

(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2005-538993

(P2005-538993A)

(43) 公表日 平成17年12月22日(2005.12.22)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	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 31/415	A 6 1 K 31/415	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-524261 (P2004-524261)	(71) 出願人	502427323 ファルマシア・コーポレーション
(86) (22) 出願日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)		アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月31日 (2005. 3. 31)		732, チェスターフィールド, チェスター
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/024042		フィールド・パークウェイ・ウエスト
(87) 国際公開番号	W02004/010972		700
(87) 国際公開日	平成16年2月5日 (2004. 2. 5)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	60/399, 862	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(32) 優先日	平成14年7月31日 (2002. 7. 31)	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(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】 薄膜を形成しにくいゼラチンカプセル

## (57) 【要約】

本発明は、ゼラチンカプセルの製造時において使用するのに適した組成物、架橋を少なくともしたゼラチンカプセル、およびこのようなゼラチンカプセルの製造法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

医薬として許容されうる少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミンを含んだアミン剤とゼラチンとを含み、医薬用カプセルシエルの製造に適した組成物。

## 【請求項2】

前記アミン剤が、前記組成物から製造されるカプセルシエル中のゼラチンの架橋形成および/または薄膜形成を抑制するのに有効な量にて存在する、請求項1記載の組成物。

## 【請求項3】

前記アミン剤が、トロメタミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、ジエチルアミン、エチレンN-メチル-D-グルカミン、アミノ酸、ジエタノールアミン、ベネタミン、ベンザチン、ピペラジン、ヒドラパミン、およびイミダゾールからなる群から選択される化合物を含む、請求項1記載の組成物。

10

## 【請求項4】

前記アミン剤が、乾量基準で組成物の約10%以下の量にて存在する、請求項1記載の組成物。

## 【請求項5】

前記アミン剤が、乾量基準で組成物の約5%以下の量にて存在する、請求項1記載の組成物。

## 【請求項6】

前記アミン剤が、乾量基準で組成物の約2%以下の量にて存在する、請求項1記載の組成物。

20

## 【請求項7】

分解抑制剤、不透明剤、保存剤、および可塑剤からなる群から選択される少なくとも1種の賦形剤をさらに含む、請求項1記載の組成物。

## 【請求項8】

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、低級アルキルが1~6個の炭素原子を有する場合のクエン酸低級アルキル、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から選択される可塑剤をさらに含む、請求項1記載の組成物。

## 【請求項9】

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から選択される可塑剤をさらに含む、請求項1記載の組成物。

30

## 【請求項10】

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、エデト酸、フェノール酸、ソルビン酸塩、およびプロピオン酸塩からなる群から選択される保存剤をさらに含む、請求項1記載の組成物。

## 【請求項11】

二酸化チタンをさらに含む、請求項1記載の組成物。

## 【請求項12】

二酸化イオウをさらに含む、請求項1記載の組成物。

40

## 【請求項13】

カプセルシエルの形態をとっている、請求項1記載の組成物。

## 【請求項14】

前記カプセルシエルのそれぞれが充填体積を画定している、請求項13記載の組成物。

## 【請求項15】

前記カプセルシエルがソフトゼラチンカプセルシエルである、請求項13記載の組成物。

## 【請求項16】

前記充填体積が約0.1ml~約2mlの容量を有する、請求項14記載の組成物。

## 【請求項17】

前記充填体積が約1ml以下の容量を有する、請求項16記載の組成物。

50

## 【請求項18】

前記カプセルシェルが、充填体積中に収容されている薬物の経口デリバリーに適している、請求項14記載の組成物。

## 【請求項19】

カプセルシェル中に密閉された充填物質を含む医薬剤形であって、前記カプセルシェルが、医薬として許容されうる少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミンを含んだアミン剤とゼラチンとを含み、前記アミン剤が、前記剤形の貯蔵時におけるゼラチンカプセルシェル中のゼラチンの架橋形成および/または薄膜形成を抑制するに足る量にて存在する、前記医薬剤形。

## 【請求項20】

前記充填物質が液体である、請求項19記載の剤形。

10

## 【請求項21】

前記充填物質が、胃液と接触すると自己乳化性を示す、請求項20記載の剤形。

## 【請求項22】

前記充填物質が、医薬として許容されうる少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミンを含んだアミン剤を含み、前記充填物質中の前記アミン剤が、カプセルシェル中の前記アミン剤と協同して、前記剤形の貯蔵時におけるゼラチンカプセルシェル中のゼラチンの架橋形成および/または薄膜形成を抑制するのに有効な量にて存在する、請求項19記載の剤形。

## 【請求項23】

前記充填物質が、医薬として許容されうる亜硫酸塩化合物を、カプセルシェル中の前記アミン剤と協同して、前記剤形の貯蔵時におけるゼラチンカプセルシェル中のゼラチンの架橋形成および/または薄膜形成を抑制するのに有効な量にて含む、請求項19記載の剤形。

20

## 【請求項24】

前記充填物質が薬物を含む、請求項19記載の剤形。

## 【請求項25】

前記薬物が低水溶性である、請求項24記載の剤形。

## 【請求項26】

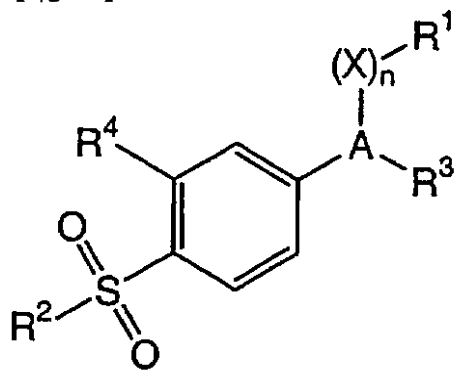
前記薬物が選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬である、請求項24記載の剤形。

30

## 【請求項27】

前記選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬が、式(1)

## 【化1】



40

(式中、

Aは、部分不飽和もしくは不飽和のヘテロサイクリルおよび部分不飽和もしくは不飽和の炭素環式の環から選択される置換基であって、好ましくはピラゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、シクロペンテノイル基、およびピリダジノイル基から選択されるヘテロサイクリル基であり；

Xは、O、S、またはCH<sub>2</sub>であり；

50

nは0または1であり；

R<sup>1</sup>は、ヘテロサイクリル、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種の置換基であって、R<sup>1</sup>の置換可能な位置が、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種以上の基で置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>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；

R<sup>3</sup>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、ヘテロサイクリルオキシ、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、ヘテロサイクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロサイクリルアルキル、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種以上の基であって、R<sup>3</sup>の置換可能な位置が、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種以上の基で置換されていてもよく；そして

R<sup>4</sup>はヒドリドとハロから選択される)で示される化合物である、請求項26記載の剤形。

#### 【請求項28】

前記選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬が、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-プトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(2H)-ピリダジノン、ならびに前記物質の医薬として許容されう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】

前記選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬がセレコキシブである、請求項26記載の剤形。

#### 【請求項30】

前記充填物質が、ゼラチンと接触するとゼラチンの架橋形成を促進する少なくとも1種の物質を含み、前記物質が前記薬物もしくは賦形剤物質であり、前記物質が独立的に作用するか、あるいは前記架橋形成を促進する1種以上の他の物質と協同して作用する、請求項24記載の剤形。

#### 【請求項31】

前記カプセルシェルに関して第1のカプセルシェルと第2のカプセルシェルを含み、

(a) 第1のカプセルシェルを第1のインピトロ溶解アッセイにて試験し、

(b) 第2のカプセルシェルを温度40 および相対湿度85%に保持された密閉容器中に4週間貯蔵し、そして前記貯蔵後に

(c) 第1のインビトロ溶解アッセイと実質的に同一である第2のインビトロ溶解アッセイにて第2の密閉カプセルシェルを試験すると、前記第1と第2のカプセルシェルが実質的に同一であり；第2の溶解アッセイにおいて45分にて溶解した薬物の量が、第1の溶解アッセイにおいて45分にて溶解した薬物の量の $\pm 15$ パーセントであり；第1のインビトロ溶解アッセイを、組成物製造後の適度に短い時間内にて行う、請求項30記載の剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ゼラチンの架橋形成が少ないゼラチンカプセルに関する。このようなカプセルは特に、製薬産業、栄養補助食品産業、および食品産業において有用である。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ゼラチン(すなわち、コラーゲンから加水分解によって誘導される水溶性タンパク質の混合物)は、特に製薬産業と食品産業において広く使用されている。ゼラチンの主要な用途の1つは、ハードゼラチンカプセルとソフトゼラチンカプセルの製造において見られる。このようなカプセルは、特に多様性(薬物配合物を、固体形態でも、半固体形態でも、あるいは液体形態でも収容することができる)の点で、および速やかに溶解するという特性の点で望ましいカプセルである。残念なことに、ゼラチンを外側層に含んでいる薬物剤形(たとえば、液体または粉末がゼラチンカプセル中に充填されている剤形)は、時間の経過にしたがって溶解速度の低下を示すことが知られている。こうした溶解速度の低下は、特に、低水溶性の薬物または吸収が溶解速度で制約を受ける薬物の場合、インビトロの溶解プロフィールおよびバイオアベイラビリティにおいて容認できない好ましくはない変化をきたすことがある。溶解プロフィールのこのような変化は、カプセルシェル中で起こるゼラチンの架橋形成が原因であると考えられる。

【0003】

Singhらによる「Alteration in Dissolution Characteristics of Gelatin-Containing Formulations, Pharmaceutical Technology, April 2002」(先行技術として認められていないが、参照により本明細書に含める)は、グリセリン、グリシン、および塩酸ヒドロキシルアミンを含めた幾つかの薬剤がゼラチンの架橋形成を制限することができる、と報告している。

【0004】

残念なことに、カプセルシェル中のゼラチンの架橋形成という問題に対してとられている現在の方法は満足できるものとは言えず、実際の貯蔵条件、輸送条件、および取扱い条件を通してより長い保存寿命と安定性が要求されるような場合においては特にそうである。したがって、ゼラチンカプセルの架橋形成という問題に対する適切な解決策を追求することが求められている。

【0005】

カプセル中に収容されている薬物の予測可能で安定な溶解速度をもたらすことができるようなゼラチンカプセルを製造することができれば、このようなカプセルをストレスのかかった条件(stressed conditions)下で貯蔵した後でも、薬物(特に、低水溶性の薬物または吸収が溶解速度によって製薬を受けるような薬物)の経口デリバリーにおける重大な進歩が果たされるであろう。

【発明の開示】

【0006】

(発明の概要)

医薬として許容されうる少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミンを含んだアミン剤とゼラチンとを含み、医薬用のカプセルシェルを製造するのに適した組成物が提供さ

10

20

30

40

50

れる。アミン剤は、組成物から製造されるカプセルシェル中のゼラチンの架橋形成および/または薄膜形成を抑制するのに有効な量にて存在するのが望ましい。

【0007】

さらに、本発明の組成物のカプセルシェルが提供される。

さらに、本発明の組成物のカプセルシェルを含んだ医薬剤形が提供され、このとき充填物質によって少なくとも部分的に占有されている充填体積を前記カプセルシェルが画定している。充填物質は、薬物を含有するのが好ましく、低水溶性の薬物を含有するのがさらに好ましい。

【0008】

1つの実施態様においては、薬物は選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬である。

10

本発明の組成物と剤形は特に、液体充填物質とソフトゼラチンカプセルに対して使用される。

【0009】

本明細書で言う“薄膜”とは、ゼラチンカプセルシェル中に形成される比較的水不溶性の膜を表わしている。このような膜は、薄くて、丈夫で、弾性を有する傾向がある。薄膜形成のもとになっている1つのメカニズムはゼラチンの架橋形成である、と現在考えられている。ゼラチンの架橋形成および薄膜形成が起こると溶解速度が低下する。したがって、本明細書に記載の、カプセル製造後の適度に短い時間内での第1のカプセルの溶解速度の定量化、およびストレスのかかった条件下で貯蔵(たとえば、密閉容器中にて温度40

20

【0010】

本明細書で言う“薄膜を形成しにくい(pellicle-resistant)”という用語は、そのように記載されているゼラチンカプセルが、ストレスのかかった条件下で貯蔵しても薄膜を形成する傾向が低いということ、あるいはそのように記載されているゼラチンカプセルが、ストレスのかかった条件下で貯蔵しても、薄膜の形成が鈍いか、遅くなるか、または減少する、ということの意味している。同様に、本明細書で言う“架橋形成の抑制”(または

30

【0011】

本発明による医薬剤形は、カプセルシェル中のゼラチンの架橋形成および薄膜形成の、驚くほど大きな予想外の減少を示すことが明らかになっている。この結果、このような剤形は、ストレスのかかった条件下にて貯蔵した後も、所望されるインビトロ溶解基準を安定的に満たすことができる。本発明は、従来の剤形と従来のゼラチンカプセルシェルを凌ぐ大幅な改良を示す。

【0012】

40

(発明の詳細な説明)

カプセルシェルの製造に適した組成物

1つの実施態様においては、本発明は、カプセルシェルの製造に適した組成物を提供する。本発明によれば、このような組成物は、貯蔵時のゼラチンシェルの架橋形成および/または薄膜形成を抑制するのに有効な量にて存在する医薬として許容されうる少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミンを含んだアミン剤とゼラチンとを含む。

【0013】

本明細書で言う第一アミン化合物もしくは第二アミン化合物は、医薬として許容されうる賦形剤であるような第一アミン化合物および第二アミン化合物を含む。本発明の第一アミン化合物および第二アミン化合物は、治療学的または栄養学的に活性な化合物ではない

50

のが好ましい。

【0014】

ゼラチンカプセルセルの製造においてこのような組成物を使用する前に、一般には組成物に液体(たとえば水)を加えて水性混合物を形成させる。1つの実施態様においては、カプセルセルの製造に適したこのような組成物は、ゼラチン、少なくとも1種の第一アミン化合物もしくは第二アミン化合物、および水を含む。水は、水とゼラチンとの重量比が約0.8~約1.6の量にて存在するのが好ましく、約1~約1.3の量にて存在するのがさらに好ましい。

【0015】

ゼラチンは、本発明の組成物中に、乾量基準で組成物の約1%~約99%の量にて存在するのが好ましく、約10%~約80%の量にて存在するのがさらに好ましく、約15%~約90%の量にて存在するのがさらに好ましい。“乾量基準で”とは、水の重量を除いた総重量を意味している、ということを理解しておかねばならない。

10

【0016】

組成物を構成するアミン

医薬として許容されうるいかなる第一アミンもしくは第二アミンも、本実施態様の組成物中に使用することができる。適切な第一アミンの例としては、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トロメタミンまたはTrisとしても知られている、および/または、本明細書ではトロメタミンまたはTrisと呼ぶ)、エタノールアミン、エチレンジアミン、ジエチルアミン、エチレンN-メチル-D-グルカミン、およびアミノ酸(たとえば、L-アルギニン、L-リシン、およびグアニジン)があるが、これらに限定されない。適切な第二アミンの例としては、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)ベンゼンエタンアミン)、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あるが、これらに限定されない。アミン化合物は、本発明の組成物中に、乾量基準で組成物の約10%以下(たとえば、約0.01%~約10%)の総量にて存在するのが好ましく、約0.1%~約5%の総量にて存在するのがさらに好ましく、約0.1%~約2%の総量にて存在するのがさらに好ましい。

20

【0017】

組成物を構成する任意の賦形剤

本発明の組成物は、第一アミンもしくは第二アミンとゼラチンのほかに、医薬として許容されうる1種以上の賦形剤をさらに含むのが好ましい。たとえば、ソフトゼラチンカプセルを製造するのに本発明の組成物を使用する場合、該組成物は、少なくとも1種の可塑剤を、乾量基準で組成物の約2%~約60%の総量にて含むのが好ましく、約5%~約45%の総量にて含むのがさらに好ましく、約10%~約40%の総量にて含むのがさらに好ましい。可塑剤が存在する場合、可塑剤(乾量)とゼラチンとの重量比は約0.3~約1.8であり、好ましくは約0.4~約0.75である。適切な可塑剤の例としては、ソルビトール、グリセロール、およびマンニトール等のポリ-ヒドロキシ-アルコール；ジアルキルフタレート；低級アルキルが1~6個の炭素原子を有する場合のクエン酸低級アルキル；約200~約40,000の分子量範囲を有するポリエチレングリコール、メトキシル-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を含めたグリコールとポリグリコール；グリセロールのモノアセテート、ジアセテート、およびトリアセテート等の、ポリヒドロキシ-アルコールのエステル；リシノレイン酸とそのエステル；ならびに前記物質の混合物；があるが、これらに限定されない。

30

40

【0018】

本発明の組成物は、1種以上の保存剤、不透明剤(たとえば二酸化チタン)、分解抑制剤(たとえば二酸化イオウ)、着色剤、および風味剤等をさらに含んでよい。適切な保存剤の例としては、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、エデト酸、フェノール酸、ソルビン酸カリウム、およびプロピオン酸ナトリウムがあるが、これらに限定されない。

50

## 【0019】

本発明の組成物は、必要に応じて、医薬として許容されうる少なくとも1種の亜硫酸塩化合物をさらにも含んでもよい。医薬として許容されうる亜硫酸塩化合物としては、メタ重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、およびチオ硫酸ナトリウム(次亜硫酸ナトリウム)がある。1種以上の亜硫酸塩化合物が存在する場合、該化合物は、本発明の組成物中に、乾量基準で組成物の約10%以下(たとえば、約0.01%から約5%)の量にて存在するのが好ましく、約0.1%~約2%の量にて存在するのがさらに好ましい。

## 【0020】

カプセル壁の製造に適した組成物は、固体、乾燥粉末、半固体、液体溶液(a liquid solution)、または液体懸濁液(a liquid suspension)の形態であってよい。重要なことに、本発明の組成物の適切な物理的形態(たとえば、粉末や液体混合物等)は、少なくともある程度は、カプセルを製造するのに使用される特定の方法(このような方法が存在する場合)によって、および製造するカプセルの特定の種類(ハードもしくはソフト)によって決定される。当業者であれば、これらのファクターと他のファクターを考慮して、本発明の組成物に対する適切な物理的形態を容易に選択するであろう。

10

## 【0021】

本発明のカプセルの製造法i. ハードカプセル

本発明の組成物は、下記の特許および/または特許公開(それぞれを参照により本明細書に含める)に記載の方法(これらの方法に限定されない)を含めたあらゆる適切な方法にしたがって、ハードゼラチンカプセルを製造するのに使用することができる。

20

## 【0022】

Cordesによる米国特許第3,656,997号、  
Strampferらによる米国特許第4,231,211号、  
Voegleによる米国特許第4,263,251号、  
Goutardらによる米国特許第4,403,461号、  
Lukasによる米国特許第4,705,658号、  
Hradeckyらによる米国特許第4,720,924号、  
Harveyらによる米国特許第4,756,902号。

## 【0023】

Yamamotoらによる米国特許第4,884,602号、  
Jonesによる米国特許第4,892,766号、  
Sansoによる米国特許第6,350,468号、  
Mackielによる国際特許公開W084/00919、  
Kalidindiによる国際特許公開W085/04100。

30

## 【0024】

当業者であれば、本発明のアミン化合物を含んだカプセルを製造するためには、本発明の開示内容を考慮して上記文献中に記載の方法を容易に適合させるであろう。

本発明のハードゼラチンカプセルを製造するための1つの好ましい方法は、(a)カプセルシェルの製造に適した組成物(第一アミン化合物もしくは第二アミン化合物とゼラチンとを含む)を乾燥粉末形態にて供給する工程、(b)水と前記組成物とを含んだ液体溶液または溶液/懸濁液を作製する工程、(c)前記液体を加熱する工程、(d)加熱した液体中にステンレス鋼製のカプセル製造用ピン浸漬する工程、(e)浸漬したピンを前記液体から取り出して、被覆されたピンを形成させる工程、および(f)被覆されたピンを乾燥プロセスにて処理して、乾燥カプセルーフシェル(a dry capsule half-shell)を製造する工程、を含む。乾燥後、カプセルーフシェルをピンから取り出して所望の長さに整える。次いでカプセルーフシェルに所望する充填物質を充填し、協同的に作用するような仕方で組み合わせてカプセルシェルの形成させ、そして蓋をかぶせることができる。所望により、蓋をスポット溶接するか、融解するか、あるいは溶融ゼラチンで帯をして、中身がいじれないようにした物品を作製することができる。この方法によれば、第一アミン化合物もしくは第

40

50



ニアミン化合物は、カプセルシェルを製造するのに適した組成物中に存在するのが好ましく、および/または、必要に応じて工程(b)、(c)、および/または(d)中に加えることもできる。

【0025】

ii. ソフトカプセル

本発明のソフトゼラチンカプセルは、プレート法、減圧法、またはロータリーダイ法(これらに限定されない)を含めたいかなる適切な方法にしたがっても製造することができる。たとえば、(1)Anselら(1995)による「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第6版,Williams & Wilkins,Baltimore,MD,pp.176-182」、および(2)「Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.Easton,PA,p.p.1646-1647」(これら文献の上記ページを参照により本明細書に含める)を参照。

10

【0026】

現時点においては、ロータリーダイ法が、本発明にしたがってソフトゼラチンカプセルを製造する好ましい方法である。ロータリーダイ法によれば、第一アミン化合物もしくは第二アミン化合物とゼラチンとを含んだ本発明の組成物を水中に溶解または懸濁して流動性の物質を形成させ、次いでこの物質を過熱タンク中に配置する。過熱タンクからの流動性物質を、ロータリーダイ・マシーンによって2つの連続したリボンに形成し、次いでこれらのリボンをツイン回転ダイ(twin rotating dies)によって一緒にする。これと同時に、ダイがリボンのポケットを形成するのとほぼ同じ瞬間に、計量した充填物質をリボン間に注入する。次いで、充填物質を含有するカプセル化材料のこれらポケットを、圧力と熱

20

【0027】

ソフトゼラチンカプセルは、特に、丸形、卵形、長楕円形、およびチューブ形を含めた種々の形状にて製造することができる。さらに、2種の異なったりボンカラーを使用することによって、ツートンカラーのカプセルを製造することができる。

【0028】

ソフトゼラチンカプセルを製造するための適切な方法の例(これらに限定されない)が下記の特許および特許公開(これら特許文献のそれぞれを参照により本明細書に含める)に記載されている。

【0029】

Peschによる米国特許第3,592,945号、  
Wittwerらによる米国特許第4,609,403号、  
Broxによる米国特許第4,744,988号、  
Fischerらによる米国特許第4,804,542号、  
Hermanによる米国特許第5,146,758号、  
Wunderlichらによる米国特許第5,254,294号、  
Takayanagiによる米国特許第6,260,332号、  
Ishikawaらによる米国特許第6,238,616号、および  
Hermanによる国際特許公開W092/15828。

30

【0030】

特定の文脈にて指示されない限り、本明細書で使用している“カプセルシェル”(および“ゼラチンカプセルシェル”)という用語は、カプセルハーフシェル(capsule half-shells)(ホールカプセルシェルを形成するよう協同することができる)およびホールカプセルシェル(whole capsule shell)(充填体積を画定する)を含む。このような用語はさらに、こうしたシェルが製造される方法とは関係なく、ソフトゼラチンカプセルシェルとハードゼラチンカプセルシェルを含む。

40

【0031】

“シールされたカプセルシェル(sealed capsule shell)”、“カプセルシェル中にシールされた(sealed in a capsule shell)”、および“カプセルシェル中にシールすること(sealing in the capsule shell)”という用語は、充填体積を画定するホールカプセルシ

50

エル、このような充填体積が充填物質を収容できること、このような充填物質がホールカプセルシェル中に封入されること、およびこうした封入によって、ホールカプセルシェルの外側の雰囲気からの充填物質の保護ができるだけ少なく済むということを示すよう意図されている。

【0032】

低水溶性の薬物

本発明のカプセルシェルは充填体積を画定し、このような充填体積を、充填物質が少なくとも部分的に占めることができる。充填物質は、いかなる活性薬物を含んでもよい。活性薬物は低水溶性の薬物であるのが好ましく、難水溶性薬物とも呼ばれる。“低水溶性の薬物”または“難水溶性薬物”とは、37 での測定にて約10mg/ml以下(好ましくは約1mg/ml以下)の水溶性を有するあらゆる薬物もしくは化合物を表わしている。37 での測定にて約0.1mg/ml以下の水溶性を有する薬物が特に好ましい。

【0033】

多くの薬物に対する水溶性は、標準的な医薬文献〔たとえば、メルクインデックス,第1版,1989(ニュージャージー州ローウエーのMerck & Co,.Incから出版); United States Pharmacopoeia,第24版(USP24),2000; The Extra Pharmacopoeia,第29版,1989(ロンドンのファーマスーティカル・プレスから出版); および Physicians Desk Reference(PDR),2001年版(ニュージャージー州モントベールのメディカル・エコノミクス社から出版)] から容易に決定することができる。

【0034】

たとえば、本明細書に記載の低溶解性の個々の薬物は、USP24のpp.2254-2298において、“溶けにくい”、“極めて溶けにくい”、“実質的に不溶”、および“不溶”として分類されるような薬物; およびUSP24のpp.2299-2304に記載のように、1gの薬物を溶解するのに100ml以上の水を必要とするとして分類されるような薬物; を含む。

【0035】

低水溶性の適切な薬物の例としては、下記の種類からの薬物、すなわち、人工妊娠中絶薬、ACE阻害薬、 アドレナリン作動性アゴニスト、 アドレナリン作動性アゴニスト、 アドレナリン作動性遮断薬、 アドレナリン作動性遮断薬、副腎皮質抑制剤、副腎皮質刺激ホルモン、嫌酒薬、アルドースレダクターゼ阻害薬、アルドステロン拮抗薬、同化剤、鎮痛薬(麻薬性鎮痛薬と非麻薬性鎮痛薬を含む)、アンドロゲン、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、食欲抑制薬、制酸剤、駆虫薬、抗アクネ剤、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、抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗動脈硬化薬、抗関節炎薬/抗リウマチ薬(選択的COX-2阻害薬を含む)、抗喘息薬、抗菌薬、抗菌性佐剤(antibacterial adjuncts)、抗コリン作用薬、抗凝固薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、抗糖尿病薬、抗下痢薬、抗利尿薬、解毒剤、ジスキネジア薬(antidyskinetics)、抗湿疹薬、制吐薬、抗エストロゲン薬、抗線維薬、整腸剤、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、抗多動薬、抗高リポタンパク質血症薬、抗高ホスファターゼ血症薬、抗高血圧薬、抗甲状腺機能亢進症薬、抗低血圧薬、抗甲状腺機能低下薬、抗炎症薬、抗マラリア薬、抗躁薬、抗メトヘモグロビン血症薬、抗片頭痛薬、抗ムスカリン様作用薬、抗マイコプラズマ薬、抗腫瘍薬と抗腫瘍佐剤、抗好中球減少症薬(antineutropenics)、抗骨粗鬆症薬、抗ページェット病薬、抗パーキンソン病薬、抗褐色細胞腫薬、抗ニューモシスティス薬、抗前立腺肥大薬、抗原虫薬、かゆみ止め薬、乾癬治療薬、抗精神病薬、解熱薬、抗リケッチア薬、抗脂漏薬、防腐剤/殺菌剤、鎮痙薬、駆梅薬、抗血小板血症薬、抗血栓薬、鎮咳薬、抗潰瘍薬、抗尿路結石薬、抗蛇毒素、抗ウイルス薬、抗不安薬、アロマトラーゼ阻害薬、収斂剤、ベンゾジアゼピン拮抗薬、骨吸収阻害薬、徐脈薬、ブラジキニン拮抗薬、気管支拡張薬、カルシウムチャンネル遮断薬、カルシウム調節剤、炭酸脱水素酵素阻害薬、強心薬、CCK拮抗薬、キレート薬、胆石溶解剤(cholelitholytic agents)、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、創傷清拭剤(debriding agents)、充血除去薬、脱色剤(depigmentors)、疱疹状皮膚炎抑制薬、消化薬、利尿薬、ドーパミン受容体作動薬、ドーパミン

10

20

30

40

50

受容体拮抗薬、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、エストロゲン、去痰薬、フィブリノゲン受容体拮抗薬、フッ化物サプリメント、胃液分泌刺激薬と膵液分泌刺激薬、胃細胞保護薬、胃プロトンポンプ阻害薬、胃液分泌抑制薬、胃運動促進薬、グルココルチコイド、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、性腺刺激源 (gonad-stimulating principles)、成長ホルモン阻害薬、成長ホルモン放出因子、成長刺激薬、造血薬 (hematinics)、造血剤 (hematopoietics)、溶血素、止血薬、ヘパリン拮抗薬、肝酵素誘導剤、肝胆汁性保護剤 (hepatoprotectants)、ヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗薬、HIVプロテアーゼ阻害薬、HMGCoAレダクターゼ阻害薬、免疫調整薬、免疫抑制薬、インスリン増感薬、イオン交換樹脂、角質溶解薬、泌乳刺激ホルモン、緩下薬/下剤、ロイコトリエン拮抗薬、LH-RH作動薬、抗脂肝剤、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、紅斑性狼瘡抑制薬、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害薬、ミネラルコルチコイド、縮瞳薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、粘液溶解薬、筋肉弛緩剤、散瞳薬、麻薬拮抗薬、神経保護薬、精神向薬、卵巣ホルモン、分娩促進薬、ペプシン阻害薬、色素沈着剤 (pigmentation agents)、血漿増量剤、カリウムチャンネル・アクチベーター/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、放射線薬剤、5 $\beta$ -レダクターゼ阻害薬、呼吸促進薬、逆転写酵素阻害薬、鎮静薬/催眠薬、セレニクス (serenics)、セロトニン・ノルアドレナリン再摂取阻害薬、セロトニン受容体作動薬、セロトニン受容体拮抗薬、セロトニン摂取阻害薬、ソマトスタチンアナログ、血栓溶解薬、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗薬、甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、子宮収縮抑制薬、トポイソメラーゼI阻害薬とトポイソメラーゼII阻害薬、尿酸排泄促進薬、血管拡張薬と血管収縮薬を含めた血管調整剤、血管保護剤、キサンチンオキシダーゼ阻害薬、およびこれらの組み合わせ物があるが、これらに限定されない。

10

20

#### 【0036】

低水溶性の適切な薬物の例としては、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、セロキシブ、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 (fenclofenac)、フェンプロフェン (fenpropfen)、フェンチアザック (fentiazac)、フルルピプロフェン、グリセオフルピン、ハロペリドール、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロラゼパム、酢酸メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メトキサレン、メチルプレドニソン、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、ピルプロフェン、プレドニソロン、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、チロミソール (tilomisole)、トルメティック (tolmetic)、およびバルデコキシブ等があるが、これらに限定されない。

30

#### 【0037】

本発明のカプセル中に充填すべき充填物質中に組み込まれる薬物の量は、製薬学に関する公知の原則にしたがって選択することができる。治療学的に有効な量の薬物について特に考察する。本明細書で使用している“治療学のおよび/または予防学的に有効な量”とは、必要なもしくは望ましい治療学のおよび/または予防学的レスポンスを発現させるに足る量の薬物量を表わしている。治療薬は、乾量基準にて、組成物の少なくとも約0.01重量%の量にて存在するのが好ましく、少なくとも約0.1%の量にて存在するのがさらに好ましく、少なくとも約1%の量にて存在するのがさらに好ましく、そして少なくとも約5%の量にて存在するのがさらに好ましい。

40

#### 【0038】

##### 選択的COX-2阻害薬

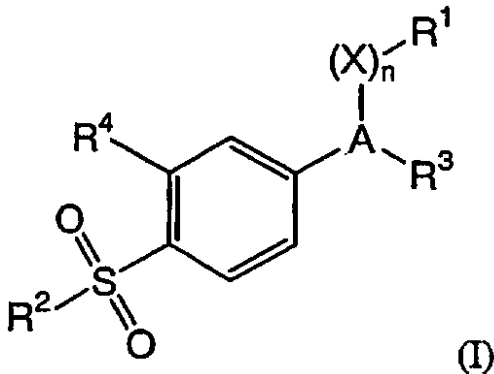
好ましい実施態様においては、薬物は選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬である。本

50

発明において有用な好ましい選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、あるいは本発明において有用な塩またはプロドラッグがインビボにて転化される選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬は、式(1)

【0039】

【化1】



10

【0040】

(式中、

Aは、部分不飽和もしくは不飽和のヘテロサイクリルおよび部分不飽和もしくは不飽和の炭素環式の環から選択される置換基であって、好ましくはピラゾリル基、フラニル基、イソオキサゾリル基、ピリジニル基、シクロペンテノイル基、およびピリダジノイル基から選択されるヘテロサイクリル基であり；

20

Xは、O、S、またはCH<sub>2</sub>であり；

nは0または1であり；

R<sup>1</sup>は、ヘテロサイクリル、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種の置換基であって、R<sup>1</sup>の置換可能な位置が、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種以上の基で置換されていてもよく；

30

R<sup>2</sup>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；

R<sup>3</sup>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、ヘテロサイクリルオキシ、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、ヘテロサイクリル、シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロサイクリルアルキル、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種以上の基であって、R<sup>3</sup>の置換可能な位置が、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

50

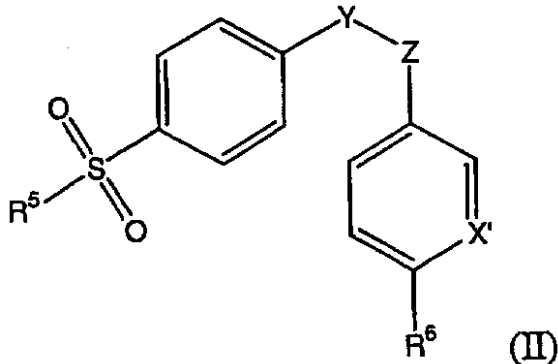
アルキルチオから選択される1種以上の基で置換されていてもよく；そして  
 $R^4$ はヒドリドとハロから選択される)で示される化合物である。

【0041】

本発明の組成物は、式(II)

【0042】

【化2】



【0043】

(式中、 $R^5$ はメチル基もしくはアミノ基であり； $R^6$ は、水素、 $C_{1-4}$ アルキル基、もしくは $C_{1-4}$ アルコキシ基であり； $X'$ はNもしくは $CR^7$ であって、 $R^7$ は水素もしくはハロゲンであり； $Y$ と $Z$ は独立的に、1つ以上の位置がオキソ基、ハロ基、メチル基、もしくはハロメチル基で置換されていてもよい5~6員環の隣接原子を画定している炭素原子または窒素原子である)を有する選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬、あるいは前記阻害薬の異性体、互変異性体、医薬として許容されうる塩、またはプロドラッグに対してに特に有用である。好ましい5~6員環は、1つの位置が置換されたシクロペンテン環、フラノン環、メチルピラゾール環、イソキサゾール環、およびピリジン環である。

【0044】

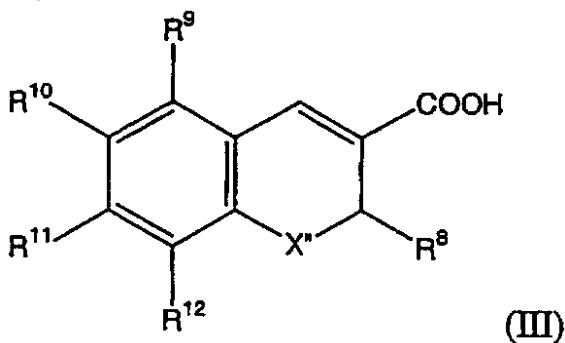
本発明のカプセルは、たとえば、セレコキシブ、デラコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-シクロペンテン-1-オン、2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(2H)-ピリダジノン、前記化合物の医薬として許容されうる塩、および前記化合物のプロドラッグを送達させるのに適している。

【0045】

本発明のカプセルはさらに、式(III)

【0046】

【化3】



【0047】

(式中、 $X''$ は、O、S、もしくはN-低級アルキルであり； $R^8$ は低級ハロアルキルであり； $R^9$ は水素もしくはハロゲンであり； $R^{10}$ は、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、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員もしくは6員の窒素含有ヘテロシクロスルホニルであり； $R^{11}$ と $R^{12}$ は独立的に、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、もしくはアールである)を有する化合物、および前記化合物の医薬として許容されうる塩に対して有用である。

【0048】

式(III)の特に有用な化合物は(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-カルボン酸であり、特に、前記化合物の水溶性塩(たとえばナトリウム塩)の形態をとっている化合物である。

【0049】

特にセレコキシブに関して本発明を説明するが、記載の剤形中のセレコキシブの代わりに、必要に応じて、その全部もしくは一部を他の選択的COX-2阻害薬で置き換えることができるのは言うまでもない。たとえば、本発明の剤形は、バルデコキシブ単独の製剤、あるいはバルデコキシブとセレコキシブとを組み合わせた製剤に対して適している。

10

【0050】

薬物がセレコキシブである場合、剤形は一般にセレコキシブを、単位用量当たり約10mg~約1000mgの、治療学的および/または予防学的に有効なトータル量にて含む。薬物がセレコキシブ以外の選択的COX-2阻害薬である場合、単位用量当たりの薬物の量は、治療学的に約10mg~約1000mgのセレコキシブに相当する量である。

【0051】

患者に対して治療学的および/または予防学的に有効な量の薬物は、とりわけ当該患者の体重に依存する。治療薬またはその組成物を投与することができる本明細書で言う“患者”は、男性と女性のあらゆる年齢のヒト患者を含み、そしてさらに、ヒト以外の全ての動物(特に、家畜またはコンパニオンアニマル、たとえばイヌ、ネコ、またはウマ)も含む。

20

【0052】

患者が子供または小動物(たとえばイヌ)である場合は、たとえば約10mg~約1000mgという好ましい範囲の、比較的少量のセレコキシブが、治療上の有効性を確実にもたらすようである。患者が成人または大きな動物(たとえばウマ)である場合、治療上の有効性を得るには、比較的多量のセレコキシブを含有した単位用量を必要とするようである。成人の場合、本発明の剤形における、単位用量当たりのセレコキシブの治療学的に有効な量は、一般には約10mg~約400mgである。単位用量当たりのセレコキシブの特に好ましい量は約100mg~約200mg(たとえば、約100mgまたは約200mg)である。

30

【0053】

他の選択的COX-2阻害薬の場合、単位用量当たりの薬物の量は、このような薬物に関して治療学的に有効であることが知られている範囲であってよい。単位用量当たりの薬物の量は、上記の用量範囲におけるセレコキシブと同等の治療学的有効性をもたらすような範囲であるのが好ましい。

【0054】

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液体充填物質が充填される。充填物質は、人工胃液と接触させると自己乳化性を示すのがさらに好ましい。本実施態様による充填物質は、薬物および/または充填物質中に存在する全ての追加成分もしくは賦形剤を溶解するのに適しているのが好ましい少なくとも1種の溶媒を含む。

40

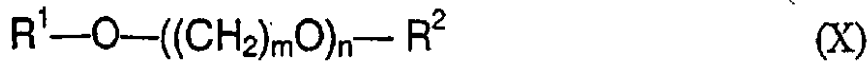
【0055】

i. グリコール溶媒

好ましい液体溶媒(liquid solvent)は、グリコールまたはグリコールエーテルである。適切なグリコールエーテルは、式(X)

【0056】

【化4】



【0057】

(式中、 $R^1$ と $R^2$ は独立的に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルケニル基、フェニル基、またはベンジル基であるが、 $R^1$ と $R^2$ の両方が水素であることはなく； $m$ は2～約5の整数であり； $n$ は1～約20の整数である)で示されるグリコールエーテルを含む。 $R^1$ と $R^2$ の一方が $C_{1-4}$ アルキル基であって、他方が水素または $C_{1-4}$ アルキル基であるのが好ましく、 $R^1$ と $R^2$ の少なくとも一方がメチル基またはエチル基であるのがさらに好ましい。 $m$ が2であるのが好ましい。 $n$ が1～約4の整数であるのが好ましく、2であるのがさらに好ましい。

10

【0058】

充填物質中の溶媒として使用されるグリコールエーテルは、一般には約75～約1000の分子量を有し、約75～約500の分子量を有するのが好ましく、約100～約300の分子量を有するのがさらに好ましい。この点が重要なことであるが、本実施態様の充填物質中に使用されるグリコールエーテルは、医薬として許容されるものでなければならず、また本明細書に記載の他の全ての条件を満たさなければならない。

【0059】

本実施態様の充填物質中に使用することができるグリコールエーテルの例としては、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ブチルフェニルエーテル、エチレングリコールテルピニルエーテル、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、ジ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ジメチルエーテル、およびこれらの混合物があるが、これらに限定されない。たとえば、「Flick(1998):Industrial Solvents Handbook, 第5版, Noyes Data社, ニュージャージー州ウエストウッド」を参照。特に適切なグリコールエーテル溶媒はジエチレングリコールモノエチルエーテルであり、当業界においてはDGMEまたはエトキシジグリコールと呼ばれることがある。本物質は、Gattefosse社からトランスキュトール(Transcutol)(商標)の品名で市販されている。充填物質中の溶媒として適したグリコールとしては、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、およびポリエチレングリコール(PEG)がある。

20

30

【0060】

医薬として許容されうるいかなるPEGも使用することができる。PEGは、約100～約10,000の平均分子量を有するのが好ましく、約100～約1,000の分子量を有するのがさらに好ましい。PEGは液体グレードであるのがさらに好ましい。本発明の溶媒液体(solvent liquids)において使用することができるPEGの例としては、PEG-200、PEG-350、PEG-400、PEG-540、およびPEG-600があるが、これらに限定されない。たとえば、上記Flick(1998)の文献のp.392を参照。現時点において好ましいPEGは、約375～約450の平均分子量を有するPEG(たとえばPEG-400)である。

40

【0061】

PEG400等のポリエチレングリコールは、水に溶けにくい薬物のための溶媒として多くの望ましい特性を有する。たとえばセレコキシブの場合、該薬物を、かなり高い濃度にてPEG-400中に溶解もしくは可溶化することができ、これにより、治療学的に有効な用量を極めて少量の溶媒液体中に溶解した形の製剤が得られる。このことは、得られた溶液をカプセル封入しようとする場合に特に重要である。なぜなら、セレコキシブ等の薬物が、効能

50

を得る上で比較的高い用量要件を有するとしても、治療学的に有効な用量を含有する飲み込みやすい大きさのカプセルを製造することができるからである。重要なのは、補助溶媒として識別されているエタノール、水、および他の賦形剤を、必要に応じて、本発明の充填物質中の溶媒として使用することができる。1種以上の溶媒は、一般には、充填物質中に充填物質の約5重量%~約95重量%のトータル量にて存在し、約10重量%~約90重量%のトータル量にて存在するのが好ましく、約15重量%~約85重量%のトータル量にて存在するのがさらに好ましい。

#### 【0062】

##### ii. 補助溶媒

本実施態様の充填物質は、所望により、医薬として許容されうる1種以上の補助溶媒を含んでよい。適切な補助溶媒の例としては、さらに他のグリコールおよびアルコール(たとえば、エタノールやn-ブタノール); オレイン酸トリグリセリドおよびリノール酸トリグリセリド(たとえば大豆油); カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド〔たとえば、ヒュルス社のミグリオール(Miglyol)(商標)812〕; カプリル酸/カプリン酸モノグリセリドおよびカプリル酸/カプリン酸ジグリセリド〔たとえば、アピテック社のキャプマル(Capmul)(商標)MCM〕; ポリオキシエチレン(8)カプリル酸/カプリン酸モノグリセリドやポリオキシエチレン(8)カプリル酸/カプリン酸ジグリセリド等の、ポリオキシエチレンカプリル酸/カプリン酸グリセリド〔たとえば、ガッテフォッセ社(Dattefosse)のラブラソール(Labrasol)(商標)〕; 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社のクレモフォル(Cremophor)(商標)EL〕; トリオレイン酸ポリオキシエチレングリセリル〔たとえば、ゴールドシュミット社のタガット(Tagat)(商標)T0〕; 脂肪酸の低級アルキルエステル(たとえば、酪酸エチル、カプリル酸エチル、およびオレイン酸エチル); ならびに水; があるが、これらに限定されない。

#### 【0063】

##### 賦形剤充填物質

##### 亜硫酸塩化合物

医薬剤形を供給しようとする場合、本発明のカプセル中に収容される充填物質が亜硫酸塩化合物をさらに含んでよい。好ましい実施態様においては、本発明の単位用量中に存在する全ての亜硫酸塩化合物の少なくとも約40%が、好ましくは少なくとも約50%が、さらに好ましくは少なくとも約55%が、さらに好ましくは少なくとも約60%が、そしてさらに好ましくは少なくとも約70%が充填物質中に存在する。

#### 【0064】

##### アミン剤

医薬剤形を供給しようとする場合、充填物質(本発明にしたがってカプセル中に収容される)が第一アミン化合物もしくは第二アミン化合物をさらに含んでよい。しかしながら、特に好ましい実施態様においては、本発明の単位用量中に存在する全ての第一アミン化合物もしくは第二アミン化合物の少なくとも約40%が、好ましくは少なくとも約50%が、さらに好ましくは少なくとも約55%が、さらに好ましくは少なくとも約60%が、そしてさらに好ましくは少なくとも約70%がカプセルシェル中に存在する。

#### 【0065】

##### 亜硫酸塩とアミン剤

本明細書の開示内容から容易に理解できることであるが、本発明の剤形においては、カプセルシェルが、少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミン、および必要に応じて亜硫酸塩化合物を含む。剤形の充填物質は、所望により、(1)少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミン、または(2)亜硫酸塩化合物; あるいは(3)少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミンと亜硫酸塩化合物; を含む。さらに、理解しておかなければならないことは、“少なくとも1種の第一アミンもしくは第二アミン”とは、1種以上の第一アミン、1種以上の第二アミン、および第一アミンと第二アミンとの組み合わせ物の存在を意図している、という点である。

10

20

30

40

50



## 【0066】

他の賦形剤充填物質

本発明の充填物質は、医薬として許容されうる少なくとも1種のフリーラジカル捕捉用酸化防止剤を必要に応じてさらに含んでもよい。フリーラジカル捕捉用酸化防止剤は、“非フリーラジカル捕捉用酸化防止剤”(すなわち、フリーラジカル捕捉特性をもたない酸化防止剤)と対照をなす。適切なフリーラジカル捕捉用酸化防止剤例としては、 $\alpha$ -トコフェロール(ビタミンE)、アスコルビン酸(ビタミンC)とその塩(アスコルビン酸ナトリウムとアスコルビン酸パルミテートを含む)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、フマル酸とその塩、次亜リン酸、リンゴ酸、没食子酸アルキル(たとえば、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、および没食子酸ラウリル)、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が、これらに限定されない。好ましいフリーラジカル捕捉用酸化防止剤は、没食子酸アルキル、ビタミンE、BHA、およびBHTである。さらに好ましくは、少なくとも1種のフリーラジカル捕捉用酸化防止剤は没食子酸プロピルである。

10

## 【0067】

1種以上のフリーラジカル捕捉用酸化防止剤は、必要に応じて、付加化合物の形成を実質的に減少させるのに効果的なトータル量(一般には充填物質の約0.01重量%~約5重量%、好ましくは約0.01重量%~約2.5重量%、さらに好ましくは約0.01重量%~約1重量%のトータル量)にて本発明の剤形中に存在してもよい。

## 【0068】

本発明の充填物質は、医薬として許容されうる1種以上の甘味料を必要に応じて含んでもよい。適切な甘味料の例としては、マンニトール、プロピレングリコール、ナトリウムサッカリン、アセスルファム・ケイ、ネオテーム、およびアスパルテームがあるが、これらに限定されない。これとは別に、あるいはさらに、ソルビトール溶液、シロップ(スクロース溶液)、またはトウモロコシの高果糖シロップ等の粘性甘味料も使用することができ、甘味効果に加えて粘度を増大させるのに、および沈降を遅らせるのに有用となることがある。

20

## 【0069】

本発明の充填物質は、フリーラジカル捕捉用酸化防止剤以外の、医薬として許容されうる1種以上の保存剤を必要に応じて含んでもよい。適切な保存剤の例としては、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、硝酸フェニル水銀、およびチメロサルなどがあるが、これらに限定されない。

30

## 【0070】

本発明の充填物質は、医薬として許容されうる1種以上の湿潤剤を必要に応じて含んでもよい。界面活性剤、親水性ポリマー、および特定のクレーが、疎水性薬物(たとえばセレコキシブ)の溶解および/または分散に役立つ湿潤剤として有用であることがある。適切な界面活性剤の例としては、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、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ノノキシノール-9、ノノキシノール-10、オクトキシノール-9、ポロキサマー、ポリオキシエチレン(8)カプリル酸/カプリン酸モノグリセリドやポリオキシエチレン(8)カプリル酸/カプリン酸ジグリセリド(たとえば、ガッテフォッセ社のラブラソール)、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)水素化ヒマシ油、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、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80〔たとえば、ICI社のツイーン(Tween)(商標)80〕、ラウリン酸プロピレングリコール〔たとえば、ガッテフォッセ社のラウログリコール(Lauroglycol)(商標)〕、ラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、チロキサポール、およびこれらの混合物があるが、これらに限定されない。

40

50

## 【0071】

本発明の剤形はさらに、医薬として許容されうる1種以上の緩衝剤、風味剤、着色剤、安定剤、および/または増粘剤を必要に応じて含んでもよい。緩衝剤は、製剤のpHを調節するのに使用することができ、これによって薬物の溶解性を調整することができる。風味剤を使用すると、剤形をより口当たりの良いものにするによって患者の順守性を高めることができ、また着色剤を使用すると、より好ましい外観および/またはより特異的な外観を有する製剤を得ることができる。適切な着色剤の例としては、D&CレッドNo.33、FD&CレッドNo.3、FD&CレッドNo.40、D&CイエローNo.10、およびCイエローNo.6があるが、これらに限定されない。

## 【0072】

薬物の溶解とゼラチンの架橋

特定の理論で拘束されるつもりはないが、本発明者らは、ゼラチンのアミノ酸残基が共有結合によって結合して不溶性の物質が形成されるというプロセスにしたがってゼラチンの架橋が起こる、と考えている。このプロセスは、少量のアルデヒドがゼラチンと接触することによるものである。ゼラチンカプセルが架橋を起こすと、カプセルシェルからの製剤(活性化合物を含有)の放出が遅くなるために物品の性能に影響することがある。したがってこの放出の遅れが、血流中への活性化合物の吸収速度および臨床的な作用開始に影響を及ぼすことがある。“程度の低い(mild)”架橋は、剤形からの製剤の放出に対して必ずしも大きな影響は及ぼさないけれども、“程度の高い(severe)”架橋は、大きな影響を及ぼすことがある。架橋の程度が高い場合は、ヒトにおける剤形からの製剤放出の遅延、生物学的等価性の問題の発生、および臨床的な作用開始の遅れをきたすおそれがある。

## 【0073】

本発明のカプセルはゼラチンの架橋(および薄膜の形成)が少なく、したがって薬物含有組成物を充填して、インビトロ溶解アッセイに付したときに、ストレスのかかった条件下での貯蔵時において、従来のカプセルより小さい溶解速度変化を有利に示すことができる。本発明のカプセルはさらに、標準的なゼラチンカプセルよりも均一なカプセル内薬物溶解速度(inter-capsule drug dissolution rate)を示すと考えられる。

## 【0074】

本発明の1つの実施態様においては、(a)本発明の2つ以上のカプセルに充填物質(このとき充填物質が、必要に応じて、ゼラチンと接触するとゼラチンの架橋を促進する少なくとも1種の物質と薬物とを含んでもよく、前記物質は薬物自体もしくは賦形剤物質であり、前記物質は、独立的に、あるいは1種以上の他の物質と組み合わせさせて作用して、前記の架橋を促進する)を充填し；(b)カプセルをシールし；(c)シールされた第1のカプセルを第1のインビトロ溶解アッセイにて直ちに試験し；(d)シールされた第2のカプセルを、温度40℃および相対湿度75%に保持された密閉容器中に4週間貯蔵し；そして前記貯蔵後に、(e)シールされた第2のカプセルを、第1のインビトロ溶解アッセイと同じ第2のインビトロ溶解アッセイにて試験すると；第2の溶解アッセイにおいて45分で溶解した薬物の量は、第1の溶解アッセイにおいて45分で溶解した薬物の量の±15%以内であり、好ましくは±10%以内である。

## 【0075】

ゼラチンの架橋は溶解を遅くするので、貯蔵時間依存性の溶解プロファイルの遅れが、このような貯蔵時におけるゼラチン架橋に対する良好な指標となることがある。溶解プロファイルを明らかにするのに適した多くのインビトロ溶解アッセイがある。実際、当業者であれば、さらに他のアッセイまたはそれらの変法を設計することができる。“Tier I”試験および“Tier II”試験と称する2つの溶解タイプ試験法(dissolution-type test methods)が開発されており、以下に説明する。

## 【0076】

Tier I試験においては、回転パドルを取り付けたUSP装置II中にゼラチンカプセル剤形を入れ、900mlの(0.01N HCl+1%ツイーン80)中にて50rpmのパドル速度で処理する。一般にはサンプルを15分、30分、45分、60分、および90分にて取り出し、HPLCによって薬物の

10

20

30

40

50

含量を分析する。

【0077】

Tier II試験では、培地にペプシン酵素を加える。ヒトの胃においてはペプシンが架橋したゼラチンを消化する。培地(750,000ユニット/L)に加えるペプシンの適切な量が、「Enzyme-Containing Media, Stimuli to the Revision Process, Pharmacopeial Forum, Vol. 25, No. 5, Sept-Oct. 1998」を使用して「Collaborative Development of Two-Tier Dissolution Testing for Gelatin Capsules and Gelatin-Coated Tablets」において決定され、報告されている。このようにして設計されたTier II薬物放出試験は、ヒトにおける薬物放出プロファイルの適切な近似となる薬物放出プロファイルをもたらすものと思われる。

【0078】

‘初期(initial)’の薬物放出プロファイルは、形成後の適度に短い時間内に、それぞれの剤形に対して決定される〔すなわち、製剤前の剤形が、ゼラチンの架橋が起こるような条件(たとえば、温度や相対湿度)に曝露される〕。その後のプロファイルは、引き続いた時間ポイントにて取り出されたサンプルに対して決定される。初期プロファイルからその後のTier Iプロファイルまでの変化(すなわち溶解の遅延)は、ゼラチンの架橋によると思われる。Tier IIアッセイ(ペプシンを含有)においてこのような変化が減少する場合、この減少は、貯蔵時におけるゼラチン架橋のさらなる証拠であると考えられる。

【実施例】

【0079】

(実施例)

下記の実施例は例示のためだけに記載されているものであって、これらの実施例によって本発明が限定されることはない。

【0080】

(実施例1)

液体充填製剤F0は、表1に示すように製造される。

【0081】

【表1】

表1. 液体充填製剤 F0(mg/g)

成分	F0
セレコキシブ	278
PEG400	335
ツイーン 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
没食子酸プロピル	2
ジメチルアミノ-エタノール(“DMAE”)	34
合計	1000

【0082】

(実施例2)

カプセル壁の製造に適した幾つかの組成物(C1~C14)を、下記の手順にしたがって表2と3に示すように作製する。ゼラチンと第一アミンおよび/または第二アミンとを混合して乾燥混合物を作製する。次いで混合物に1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)と水を加えて液体混合物を形成させる。この液体混合物を80℃にて最大で4時間

まで加熱して溶融物を形成させる。この溶融物を60 に冷却して流動性のゼラチン混合物を形成させ、これをロータリーダイ・ソフトゼラチンカプセル製造機の2つのスプレッダーボックス(spreader boxes)中に供給する。このスプレッダーボックスが、2つの空冷回転ドラム上への前記混合物の流動を制御し、このとき2つの白色不透明なゼラチンリボンがキャストされ、約15,000カプセル/時の速度にて白色不透明のソフトゼラチンカプセルにさらに加工される。カプセルに1mlの充填剤F0(実施例1)を充填する。カプセルを、回転式乾燥機中にて、温度21 および相対湿度20%の空気ブラストを使用して乾燥し、次いで室温にする。

【0083】

【表2】

表2. カプセル壁を製造するための組成物 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
トロメタミン	10	7.5	4	5	3	6	0.5
水	25	25.5	33.5	20	42	34	38.5

10

20

【0084】

【表3】

表3. カプセル壁を製造するための組成物 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
ジエタノールアミン	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

30

【0085】

表4に示されている組成を有する、アミン化合物を含まない幾つかの比較用組成物(CC1~CC7)を、すぐ上にて記載したように作製する。

【0086】

40

## 【表4】

表4. カプセル壁を製造するための比較用組成物 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

10

## 【0087】

充填したカプセルを、温度40 および相対湿度75%にて24週間まで貯蔵する。24週間の貯蔵後、各カプセルに対し、薄膜の形成に関して分析する。組成物C1~C14(第一アミンを含む)から製造されるカプセルは全て、比較用組成物CC1~CC7(第一アミンを含まない)から製造されるカプセルの場合より薄膜の形成が少ない。

## 【0088】

(実施例3)

3種の充填剤(fill formulations)(F1~F3)を表5に示すように作製した。各充填剤の1mlを、幾つかの標準的な(第一もしくは第二アミンを含まない)ソフトゼラチンカプセル〔アール・ピー・シーラー社(R.P.Scherer)〕のそれぞれに充填した。

20

## 【0089】

## 【表5】

表5. 充填剤 F1~F3 の組成

成分	F1	F2	F3
セレコキシブ	200	278	270
PEG400	271	337	334
ツイーン 80	217	195	194
オレイン酸	61	80	78
PVP	47	-	-
エタノール	113	-	-
HPMC	38	74	74
水	26	-	10
没食子酸プロピル	1	2	2
トロメタミン	26	-	5
DMAE	-	34	33
合計	1000	1000	1000

30

40

## 【0090】

充填したカプセルを密閉容器中に配置し、温度40 および相対湿度75%にて24週間まで貯蔵した。貯蔵中の種々の時間において、密閉容器からカプセルを取り出し、目視検査に

50

て薄膜形成(すなわち架橋)の有無に関して評価した。評価した各カプセルに対し、下記の尺度にしたがって観察される薄膜に基づいて数値表示を割り当てた：(1)=薄膜なし；(2)=薄い、不完全な薄膜；(3)=薄い、完全な薄膜；(4)=強い、カプセルの圧縮を妨げる完全な薄膜；および(5)=厚くて強くて厳密な(severe)薄膜。薄膜形成の観察結果を表6に示す。

【0091】

【表6】

表6. 温度40℃および相対湿度75%にて24週間貯蔵後の薄膜形成

時間(週)	F1	F2	F3
0	1	1	1
2	-	3	1
4	1	3	2
6	-	3	3
8	1	4	3
12	1	-	-
24	1	-	-

10

20

【0092】

表6からわかるように、充填製剤F1(トロメタミンを充填物質の約3重量%の量にて含む)を含有するカプセルは、6週間の貯蔵時において薄膜形成を示さなかった。これとは対照的に、充填製剤F2(第一アミン化合物もしくは第二アミン化合物を含まない)またはF3(0.5%のトロメタミンを含む)を含有するカプセルは、それぞれ貯蔵の15日と30日までに薄膜形成を示した。

【0093】

(実施例4)

(a)35%の、Bグレードでブルーム強度(Bloom strength)が150の医薬グレードゼラチン；(b)15%の冷却したグリセロール；(c)5%のトロメタミン；および(d)45%の冷却した脱イオン水；を容器中にて混合することによって本発明の組成物を製造する。本混合物を80℃で4時間加熱して溶融物を形成させる。溶融物を60℃に冷却して流動性のゼラチン混合物を形成させ、これをロータリーダイ・ソフト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中に供給する。このスプレッターボックスが、2つの空冷回転ドラム上への前記混合物の流動を制御し、このとき2つの白色不透明なゼラチンリボンがキャストされ、約15,000カプセル/時の速度にて白色不透明のソフトゼラチンカプセルにさらに加工される。カプセルを、回転式乾燥機中にて、温度21℃および相対湿度20%の空気プラストを使用し乾燥し、次いで室温にする。

30

40

【0094】

(実施例5)

カプセル壁の製造に適した幾つかの組成物(C15~C21)を、実施例1と2に記載の手順にしたがって表7に示すように作製する。

【0095】

## 【表7】

表7. カプセル壁を製造するための組成物 C15～C21(重量%)

成分	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21
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
メタ重亜硫酸 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

10

## 【0096】

(実施例6)

2種のソフトゼラチン製剤の架橋挙動を6ヶ月にわたって調べた。下記の表7に示すように、製剤30(対照標準ロット)はジメチルアミノエタノール(“DMAE”)を含有し、亜硫酸塩を含有していない。製剤19(試験ロット)は、充填物質中にメタ重亜硫酸ナトリウムをさらに含む以外は、製剤30に類似している。

20

## 【0097】

## 【表8】

表7. 製剤30と19の充填物質(mg/g)

成分	製剤30	製剤19
セレコキシブ	278	270
PEG400	337	335
ツイーン80	195	195
オレイン酸	80	78
HPMG	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

30

40

## 【0098】

両方のソフトゼラチンカプセル製剤をヒドロキシプロピルエチレン製の無誘導性密閉ボトル中に配置し、25 および60%RHにて、または40 および75%RHにて貯蔵した。このようなボトルを使用すると、ボトル内部のRHとボトル外部のRHとが容易に平衡状態になる。カプセルを定期的に、ソフトゼラチンサンプルの架橋の程度に関して試験した(薬物放出プロファイルによって評価)。

## 【0099】

50

### 製剤30

25 /60%相対湿度(“RH”)および40 /75%RHでの、対照標準製剤30に対するTier I薬物放出結果を図1と2に示し、同じロットと条件に対するTier II薬物放出結果を図3と4に示す。Tier I薬物放出プロフィールにおいては、どちらの温度条件の場合も、早くも1ヶ月の貯蔵にて顕著な遅延が認められた。この遅延は、貯蔵時間と共に増大した。25 /60%RHおよび40 /75%RHでのTier II薬物放出プロフィールでは、放出プロフィールの遅れが明確に認められるが、その程度はかなり少なくなっている。

#### 【0100】

### 製剤19

25 /60%RHの条件に対する製剤19のTier I薬物放出結果を図5に示す。6ヶ月にわたって薬物放出プロフィールに変化は認められず、これは架橋が起きていないことを示している。したがって、このサンプルに対する類似のTier II試験は行わなかった。図6は、40 /75%RHでの、製剤19に対するTier I薬物放出結果を示している。6ヶ月の時間ポイントを除けば、安定性時間ポイントのほとんどに対して薬物放出プロフィールに変化は認められなかった。6ヶ月での薬物放出プロフィールの変化が架橋によるものであるかどうかを調べるために、このサンプルに関してTier II試験を行った。この結果を表7に示す。この6ヶ月サンプルに対しては、Tier IとTier IIの結果は極めて類似しており、このことは、薬物放出プロフィールの変化が架橋によるものではないことを示している。

#### 【0101】

これらのデータは、製剤30では相当程度の架橋が起こったことを示している。Tier II薬物放出プロフィールの変化(すなわち、遅延の減少)は、Tier Iの放出遅延がこの製剤に対する架橋によるものであることを示しており、そしてさらに、ヒトにおいては、薬物放出プロフィールの大幅な遅延が起こり得ることを示している。製剤19(メタ重亜硫酸ナトリウムを含有)は、厳しい(40 /75%RH)貯蔵条件にて6ヶ月にわたって測定可能な架橋を示さない。これらのデータは、この製剤にメタ重亜硫酸ナトリウムを加えると、架橋の速度が大幅に減少し、実際、架橋を完全に抑えることがある、ということを示している。特定の理論に拘束されるつもりはないが、メタ重亜硫酸ナトリウムは、アルデヒドと反応して重亜硫酸付加物を形成する、というプロセスによって架橋を抑制すると考えられる。したがって、メタ重亜硫酸ナトリウムがアルデヒドを効果的に捕捉し、これらによってアルデヒドをゼラチンの架橋促進に利用できなくする。

#### 【0102】

#### (実施例7)

4種のソフトゼラチンセレコキシブ製剤を表8に示すように製造し、温度40 および相対湿度(“RH”)75%での薄膜形成に関して試験した。

#### 【0103】

重亜硫酸塩が存在しないと、40 /75%RHにてわずか2週間の貯蔵後に完全な薄膜形成が認められた(製剤30; 架橋等級=3)。

製剤中5mg/gのTris濃度においては(製剤20)、薄膜の形成が遅くなったが、40 /75%RHでの1.5ヶ月の貯蔵にて薄膜形成を完全には防げなかった。

#### 【0104】

製剤中より高いTris濃度においては(26mg/g, 製剤50)、40 /75%RHでの6ヶ月の貯蔵にてゼラチンの架橋が完全に防止される。

製剤中4mg/gという低いメタ重亜硫酸ナトリウム(SMB)濃度は、40 /75%RHでの2ヶ月の貯蔵にて薄膜の形成を防ぐのに充分のようであった。

#### 【0105】

10

20

30

40



【表 9】

表 8. 40°C/75%RH での貯蔵におけるソフトゼラチンのゼラチン架橋分析

40°C/75%RH での月数	製剤 50 mg/ml	製剤 30 mg/ml	製剤 19 mg/ml	製剤 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	PEG400 334
	ツイーン 80 217	ツイーン 80 195	ツイーン 80 195	ツイーン 80 194
	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
	没食子酸プロピル 1	没食子酸プロピル 2	没食子酸プロピル 2	没食子酸プロピル 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

## 【0106】

(実施例 8)

ゼラチンカプセルの充填物質中のTris(ヒドロキシメチルアミノメタン)が薄膜の形成を防止するメカニズムを考察するために、剤形(表9に記載の製剤X-60の)を作製し、表10に示す2つの異なった条件下で貯蔵した。所定の時間にてカプセルを取り出し、充填物質中およびカプセル中のTris含量を測定した。表10に示すように、貯蔵時間の経過と共に、カプセル中のTris含量は、初期の製剤と比較して増大し、充填物質中のTris含量は、初期の製剤と比較して減少した。

## 【0107】

【表 10】

表 9. ソフトゼラチンカプセル製剤 X-60

成分	製剤 X-60
セレコキシブ	200
PEG400	271
ツイーン 80	217
オレイン酸	61
Tris	26
水	26
没食子酸プロピル	1
PVP-12PF	47
無水エタノール	113
HPMC-E5	38
合計	1000mg/g
充填体積(薬物 200mg)	0.92ml
剤形	長楕円形のソフトゼラチンカプセル 18 個

10

20

【0108】

【表 1 1】

表 10. 製剤 X-60 の貯蔵後におけるカプセルセル中の Tris 含量

ソフトゼラチンカプセル の貯蔵条件	充填物質中の Tris(mg)	カプセルセル中の Tris(mg)
25℃/60%RH		
T=2 ヶ月	18.7	5.3
T=6 ヶ月	17.9	6.0
T=8 ヶ月	16.4	6.5
T=10 ヶ月	17.6	7.0
40℃/75%RH		
T=2 ヶ月	13.5	10.5
T=6 ヶ月	10.8	11.1
T=8 ヶ月	10.0	10.6
T=10 ヶ月	10.0	13.3
T=0 におけるソフトゼラチンカプセル中の Tris 26mg		

10

20

【図面の簡単な説明】

【 0 1 0 9 】

【図 1】 25 にて貯蔵後の製剤 30(実施例 6に記載)の Tier I 溶解速度を示したグラフである。

30

【図 2】 40 にて貯蔵後の製剤 30(実施例 6に記載)の Tier I 溶解速度を示したグラフである。

【図 3】 25 にて貯蔵後の製剤 30(実施例 6に記載)の Tier II 溶解速度を示したグラフである。

【図 4】 40 にて貯蔵後の製剤 30(実施例 6に記載)の Tier II 溶解速度を示したグラフである。

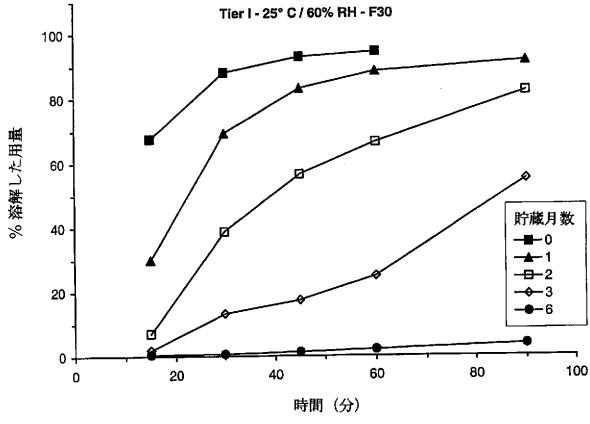
【図 5】 25 にて貯蔵後の製剤 19(実施例 6に記載)の Tier I 溶解速度を示したグラフである。

【図 6】 40 にて貯蔵後の製剤 19(実施例 6に記載)の Tier I 溶解速度を示したグラフである。

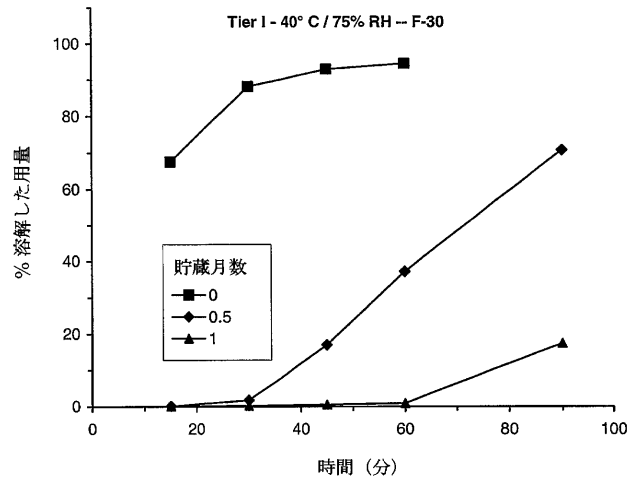
40

【図 7】 40 にて貯蔵後の製剤 19(実施例 6に記載)の Tier II 溶解速度を示したグラフである。

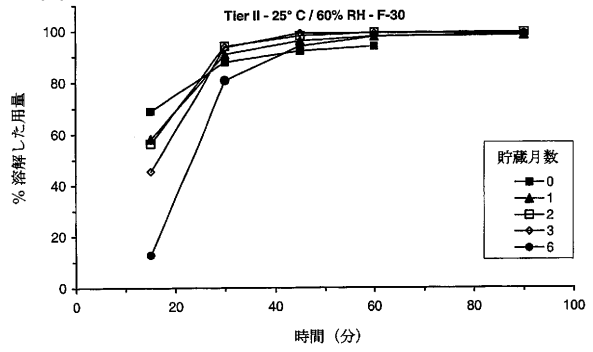
【 図 1 】



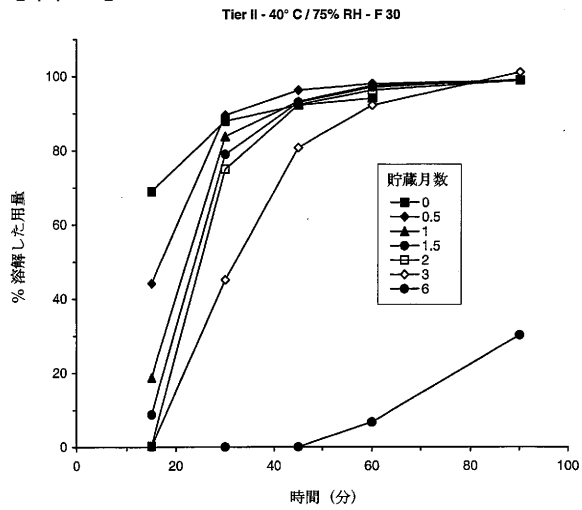
【 図 2 】



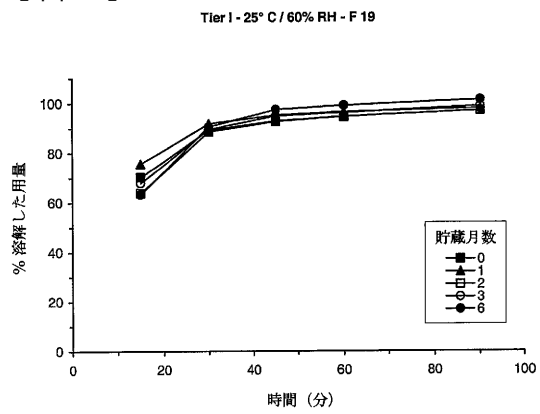
【 図 3 】



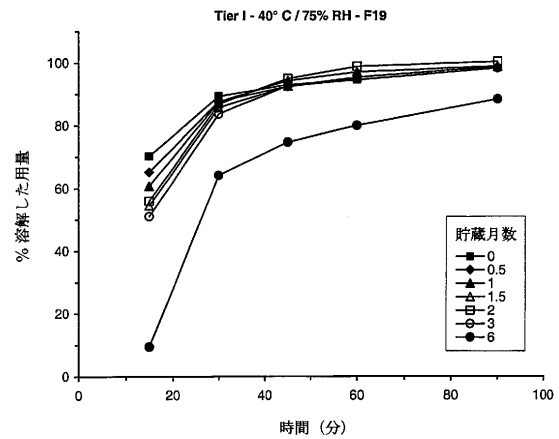
【 図 4 】



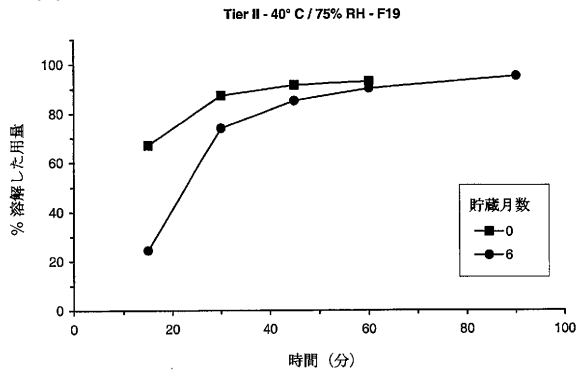
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/24042

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	WO 96/14365 A (WARNER-LAMBERT COMPANY, U.S.A.) 17 May 1996 (1996-05-17)  claims	1-6, 13-15, 18, 19, 24, 30
Y	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  -/-	1-31
<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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  7 June 2004		Date of mailing of the international search report  17/06/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3076		Authorized officer  Scarponi, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/24042

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
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	1-31
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	1-31
Y	EP 0 679 395 A (BAYER S.P.A., MI (IT)) 2 November 1995 (1995-11-02) claims examples page 2, line 37 - line 38	1-31

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 03/24042

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
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
EP 0679395	A	02-11-1995	IT 1269583 B	08-04-1997
			EP 0679395 A1	02-11-1995
			JP 8040880 A	13-02-1996
			US 5624682 A	29-04-1997



## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
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 47/16	A 6 1 K 47/16	
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 29/00	A 6 1 P 29/00	
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,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100114904

弁理士 小磯 貴子

(72)発明者 ガオ, ピング

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 AA54 AA55 BB01 CC05 DD29 DD37 DD46 DD47 DD49 EE42

4C084 AA17 MA37 MA52 ZB11 ZC20

4C086 AA01 AA02 BC36 MA02 MA03 MA05 ZB11 ZC20