

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4209467号
(P4209467)

(45) 発行日 平成21年1月14日(2009.1.14)

(24) 登録日 平成20年10月31日(2008.10.31)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/19 (2006.01) A 6 1 K 31/19
A 6 1 K 9/48 (2006.01) A 6 1 K 9/48

請求項の数 11 (全 5 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平10-504722 (86) (22) 出願日 平成9年6月30日(1997.6.30) (65) 公表番号 特表平11-512115 (43) 公表日 平成11年10月19日(1999.10.19) (86) 国際出願番号 PCT/EP1997/003405 (87) 国際公開番号 W01998/001118 (87) 国際公開日 平成10年1月15日(1998.1.15) 審査請求日 平成16年6月3日(2004.6.3) (31) 優先権主張番号 1003503 (32) 優先日 平成8年7月4日(1996.7.4) (33) 優先権主張国 オランダ(NL)</p>	<p>(73) 特許権者 ネグマーステバ・インターナショナル・デ ベロブメント・エヌブイ オランダ国 エヌエルー2514 ジェイ ・ビー デン・ハーグ, オランジェストラ ート 4 (74) 代理人 弁理士 萩野 平 (74) 代理人 弁理士 添田 全一 (74) 代理人 弁理士 本多 弘徳 (74) 代理人 弁理士 濱田 百合子</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口投与用製剤組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

製剤組成物が

- 植物油、動物油または鉱物油から選択する液体支持油
- 完全または部分水素添加植物油である懸濁剤
- 均質化剤
- 界面活性剤

から成り、医薬品の活性成分と1種類以上の製剤的に受け入れられる賦形剤または支持剤と混合する事を特徴とする、ジアセレイン、レインまたはそれらの製剤的に受け入れられる塩のうちの1種類から選択される、水および油に不溶またはやや溶けにくい医薬品を含む経口投与可能な製剤組成物。

【請求項 2】

液体支持油が、炭素原子数8~12ケの直または分岐の中鎖を有する1種類以上のトリグリセライドである事を特徴とする、請求の範囲第1項に記載の組成物。

【請求項 3】

水素添加植物油が水素添加大豆油である事を特徴とする、請求の範囲第1項に記載の組成物。

【請求項 4】

界面活性剤が、ポリアルキルソルビタンエステルおよびポリオキシエチレンソルビタン誘導体から選択される非イオン型界面活性剤である事を特徴とする、請求の範囲第1項に記

載の組成物。

【請求項 5】

均質化剤が大豆レシチンである事を特徴とする、請求の範囲第 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

成分および活性成分の総重量に比較して、均質化剤が 5 ~ 10 重量%、界面活性剤が 10 ~ 15 重量% から成る事を特徴とする、請求の範囲 1 項から 5 項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

液体支持油と懸濁剤の重量比が 8 : 1 ~ 2 : 1 である事を特徴とする、請求の範囲 1 項から 6 項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

組成物がゼラチン軟カプセルの形をとる事を特徴とする、請求の範囲第 1 項から 7 項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

組成物がゼラチン硬カプセルの形をとる事を特徴とする、請求の範囲第 1 項から 7 項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

ゼラチン軟カプセルまたは硬カプセルの壁がジメチコンを含有する事を特徴とする、請求の範囲第 8 項および 9 項のどれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

医薬品の活性成分がジアセレインである事を特徴とする、請求の範囲 1 項から 10 項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、経口投与に適応させた製剤組成物、特に、ジアセレイン（ジアセチルレイン）、レインまたはそれらの塩のうちの 1 種類など、水や油に溶けない、あるいは、やや溶けにくいヒトまたは動物使用医薬品の活性成分に適応させた、それらの生体内利用率を改善できる製剤組成物に関する。

ジアセレインは、特許FR-A-2,508,798に記載されているが、その薬理的性質が数年前から知られるようになり、関節炎などの疾患の治療に非ステロイド抗炎症剤として使用する事が可能になった。しかし、ジアセレインは、水およびアルコールにほとんど溶けず、これが、特に注射による投与の妨げになっている。さらに、ジアセレインは、経口投与する時、消化管に完全吸収されるのではなく、この不完全な吸収のために、例えば緩下作用のような望ましくない副作用が認められる場合がある。

水に溶けないまたはやや溶けにくいジアセレインもしくは他の医薬品の性質を改善する事を意図した様々な誘導体、製剤組成物、剤形が文献に記載されている。従って、例えば、特許EP-A-243,968は、非経口投与用の組成物の調合に使用できるジアセレインの水溶性カリウム塩について述べている。

特許EP-A-598,337は、交差結合ポリマーに取り込まれた医薬品（水に溶けないまたはやや溶けにくい）の活性成分、界面活性剤および油から成る組成物で、この組成物が生体内利用率を改善する、と述べている。特許US-A-5,225,192は、急速溶解医薬品の調合工程で、水中で不溶だが、膨潤する交差結合ポリマー粒子に当該医薬品を取り込み、当該医薬品を有機溶媒と接触させて、真空乾燥する点から成る工程について述べている。

本発明の課題は、ヒトおよび動物に使用する医薬品（水や油に溶けないまたはやや溶けにくい医薬品、特にジアセレイン、レインまたはそれらの塩のうちの 1 種類を含有する）の活性成分に適応させるもので、経口投与可能で、より急速で、より完全な活性成分の生体への吸収と生体内利用率を改善でき、それによって、上述の副作用を減少または排除できる製剤組成物である。

本発明の課題は、オブラートカプセルまたはゼラチンカプセルの形で投与でき、通常の剤形と比較して、生体内利用率が改善される、ジアセレイン、レインまたはジアセレインかレインの塩に基づく新規製剤組成物でもある。

10

20

30

40

50

経口投与可能であり、水および油にやや溶けにくい上述の医薬品（ジアセレイン、レインまたはそれらの製剤的に受け入れられる塩から選択する）を含有する本発明に従った製剤組成物は、

- 植物油、動物油または鉱物油から選択する液体支持油
- 懸濁剤
- 均質化剤
- 界面活性剤

から成り、医薬品の活性成分、並びに、1種類以上の製剤的に受け入れられる賦形剤または支持剤と混合されるという点で本質的に弁別される。

本発明で使用可能な製剤的に受け入れられる塩は、例えば、ジアセレインかレインのナトリウム塩かカリウム塩である事ができる。

10

本発明の組成に使用する液体支持油は、植物油（例、落花生油、大豆油またはひまわり油）、鉱物油（例、パラフィン）および動物油から選択できる。それは、1種類以上の中鎖トリグリセライドから成る事ができる。トリグリセライドに関して、ここで使用する「中鎖」の表現は、好ましくは約8~12ケの炭素原子から成る直鎖または分岐鎖を意味する。言うまでもなく、1ケ以上のトリグリセライドを併用できる。例えば、本発明の組成で使用する中鎖トリグリセライドは、分画ココナツ油である事ができる。

本組成物で使用する懸濁剤は、室温で固体または半固体の油、さらに、例えば、水素添加植物油、ろう、（例、ミツロウ）、あるいは、ゲル化剤（例、シリカ）である事ができる。本発明によれば、完全または部分水素添加植物油を使用するのが好ましく、例えば、水素添加大豆油がある。

20

界面活性剤は、陰イオン型または非イオン型界面活性剤である事ができるが、ポリアルキルソルビタンエステル、ポリオキシエチレンソルビタン誘導体、並びに、例えば、ポリソルベート80（即ち、ツイーン80^R）のようなポリヒドロキシエチルソルビタンのモノオレイン酸エステル、あるいは、スパン^Rから選択する非イオン型界面活性剤であるのが好ましい。これらの界面活性剤は、製剤の分野では公知であり、市販されている。均質化剤は、目下、技術上、使用されている均質化剤から選択できる。本発明によれば、大豆レシチンを使用するのが好ましく、使用成分への均質化作用と流動化作用の両方を発揮する長所を持っている。

本発明に従った組成物の各種成分の量は、使用する医薬品の望ましい効果および活性成分の関数として調節できる。

30

ジアセレインとレインの場合、成分および活性成分の総重量に比較して、均質化剤が5~25重量%、好ましくは5~10重量%、界面活性剤が10~15重量%から成る組成物を使用するのが好ましい。

ペーストまたは軟膏を製造するためには、液体支持油と懸濁剤の重量比は、8:1~2:1、好ましくは4:1に近い。これらの2成分は、組成物の調合中、室温または高温条件下で混合できる。

上記の成分は、製剤に常用される技術に従って、医薬品の活性成分と、適宜、製剤組成物の各種の常用賦形剤および添加物をそれに添加する事によって混合できる。

例えば、均質化剤として大豆レシチンを配合した中鎖トリグリセライドと懸濁剤（水素添加大豆油から成る）の場合、工程は次の方法で実施するのが好ましい：トリグリセライドを約65~70の温度で加熱し、その中で大豆油を融解し、室温まで冷却した後、大豆レシチンと非イオン型界面活性剤を添加し、その混合物を標準タイプミキサーで均質化し、その後、ジアセレインを添加し、混合物の均質化を10~30分間続ける。

40

本発明に従った組成物は、例えば、活性成分を単位当たり20~50mg含有するゼラチン軟カプセルかゼラチン硬カプセルの形にできるのが有利である。

ゼラチン軟および硬カプセルは、通常の製剤技術で調製され、例えば、グリセロール、二酸化チタン、酸化鉄などの各種添加物を含有するゼラチン主体のカプセル壁を含む事ができる。ゼラチンカプセル壁が活性成分の分解を招く可能性のある湿気の原因から組成物品を隔離できる物質を含有するのが特に有利である。シリコン油や、例えば、ジメチコンを

50

使用できる。

水とエタノールにほとんど不溶で、炭酸塩溶液やテトラヒドロフランにやや溶けにくいジアセレインの場合、本発明に従った組成は、薬力学的性質を実質的に改善することができる。特に、本発明の組成物を含むゼラチン軟カプセルおよび硬カプセルとして経口投与する場合、ゼラチン硬カプセルの形での標準組成と比較すると、得られる溶解速度と最大濃度の適切な増加が認められる。

ジアセレイン38mg用量を含むカプセルにおける組成物の場合について、ジアセレイン50mg用量を含む標準剤形（ゼラチン硬カプセル）と比較して、ヒトでの臨床試験結果を下表に要約する：

比較表

	ゼラチン硬カプセル	本発明
Cmax (mg/ml)	2.07±0.57	4.38 ±1.34
Tmax (時間)	4.30±1.65	1.30 ±0.48

10

20

時間が4.3時間から1.3時間まで減少していることから、本発明に従った組成物は、はるかに少ない時間（Tmax）で血漿濃度（Cmax）を顕著に、即ち、2倍以上に増加できるのが分かる。さらに、AUC（曲線下面積）値は25%以上増加する事が認められる。これらの結果は、使用する活性成分（ジアセレイン）の生体内利用率が顕著に改善される事を示している。

本発明を、その範囲を限定せずに説明するため、本発明に従った経口投与のための組成物と剤形の実施例を以下に示す。

実施例 1

以下の物質を含む組成物を調合する：

中鎖トリグリセライド	156mg
水素添加大豆油	38mg
大豆レシチン	14.5mg
ポリソルベート 80	43.5mg

30

この組成物を、ジアセレイン38mgとディスクミキサー（400rpm、30分間）中で慎重に混合し、酸化チタンおよび酸化鉄を補充したゼラチン、グリセロール、精製水、アニドリソルブ^Rを主体とするカプセルに、常法に従って充填する。

実施例 2

上述の実施例 1 のそれと同一の組成物（ジアセレイン38mgを含む）を、壁成分が実施例 1 で示した成分と共に、約15重量%ジメチコンから成るゼラチンカプセルに充填する。

フロントページの続き

- (72)発明者 メツィゲル, ピエール
フランス国 エフ - 6 7 4 5 0 ランベルティム, リュ・デ・フレアース 1 1
- (72)発明者 コーヘン, アヴラハム
イスラエル国 テル・アヴィブ, レホヴ・ライネス 4 3

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特表2000 - 505817 (JP, A)
欧州特許出願公開第00598337 (EP, A1)
特開平02 - 149513 (JP, A)
特開昭63 - 146816 (JP, A)
特表平09 - 504286 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/00 - 19
A61K 9/48
CA(STN)
REGISTRY(STN)