセロール85%	25	10	7.5	—	10	10	11
ソルビトール	—	15	10	25	10	10	9
水	35	33	37.5	25	45	40	39

40

【0085】

充填したカプセルは40℃、相対湿度75%で24週まで保存する。24週の保存後、各カプセルを薄膜形成について分析する。一般に、組成物C1-C14(亜硫酸化合物からなる)より調製したカプセルは、比較のための組成物CC1-CC7(亜硫酸化合物なし)から調製したカプセルより薄膜形成が少ないことを示している。

【0086】

50

実施例 3

2種の充填処方、F1 - F2は表5に示すように調製した。各充填処方1 mLを数種の標準（壁部に亜硫酸化合物は存在しない）軟質ゼラチンカプセル（R.P.Scherer）に充填した。

【0087】

【表5】

表5. 充填処方F1-F2の組成

成分	F1	F2
セレコキシブ	278	270
PEG400	337	334
Tween 80	195	195
オレイン酸	80	78
PVP	—	—
エタノール	—	—
HPMC	74	74
水	—	7
没食子酸プロピル	2	2
メタ重亜硫酸ナトリウム		4
DMAE	34	35
計	34	1000

10

20

【0088】

充填カプセルはシールした容器中に置き、24週間まで40℃、相対湿度75%に保存した。保存中の様々な時間にカプセルを密閉容器から取出し、肉眼検査により薄膜形成（すなわち、架橋）の存否を評価した。評価された各カプセルには、観察された薄膜に基づく数値表示を割り当てた。評点は次の通りとした。すなわち（1）= 薄膜なし；（2）= 薄い不完全な薄膜；（3）= 薄い完全な薄膜；（4）= カプセルの圧縮を妨害する強い完全な薄膜；（5）= 厚く、強力で密な薄膜である。薄膜の観察は表6に示す。

30

【0089】

【表6】

表6. 40℃、相対湿度75%で8週まで保存後の薄膜形成

時間（週）	F1	F2
0	1	1
2	3	1
4	3	1
6	3	1
8	4	1

40

【0090】

表6に示すように、充填処方F1（充填材料の約3重量%量のメタ重亜硫酸ナトリウムからなる）を含有するカプセルは、6ヶ月の保存時に薄膜の形成を示さなかった。これに対し、充填処方F2（亜硫酸化合物を含まない）はそれぞれ保存15および30日までに薄膜形成を示した。

【0091】

50

実施例 4

本発明の組成物は容器中で (a) 3 5 % B 等級、150 Bloom力の医薬用ゼラチン ; (b) 1 5 % の氷冷グリセロール ; (c) 5 % チオ硫酸ナトリウム) および (d) 4 5 % の氷冷脱イオン水を混合して調製する。混合物を 8 0 で 4 時間まで熔融させて熔融物を形成させる。熔融物を 6 0 に冷却して流動性のゼラチン混合物を形成させ、これを回転ダイ軟質ゼラチンカプセル製造機の 2 つのスプレッターボックスに供給し、2 つの空気乾燥回転ドラムへの上記混合物の流れを制御し、2 つの白色透明なゼラチンリボンを押出し、さらに 1 時間あたり約 1 5 , 0 0 0 カプセルの速度で処理する。ついで、カプセルをタンブラー乾燥機中、2 1 、相対湿度 2 0 % の空気を吹きつけて乾燥し、ついで室温に戻す。

【 0 0 9 2 】

10

実施例 5

2 つの軟質ゼラチン処方架橋挙動を 6 ヶ月の期間にわたって検討した。以下に示す (表 7) ように、処方 3 0 (対照ロット) はジメチルアミノエタノール (DMAE) を含むが、亜硫酸化合物は含まない。処方 1 9 (試験ロット) は、充填材料中にさらにメタ重亜硫酸ナトリウムを含有する以外は処方 3 0 と同じである。

【 0 0 9 3 】

【 表 7 】

表 7 . 処方 30 および 19 の充填材料 (mg/g)

成 分	F30	F19
セレコキシブ	278	270
PEG400	337	335
Tween 80	195	195
オレイン酸	80	78
HPMC	74	74
DMAE	34	35
没食子酸プロピル	2	2
水	—	7
メタ重亜硫酸ナトリウム	—	4

20

30

【 0 0 9 4 】

両ゼラチンカプセル処方は非誘導ヒドロキシプロピルエチレン製の瓶中に置きシールし、2 5 および 6 0 % R H または 4 0 および 7 5 % R H のいずれかで保存した。このような瓶を使用すると、瓶の内側の R H と瓶の外側の R H とが、容易に平衡に達した (6 0 % または 7 5 %) 。カプセルを周期的に、軟質ゼラチンサンプル検査して薬物放出プロファイルにより評価した。

【 0 0 9 5 】

40

処方 3 0 . 2 5 / 相対湿度 (R H) 6 0 % および 4 0 / 相対湿度 (R H) 7 5 % における対照処方 3 0 についての Tier I 薬物の放出結果は図 1 および 2 に、Tier II 薬物の放出結果は図 3 および 4 に示す。保存 1 ヶ月のような早期には両温度条件で、Tier I 薬物放出プロファイルに著しい遅延が認められた。この遅延は、保存時間の経過とともに増大した。2 5 / 6 0 % R H および 4 0 / 7 5 % R H における Tier II 薬物放出プロファイルは有意な、しかし放出プロファイルの著しい低下を示した。

【 0 0 9 6 】

処方 1 9 . 処方 1 9 の 2 5 / 6 0 % R H 条件での Tier I 薬物の放出結果は図 5 に示す。薬物放出プロファイルには 6 ヶ月を通じて変化は観察されず、架橋は起こらなかったことを示した。したがってこのサンプルについては同じ Tier II 試験は実施しなかった。図 6

50

は処方19についての40 / 75% RHにおけるTier Iの結果を示している。薬物放出プロファイルには6ヶ月の時点を除き、大部分の安定時点で変化は認められなかった。6ヶ月の時点における薬物放出プロファイルの変化が架橋の結果であるか否かを決定するために、このサンプルではTier II試験を実施した。Tier IIの結果は図7に示す。この6ヶ月サンプルにおけるTier I およびTier IIの結果はきわめて類似し、薬物放出プロファイルの変化が架橋に起因するものではないことを指示している。

【0097】

これらのデータは、処方30には強度の架橋があったことを指示している。Tier II薬物放出プロファイルにおける変化(すなわち遅延の低下)はTierの放出遅延がこの処方における架橋の結果であることを指示し、またさらにヒトの場合も同様に薬物放出プロファイルにおける有意な遅延を指示するものである。メタ重亜硫酸ナトリウムを含有する処方19では、厳しい条件(40 / 75% RH)においても6ヶ月を通じて測定可能な架橋は認められない。これらのデータは、この処方へのメタ重亜硫酸ナトリウムの添加が架橋の速度を有意に低下させ、架橋を完全に阻止することを証明するものである。理論に拘泥するものではないが、メタ重亜硫酸ナトリウムがアルデヒドと反応して重亜硫酸付加生成を形成する過程によって架橋が阻害されるものと確信する。すなわち、メタ重亜硫酸ナトリウムはアルデヒドを効果的に除去し、それらをゼラチンの架橋の促進には利用されなくする。

10

【0098】

実施例6

4種の軟質ゼラチンのセレコキシブ処方を表8に示すように調製し、40 および75 %相対湿度(RH)において薄膜形成を試験した。

20

【0099】

亜硫酸化合物の不存在下には、40 / 75% RHで保存した場合、わずか2週後に完全な薄膜形成が認められた(処方30, 架橋評点=3)。

【0100】

処方中5 mg/gの濃度のTris(処方20)では、40 / 75% RHにおける1.5ヶ月の保存で薄膜形成は遅延したが、完全な薄膜形成の防止には不十分であった(架橋評点=3)。

【0101】

処方におけるより高いTris濃度(26mg/g, 処方50)では、40 / 75% RHにおける6ヶ月の保存時にゼラチン架橋は完全に防止された。

30

【0102】

処方中4 mg/gの低いメタ重亜硫酸ナトリウム(SMB)濃度(処方19)は40 / 75% RHでの2ヶ月の保存時に、薄膜形成の防止に十分であるようにみえた。

【表 8】

表 8. 40°C/75%RH 保存における軟質ゼラチンのゼラチン架橋連結の解析

40°C/75%RH 保存月	処方 50 (mg/mL)	処方 30 (mg/mL)	処方 19 (mg/mL)	処方 20 (mg/mL)
	セレコキシブ 200	セレコキシブ 278	セレコキシブ 270	セレコキシブ 270
	PEG400 271	PEG400 337	PEG400 335	PGE400 334
	Tween80 217	Tween80 195	Tween80 195	Tween80 194
	オレイン酸 61	オレイン酸 80	オレイン酸 78	オレイン酸 78
	PVP 47			
	EtOH 113			
	HPMC 38	HPMC 74	HPMC 74	HPMC 74
		DMAE 34	DMAE 35	DMAE 33
	没食子酸	没食子酸	没食子酸	没食子酸
	プロピル 1	プロピル 2	プロピル 2	プロピル 2
	水 26		水 7	水 10
	Tris 26		SMB 4	Tris 5
0	1	1	1	1
0.5		3	1	1
1	1	3	1	2
1.5		3	1	3
2	1	4	1	3
3	1			
6	1			

10

20

30

【0103】

実施例 7

ゼラチンカプセルの充填材料中のTris(ヒドロキシメチルアミノメタン)が薄膜形成を防止する機構についての洞察を得るために、剤形(表9に掲げる処方X-60)を調製し、表10に示すように2つの異なる条件下に保存した。指示した時間にカプセルを取出し、充填材料およびカプセル中のTris含量を定量した。表10に示すように、保存時間の経過とともに、初期の処方と比較して、カプセル中のTris含量は増加し、充填材料中のTris含量は低下した。

40

【0104】

【表 9】

表 9. 軟膏ゼラチンカプセル処方 X-60

成分	処方 X-60
セレコキシブ	200
PEG400	271
Tween 80	217
オレイン酸	61
Tris	26
水	26
没食子酸プロピル	1
PVP-12PF	47
無水 EtOH	113
HPMC-E5	38
計	1000 mg/g
充填容量 (薬物 200 mg)	0.92 mL
剤形	18 長方形軟質ゼラチンカプセル

10

20

【0105】

【表 10】

表 10. 処方 X-60 保存後のカプセルの殻 Tris 含量

軟質ゼラチンカプセル 保存条件	充填材料中の Tris (mg)	殻中の Tris (mg)
25°C/60%RH		
T=2 月	18.7	5.3
T=6 月	17.9	6.0
T=8 月	16.4	6.5
T=10 月	17.6	7.0
40°C/75%RH		
T=2 月	13.5	10.5
T=6 月	10.8	11.1
T=8 月	10.0	10.6
T=10 月	10.0	13.3
T=0 における軟質ゼラチンカプセル中の Tris は 26 mg		

30

40

【図面の簡単な説明】

【0106】

【図 1】実施例 5 の記載のように 25 において保存したのちの Formulation 30 の Tier I 溶出速度を示すグラフである。

【図 2】実施例 5 の記載のように 40 において保存したのちの Formulation 30 の Tier I 溶出速度を示すグラフである。

【図 3】実施例 5 の記載のように 25 において保存したのちの Formulation 30 の Tier I 溶出速度を示すグラフである。

50

【図4】実施例5の記載のように40

において保存したのちのFormulation 30のTier I

溶出速度を示すグラフである。

において保存したのちのFormulation 19のTier I

溶出速度を示すグラフである。

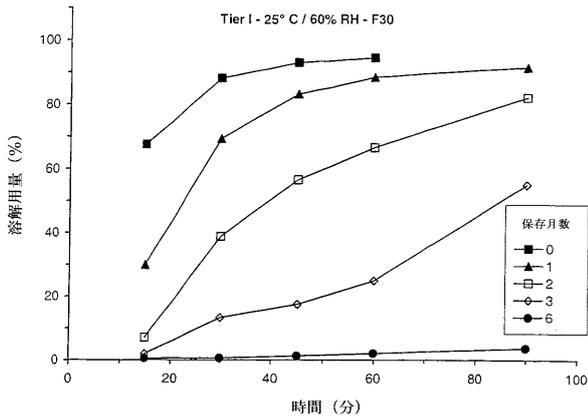
において保存したのちのFormulation 19のTier I

溶出速度を示すグラフである。

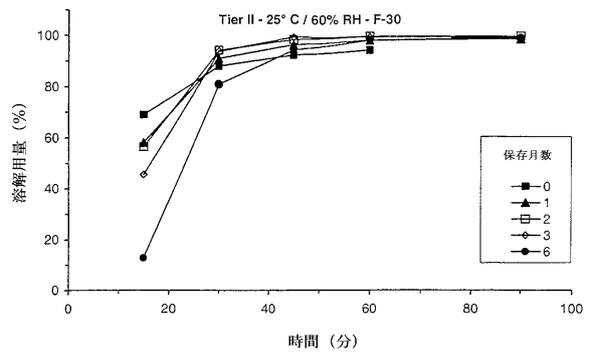
において保存したのちのFormulation 19のTier I

溶出速度を示すグラフである。

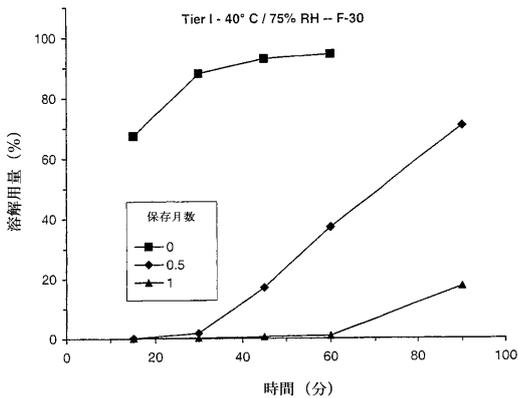
【図1】



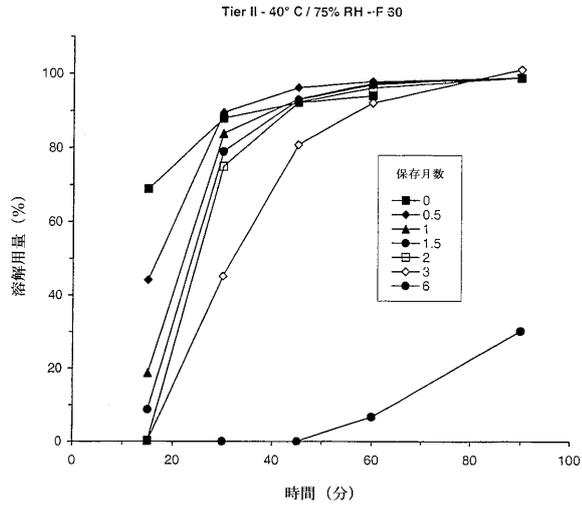
【図3】



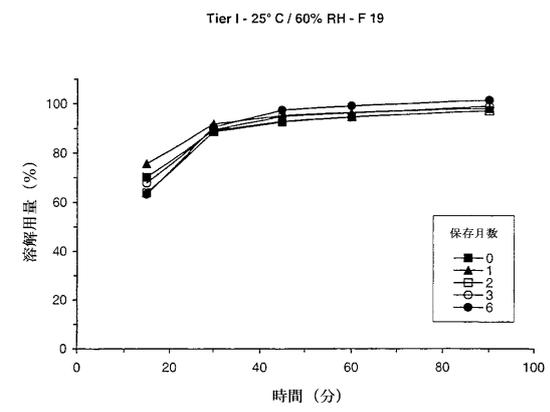
【図2】



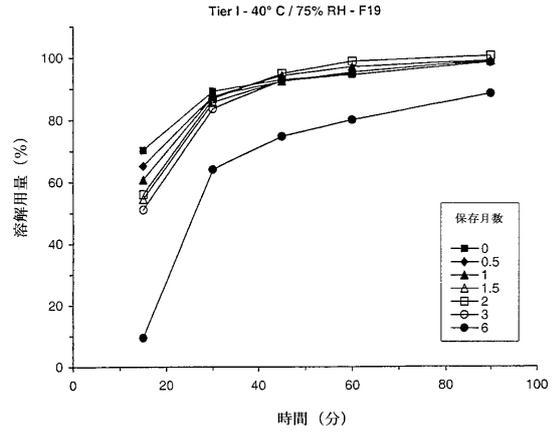
【 図 4 】



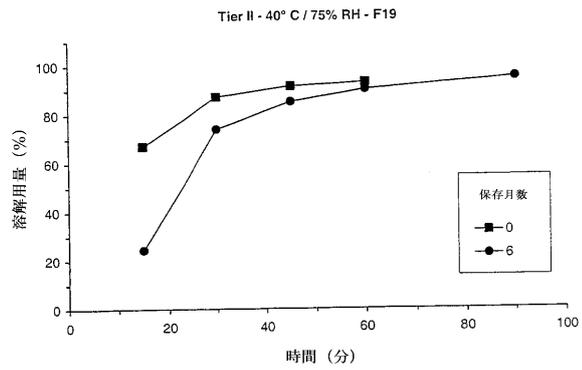
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/24045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 617 047 A (SANOFI & LABORATOIRES FOURNIER) 30 December 1988 (1988-12-30) claims examples page 1, line 16 - line 24 page 3, line 4 - page 4, line 17	1-10, 13-15, 18-20, 24,25, 30,32
Y	EP 0 695 544 A (SHIONOGI & CO. LTD.,JP) 7 February 1996 (1996-02-07) claims examples page 2, line 21 - line 26 page 3, line 6 - line 19 page 3, line 23 - line 43	1-33
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/>
	Patent family members are listed in 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 document 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
4 June 2004	14/06/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Scarponi, U	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/24045

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 204 401 A (MEIJI SEIKA CO. LTD.,JP) 24 May 1974 (1974-05-24) claims examples page 1, line 4 - line 18	1-33
Y	WO 96/14365 A (WARNER-LAMBERT COMPANY,U.S.A.) 17 May 1996 (1996-05-17) claims	1-33
Y	GB 2 073 589 A (E.R.SQUIBB & SONS INC.,U.S.A.) 21 October 1981 (1981-10-21) claims examples page 1, line 77 - line 88 page 1, line 129 - page 2, line 2	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/24045

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2617047	A	30-12-1988	FR 2617047 A1	30-12-1988
EP 0695544	A	07-02-1996	AT 197399 T	11-11-2000
			CN 1124619 A ,B	19-06-1996
			DE 69519340 D1	14-12-2000
			DE 69519340 T2	21-06-2001
			DK 695544 T3	02-01-2001
			EP 0695544 A1	07-02-1996
			ES 2151940 T3	16-01-2001
			GR 3035264 T3	30-04-2001
			JP 8099869 A	16-04-1996
			PT 695544 T	30-03-2001
FR 2204401	A	24-05-1974	JP 841524 C	28-01-1977
			JP 49069817 A	05-07-1974
			JP 51015094 B	14-05-1976
			DE 2354429 A1	09-05-1974
			FR 2204401 A1	24-05-1974
			GB 1444167 A	28-07-1976
			US 3943238 A	09-03-1976
WO 9614365	A	17-05-1996	US 5620704 A	15-04-1997
			AT 263817 T	15-04-2004
			CA 2199155 A1	17-05-1996
			DE 69532858 D1	13-05-2004
			EP 0791037 A2	27-08-1997
			JP 10509470 T	14-09-1998
			WO 9614365 A2	17-05-1996
GB 2073589	A	21-10-1981	US 4349529 A	14-09-1982
			AU 553720 B2	24-07-1986
			AU 6908781 A	22-10-1981
			BE 888396 A1	13-10-1981
			CA 1181687 A1	29-01-1985
			CH 661872 A5	31-08-1987
			DE 3115053 A1	18-02-1982
			FR 2480124 A1	16-10-1981
			IT 1137544 B	10-09-1986
			JP 1711772 C	11-11-1992
			JP 3079326 B	18-12-1991
			JP 56161052 A	11-12-1981
			ZA 8102305 A	28-04-1982

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/42	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 60/399,808

(32)優先日 平成14年7月31日(2002.7.31)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ピン・ガーオ

アメリカ合衆国ミシガン州49024 . ポーティジ . クラウンポイントサークル7191

F ターム(参考) 4C076 AA55 AA58 BB01 DD24L DD38 DD41R DD43 DD45 DD45R DD46
DD47 DD50L EE23 EE42H FF06 FF36
4C086 AA01 AA02 BC36 MA03 MA05 MA07 MA08 MA09 MA10 MA37
MA52 NA02 NA03 NA11 ZC20