

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6463333号  
(P6463333)

(45) 発行日 平成31年1月30日(2019.1.30)

(24) 登録日 平成31年1月11日(2019.1.11)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/55	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/08	(2006.01)
A 6 1 K 9/20	(2006.01)
A 6 1 K 47/38	(2006.01)
A 6 1 K	31/55
A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	25/08
A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/38

請求項の数 16 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-502709 (P2016-502709)
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014.3.14)
(65) 公表番号	特表2016-513724 (P2016-513724A)
(43) 公表日	平成28年5月16日 (2016.5.16)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/028125
(87) 國際公開番号	W02014/143935
(87) 國際公開日	平成26年9月18日 (2014.9.18)
審査請求日	平成29年2月28日 (2017.2.28)
(31) 優先権主張番号	61/791,726
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)
(33) 優先権主張国	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	515060458 アプレシア・ファーマスティカルズ・カンパニー
	アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19047. ラングホーン, キャボットブルバードウエスト 2010, スイートエフ
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(72) 発明者	ジール・ジェイコブ アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19067. ヤードリー, ノースエルボーレーン 1008

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】オキシカルバゼピンの急速分散性の剤形

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

多孔性の非圧縮の3次元印刷された結合型マトリクスを含む急速分散性の固体剤形であつて：

第1のオキシカルバゼピン(OXC)粒子径を有する第1のOXC粒子、第2のOXC粒子径を有する第2のOXC粒子、少なくとも1つの第1の崩壊剤、少なくとも1つの界面活性剤、および薬物含有凝集体内で第1のOXC粒子と第2のOXC粒子とを結合させるための少なくとも1つの第1の結合剤を含む、複数の操作された薬物含有凝集体；

少なくとも1つの第2の崩壊剤；および

3次元印刷された結合型マトリクス内で薬物含有凝集体を結合させるための少なくとも1つの第2の結合剤を含み；

該剤形は、水性液体15ml中に配置した場合、15秒以下で分散し；

該凝集体のサイズと第1のOXC粒子のサイズとの比は1:1から5:1であり；

該凝集体のサイズと第2のOXC粒子のサイズとの比は20:1から50:1であり；

第2のOXC粒子は、薬物含有凝集体内の全OXCの約75重量%から約100重量%を構成する、前記剤形。

## 【請求項 2】

急速分散性の3次元印刷された多孔性の非圧縮の結合型マトリクスであつて：

— 第1のOXC粒子径を有する第1のOXC粒子、第2のOXC粒子径を有する第2のOXC粒子、および薬物含有凝集体内で第1のOXC粒子と第2のOXC粒子とを結合さ

10

20

せるための少なくとも 1 つの第 1 の結合剤を含む、複数の操作された薬物含有凝集体；

\_\_\_\_ 少なくとも 1 つの甘味剤；

\_\_\_\_ 少なくとも 1 つの崩壊剤；

\_\_\_\_ 少なくとも 1 つの界面活性剤；

\_\_\_\_ 少なくとも 1 つの流動促進剤； および

3 次元印刷された結合型マトリクス内で薬物含有凝集体を結合させるための少なくとも 1 つの第 2 の結合剤を含み；

該マトリクスは、15m1 の体積の水性液体中、15秒未満で分散し；

該凝集体のサイズと第 1 の OXC 粒子のサイズとの比は 1 : 1 から 5 : 1 であり；

該凝集体のサイズと第 2 の OXC 粒子のサイズとの比は、20 : 1 から 50 : 1 であり；

第 2 の OXC 粒子は、薬物含有凝集体内の全 OXC 粒子の約 75 重量 % から約 100 重量 % を構成し；

OXC は、マトリクスの合計重量ベースでマトリクスの約 35 重量 % から約 60 重量 % を構成する、前記マトリクス。

#### 【請求項 3】

a ) 第 1 の OXC 粒子または第 2 の OXC 粒子の少なくとも 1 つは、二峰性、もしくは多峰性の粒子径分布を有し； b ) 薬物含有凝集体は、一峰性、二峰性、もしくは多峰性の粒子径分布を有し； または c ) 上記の 1 つまたはそれ以上の組合せである、請求項 1 に記載の剤形または請求項 2 に記載のマトリクス。

10

#### 【請求項 4】

a ) 少なくとも 1 つの界面活性剤が、マトリクスの合計重量の約 0.5 重量 % から約 7.0 重量 % を構成し； b ) 少なくとも 1 つの甘味剤が、マトリクスの合計重量の約 0.01 重量 % から約 2.0 重量 % を構成し； c ) 少なくとも 1 つの第 1 の結合剤および少なくとも 1 つの第 2 の結合剤が、合わせてマトリクスの合計重量の約 5 重量 % から約 15 重量 % を構成し； d ) 少なくとも 1 つの第 1 の崩壊剤および少なくとも 1 つの第 2 の崩壊剤が、合わせてマトリクスの合計重量の約 10 重量 % から約 30 重量 % を構成し； および / または e ) 少なくとも 1 つの流動促進剤が、マトリクスの合計重量の最大約 2 % を構成する、請求項 1 に記載の剤形または請求項 2 に記載のマトリクス。

20

#### 【請求項 5】

a ) マトリクスの硬さは約 1 キロポンドから約 7 キロポンド、または約 1 キロポンドから約 3 キロポンドの範囲であり； b ) マトリクスは、水または唾液 15m1 中に配置した場合 10 秒以下で分散し； c ) 少なくとも 1 つの第 2 の結合剤は、マトリクスを形成するのに用いられる印刷液によってマトリクス中に導入され； d ) 少なくとも 1 つの第 2 の結合剤は、マトリクスを形成するのに用いられるバルク粉末によってマトリクス中に導入され； e ) マトリクスは、OXC 約 150mg から約 600mg を含み； ならびに / または f ) マトリクスは、3 次元印刷された増加性の層を 10 から 40 含む、請求項 1 に記載の剤形または請求項 2 に記載のマトリクス。

30

#### 【請求項 6】

薬物含有凝集体は、少なくとも 1 つの甘味剤および / または少なくとも 1 つの香味剤をさらに含む、請求項 1 に記載の剤形または請求項 2 に記載のマトリクス。

40

#### 【請求項 7】

a ) 薬物含有凝集体は、マトリクスの合計重量の約 55 重量 % から約 85 重量 % 、約 60 重量 % から約 80 重量 % 、もしくは約 65 重量 % から約 70 重量 % を構成し； b ) 第 1 の OXC 粒子および第 2 の OXC 粒子は、合わせて薬物含有凝集体の合計重量の約 55 重量 % から約 85 重量 % 、約 60 重量 % から約 80 重量 % 、もしくは約 65 重量 % から約 70 重量 % を構成し； c ) 第 1 の崩壊剤は、薬物含有凝集体の合計重量の 0 重量 % から約 30 重量 % 、約 1 重量 % から約 15 重量 % 、もしくは約 2 重量 % から約 5 重量 % を構成し； d ) 第 1 の結合剤は、薬物含有凝集体の合計重量の 0 重量 % から約 10 重量 % 、約 1 重量 % から約 7 重量 % 、もしくは約 2 重量 % から約 5 重量 % を構成し； e ) 界面活性剤は、薬

50

物含有凝集体の合計重量の 0 重量% から約 10 重量%、約 1 重量% から約 5 重量%、もしくは約 1.4 重量% から約 4.2 重量% を構成し；および / または f ) 薬物含有凝集体は湿式造粒法により製造された顆粒である、請求項 1 に記載の剤形または請求項 2 に記載のマトリクス。

【請求項 8】

マトリクスは、OXC を、約 150 mg から約 1200 mg、約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg、約 600 mg、約 750 mg、約 900 mg、約 1050 mg、または約 1200 mg 含む、請求項 1 に記載の剤形または請求項 2 に記載のマトリクス。

【請求項 9】

マトリクスは、以下の組成の印刷液、薬物含有凝集体、およびバルク粉末を使用する 3 次元印刷プロセスの製造物である、請求項 1 に記載の剤形または請求項 2 に記載のマトリクス。

【表 1】

印刷液

水(重量%)	80-95 または	80-90
グリセリン(重量%)	0.5-20 または	2-7
アルコール(重量%)	0.1-20 または	1-10
界面活性剤(重量%)	0.01-10 または	1-5
甘味剤(重量%)	0-10 または	1-5
結合剤(重量%)	0-10	

【表 2】

OXC 薬物含有凝集体：

OXC (重量%)	55-75 または	55-70
第 1 の崩壊剤(重量%)	15-45 または	30-40
第 1 の結合剤(重量%)	0-10 または	2-5
界面活性剤(重量%)	0-10 または	1-5

【表 3】

バルク粉末：

OXC 含有凝集体 (重量%)	55-65 または	55-65
第 2 の崩壊剤(重量%)	2-15 または	3-12
第 2 の結合剤(重量%)	20-45 または	20-35
流動促進剤(重量%)	0.1-1.5 または	0.2-0.7.

【請求項 10】

マトリクスは以下の組成を有する、請求項 1 に記載の剤形または請求項 2 に記載のマトリクス：

## 【表4】

オキシカルバゼピン(重量%)	30-40	または	35-45	
全崩壊剤(重量%)	15-30	または	15-25	
全結合剤(重量%)	30-55	または	30-50	
流動促進剤(重量%)	0-5	または	最大5	
グリセリン(重量%)	最大20	または	最大5	10
界面活性剤(重量%)	0-5	または	最大5	
甘味剤(重量%)	0-5	または	最大5	

## 【請求項11】

剤形は、ウエハー、円柱、環、ドーナツ、チューブ、立方体、球状体、橢円体、または長方形の箱として成形される、請求項1に記載の剤形。

## 【請求項12】

a) 第1の結合剤および第2の結合剤は、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、およびこれらの組合せからなる群から選択され；b) 第1の崩壊剤および第2の崩壊剤は、微結晶性セルロース、2つのグレードの微結晶性セルロースの組合せ、クロスカルメロース、およびこれらの組合せからなる群から選択され；またはb) 上記の組合せである、請求項1に記載の剤形または請求項2に記載のマトリクス。

## 【請求項13】

オキシカルバゼピンに治療的に応答性である疾患、状態、または障害を処置するための医薬を製造するための、請求項1に記載の剤形または請求項2に記載のマトリクスの使用であって、ここで該医薬は処置期間を通して、1日1回から3回、それを必要とする対象に投与される、上記使用。

## 【請求項14】

增加性の層の厚さは、約0.006インチから約0.014インチ、または約0.008インチから約0.012インチの範囲である、請求項5に記載の剤形またはマトリクス。

## 【請求項15】

第1の結合剤および第2の結合剤の少なくとも1つは、水性液体可溶性または部分的に水性液体可溶性である、請求項1に記載の剤形。

## 【請求項16】

第1の結合剤および第2の結合剤の少なくとも1つは、水性液体可溶性または部分的に水性液体可溶性である、請求項2に記載のマトリクス。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、オキシカルバゼピンの急速に分散する(口内分散性の)固体の経口剤形に関する。特に、剤形は、対象の口中に配置した場合、約10秒未満の期間以内に分散する。本発明はまた、オキシカルバゼピンまたはその誘導体に治療的に応答性である、疾患、障害、または状態を処置するための剤形の使用方法に関する。剤形を調製するためのプロセスも提供する。

## 【背景技術】

## 【0002】

オキシカルバゼピン(0XC；10,11-ジヒドロ-10-オキソ-5H-ジベンゾ

10

20

30

40

50

[ b , f ] アゼピン - 5 - カルボキサミド；特許文献 1 、特許文献 2 、および特許文献 3 に開示されている ) を含む固体の経口剤形は知られている ( F D A 電子オレンジブック ) 。 O X C は、塩基性 / アルカリ性条件下で加水分解を受けやすい。オキシカルバゼピンは、活性代謝物である 10 - モノヒドロキシ代謝物誘導体 ( M H D ) に速やかに還元されるプロドラッグである。

【 0 0 0 3 】

O X C は、成人における部分発作の処置における単独療法および補助的療法として、ならびにてんかんを有する 4 歳以上的小児における部分発作の処置における単独療法として、ならびにてんかんを有する 2 歳以上的小児における補助的療法としての使用に適応がある抗てんかん薬である。

10

【 0 0 0 4 】

O X C は、疎水性であり、水に難溶性であり、固体の経口剤形として投与する場合は、薬物の十分な吸収をもたらすために、非常に小型の粒子径で存在しなければならない。特許文献 4 は、 40 ミクロンの篩上の最大残留物が 5 % 以下であり、粒子径の中央値がおよそ 2 から 12 ミクロン、または 4 から 10 ミクロン、または 6 から 8 ミクロンであるような粒子径を有するオキシカルバゼピンを特定している。特許文献 5 は、 D [ v , 0 . 5 ] 値が約 15 ミクロンから約 30 ミクロンの間であり、 D [ v , 0 . 9 ] 値が 90 ミクロン以下である粒子径分布を有するオキシカルバゼピンを開示している。特許文献 6 は、 40 マイクロメートル (  $\mu$  m ) を超える粒子の量が、最大 5 重量 % に限定され、フラウンホーファー回折による粒子径の中央値が 4 ~ 10  $\mu$  m 内に特定される O X C を開示している。特許文献 7 は、粒子径の中央値が 4 ~ 10  $\mu$  m である O X C を開示している。特許文献 8 は、粒子径の中央値が 15 から 30  $\mu$  m の範囲である O X C を開示しており、組成物は湿潤剤を含まない。特許文献 9 は、粒子径の中央値が 15 から 30  $\mu$  m の範囲である O X C を開示しており、組成物は湿潤剤を含まない。特許文献 10 は、粒子径の中央値が約 20  $\mu$  m から約 50  $\mu$  m であり、 45  $\mu$  m から最大 100  $\mu$  m の篩上の最大残留物が約 10 % である O X C を開示しており、湿潤剤は存在する。特許文献 11 は、オキシカルバゼピン粒子、および薬物の溶解を助けるメグルミンを含み、オキシカルバゼピンが 50  $\mu$  m 以上、または約 80 から 140  $\mu$  m の粒子径を有する医薬組成物を開示している。特許文献 12 は、粒子径の中央値が約 2  $\mu$  m 以下であるオキシカルバゼピンを含む剤形を開示している。

20

【 0 0 0 5 】

O X C は、 1 日 2 回のレジメン ( B I D ) にしたがって、てんかんの処置に 1 日あたり 300 から 2400 mg の投与量を経口投与する。単位投与量が O X C 150 から 1200 mg を含む場合、特に、既知の剤形には大量の賦形剤が含まれているため、若年および老齢の患者は、このような高投与量を含む固体の経口剤形を嚥下するのに困難を経験するのが典型的である。嚥下における困難は、患者のコンプライアンスの低下をまねく。この問題を解決しようと、経口液体製剤が開発されている。しかし、このような剤形には、安定性、汚染、および不正確な投薬の問題が未だ付きまとっている。

30

【 0 0 0 6 】

1 錠あたり高投与量の O X C が必要とされるとすると、貯蔵および取扱いに適する十分な硬さおよび摩損性を有し、同時に容易に嚥下するのに十分小さい剤形を提供する、急速分散性の固体の経口剤形を調合するのは難しい。

40

【 0 0 0 7 】

口内分散性の剤形は、口中で、最小量の唾液または水で分散または崩壊する。このような剤形により、嚥下の容易さ、投薬の正確さ、および急速な治療作用がもたらされる。 F u l a への特許文献 13 は、薬物、多孔性プラスチック物質、水浸透増強剤、結合剤、および薬物を含む顆粒を含む剤形を開示している。剤形を作製するためには、顆粒を圧縮しなければならない。 G r e g o r y への特許文献 14 および特許文献 15 は、凍結乾燥の剤形を開示している。 W e h l i n g への特許文献 16 は、柔軟圧縮した ( s o f t - c o m p r e s s ) 口内分散性の剤形を開示している。発泡性の剤形、および不溶性微粒

50

子の急速放出コーティングが、特許文献17および特許文献18に記載されている。凍結乾燥した泡沢および液体は、特許文献19および特許文献20に記載されている。メルトスパン(melt-spun)剤形は、特許文献21、特許文献22、および特許文献23に記載されている。特許文献24は、水中に分散させるとサイズ710μm未満の粒子の形態を有する即時放出の分散性および口内分散性の固体医薬組成物を開示しており、製剤は湿式造粒法によって作製されるが；崩壊時間は53秒から60秒の範囲である。

#### 【0008】

特許文献25、特許文献26、および特許文献27は、3次元印刷された急速に分散する剤形を開示している。それでも、OXCを含む、口内分散性の3次元印刷された剤形は示唆されていない。実質的な量のOXCを含む3次元印刷された剤形を、10秒以下、または5秒以下に最小量の水性液体中に分散し、同時に取扱いおよび貯蔵に耐える十分な硬さを有するように作製することができるか否かを事前に予想することはできない。

#### 【0009】

OXCを含む口内分散性の剤形は殆ど、開示または示唆されていない。Leeへの特許文献28および特許文献29は、フィルムコーティング錠またはフィルムコーティングされた粉末充填物(powder fill)を示唆している。Houghtonへの特許文献30および特許文献31は、凍結乾燥し、非圧縮の、高速分散性の(fast-dispersing)固体剤形を示唆している。Murrayへの特許文献32および特許文献33、ならびにGreenへの特許文献34は、担体として魚のゼラチンを有する、凍結乾燥し、非圧縮の、高速分散性の固体剤形を示唆している。Pilgaonkarへの特許文献35は、3分で水に分散する、分散性の圧縮錠を開示している。錠剤は、オキシカルバゼピン、コポビドン(Kollidon VA 64)、微結晶性セルロース(Avicel PH 102)、デンブングリコール酸ナトリウム(Primojel)、クロスコビドン(Kollidon CL)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(Methocel K100 LV)、ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol HHX)、Aerosil、タルク、およびステアリン酸マグネシウムを含んでいる。

#### 【0010】

高濃度のOXCを含み、低摩損性、ならびに貯蔵および取扱いに耐える十分な硬さを示し、同時に非常に急速な崩壊速度および許容できる味覚を示し、急速に分散する固体の経口剤形を提供するのは有益であるが；このような適切な剤形は当技術分野では示唆されていない。特に、このような3次元印刷された剤形は示唆されていない。

#### 【先行技術文献】

##### 【特許文献】

##### 【0011】

【特許文献1】U.S.2004-0044200A1

【特許文献2】U.S.3,642,775

【特許文献3】U.S.3,716,640

【特許文献4】U.S.7,037,525

【特許文献5】EP2,010,499A1

【特許文献6】U.S.8,119,148

【特許文献7】EP2,077,822

【特許文献8】PCT公開WO2007-007182

【特許文献9】PCT公開WO2006-046105

【特許文献10】PCT公開WO2002-094774

【特許文献11】インド出願第1186/MUM/2004号

【特許文献12】EP2,146,699A1

【特許文献13】U.S.7,749,533

【特許文献14】U.S.4,371,516

【特許文献15】U.S.5,738,875

【特許文献16】U.S.5,178,878

10

20

30

40

50

【特許文献 17】 U . S . 5 , 5 7 8 , 3 2 2  
 【特許文献 18】 U . S . 5 , 6 0 7 , 6 9 7  
 【特許文献 19】 U . S . 4 , 6 4 2 , 9 0 3  
 【特許文献 20】 U . S . 5 , 6 3 1 , 0 2 3  
 【特許文献 21】 U . S . 4 , 8 5 5 , 3 2 6  
 【特許文献 22】 U . S . 5 , 3 8 0 , 4 7 3  
 【特許文献 23】 U . S . 5 , 5 1 8 , 7 3 0  
 【特許文献 24】 U . S . 2 0 0 7 0 2 1 8 1 2 9  
 【特許文献 25】 U . S . 6 , 4 7 1 , 9 9 2  
 【特許文献 26】 U . S . 2 0 1 2 - 0 2 0 7 9 2 9  
 【特許文献 27】 U . S . 2 0 0 3 - 0 1 3 3 9 7 5  
 【特許文献 28】 U . S . 8 , 1 2 7 , 5 1 6  
 【特許文献 29】 U . S . 2 0 1 2 0 1 1 0 9 5 7  
 【特許文献 30】 U . S . 8 , 0 1 2 , 5 0 5  
 【特許文献 31】 U . S . 2 0 0 4 0 2 2 8 9 1 9  
 【特許文献 32】 U . S . 6 , 7 0 9 , 6 6 9  
 【特許文献 33】 U . S . 6 , 5 0 9 , 0 4 0  
 【特許文献 34】 U . S . 2 0 0 4 0 0 7 6 6 6 6  
 【特許文献 35】 U . S . 2 0 0 8 0 3 1 2 1 6 8

10

## 【発明の概要】

20

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0012】

本発明は、当技術分野に固有な不都合のいくつかまたは全てを克服しようと努めるものである。本発明は、本明細書に記載される主要な、または唯一の有効成分としてオキシカルバゼピンを含む口内分散性の固体剤形を提供するものであり、剤形は、約 10 m<sup>1</sup> 以下の体積の水または唾液中に約 15 秒以下で分散する結合型マトリクスを含む。マトリクスは、マトリクスを投与した対象の口中で分散し、よって嚥下および投与を促進する。

## 【0013】

本発明者らは、高重量パーセント値または大量の、粒子径の小さい OXC を含み、十分な硬さ、許容される表面の質感、および非常に急速な分散 / 崩壊を示す、3 次元印刷された急速に分散する剤形を生成するのは非常に難しいことを見出した。大量（高パーセント値）の小型の天然の粒子の OXC を含むバルク粉末から作製される剤形の性能は劣るが；これを投与する対象における十分な吸収を確実にするために、非常に小型の粒子径形態の（上記に論じた通り）OXC が、剤形中に依然として含まれなければならない。

30

## 【0014】

この問題を解決するために、本発明者らは、薬物の「実際の粒子径」を増大せずに、バルク粉末中の OXC の「有効な粒子径」を増大しなければならないことを発見した。このようにすることで、吸収に適する実際の粒子径、および 3DP 口内分散性の剤形のバルク粉末における使用に適する有効な粒子径を有する OXC の投与が可能になる。「有効な粒子径」は、薬物含有粒子のサイズが OXC の天然の粒子よりも大きくなるように、OXC の小型の「天然の粒子」を、バルク粉末中の「薬物含有粒子」に含めることにより増大する。

40

## 【課題を解決するための手段】

## 【0015】

いくつかの態様において、本発明は、急速分散性の、すなわち口内分散性の剤形、および、オキシカルバゼピンに治療的に応答性である疾患、状態、または障害を処置するための剤形の投与を提供する。急速分散性の固体の経口剤形は、OXC の薬物含有粒子を含む多孔性の 3 次元印刷された結合型の口内分散性マトリクス、ならびに少なくとも 1 つの崩壊剤、少なくとも 1 つの界面活性剤、および少なくとも 1 つの結合剤を含むバルク材料を含む。バルク材料は、少なくとも 1 つの流動促進剤、少なくとも 1 つの甘味剤、および /

50

または少なくとも 1 つの香味剤をさらに含むことができる。

【 0 0 1 6 】

マトリクスは、印刷液を粉末に沈着させることによって形成され、それにより粉末の粒子は、結合剤によって結合されるようになる。マトリクスは多孔性であり、規定された、全体のかさ密度、水性液体中の崩壊（分散）時間、水性液体中の溶解時間、および含水量を有する。マトリクスは、十分な硬さ、低摩損性、および小体積の水性液体中の極めて急速な分散時間の釣合いを提供する。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、OXC は結晶形態で存在する。OXC の全ての多形が企図される。OXC またはあらゆる他の材料の結晶化度は、非晶質性の材料の存在を決定するための示差走査熱量測定（DSC）によって決定することができる。いくつかの実施形態において、OXC は、バルク粉末中、またはマトリクス中に非晶質形態で存在する。

10

【 0 0 1 8 】

本発明はまた、結合型の甘味剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、およびOXC の薬物含有粒子を含む、3次元印刷されたマトリクスを含む口内分散性の剤形を提供し、結合剤はマトリクスに結合している。マトリクスは、一般的に、OXC 自体によって結合されない。印刷液は、3次元印刷のプロセスの間、あらゆる実質的な量のOXC を溶解しない。

【 0 0 1 9 】

本発明の一態様は：OXC、少なくとも 1 つの甘味剤、少なくとも 1 つの結合剤、少なくとも 1 つの崩壊剤、少なくとも 1 つの界面活性剤、および少なくとも 1 つの流動促進剤を含む、口内分散性の 3 次元印刷されたマトリクスを提供し；マトリクスは、結合剤によって結合される粒子を含み；マトリクスは多孔性であり、非圧縮であり；マトリクスは 1 5 m l の体積の水性液体中に 1 5 秒未満で分散し；OXC は、OXC の小型粒子および担体として少なくとも 1 つの製薬上の賦形剤を含む薬物含有粒子中に含まれ；OXC のマトリクス中の含量は、マトリクスの合計重量ベースで 3 5 ~ 6 0 重量 % の範囲である。

20

【 0 0 2 0 】

本発明のいくつかの実施形態は、以下のものを含む：a ) 少なくとも 1 つの界面活性剤は、剤形の最終的な重量ベースで、約 0 . 5 ~ 7 . 0 重量 % の範囲の量で存在し；b ) 少なくとも 1 つの甘味剤は、剤形の最終的な重量ベースで、約 0 . 0 1 ~ 2 . 0 % の範囲の量で存在し；c ) 少なくとも 1 つの結合剤は、剤形の最終的な重量ベースで、5 ~ 1 5 % の範囲の量で存在し；d ) 少なくとも 1 つの崩壊剤は、剤形の最終的な重量ベースで、1 0 ~ 3 0 % の範囲の量で存在し；ならびに / または e ) 少なくとも 1 つの流動促進剤は、剤形の最終的な重量ベースで、0 ~ 2 % の範囲の量で存在する。

30

【 0 0 2 1 】

本発明のいくつかの実施形態は、以下のものを含む：a ) マトリクスの硬さは約 1 から約 7 キロボンド（kp）、約 1 から約 3 kp の範囲であり；b ) マトリクスは、水または唾液 1 5 m l 中に配置した場合 1 0 秒以下で分散し；c ) 結合剤は、マトリクスを形成するのに用いられる印刷液によってマトリクス中に導入され；d ) 結合剤は、マトリクスを形成するのに用いられるバルク粉末によってマトリクス中に導入され；e ) マトリクスは、OXC 約 1 5 0 m g から約 6 0 0 m g を含み；f ) マトリクスは、印刷された増加性の層を 1 0 から 4 0 含み；g ) 増加性の層の厚さ（高さ）は 0 . 0 0 6 から 0 . 0 1 4 インチ、または 0 . 0 0 8 から 0 . 0 1 2 インチの範囲であり；h ) マトリクスは多孔性であり、非圧縮である。

40

【 0 0 2 2 】

薬物含有粒子は、OXC、および少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または少なくとも 5 つの製薬上の賦形剤を含む。いくつかの実施形態において、薬物含有粒子は、OXC、少なくとも 1 つの結合剤、少なくとも 1 つの界面活性剤、および少なくとも 1 つの崩壊剤を含む。薬物含有粒子は、甘味剤および / または香味剤をさらに含み得る。いくつかの実施形態において、薬物含有粒子は、OXC、少なくとも 2 つの結合剤、少なくとも 1 つの界面活性剤、および少なくとも 1 つの崩壊剤を含む。

50

## 【0023】

本発明のいくつかの実施形態は以下のものを含む：a) 薬物含有粒子のマトリクス中の含量は、一般的に、最終的な剤形中のマトリクスの合計重量ベースで 55 ~ 85 重量%、60 ~ 80 重量%、または 65 ~ 70 重量% の範囲であり；b) 薬物含有粒子は、崩壊剤、結合剤、界面活性剤、および OXC の天然の粒子を含み；c) OXC の天然の粒子の薬物含有粒子中の含量は、薬物含有粒子の最終的な重量ベースで 55 ~ 85 重量%、60 ~ 80 重量%、または 65 ~ 70 重量% の範囲であり；d) 崩壊剤の薬物含有粒子中の含量は、薬物含有粒子の最終的な重量ベースで 0 ~ 30 重量%、1 ~ 15 重量%、または 2 ~ 5 重量% の範囲であり；e) 結合剤の薬物含有粒子中の含量は、薬物含有粒子の最終的な重量ベースで 0 ~ 10 重量%、1 ~ 7 重量%、または 2 ~ 5 重量% の範囲であり；f) 界面活性剤の薬物含有粒子中の含量は、薬物含有粒子の最終的な重量ベースで 0 ~ 10 重量%、1 ~ 5 重量%、または 1.4 ~ 4.2 重量% の範囲であり；g) 薬物含有粒子は湿式造粒により製造される。

## 【0024】

薬物含有粒子は、約 50 から約 400 ミクロン、約 50 から約 300 ミクロン、約 50 から約 250 ミクロン、約 60 から約 250 ミクロン、約 60 から約 100 ミクロン、または約 75 から約 250 ミクロンの範囲の、粒子径の平均 (average)、平均値 (mean)、または中央値を有する。

## 【0025】

いくつかの実施形態において、OXC の天然の粒子は、約 1 から約 90 ミクロン、約 1 から約 75 ミクロン、約 1 から約 50 ミクロン、約 1 から約 30 ミクロン、約 1 から約 15 ミクロン、約 1 から約 10 ミクロン、約 2 から約 14 ミクロン、約 10 から約 80 ミクロン、約 20 から約 70 ミクロン、約 20 から約 60 ミクロン、または約 30 から約 50 ミクロンの範囲の粒子径の平均 (average)、平均値 (mean)、または中央値を有する。いくつかの実施形態において、OXC の天然の粒子は、約 100 ミクロン未満の Dv90、約 90 ミクロン未満の Dv90、約 75 ミクロン未満の Dv90、約 50 ミクロン未満の Dv90 の粒子径分布を有し、および / または約 75 ミクロン未満の Dv50、約 50 ミクロン未満の Dv50、約 40 ミクロン未満の Dv50、約 30 ミクロン未満の Dv50、約 20 ミクロン未満の Dv50、約 10 ミクロン未満の Dv50、約 5 ミクロン未満の Dv50、約 1 から約 40 ミクロンの Dv50、約 1 から約 30 ミクロンの Dv50、約 1 から約 20 ミクロンの Dv50、約 5 から約 15 ミクロンの Dv50 を有し、および / または約 30 ミクロン未満の Dv10、約 20 ミクロン未満の Dv10、約 10 ミクロン未満の Dv10、約 5 ミクロン未満の Dv10、約 5 ミクロン未満の Dv10、約 1 から約 10 ミクロンの Dv10、約 1 から約 5 ミクロンの Dv10 を有する。これらの Dv10、Dv50、および Dv90 の値および範囲の全ての組合せが企図される。天然の粒子径分布および / または有効な粒子径分布は、一峰性 (mono-modal)、二峰性、または多峰性 (multi-modal) であってよい。OXC は、各々が自身の天然の粒子径分布および / または調製方法を有する、2つ以上の異なる天然の薬物粉末の混合物として存在することができる。薬物含有粒子は、各々が自体の有効な粒子径分布および / または調製方法を有する、2つ以上の異なる粉末の混合物として存在することができる。いくつかの実施形態において、OXC は、粉碎された第 1 の形態、および微粉化された第 2 の形態を含む。それぞれ、第 1 の形態の量は 0 ~ 25 重量%、10 ~ 15 重量%、または 13 ~ 15 重量% の範囲であってよく、第 2 の形態の量はそれぞれ、100 ~ 75 重量%、90 ~ 85 重量%、または 97 ~ 85 重量% の範囲であってよい。

## 【0026】

本発明のいくつかの実施形態は、マトリクスが、OXC を約 150 から約 1200 mg、約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg、約 600 mg、約 750 mg、約 900 mg、約 1050 mg、または約 1200 mg 含むものを含む。

## 【0027】

マトリクスは、少量の水性液体中に急速に分散（崩壊）する。本発明のいくつかの実施

10

20

30

40

50

形態は、少量の水性液体中に配置した場合、マトリクスが、約30秒以下、約20秒以下、約15秒以下、約10秒以下、または約5秒以下で分散するものを含む。いくつかの実施形態において、崩壊時間は、U S P < 710 >にしたがって決定する。

【0028】

O X C に治療的に応答性である疾患または障害を処置する方法を提供する。方法は、本発明の剤形1、2、または3錠を、それを必要とする対象に、数日、数週、または数か月続く処置期間にわたって毎日投与し、それにより疾患または障害の1つまたはそれ以上の症状を低減または除去することを含む。いくつかの実施形態において、約150から約1200m g、または約150から約600m gの投与量を含む3 D P 剤形を、処置期間の間1日2回投与する。

10

【0029】

口内分散性の剤形を調製する方法も提供する。方法は、粉末の増加性の層を形成させ、印刷液を各増加性の層上に堆積させて、崩壊剤、結合剤、界面活性剤、流動促進剤、甘味剤、およびO X C の薬物含有粒子を結合させて、急速な口内分散性の非圧縮の多孔性マトリクスにすることにより、本明細書に記載する、非圧縮の多孔性のマトリクスを形成することを含む。

【0030】

本発明は、本明細書に開示する態様、実施形態、および下位の実施形態 ( s u b - e m b o d i m e n t ) の全ての組合せを含む。

20

【0031】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本発明の例示的な実施形態を記載するものである。当業者であれば、これらの図面および本明細書の記載に鑑みて、過度の実験なしで本発明を実践することができる。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】結合型バルク材料の経時的に形成した増加性の層を含む、3次元印刷されたマトリクスから作製した、口内分散性の剤形の断面正面図を示す図である。

【図2】3次元印刷されたマトリクスから作製した、口内分散性の剤形の代替的な実施形態の断面正面図を示す図である。

【図3】A ~ Eは、印刷液を粉末の増加性の層に適用するのに用いることができる様々な異なる印刷パターンを示す図である。

30

【図4 A】3次元印刷されたマトリクスから作製される口内分散性の剤形の代替的な実施形態の断面正面図を示す図である。

【図4 B】図4 Aの剤形の斜視図を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0033】

本明細書で用いる通り、および別段の特定がなければ、オキシカルバゼピン ( O X C ) の語は、非誘導体化の ( 10, 11 - ジヒドロ - 10 - オキソ - 5 H - ジベンゾ [ b, f ] アゼピン - 5 - カルボキサミド )、または誘導体の形態の薬物を意味する。オキシカルバゼピンは、J u b i l a n t L i f e S c i e n c e s ( N a n j a n g u g, M y s o r e, K a r n a t a k a、インド)、C T X L i f e S c i e n c e s P v t . L t d . ( S a c h i n, S u r a t, G u j a r a t、インド)、T r i f a r m a S . p . A ( M i l a n o、イタリア)、およびF a b r i c a I t a l i a n a S i n t e t i c i S . p . A ( M o n t e c c h i o M a g g i o r e - V i c e n z a、イタリア)から入手できる。O X C は、結晶または非晶質の形態において存在し得る。オキシカルバゼピンの多形は最近認められ( 例えば、J . P h a r m S c i 99巻(2)、2010年、794 ~ 803頁 )、オキシカルバゼピンの語の範囲内であるとみなされる。

40

【0034】

本明細書で用いる「天然の粒子」は、いかなる他の添加された構成成分のない化合物の

50

粒子を意味し、すなわち、OXCの天然の粒子はOXCを含む粒子であり、粒子はいかなる添加された賦形剤も含まない。「薬物含有粒子」は、「OXCの天然の粒子」および1つまたはそれ以上の賦形剤を含む、予め形成された粒子を意味する。薬物含有粒子は必ず、天然の粒子よりもサイズが大きい。薬物含有粒子は、顆粒、ビーズ、ペレット、またはその他の点では小型の、主に薬物粒子自体を組み入れる他の操作された粒子もしくは凝集体であってよく、流動および輸送のために従来の粉末の取扱いに耐えることができる。

#### 【0035】

本明細書で用いる通り、および別段の特定がなければ、「粒子径」および「実際の粒子径」は、いかなる他の添加された構成成分のない化合物の粒子径、すなわちOXCの天然の粒子の粒子径を意味し、または薬物含有粒子の粒子径を意味する。

10

#### 【0036】

本発明は、OXCおよび1つまたはそれ以上の製薬上の賦形剤を含む薬物含有粒子を含む、急速な口内分散性の剤形を提供する。剤形は、結合剤によって結合される粒子の、非圧縮のマトリクスを含む。マトリクスは、薬物含有粒子、崩壊剤、結合剤、界面活性剤、流動促進剤、甘味剤、およびグリセリンを含む。マトリクスは多孔性であり、少量の水中に配置した場合、20秒未満で分散する。

#### 【0037】

OXCの粒子径の、3DPの口内分散性の剤形の特徴に対する影響を、OXCを他の賦形剤と直接ブレンドして、印刷に用いる粉末材料を形成させることにより評価した。粒子径の平均値 (mean) が  $> 10$  ミクロンであるなど、粒子径が非常に小さいロットは、容認できない粗い表面を有し、硬さの劣る (容認できない低さの) 剤形を生成したことが突き止められた。40~50ミクロンなど、粒子径の平均値 (mean) が大きいロットは、より良好な表面の質感および硬さを生成したが；これらの粒子は、経口投与に望ましいものよりも実質的に大きい。

20

#### 【0038】

本発明のOXCの薬物含有粒子は、小型の粒子径のOXC、崩壊剤、結合剤、および流動促進剤を用いて調製したものである。本発明の粒子は、実施例1にしたがって湿式造粒により調製した。湿式造粒は、遊星形ミキサ (planetary mixer) などの低せん断ミキサ (low shear mixer)、またはGMTミキサなどの高せん断ミキサ中で行うことができる。コンパレータ (comparator) の薬物含有粒子は、ローラー圧縮 (roller compaction) で乾式造粒により調製した。

30

#### 【0039】

有効な粒子径の天然の薬物粒子径に対する比は、それぞれの平均値 (mean)、中央値、平均 (average) またはD50粒子径分布にしたがって変動し：天然の粒子径が小さく、有効な粒子径が大きいほど比は高くなり、逆の場合も同様である。例えば、天然の粒子径の平均 (average) が、薬物の90%~100%が  $< 10$  ミクロンであるようであれば、有効な粒子径の天然の粒子径に対する比は、10:1から200:1の範囲であり得る。同様に、天然の粒子径の平均 (average) が、薬物のNMT 20%が  $< 32$  ミクロンであり、薬物の40~70%が  $< 63$  ミクロンであり、薬物の70~95%が  $< 125$  ミクロンであり、薬物の100%が  $< 250$  ミクロンであるようであれば、有効な粒子径の天然の粒子径に対する比は  $> 1:1$  から約10:1の範囲であり得る。したがって、比は、 $> 1:1$  から約200:1、または2:1から100:1、または3:1から50:1の範囲であってよい。1つまたはそれ以上の天然の粒子径分布を含み得る、1つを超えるグレードの天然の薬物の使用が企図される。1つを超えるグレードの天然の薬物を有するいくつかの実施形態において、1を超える比の有効な粒子径の天然の薬物の粒子径に対する比を用いて、相対的な粒子径を記述してもよい。いくつかの実施形態において、第1の天然のAPIに関して、有効な粒子径対天然の粒子径が  $> 1:1$  から5:1の第1の比が存在し、第2の天然のAPIに関して、有効な粒子径対天然の粒子径が20:1から50:1の第2の比が存在する。

40

#### 【0040】

50

次いで、様々な異なるOXCの薬物含有粒子を含む、3次元印刷された(3DP)剤形を、実施例3にしたがって調製した。得られた3DP剤形を評価して、硬さ、分散時間、および摩損性に対して評価して、薬物含有粒子のどれが、非常に急速な分散時間、十分な硬さ、および最小の摩損性を有する適切な3DPの口内分散性の剤形を提供するかを決定した。湿式造粒、好ましくは高せん断湿式造粒により作製した薬物含有粒子だけが、これらの厳密な性能基準を満たす3DP剤形を提供したことが突き止められた。乾式造粒により作製したコンパレータ製剤はどれも、これらの厳密な性能基準を満たす3DP剤形を提供しなかった。コンパレータの薬物含有粒子の組成は、本発明の薬物含有粒子の組成と同じであったため、この所見は非常に意外である。

## 【0041】

10

薬物含有粒子中の、OXCの他の賦形剤に対する重量比は変動し得るが；変動させると、剤形における硬さ、分散時間、摩損性、剤形のサイズ、および薬物の投与量に対して影響がある。薬物含有粒子中の賦形剤含量が非常に低い場合は、剤形の性能が犠牲にされる。薬物含有粒子中の賦形剤含量が非常に高い場合、剤形は、適切な投与量のOXCをその中に含めるために、剤形のサイズが実質的に増大する必要があり、それにより大量のOXCを含む合理的なサイズの剤形を調製するのが極めて難しくなる。

## 【0042】

薬物含有粒子、特に湿式造粒によって調製した顆粒を用いて、1~3kPの範囲の硬さを有し、水中の分散時間が15秒以下、または10秒以下である、OXCを含む急速分散性の3DPマトリクスを調製することができる。適切な薬物含有粒子は、65~70重量%のOXC、21.5~23重量%の希釈剤/崩壊剤(例えば、微結晶性セルロース)、3~5重量%の超崩壊剤(例えば、クロスカルメロース)、1~4.5重量%の界面活性剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)、および2.5~5%の結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース)を含む。高せん断力の湿式造粒により生成した薬物含有粒子のDv0.5は、約60~100ミクロンであった。

20

## 【0043】

印刷液、バルク粉末、薬物含有粒子中に界面活性剤を含めることにより、3DP剤形を最小量の水中に配置した場合に急速な分散を確実にする上で助けとなることが突き止められている。界面活性剤は、粒子の潤滑を増強するように働く。界面活性剤は、界面活性剤を除いた別の3DP剤形に比べて、分散を増強するのに十分な量だけが存在する必要がある。しかし、非常に大量の界面活性剤が存在すると、剤形の食感、性能、および/または物理的性質に負の影響を及ぼす。界面活性剤は、薬物含有顆粒、バルク粉末、および/または印刷液中に含まれ得る。いくつかの実施形態において、薬物含有粒子中に存在する界面活性剤の合計量は、薬物含有粒子の重量ベースで約0~5重量%、>0~5重量%、1~4.2重量%、2~3重量%の範囲である。いくつかの実施形態において、バルク粉末中に存在する界面活性剤の量は、薬物含有粒子を除いて、バルク粉末の重量ベースで約0~5重量%、>0~5重量%、1~4.2重量%、2~3重量%の範囲である。

30

## 【0044】

急速分散性の剤形は、小体積の水性液体、例えば、唾液、胃液、および/または一口の水中に配置した場合、約30秒以下、約20秒以下、約15秒以下、約10秒以下、約5秒以下、約4秒以下、または約3.5秒以下で分散(崩壊)し得る。いくつかの実施形態において、分散(崩壊)時間は、水性液体20mL以下、15mL以下、10mL以下、5mL以下、3mL以下、および少なくとも1mLの小体積中で測定する。いくつかの実施形態において、崩壊時間はUSP<701>に従って測定する。

40

## 【0045】

小体積の水性液体は、体積50mL以下、40mL以下、30mL以下、20mL以下、10mL以下、5mL以下、2.5mL以下、または1mL以下などの一口であってよい。小体積は、少なくとも0.1mL、少なくとも0.25mL、少なくとも0.5mL、少なくとも0.75mL、少なくとも1mL、少なくとも1.5mL、または少なくとも2mLであってよい。これらの体積の可能な組合せ全てが企図される。小体積に適する

50

範囲には、0.1から50ml、0.1から40ml、0.1から30ml、0.1から20ml、0.1から10ml、0.2から10ml、0.3から10ml、0.5から10ml、1から10ml、5から10ml、1から7.5ml、1から5ml、0.5から3ml、または他のこのような範囲が含まれる。一口は、水約15ml(大さじ一杯)であるのが好ましい。一口は、水(液体)約2から約30ml、約10から約15ml(大さじ1杯)、または約13mlであるのが好ましい。

#### 【0046】

いくつかの実施形態において、剤形は、120の乾燥減量(LOD)によって決定して、10重量%以下、7.5重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2.5重量%以下、2重量%以下、または1.5重量%以下の水分を含む。いくつかの実施形態において、剤形は、120の乾燥減量によって決定して、少なくとも0.1重量%、少なくとも0.2重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも0.75重量%、少なくとも1重量%、少なくとも1.5重量%、少なくとも2重量%、少なくとも2.5重量%、少なくとも3重量%、少なくとも4重量%、または少なくとも5重量%の水分を含む。いくつかの実施形態において、剤形は、0.1から10重量%、0.2から7.5重量%、0.25から5重量%、0.5から4重量%、または0.75~2重量%の水分を含む。これら様々な限界の組合せが全て本明細書の範囲内である。

#### 【0047】

いくつかの実施形態において、マトリクスの全体の硬さ(USP<127>による錠剤破壊力アッセイによって決定して)は、約0.5キロポンド(kp)から約5kp、または約1kpから約3kpの範囲である。いくつかの実施形態において、全体の硬さは、少なくとも1.0kp、少なくとも1.5kp、または少なくとも2kpである。いくつかの実施形態において、全体の硬さは、わずか5kp、わずか4kp、またはわずか3kpである。

#### 【0048】

摩損性の語は、機械的侵襲時に、マトリクスが外縁および表面から材料を失う傾向である。硬さが増大すると摩損性は低下する。いくつかの実施形態において、剤形は、USP<1216>に従って、および以下にさらに記載する通りに決定して、約25%未満、好ましくは約10%未満の摩損性を有する。

#### 【0049】

いくつかの実施形態において、マトリクスの多孔率は、剤形の体積の、約10%から約90%、または約30%から約70%の範囲である。

#### 【0050】

いくつかの実施形態において、マトリクスのかさ密度は、(重量および形状寸法の測定、ならびに計算によって決定して)、150(mg/mL)から約1300(mg/mL)、200~1000(mg/mL)、または約300(mg/mL)から約700(mg/mL)の範囲である。

#### 【0051】

本発明の急速分散性の剤形は、3次元印刷(3DP)のプロセスによって作製される。物品の3次元印刷に適する装置のアセンブリは市販されており、またはすでに用いられている: Massachusetts Institute of Technology Three-Dimensional Printing Laboratory(Cambridge、MA)、Z Corporation's 3DPおよびHD3DP(商標)システム(Burlington、MA)、The Ex One Company、L.L.C.(Irwin、PA)、Soligen(Northridge、CA)、Specific Surface Corporation(Franklin、MA)、TDK Corporation(千葉県、日本)、Therics L.L.C.(Akron、OH、現在Integra Lifesciencesの一部)、Phoenix Analysis&Design Technologies(Tempe、AZ)、Stratasys、Inc.'s Dimension(商標)システ

10

20

30

40

50

△(Eden Prairie、MN)、Objet Geometries(Billerica、MAまたはRehovot、Israel)、Xpress3D(Minneapolis、MN)、および3D Systems' Invision(商標)システム(Valencia、CA)。他の適切な3DPシステムは、U.S.第20080281019号、第20080277823号、第20080275181号、第20080269940号、第20080269939号、第20080259434号、第20080241404号、第20080231645号、第20080229961号、第20080211132号、第20080192074号、第20080180509号、第20080138515号、第20080124464号、第20080121172号、第20080121130号、第20080118655号、第20080110395号、第20080105144号、第20080068416号、第20080062214号、第20080042321号、第20070289705号、第20070259010号、第20070252871号、第20070195150号、第20070188549号、第20070187508号、第20070182799号、第20070182782号、第20060268057号、第20060268044号、第20060230970号、第20060141145号、第20060127153号、第20060111807号、第20060110443号、第20060099287号、第20060077241号、第20060035034号、第20060030964号、第20050247216号、第20050204939号、第20050179721号、第20050104241号、第20050069784号、第20050061241号、第20050059757号、第20040265413号、第20040262797号、第20040252174号、第20040243133号、第20040225398号、第20040183796号、第20040145781号、第20040145628号、第20040143359号、第20040141043号、第20040141030号、第20040141025号、第20040141024号、第20040118309号、第20040112523号、第20040012112号、第20040005360号、第20040005182号、第20040004653号、第20040004303号、第20040003741号、第20040003738号、第20030198677号、第20030143268号、第20020125592号、第20020114652号、第20020079601号、第20020064745号、第20020033548号、第20020015728号、第20010028471号、および第20010017085号；米国特許第5,490,962号、第5,204,055号、第5,121,329号、第5,127,037号、第5,252,264号、第5,340,656号、第5,387,380号、第5,490,882号、第5,518,680号、第5,717,599号、第5,851,465号、第5,869,170号、第5,879,489号、第5,934,343号、第5,940,674号、第6,007,318号、第6,146,567号、第6,165,406号、第6,193,923号、第6,200,508号、第6,213,168号、第6,336,480号、第6,363,606号、第6,375,874号、第6,508,971号、第6,530,958号、第6,547,994号、第6,596,224号、第6,772,026号、第6,850,334号、第6,905,645号、第6,945,638号、第6,989,115号、第7,220,380号、第7,291,002号、第7,365,129号、第7,435,368号、第7,455,804号、第7,828,022号、第8,017,055号；PCT国際公開第WO00/26026号、第WO98/043762号、第WO95/034468号、第WO95/011007号；および、その構築のため円柱状の(放射状または対極の)座標に基づく(coordinate-based)システムを使用する欧州特許第1,631,440号に開示されている。これら参考の各々の開示全体が本明細書に組み入れられる。

本明細書に記載する 3 D P プロセスは、粉末の層を形成する粉末成層系、および印刷液を粉末の層に予め決定したパターンに従って適用し、それにより増加性に印刷された層を形成する印刷系を必要とする。印刷液は、粉末の結合型粒子、すなわち 1 つもしくはそれ以上の製薬上の賦形剤および / または 1 つもしくはそれ以上の有効成分によって相互に接着している粒子を形成するように働く。増加性に印刷された層は、本発明の剤形を垂直に構築するように別のものの頂部上に形成されたものであり、それにより複数の増加性に印刷された層を含む剤形を形成する。粉末を拡散し、液滴を堆積させるプロセスを、剤形に所望の数の層が完了するまで繰り返す。ある層から隣接する他の層に印刷液がにじみ出で、その結果 1 つもしくはそれ以上の賦形剤および / または 1 つもしくはそれ以上の有効成分が両方の隣接する層に接着するため、増加性の層は相互に接着する。最初の 3 次元構造が完了した後、残りの印刷液を、乾燥により剤形から除去し、または剤形において減少させる。乾燥プロセスの間に溶媒を蒸発させると、凝固した結合剤により結合されているバルク材料の粒子および / または 1 つもしくはそれ以上の有効成分および / またはあらゆる任意選択の薬学的に許容される賦形剤を含めた他の成分を含む 3 次元構造を有するマトリクスが残る。

【 0 0 5 3 】

3 次元印刷のプロセスは通常、周囲温度で行う。プロセスは、生物学的に適合性の有機の水性溶媒を含めた、様々な印刷液を利用することができる。プロセスは相加的であり、それにより顕微鏡的な特徴が層ごとに組み入れられ、広範囲の可能な構造をミリメートル以下のスケールで正確に構築できるようになる。顕微鏡的な特徴および巨視的な形状の両方を同時に制御するための 3 次元印刷を用いて、本発明の独特的な薬物送達系を得る。

【 0 0 5 4 】

本発明の剤形の 3 次元印刷に特に適する印刷アセンブリは、その全文が参照によって本明細書に組み入れられる、2012 年 9 月 5 日出願の米国出願第 61/696,839 号に記載されている。アセンブリには、構築モジュールの孔内に配列される、増加性の高さ調節可能なプラットホームを各々が有する構築モジュール、粉末成層系、印刷系、印刷液除去系、および剤形取扱い系が含まれる。

【 0 0 5 5 】

一般に、急速に分散する剤形のマトリクスを調製するのに用いる 3 次元印刷プロセスでは、少なくとも 2 つの構成成分が用いられる。第 1 の構成成分は、増加性の粉末層に含まれるべき粉末材料である。第 2 の構成成分は、印刷ヘッドにより粉末層上に分散される印刷液（場合により、印刷液は結合剤も含むことができる）である。いくつかの実施形態において、粉末材料は、複数の賦形剤を含むバルク粉末、ならびに O X C および複数の賦形剤を含む薬物含有粒子からなる。バルク粉末中の賦形剤は、薬物含有粒子中の賦形剤と同じでも、または異なっていてもよい。いくつかの実施形態において、バルク粉末中の 1 つまたはそれ以上の賦形剤は、薬物含有粒子中の 1 つまたはそれ以上の賦形剤と異なる。

【 0 0 5 6 】

マトリクスの少なくとも 1 つの構成成分は、完成した 3 次元マトリクス中でバルク粉末の粒子と一緒に結合させる「接着剤」として働くなければならない。接着剤は、バルク粉末の粒子と薬物含有粒子との間に接着を生成する。剤形が、固定された形状（形状寸法）を維持し、取扱および貯蔵を可能にするのに十分な硬さおよび摩損性の特徴を維持するのを可能にするのは、この接着である。結合の強度および程度は、粉末層中、または溶媒中に溶解しているいずれかの接着剤の比率に依存し、堆積した液体の量の関数である。接着の語は、バルク材料の粒子の相互のまたは存在する別の材料の粒子に対する、接続（ bonding ）または結合を意味する。接着剤がマトリクスに含まれ得る様々な方法が存在する。本発明は、これらの様々な方法の 1 つまたは 2 つ以上の組合せを企図するものである。

【 0 0 5 7 】

マトリクスの調製方法のいくつかの実施形態において、接着剤は、バルク粉末、薬物含有粒子、印刷液、またはこれらの 2 つもしくは 3 つの組合せ中に存在する。印刷液中の接

10

20

30

40

50

着剤は、バルク粉末および／または薬物含有粒子中の接着剤と同じでも、または異なっていてもよい。

【0058】

接着剤は、薬学的に許容される結合剤であってよい。印刷液中に接着剤として製薬上の「結合剤」を含めることにより、結合溶液 (binding solution) における結合剤を除いてそれ以外は同じ剤形の内部の微細構造と異なる、剤形の内部的な微細構造、特に孔サイズがもたらされる。印刷時に溶媒が蒸発すると、結合剤は固体残留物として残り、これが粉末粒子（例えば、崩壊剤または薬物の粒子）間のボイドスペースを占める。得られる構造は、印刷液中に結合剤なしで製作された錠剤に比べて密度が高くなる。

【0059】

本発明は、バルク粉末、結合剤、およびOXCの薬物含有粒子を含む、3次元印刷された固体の多孔性マトリクスを含む、急速に分散する固体の剤形を調製するためのプロセスを提供し、プロセスは：(a) 1つまたはそれ以上の崩壊剤、1つまたはそれ以上の結合剤、1つまたはそれ以上の甘味剤、1つまたはそれ以上の湿潤剤、1つまたはそれ以上の流動促進剤、および薬物含有粒子（OXCおよび1つもしくはそれ以上の賦形剤を含む）の粉末化した混合物を、あらゆる任意選択の薬学的に許容される賦形剤と一緒に提供する工程と；(b) 粉末化した混合物の増加性の層を形成させる工程と；(c) 増加性の層に印刷液の液滴を、予め決定されたパターンにしたがって適用して、印刷された増加性の層を形成させる工程と；(d) (b) および(c) を予め決定された回数繰返し、それにより3次元印刷された湿性のマトリクスを提供する工程と；(e) 湿性のマトリクス中の印刷液を除去し、または印刷液の量を低減し、それにより本明細書に特定する範囲内の、組成、含水量、多孔率、全体のかさ密度、硬さ、マトリクスの分散時間、in vitroの薬物溶解時間、in vitroの分散挙動、in vivoの薬物動態学的挙動、構造、増加性の層の厚さ、薬物の粒子径、薬物含有粒子の粒子径、崩壊剤の粒子径、薬物含量、および／または摩損性を有する、3次元印刷された固体の多孔性マトリクスを提供する工程とを含む。

【0060】

本発明の剤形は、対象の頬側口腔中の剤形の配置を促進するように、望みどおりにさらに成形してもよい。このような実施形態は、ウエハー様の形状、ドーナツ、環、チューブ、立方体、球状体、楕円体、または長方形の箱であってよい。

【0061】

図1は、連続的に形成された増加性の層の結合型バルク材料（2～3）を含む、3次元印刷されたマトリクスから作製した、口内分散性の剤形（1）の断面正面図を示す。外部表面（3）が中央ポーション（2）を被覆する。外部表面は内部ポーションよりも硬い。この剤形は、3次元印刷された複数の増加性の層によって作製される。底部の増加性の層は下部表面を規定し、上部の増加性の層は上部表面を規定し、外周の表面（中央ポーションの左および右）は内部ポーションよりも硬い。より高い飽和レベル、より高含量の結合剤を用いて、または別の方法で本明細書に記載する通りに、硬さの増大を実現する。中央ポーションの増加性の層の周囲の硬さの増大は、周囲の飽和レベルおよび／または結合剤の含量を増大することにより実現されるが、それぞれの増加性の層の中央（周囲ではないポーション）では実現されない。

【0062】

図2は、3次元印刷されたマトリクスから作製した口内分散性の剤形（5）の代替的な実施形態の断面正面図を示す。底部の増加性の層は下部表面（8）を規定し、上部の増加性の層は上部表面（7）を規定し、複数の増加性の層を含む内部ポーション（6）よりも硬い。剤形（1）および（5）は、中央の増加性の層を印刷するのに用いたプロセスが主に異なり、（6）の層には硬さの増大した周囲がない。

【0063】

図3A～3Eは、本発明の3DPの口内分散性のマトリクスの印刷された増加性の層を調製するのに用いることができる3つの異なる印刷パターンの平面図を示す。各印刷パタ

10

20

30

40

50

ーンを円形であるとして示すが、実質的にあらゆる形状寸法、例えば、円、楕円、四角、三角、長円などを用いることができる。図3Aは、第1のソリッド印刷パターンを示し、印刷エリア全体にわたって、実質的に同じ、充満した、重い、または高い飽和レベルが用いられる。図3Bは、第2のソリッド印刷パターンを示し、印刷エリア全体にわたって、実質的に同じ、中度の、低い、軽い、またはより低い飽和レベルが用いられる。第2のソリッドパターンは、飽和レベルが低いため、グレースケールパターンと呼ばれる。図3Cは、印刷液を印刷エリアの周囲に適用するが、印刷エリアの中央に向かって適用しない、環状の（中空の）印刷パターンを示す。図3Dは、印刷液をより高い飽和レベルで印刷エリアの周囲に適用し、印刷エリアの中央に向かってグレースケール（減少した）飽和レベルで適用する、環状およびグレースケールの印刷パターンの組合せを示す。図3Eは、証印印刷パターンを示し、証印の領域以外の印刷エリア全体にわたって実質的に同じ飽和レベルを用い、印刷液は適用せず、それにより最終的な剤形の表面に沈み彫りされた証印が形成される。

#### 【0064】

いくつかの実施形態において、剤形は、以下のタイプの印刷された増加性の層を含む（実質的に増加性の層からなり、または増加性の層からなる）：a）複数の層の第1のソリッド印刷パターン、および環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層；b）複数の層の第1のソリッド印刷パターン、複数の層の環状の印刷パターン、および環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層；c）複数の層の第1のソリッド印刷パターン、複数の層の環状の印刷パターン、環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層、および複数の層の証印印刷パターン；d）複数の層の第1のソリッド印刷パターン、複数の層の環状の印刷パターン、環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層、複数の層の第1のソリッド印刷パターン、および複数の層の証印印刷パターン；e）複数の層の第1のソリッド印刷パターン、複数の層のグレースケールの印刷パターン、および複数の層の第1のソリッド印刷パターン；f）複数の層のグレースケールの印刷パターン；g）環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層；h）複数の層の第1のソリッド印刷パターン；i）複数の層の第1のソリッド印刷パターンおよび複数の層の環状の印刷パターン；またはj）複数の層の第1のソリッド印刷パターン、環状およびグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層、および複数の層の証印印刷パターン。

#### 【0065】

いくつかの実施形態において、剤形は、剤形のそれぞれのセクションにグループ分けされる以下のタイプの増加性の層を含む（実質的に増加性の層からなり、または増加性の層からなる）：a）複数の層の第1のソリッド印刷パターンを含む第1の終端；複数の層の環状の印刷パターンおよび環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層を含む中央ポーション；ならびに複数の層の証印印刷パターンを含む第2の終端；b）複数の層の第1のソリッド印刷パターンを含む第1の終端；環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層を含む中央ポーション；ならびに複数の層の第1のソリッド印刷パターンおよび／もしくは複数の層の証印印刷パターンを含む第2の終端；c）複数の層の第1のソリッド印刷パターンを含む第1の終端；複数の層の環状の印刷パターン、環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層を含む中央ポーション；ならびに複数の層の第1のソリッド印刷パターンおよび／もしくは複数の層の証印印刷パターンを含む第2の終端；またはd）複数の層の第1のソリッド印刷パターンを含む第1の終端；交互のグループの層を含む中央ポーション（1グループは複数の層の環状の印刷パターンを含み、別のグループは環状とグレースケールの印刷パターンの組合せの複数の層を含む）；および複数の層の第1のソリッド印刷パターンおよび／もしくは複数の層の証印印刷パターンを含む第2の終端。

#### 【0066】

剤形は、ドーナツ、環、またはチューブとして成形することもできる。図4Aは、例示的な剤形を示し、円柱状の形状の垂直方向の軸の周囲の剤形のコアが、剤形の製造の間に

10

20

30

40

50

残され、または除去される。穿孔 (bore) または孔の直径は、3~10 mmの範囲であってよい。いくつかの実施形態において、孔は、剤形内の非印刷ゾーンを介して作製され、少なくとも1つの外部表面に到達し、そのため非結合の粉末が排出される。図4Bは、図4Aの剤形の斜視図を示す。

【0067】

剤形の物理学的性質は、増加性の粉末層の厚さ、粉末の組成、印刷液の組成、層上の印刷液の飽和レベル（印刷密度）、ならびに剤形内に含まれる賦形剤の素性および量、例えば、崩壊剤、結合剤、甘味剤、界面活性剤の素性および量を変化させることにより制御することができる。これらの変数は、剤形の硬さ、かさ密度、崩壊時間、溶解時間、バイオアベイラビリティ、含水量、味覚、および摩損性に対して様々なレベルの効果を表す。結果の効果的な変数には、少なくとも、薬物の量、崩壊剤の量、結合剤の量、層の厚さ、いくつかの成分の素性、および薬物含有粒子の組成が含まれることが決定された。

10

【0068】

3次元印刷は、典型的に直交性の、異なる3つの各方向における空間の記述子を有し得る。3次元印刷では、液体が、液滴において、または液滴に類似する液体の単位において堆積し得る。液滴は、立て続けに堆積し得、これが印刷ヘッドの動きに対応する線を形成する。これらの液滴間の間隔は液滴から液滴 (drop-to-drop) の間隔である。1本の線が完了した後、先に堆積した線に隣接して別の線が堆積し得、線から線 (line-to-line) の間隔である距離によって、先に堆積した線と分離され得る。粉末の層上の印刷が完了した後、別の粉末層が堆積し得、各粉末層は層の厚さを有する。粉末層の厚さは第3の記述子である。

20

【0069】

場合によって、液滴の間隔は、印刷系の解像度に関して記載することができ、しばしばインチあたりのドット数 (dpi) として表され、これは液滴の間隔の逆数である。例えば、300 dpi および 600 dpi の解像度は、それぞれ液滴の間隔約 84.7 ミクロンおよび約 42.3 ミクロンに相当する。液滴から液滴の間隔（線内）、または線の間隔（1本の線から次の線までの液滴の間隔）、またはあらゆる他の液滴の間隔が、dpi で表現される解像度に関して記載され得る。場合によっては、剤形を作製するための層ごとの指示は、直交性の直線的な2方向の各々におけるインチあたりのドット数における解像度によって特徴付けられる、一連の画素化された画像からなっていてよい。場合によっては、これら画素化された画像は1ビットの単色の画像であり、画面上黒または白のいずれかで表すことができる、各画素が1ビットの情報（0または1）を含む、二進法または二層 (bi-level) の画像と代替的に呼ばれる。

30

【0070】

場合によっては、剤形の局在化領域における結合の相対的な量は、剤形デザインにおける「グレースケーリング」（すなわち、グレースケールの印刷パターンの使用）によって実現される。機械の指示に用いられる1ビットの単色画像の場合、グレースケーリングは、剤形の選択された領域における、または剤形の選択された層における、または剤形にわたる、「白色」画素に対する「黒色」画素の数を変えることにより実現される。あらゆる他の領域は、全ての黒色画素を用いることにより、「ソリッド」であり得る。いくつかの実施形態において、剤形デザインは、「ソリッド」の外部および「グレースケーリングされた」内部を含む。いくつかの実施形態において、グレースケーリングは、グレースケーリングされた領域における黒色対白色の画素の全体的な比率に到達するための、白色画素間の等しい間隙の黒色画素で実現され得る。他の実施形態において、グレースケーリングは、グレースケーリングされた領域における黒色対白色の画素の全体的な比率に到達するための、白色画素間にランダムに配置された黒色画素で実現され得る。さらに他の実施形態において、グレースケーリングは、グレースケーリングされた領域における黒色対白色の画素の全体的な比率に到達するための、白色画素間の選択されたパターン（例えば、平行線、ハッシュ化 (hashed) パターン、ドットパターン）の黒色画素で実現され得る。

40

50

## 【0071】

3次元印刷では、ボクセルまたは単位体積は、速軸方向の動きにおける1つの液滴から液滴の間隔によって、遅軸方向の動きにおける1つの線から線の間隔によって、および垂直方向の1つの層の厚さによって規定され得る。この単位体積のいくらかが粉末粒子によって占められ、残りの単位体積は、ボイド体積である体積を集合的に有する空きスペースである。

## 【0072】

飽和レベル（印刷密度）は、この特定のボクセルにささげられる液滴または液体単位中に分散される液体によって、この単位体積におけるどのくらいのボイドスペースが占有されるかを記述するものである。飽和レベルは、分散された液体体積の、空きスペースの体積に対するボクセルにおける比率である。一般的に、3次元印刷では、飽和レベルは、100%とも表される1.0よりわずかに低く、または1.0にほぼ等しいどこかに選択され得る。飽和レベルが過剰に低いと、構造上的一体性の低下をもたらす傾向がある。飽和レベルが過剰に高いと、そこを超えて液体が堆積する液体が過剰ににじみ出す結果となる傾向がある。本発明の剤形では、印刷液を粉末層に適用する工程の間の飽和レベルは、剤形にわたる凝集物において、または別の点では剤形の選択された領域における、約85%から約120%、約10%から約110%、約15%から約80%、約20%から約50%、または約15%から約35%の範囲である。

## 【0073】

適切な印刷装置には、連続的なジェット印刷ヘッドを有するもの、またはドロップオンデマンドの印刷ヘッドを有するものが含まれる。連続的なジェット印刷ヘッドは、液滴の連続的なジェット（噴霧）を提供しながら印刷液を粉末層上に堆積させる。ドロップオンデマンドの印刷ヘッドは、そうするようにという指示（デマンド、操作コマンド）を受けた場合に、印刷液の液滴を粉末層上に堆積させるだけである。印刷ヘッドは、粉末層の表面を、スキャン速度などの予め決定された速度で左から右へスキャンし（液体を適用して、液滴の線を形成させる。高スキャン速度であれば低い飽和レベルがもたらされ、低スキャン速度であれば、単位時間あたり一定の体積で印刷液が堆積するのに比べた場合、高い飽和レベルをもたらす。結合剤が結合溶液（binding solution）中に存在する状況を考えると、印刷速度が1.0m/sから2.0m/sに増大すると、錠剤中に堆積する結合剤溶液の合計体積は半分に低減する。印刷速度が増大すると、かさ密度（理論上の、錠剤の重量および形状寸法から計算したもの）は低減する。錠剤の形状寸法および重量の同時の低減も見られる。この低減は、粉末上に堆積する結合剤の液滴の合計体積が低減すると、粉末中に広がる結合剤溶液の程度の低減がもたらされるという事実に帰する。予想通り、印刷速度が増大すると、フラッシュ時間および硬さも低減し、錠剤の摩耗性は増大する。この結果が得られるのは、印刷速度が増大すると錠剤における結合剤の比率が低減するためである。印刷速度の増大も、30psiの水銀が浸透する錠剤のパーセント体積の増大（%侵入）によって説明される通り、錠剤内部のボイド体積を増大する。

## 【0074】

連続的なジェット印刷ヘッドを使用する場合、印刷ヘッドは、約0.5から3.0m/s、最も好ましくは約1.75m/sの速度でスキャンする。ドロップオンデマンド型ジェット印刷ヘッドを使用する場合、印刷ヘッドは、約0.1から1m/s、最も好ましくは約0.5m/sの速度でスキャンする。

## 【0075】

個々の液滴の体積は所望により変動し得る。一定のスキャン速度での印刷液の堆積に比べた場合、液滴の体積を増大すると飽和レベルは増大し、液滴の体積を低減すると飽和レベルは低減する。連続的なジェット印刷ヘッドを使用する場合、印刷ヘッドにより送達される液体の液滴のサイズは、直径約15μmから約150μmの範囲であるのが好ましい。ドロップオンデマンドの印刷ヘッドを使用する場合、印刷ヘッドにより送達される液体の液滴のサイズは、直径約50μmから約500μmの範囲であるのが好ましい。

10

20

30

40

50

## 【0076】

印刷ヘッドにより送達される液体の流速は、所望により変動し得る。一定のスキャン速度での印刷液の堆積に比べた場合、流速を増大すると飽和レベルは増大し、流速を低減すると飽和レベルは低減する。本明細書で論じる通り、印刷ヘッドは印刷液の液滴を堆積させて、粉末層に液滴の平行線を形成させる。連続的なジェット印刷ヘッドを使用する場合、線の間隔は、約 20  $\mu\text{m}$  から約 1000  $\mu\text{m}$ 、約 50 から約 500  $\mu\text{m}$ 、または好ましくは約 100 から 200  $\mu\text{m}$  の範囲である。ドロップオンデマンドのジェット印刷ヘッドを使用する場合、線の間隔は、約 100 から約 1500  $\mu\text{m}$ 、約 250 から約 1000  $\mu\text{m}$ 、または好ましくは約 500 から 750  $\mu\text{m}$  の範囲である。

## 【0077】

粉末成層系および高さ調節プラットホームは協調して、構築モジュールに粉末の増加性の薄層を形成させる。剤形の厚さ（高さ）の合計は、増加性の層の数および厚さの関数である。印刷された増加性の層の数は、5 から 50 の範囲であるのが典型的である。マトリクスは、20 から 50、20 から 40、30 から 40、または 30 から 35 の印刷された増加性の層を典型的に含む（増加性の層から実質的になり、または増加性の層からなる）。剤形の「終端」のセクションは、1 から 10、1 から 7、2 から 7、または 4 から 6 の印刷された増加性の層を典型的に含む。証印を有する終端セクションは、2 から 10、2 から 7、または 4 から 7 の印刷された増加性の層を典型的に含む。印刷された増加性の層の釣合いは、剤形の垂直高さに関して、中央ポーションを含む。中央ポーションは、5 から 40、10 から 30、10 から 20、または 20 から 30 の印刷された増加性の層を含むのが典型的である。

## 【0078】

増加性の層は、予め決定された高さ（垂直の厚さ）のものであり、これは 0.005 インチから 0.015 インチ、0.008 インチから 0.012 インチ、0.009 インチから 0.011 インチ、100 ~ 300  $\mu\text{m}$ 、100 ~ 500  $\mu\text{m}$ 、約 200  $\mu\text{m}$ 、約 250 インチで変動するのが典型的である。より厚い増加性の層を用いると、層の平面内および層から層の両方が確実に十分に結合するように、増大量の印刷液をその層の上に堆積させなければならない。反対に、より薄い増加性の層では、同程度の結合を得るのにより少量の印刷液を堆積させなければならない。1 層あたりに堆積する印刷液の所与の量では、より厚い層の厚さを用いることで、剤形の取扱いは低下し（悪化し）、分散時間を短縮（改善）する。所与の量の液体に対して非常に厚い層を用いる場合、層欠陥が形成し得、そのため剤形は層の平面に沿って容易に破損するようになり（層間剥離）、または剤形自体が取扱いに十分な強度を全く有し得ない。いくつかの実施形態において、増加性の層の厚さは 100 ~ 400 ミクロン、150 ~ 300 ミクロン、または 200 ~ 250 ミクロンの範囲である。好ましい一実施形態において、層の厚さは 200 ミクロンである。別の好ましい一実施形態において、層の厚さは 250 ミクロンである。

## 【0079】

本発明に記載する 3DP のプロセスによって生成する剤形は、OXC の含量およびそれぞれの薬物含有粒子にしたがってサイズが変動する。剤形のサイズを最小限にするために、薬物含有粒子の含量を最大にしなければならず、薬物含有粒子中の OXC の含量を最大にしなければならないが；本明細書に記載する通り、結果として生じる剤形には、十分な硬さおよび非常に急速な分散時間がなければならない。OXC の薬物含有粒子中の含量が 65 ~ 70 重量% の範囲であり、薬物含有粒子のマトリクス中の含量が約 60 % である場合、投与量 150 mg の OXC を有するマトリクスの重量は約 380 ~ 390 mg であり得、投与量 300 mg の OXC を有するマトリクスの重量は約 770 ~ 780 mg であり得、投与量 600 mg を有するマトリクスの重量は約 1540 ~ 1560 mg であり得る。したがって、マトリクスが高パーセント値の薬物含有粒子を含む場合、または高パーセント値の OXC を有する薬物含有粒子を使用する場合、剤形の重量はそれに応じて低下し得、逆の場合も同様である。

## 【0080】

10

20

30

40

50

1つまたはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤が、バルク粉末材料および／または印刷液中に含まれ得る。各賦形剤は、印刷されたマトリクス中に必要とされる粒子対粒子の結合を提供するのに所望に応じて、水溶性、水性液体可溶性、部分的に水溶性、部分的に水性液体可溶性、水不溶性、および水性液体不溶性の賦形剤から各発生時に独立に選択することができる。

【0081】

唾液などの適切な水性液体の存在下で急速な分散にさらされる、多孔性の構造（結合性粒子のマトリクス）に製薬上活性な成分がゆるく収容されるようにする、小分子およびポリマーの両方の、ほとんどの薬学的に許容される賦形剤を用いることができる。本発明の3次元印刷プロセスにおける使用に適するこのような賦形剤のいくつかは、Handbook of Pharmaceutical Excipients (A. WadeおよびP. J. Weller編集、第2版、American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press、ロンドン、1994年)に列挙されている。

【0082】

剤形に適切なタイプの賦形剤には、結合剤、崩壊剤、分散剤、甘味剤、流動促進剤、香味剤、界面活性剤、湿潤剤、保存剤、および希釈剤が含まれる。従来の製薬上の賦形剤を用いることができるが、これらは、伝統的な製薬の処理加工と正確に同じ様式で機能するとは限らない可能性がある。

【0083】

1つまたはそれ以上の結合剤が、印刷されたマトリクス中に含まれ得る。結合剤は、バルク粉末、薬物含有粒子、および／または印刷ヘッドを通して分散される印刷液のいずれかの中に含まれ得る。結合剤は、各発生時に独立に選択される。結合剤に対するおよび／または結合剤による粒子の接着は、結合剤が印刷ヘッドから印刷液によって接触される場合、または印刷液中に結合剤が存在する（すなわち、可溶性である）場合のいずれかに生じる。結合剤は、水溶性、水性液体可溶性、部分的に水溶性、または部分的に水性液体可溶性であるのが好ましい。いくつかの実施形態において、印刷液は、結合剤を0～10重量%含む。いくつかの実施形態において、バルク粉末は結合剤を、>0から50重量%、10から45重量%、20から45重量%、25～40重量%、25～35重量%含む。いくつかの実施形態において、薬物含有粒子は、結合剤を>0から10重量%、2から10重量%、2から7重量%、または2から5重量%含む。いくつかの実施形態において、印刷したマトリクスは、結合剤を>0から50重量%、10重量%から45重量%、20重量%から45重量%、25～40重量%含む。いくつかの実施形態において、結合剤は印刷液に非存在であり、またはバルク材料に非存在である。

【0084】

適切な結合剤には、水溶性の合成ポリマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ラクチトール、エリスリトール、アルファ化デンプン、加工デンプン、アラビノガラクタンが含まれる。好ましい結合剤には、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、またはこれらの組合せが含まれる。

【0085】

以下の材料は、低強度の結合を表したとしても結合剤とみなされる：噴霧乾燥したラクトース、フルクトース、ショ糖、デキストロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール。

【0086】

1つまたはそれ以上の崩壊剤が、印刷されたマトリクス中に含まれ得る。崩壊剤は、バルク粉末および／または薬物含有粒子中に存在し得る。崩壊剤は、各発生時に独立に選択される。いくつかの実施形態において、バルク粉末は崩壊剤を、3～20重量%、3～15重量%、4～12重量%、または10～16重量%含む。いくつかの実施形態において

10

20

30

40

50

、薬物含有粒子は、崩壊剤を15～35重量%、20～30重量%、または25～30重量%含む。

【0087】

適切な崩壊剤には、微結晶性セルロース（MCC）、クロスカルメロース（架橋連結したカルボキシメチルセルロース）、粉末化したセルロース、またはこれらの組合せが含まれる。好ましい崩壊剤には、微結晶性セルロース、例えば、AVICEL（登録商標）PH101、2つのグレードの微結晶性セルロースの組合せ、およびクロスカルメロースが含まれる。適切なグレードのAVICEL（登録商標）を以下の表に概要する。剤形は、1つまたは組合せの特定したグレードを含むことができる。単一のグレードまたは組合せのグレードを含むこののような実施形態が全て企図される。

10

【0088】

【表1】

製品グレード	名目上の粒子サイズ、 μm	水分%	ゆるいかさ密度g/cc
Avicel DG	45	NMT 5.0	0.25 - 0.40
Avicel PH-101	50	3.0から5.0	0.26 - 0.31
Avicel PH-102	100	3.0から5.0	0.28 - 0.33
Avicel HFE*-102	100	NMT 5.0	0.28 - 0.33
Avicel PH-102 SCG**	150	3.0から5.0	0.28 - 0.34
Avicel PH-105	20	NMT 5.0	0.20 - 0.30
Avicel PH-102 SCG	150	3.0から5.0	0.28 - 0.34
Avicel PH-200	180	2.0から5.0	0.29 - 0.36
Avicel PH-301	50	3.0から5.0	0.34 - 0.45
Avicel PH-302	100	3.0から5.0	0.35 - 0.46
Avicel PH-103	50	NMT 3	0.26 - 0.31
Avicel PH-113	50	NMT 2	0.27 - 0.34
Avicel PH-112	100	NMT 1.5	0.28 - 0.34
Avicel PH-200 LM	180	NMT 1.5	0.30 - 0.38
Avicel CE-15	75	NMT 8	N/A

20

30

40

NMTは「以下」を意味する。

【0089】

結合剤および崩壊剤は、マトリクスの硬さ、摩損性、および分散時間を制御するための主要な成分である。結合剤の量が多いほど、硬さは増大し、摩損性は低くなり、分散時間は遅くなる。一方、崩壊剤の量を増大すると硬さは低減し、摩損性は高くなり、分散時間は速くなる。したがって、本発明のマトリクスは、釣合いのとれた量の結合剤および崩壊剤を含む。

50

## 【0090】

1つまたはそれ以上の甘味剤が、印刷されたマトリクス中に含まれ得る。甘味剤は、バルク粉末中、薬物含有粒子中、および／または印刷液中に存在し得る。少なくとも1つの甘味剤が少なくとも1つ存在する場合、より良好な味覚マスキングが観察される。甘味剤は、各発生時に独立に選択される。印刷液、薬物含有粒子、および／またはバルク粉末は、少なくとも1つの甘味剤を共通して有し得。いくつかの実施形態において、バルク粉末は甘味剤を、>0から5重量%、または>0から2重量%、または>0から1.5重量%含む。いくつかの実施形態において、印刷液は、甘味剤を>0から5重量%、>0から4重量%、>0から3重量%、>0から2重量%、0.1から5重量%、0.1から4重量%、0.1から3重量%、0.1から2重量%、0.5から3重量%、または1から3%含む。  
10

## 【0091】

適切な甘味剤は、グリチルリジン酸誘導体、例えば、Magnasweet（グリチルリジン酸一アンモニウム）、スクラロース、およびこれらの組合せからなる群から選択される。印刷液中の好ましい甘味剤はスクラロースである。甘味剤は少なくとも印刷液中に存在するが、バルク粉末中にも存在することができる。

## 【0092】

1つまたはそれ以上の香味剤が、マトリクス中に含まれ得る。香味剤は、バルク粉末、薬物含有粒子、および／または印刷液中に存在し得る。香味剤は、水溶性、水性液体可溶性、部分的に水溶性、または部分的に水性液体可溶性であるのが好ましい。香味剤が、バルク粉末中に存在する場合、バルク粉末を調製する前に担体粉末に適用する形態で存在するのが好ましい。適切な担体粉末には、デンプン、加工デンプン、セルロース、および香味剤を吸収、吸着、収容、または封入することができる他の粉末が含まれ得る。いくつかの実施形態において、印刷液は、香味剤を0～5重量%、0.01～1.0重量%、または0.05～0.5重量%含む。いくつかの実施形態において、バルク粉末は、香味剤を組み入れた担体粉末を0.1から10重量%、または1から10重量%、2から8重量%、3～7重量%含む。いくつかの実施形態において、印刷されたマトリクスは香味剤を、0～10重量%、0.01～10重量%含む。いくつかの実施形態において、香味剤は印刷液に非存在であり、またはバルク材料に非存在である。適切な香味剤には、ペパーミント、スペアミント、ミント、バニラ、オレンジ、レモン、柑橘類、ライム、ブドウ、サクランボ、イチゴ、チョコレート、コーヒー、またはこれらの組合せが含まれる。  
20

## 【0093】

1つまたはそれ以上の界面活性剤が、印刷液、薬物含有粒子、またはバルク粉末中に含まれ得る。いくつかの実施形態において、印刷液は、界面活性剤を0から約10重量%、>0から約7重量%、または約1から約5重量%含む。いくつかの実施形態において、薬物含有粒子は、界面活性剤を0から約10重量%、>0から約7重量%、または約1から約5重量%含む。いくつかの実施形態において、バルク粉末は、界面活性剤を0から約10重量%、>0から約7重量%、約1から約5重量%含む。適切な界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート（脂肪酸とエステル化したPEG化ソルビタン（ソルビトールの誘導体））、またはこれらの組合せが含まれる。適切なポリソルベートには、ポリソルベート20（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート）、ポリソルベート40（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノパルミテート）、ポリソルベート60（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート）、ポリソルベート80（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート）、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー（（ポリ）エチレンオキシドの2本の鎖が隣接する中央の（ポリ（ブロピレンオキシド）を含む、例えば、LUTROL）、低分子量ポリエチレングリコール（例えば、PEG400）が含まれる。  
40

## 【0094】

剤形が保存剤フリーであり得るとしても、1つまたはそれ以上の保存剤が場合により、

50

印刷液または粉末のブレンド中に含まれていてよい。適切な保存剤には、抗真菌性または抗微生物性の保存剤、例えば、メチルパラベンおよびプロピルパラベンが含まれる。いくつかの実施形態において、印刷液は保存剤を0.001から0.2%含む。

【0095】

1つまたはそれ以上の流動促進剤がバルク粉末中、および/または薬物含有粒子中に含まれ得る。いくつかの実施形態において、バルク粉末は流動促進剤を、0~5重量%、または>0~2重量%含む。いくつかの実施形態において、薬物含有粒子は流動促進剤を0~5重量%または>0~2重量%含む。適切な流動促進剤にはヒュームドシリカ(コロイド状二酸化ケイ素)が含まれる。

【0096】

マトリクスは、バルク粉末または印刷液のいずれかによってその中に導入されるグリセリン(グリセロール)も含むことができる。グリセリンは、湿潤剤、甘味剤、保存剤、滑沢剤、鹼化剤、または溶媒の特徴を表すことができる。本発明者らは、グリセリンは、3次元印刷された剤形中に含まれる場合、意外にも他の賦形剤と反対の挙動をすることを発見した。上記で注目した通り、開示する他の賦形剤の量を増大すると、一般的に硬さの増大をもたらし、同時に崩壊時間の延長をもたらすが；グリセリンの量を増大すると硬さの増大をもたらすが、意外にも崩壊時間を短縮する。グリセリンがこのような様式で挙動をする能力は特に有利であり、3次元印刷された口内分散性の剤形に組み入れられるあらゆる他の材料では観察されていない。

【0097】

いくつかの実施形態において、グリセリンが印刷液中に含まれる。したがって、本発明は、3次元印刷において用いるための印刷液を提供し、印刷液は、グリセリン、水、界面活性剤、および少なくとも1つの有機溶媒を含む。本発明は、a)グリセリン、水、および少なくとも1つの有機溶媒を含む印刷液を、少なくとも1つの粉末の層上に堆積させる工程と、b)少なくとも1つの層中の水および溶媒の含量を低減し、それによって3次元印刷された多孔性マトリクスを形成させる工程とを含む3次元印刷の方法も提供する。本発明はまた、a)粉末の層を形成する層形成系；およびb)粉末の層の上に印刷液を堆積させる印刷液堆積系を含む、3次元印刷系を提供するものであり、印刷液は、グリセリン、水、および少なくとも1つの有機溶媒を含む。

【0098】

いくつかの実施形態において、印刷液はグリセリンを、0から約20重量%、>0から約15重量%、>0から約10重量%、または>0から約5重量%含む。いくつかの実施形態において、マトリクスはグリセリンを、>0から約2重量%、または>0から約1重量%含む。

【0099】

いくつかの実施形態において、本発明のプロセスは、バルク粉末中および/または印刷液自体中の少なくとも1つの材料のための、薬学的に許容される溶媒の少なくとも1つまたは組合せを含む印刷液を使用する。印刷液は：a)バルク粉末中の材料のための溶媒；b)印刷液中の材料のための溶媒；またはc)これらの組合せを含むことができる。

【0100】

本発明のプロセスの実施形態は、印刷液が：a)バルク粉末中の結合剤；b)印刷液中の結合剤；またはc)これらの組合せのための溶媒を含むものを含む。

【0101】

印刷液は、水を、約75から約95重量%、または約80から約90重量%含むことができる。

【0102】

印刷液は、少なくとも1つの有機溶媒を、0から約20重量%、>0から約20重量%、>0から約15重量%、>0から約10重量%、>0から約5重量%含むことができる。適切な有機溶媒はアルコールである。適切なアルコールには、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、またはこれらの組合せが含まれる。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態において、アルコールはエタノールまたはイソプロパノールである。

【0103】

製薬の技術分野で用いられる化合物は、一般的に様々な機能または目的に役立つことを理解されたい。よって、本明細書で名指しする化合物が1回だけ言及され、または本明細書で1つを超える語を規定するのに用いられる場合、その目的または機能は、名指しする目的または機能のみに限定されないことを理解されたい。

【0104】

「薬学的に許容される」の句は、本明細書で用いられて、健全な医薬上の判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適し、理にかなった損益比と釣り合って、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、またはあらゆる他の問題もしくは合併症のない、化合物、材料、組成物、および／または剤形を意味する。

【0105】

本明細書で用いる「誘導体」は：a) 第1の化学物質に構造的に関連し、理論的にそれに由来する化学物質；b) 第1の化合物の1つの原子が別の原子もしくは原子のグループで置き換えられている場合、同様の第1の化合物から形成される化合物、もしくは別の第1の化合物から生じたことが想像され得る化合物；c) 親化合物に由来し、もしくは親化合物から得られ、親化合物の本質的なエレメントを含む化合物；またはd) 同様の構造の第1の化合物から1つまたはそれ以上の工程で生成され得る化学物質である。

【0106】

製剤の1つまたはそれ以上の構成成分は、遊離塩基、または薬学的もしくは分析上許容される塩の形態において存在することができる。本明細書で用いる、「薬学的または分析上許容される塩」は、それを酸と適宜反応させてイオン結合した対を形成させることにより修飾されている化合物を意味する。許容される塩の例には、例えば、非毒性の無機または有機の酸から形成される従来の非毒性の塩が含まれる。適切な非毒性の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルホン酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸、および当業者には知られているその他などの無機酸に由来する塩が含まれる。アミノ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、および当業者には知られているその他などの有機酸から調製される塩。他の適切な塩の一覧表は、その関連の開示を参照により本明細書に組み入れる、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1985年、1418頁に見出される。

【0107】

本発明は、オキシカルバゼピンを、それを必要とする対象に投与する方法も提供する。方法は：(a) 本明細書に記載する、急速に分散する非圧縮のマトリクスの剤形を提供する工程と、(b) 剤形を、それを必要とする対象の、口などの水分を含む体腔中に挿入する工程とを含み、水分は、約1秒から約20秒までの範囲の時間内に結合剤を溶解し、剤形を分散し、それにより剤形を体腔に分散することができる。いくつかの実施形態において、方法は、剤形を口中に配置した後、剤形を対象に、場合により、一口（小体積）の液体と一緒に投与する工程をさらに含む。

【0108】

本発明は、オキシカルバゼピンに治療的に応答性である疾患、障害、または状態を処置する方法も提供し、方法は：a) 本明細書に記載し、または本明細書に記載するプロセスによって作製した、3次元印刷された口内分散性のマトリクスを、それを必要とする対象に投与する工程を含む。マトリクスは、オキシカルバゼピン（薬物含有粒子中）、バルク粉末、および結合剤を含み、マトリクスは小体積の液体中に分散性である。TRILEPTA（登録商標）などのオキシカルバゼピンを含むFDA認可された生成物に対する添付文書に詳述される、または本明細書に記載する、投与量および投与レジメンは、本発明

10

20

30

40

50

の剤形を投与するのに従うことができる。

【0109】

上記の記載および以下の実施例に鑑みて、当業者であれば、過度の実験なしで主張どおり本発明を実践することができる。前述の事項は、本発明の実施形態を調製するためのある種の手順を詳述する、以下の実施例を参考にすればより理解されよう。これらの実施例に対して行う参照は全て、説明の目的である。以下の実施例を網羅的なものと考えてはならず、本発明が企図する多くの実施形態のうちほんの少数を単に説明するにすぎない。

【実施例1】

【0110】

薬物含有粒子の調製

10

以下のプロセスを用いて、オキシカルバゼピンの薬物含有粒子を作製した。指摘する量の以下の成分を用いた。

【0111】

【表2】

成分	AMT (重量%)	AMT (重量%)	AMT (重量%)	AMT (重量%)	AMT (重量%)	AMT (重量%)
	1	2	3	4	5	6
オキシカルバゼピン	67.5	67.8	65-70	65-70	66.7	65.2
微結晶性セルロース	22.5	22.6	21-24	21.7-23.3	22.2	21.7
ヒドロキシプロピルセルロース	3.8	3.8	2.5-5	2.6-5	2.6	4.8
ラウリル硫酸ナトリウム	2.8	1.4	1-5	1.4-4.2	4.1	4
クロスカルメロースナトリウム	3.4	4.4	2.4-5	2.4-4.5	4.3	4.2

20

成分	AMT (重量%)	AMT (重量%)	AMT (重量%)	AMT (重量%)	AMT (重量%)	AMT (重量%)
	7	8	9	10	11	12
オキシカルバゼピン	70	68.6	66.4	68	67	68.3
微結晶性セルロース	23.3	22.9	22.2	22.7	22.3	22.8
ヒドロキシプロピルセルロース	2.7	2.7	4.9	2.6	4.9	5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	1.4	4.1	4.2	1.4	1.4
クロスカルメロースナトリウム	2.5	4.5	2.4	2.4	1.4	2.4

30

40

【0112】

## 【表3】

材料	% (w/w)	バッチあたりの量(g)
オキシカルバゼピン	67.5%	2295.0
微結晶性セルロース(Avicel PH101, FMC)	22.5%	765.0
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol SD-711, FMC)	3.4%	115.6
ラウリル硫酸ナトリウム	2.8%	95.2
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SLファイン、Nisso)	3.8%	129.2

10

## 【0113】

薬物含有粒子を、4 L から 200 L のスケールの湿式造粒によって作製した。以下の機器および操作パラメータを用いた。

## 【0114】

## 【表4】

機器	製造元	場所	パラメータ
高せん断力造粒機(GRAL 25)	Collette	Wommelgem, Belgium	ボウルサイズ=25L ミキサおよびチョッパ 低速度 結合剤(水)流速95mL/分
流動床プロセッサ (FLM.3)	Vector	Marion, IA	入口温度 50C 気流 およそ40cfm LOD1~2%まで乾燥
Comil (197S)	Quadro	Waterloo, Ontario, Canada	3000 rpm マルチブルパス (050G, 016C, 018R)

20

## 【0115】

粉末を全て秤量し、高せん断力造粒機のボウルに加えた。乾燥粉末を低速で1分間混合した。ミキサおよびチョッパを低速にし、水を、合計1164 g の水に対して95 mL / 分の速度で加えた(最終的な湿重量25.5%)。プロセスの間に造粒機をいったん停止してボウルを掻き取った。湿式造粒を50 の流動床乾燥器で LOD 1 ~ 2 % に乾燥させた。3000 rpm の Comil を用いて、乾燥させた材料を、一連のスクリーンを通して粉碎して、粒子径を3 DP に許容できる範囲に低下させた。粉碎を、050 G のスクリーンを通して開始し、018 R のスクリーンを通して終了した。殆どのバッチに対して、目詰まりを防ぐため、中間のスクリーン (016 C) を通過させていた。

30

## 【実施例2】

## 【0116】

## 結晶化度の決定

示差走査熱量測定を用いて、材料をコーティングされている粒子に含める前および後の結晶化度のレベルを決定した。温度傾斜プロファイルに以下のプロセスを用いた。

1. - 10 で平衡化;

40

2. 10 / 分で 70 まで傾斜;

3. 5 分間等温;

4. 10 / 分で -20 まで傾斜;

5. -20 で平衡化;

6. 60 秒ごとに ± 0.8 調整;

7. 2 分間等温;

8. 5 / 分で 250 まで傾斜;

9. 5 / 分で -10 まで傾斜.

## 【実施例3】

## 【0117】

50

## 3次元印刷された口内分散性の剤形の調製

以下のプロセスを用いて、オキシカルバゼピンの結合型薬物コーティング粒子を含むマトリクスを含む、味覚マスキングした3次元印刷された口内分散性の剤形を調製した。以下に指摘する量の印刷液およびバルク粉末用の成分を用いた：

【0118】

【表5】

印刷液	I-A			
水(重量%)	85			
グリセリン(重量%)	5			10
エタノール(重量%)	5			
Tween 20 (重量%)	1			
スクラロース(重量%)	2			

【0119】

【表6】

バルク粉末:	II-A	II-B	II-C	II-D	II-E	
OXC含有粒子(重量%)	55	60	65	75	80	20
Avicel PH101 (重量%)	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	
マンニトール(重量%)	33	28	23	13	8	
ポリビニルピロリドン(重量%)	7	7	7	7	7	
シリカ(重量%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
HPC SL (重量%) (ヒドロキシプロピルセルロース)						
	II-F	II-G	II-H			
OXC含有粒子(重量%)	70	70	60			
Avicel PH101 (重量%)	19.5	9.5	9.5			30
マンニトール(重量%)	0	10	20			
ポリビニルピロリドン(重量%)	10	10	10			
シリカ(重量%)	0.5	0.5	0.5			
	II-L	II-M	II-N	II-O	II-P	
OXC含有粒子(重量%)	70	70	70	60	60	
Avicel PH101 (重量%)	9.5	0	0	4.5	4.5	
マンニトール(重量%)	13	19.5	22.5	28	28	
ポリビニルピロリドン(重量%)	7	10	7	7	0	
シリカ(重量%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
HPC SL (重量%) (ヒドロキシプロピルセルロース)	0	0	0	0	7	40
	II-Q	II-R	II-S	II-T		
OXC含有粒子(重量%)	63.5	63.5	63.5	63.5		
Avicel PH101 (重量%)	0	21	11.1	21		
マンニトール(重量%)	36	15	24.9	9		
ポリビニルピロリドン(重量%)	0	0	0	0		
シリカ(重量%)	0.5	0.5	0.5	0.5		
HPC SL (重量%) (ヒドロキシプロピルセルロース)	0	0	0	6		50

## 【0120】

本明細書において知られているか、本明細書に言及する、あらゆる3次元プリンタ装置のアセンブリを用いることができた。予め決定された厚さのバルク粉末の増加性の層を、先の粉末の層の上に広げ、印刷液を、予め決定された飽和レベル、線の間隔、および印刷液の流速に従って液滴として増加性の層に適用して、その中の粒子に結合させた。マトリクスが、目的量の印刷された増加性の層を含むまで、この2工程プロセスを完了させた。

## 【0121】

以下の印刷パラメータを、Z-Corp実験室規模のプリンタ（モデルZ310）上で用いた。プリンタにHP-10印刷ヘッドを装着し、液滴サイズ30～60μmおよび線の間隔450～600μmのスキャン速度で操作した。剤形にわたってソリッド印刷パターンを用いた。印刷液製剤およびバルク粉末製剤の特定した組合せを用いた。0.008から0.011インチの層の厚さを用いた。90%から116%の飽和を用いる。印刷液I-Aを用いた。薬物含有粒子1～12番およびバルク粉末製剤IIAからIII-Tの多くの異なる組合せを用いた。

10

## 【0122】

印刷されたマトリクスを、ゆるい非印刷の粉末から分離し、印刷されたマトリクスをあらゆる適切な手段によって乾燥させて、溶媒および水分の量を所望のレベルに減少させ、それにより最終的な3DP内分散性の剤形を生成した。

## 【0123】

剤形の分散時間、表面の手触り（滑らかさ）、および硬さを、次いで決定した。

20

## 【実施例4】

## 【0124】

増加性の層の間で多様な構造の、味覚をマスキングした3次元印刷された口内分散性の剤形の調製

上記に記載した3DPプロセスに従うが；増加性の層の硬さおよび組成が多様である、異なる構造の剤形を調製するために、これをいくつかの異なる方法において行うことができた。以下のプロセスは、剤形の内部ポーションの硬さに比べて、上部および下部表面の硬さが硬い剤形を提供するものであった。この戦術は、機械的性質の異なる剤形内にセクションを作製する手助けとなつた。この取組みを用いて、頂部および底部の層の組成が中間の層と異なる剤形をデザインした。このデザインにより、剤形はより強力な頂部および底部の層を有することができ、それにより硬さは増大し、摩損性は低下し、硬さの低い大型の中央ポーションにより剤形が急速に分散できるようになった。

30

## 【0125】

## 方法A

このプロセスでは、異なる増加性の層、または同じ増加性の層内の異なる予め規定された領域内に堆積する結合剤の量が変化した。実施例3のプロセスに従いこれらの剤形を調製したが、結合剤の濃度が異なる印刷液を用いることにより、印刷液によって粉末上に堆積する結合剤の量は、増加性の粉末層間で異なつた。

## 【0126】

## 方法B

40

実施例3のプロセスに従いこれらの剤形を調製したが、粉末上に堆積する印刷液の量は増加性の粉末層間で異なつた。上部および下部の増加性の層は、より大量の印刷液を受け取り、中央ポーションの増加性の層は、より少量の印刷液を受け取つた。

## 【0127】

## 方法C

このプロセスでは、剤形の上部および下部の増加性の層に用いる印刷パターンはソリッドパターンである（図3A）。増加性の層の中央ポーションに対する印刷パターンはグレースケールである（図3B）。

## 【0128】

## 方法D

50

このプロセスでは、剤形の増加性の層の上部および下部の増加性の層に用いる印刷パターンはソリッドパターンである(図3A)。増加性の層の中央ポーションに対する印刷パターンは、環によって取り囲まれるエリアに印刷のない、環状/中空の高飽和印刷である(図3C)。

【0129】

方法E

このプロセスでは、剤形の増加性の層の上部および下部の増加性の層に用いる印刷パターンはソリッドパターンである(図3A)。増加性の層の中央ポーションに対する印刷パターンは、外部の高飽和印刷によって取り囲まれる内部のグレースケール印刷の組合せである(図3D)。

10

【実施例5】

【0130】

剤形のキャラクタリゼーション

以下の手順を用いて、3次元印刷された固体の多孔性口内分散性のマトリクスをキャラクタリゼーションした。

【0131】

摩損性

錠剤摩損度試験(tablet friability test)(USPプロトコール<1216>)を用いて、破壊に対するマトリクスの抵抗性を分析した。試験では、25rpmで100回回転する、直径285mm、深さ39mmの寸法を有するドラムを装着したVankel摩損性測定装置(friabilator)(モデル45-2000、Varian、USA)を用いた。最小数10個の剤形を、ドラムの中央から外部壁に延びる歪曲した突出によって、各回転時に転倒した。よって、各回転時に、錠剤は回転または滑走を引き起こされ、ドラム上または相互に約130mm落下させられた。ゆるい粉末を全て錠剤から取り除き、100回転の前および後にこれらをまとめて重量を測った。

20

【0132】

表面の質感

マトリクスを、顕微鏡の助けて、またはそれなしで目視点検した。表面の質感を分析して、ラフであるか、またはスムーズであるか、ならびに上部表面上の証印の縁、および剤形の周囲の縁が清潔で鋭利であるか、または粗く尖っているかを決定した。

30

【0133】

マトリクスは、清潔で鋭利な縁を有する滑らかな表面を表していた。

【0134】

硬さ

マトリクスを、VK200錠剤硬度試験機(Varian、US)を用いて、USP<127>(第31改定)に従って錠剤破壊力アッセイによって決定される全体の硬さについて分析した。剤形の強度または硬さは破碎試験によって測定した。剤形を試験機のジョーの間の中央に置き、剤形が破碎するまで力を適用した。破碎時の負荷をキロポンド(kp)で返した。キロポンドは、力の測定の測量単位で、1kpは9.807ニュートンに等しい。最小数6個の剤形を試験した。

40

【0135】

剤形の硬さは、約0.5から約5kp、または約1から約3kpの範囲であった。

【0136】

分散時間

マトリクスを、5kgのロードセルおよび直径1.0インチのアクリル製プローブ(Table Micro Systems)を装着したTexture Analyzer(TA HP、Texture Technologies、US)を用いて、以下の通り、水性液体中の分散時間に対して分析した。剤形を、両面接着テープでプローブに接着させた。50gの一定の力の下で(Dorla、Pharm. Dev. Technol.

50

(2000年)、5巻(4)、575~577頁；およびEl-Ariniら、Pharm. Dev. Technol. (2002年)、7巻(3)、361~371頁)、平底アルミニウム製秤量ボート(weigh boat)中、室温で、剤形を水3ml中に浸漬した。分散時間試験は、以下のパラメータを用いて行った。最小5個の剤形を試験した。

## 【0137】

【表7】

試験モード	圧縮	
試験前速度(mm/秒)	5	10
試験速度(mm/秒)	8	
試験後速度(mm/秒)	10	
目標モード	力	
力(g)	50	
保持時間(秒)	15	
トリガータイプ	自動(力)	
トリガー力(g)	5	
水の体積(ml)	3	20

## 【0138】

剤形に対して観察された分散時間は、約10秒以下または約5秒以下であった。

## 【0139】

## かさ密度

マトリクスのかさ密度を、剤形の重量を測定し、その値を剤形の計算体積によって除すことにより決定した。剤形の体積を、その寸法を測定し、剤形の形状に従って適切な数式を用いることにより計算した。例えば、円柱状剤形では、その体積を、 $\pi r^2 H$ の式を用いて計算する(式中、rはウエハーの半径であり、Hはウエハーの高さである)。重量0.5g、高さ0.6cm、および直径1.1cmの剤形の体積は約0.57cm<sup>3</sup>であり、かさ密度は約0.877g/cm<sup>3</sup>であり、これは約877mg/mlに等しい。

30

## 【0140】

## OXCの溶解

溶解試験を、産業向け指針(Guidance for Industry)(セクション3.3.2; Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System.、2000年8月、セクションIIIc、7頁)に従って行った。USP<711>の方法に従った。溶解を、以下の脱気した溶解媒体900mL:(1)0.1N HCl;(2)pH4.5の0.05M酢酸ナトリウムバッファー；および(3)37でpH6.8の0.05M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>バッファー、を用いて、50rpmのUSP Apparatus II(パドル)を用いて行った。

40

## 【実施例6】

## 【0141】

## 3次元印刷された口内分散性の剤形のin vivo評価

この方法を用いて、剤形の効能を確立した。オキシカルバゼピンを含む単一剤形を、12時間間隔で1日2回対象に投与した。剤形を対象の口中に配置し、場合により一口(5~20ml)の液体を対象に投与することによって、投与を行った。短時間内に剤形は対象の口中で分散した。あるいは、剤形を最小量の液体中に分散し、次いで対象に経口投与

50

した。オキシカルバゼピンの1日量の合計は、約300mgから約1200mgの範囲が典型的であった。対象の薬物動態学的プロファイルを、当技術分野では知られている方法を用いて決定した。剤形に対する治療応答の対象のレベルを、当技術分野では知られている方法を用いて決定した。

【実施例7】

【0142】

3次元印刷された急速分散性の剤形の調製

上記に記載した3DPプロセスを用いて、オキシカルバゼピンの結合型薬物含有粒子を含むマトリクスを含む、3次元印刷された急速分散性の剤形を調製した。以下に指摘する量の印刷液およびバルク粉末用の成分を用いた。

【0143】

【表8】

印刷液	III-A	III-B
水(重量%)	80-95	80-90
グリセリン(重量%)	0.5-20	2-7
アルコール(重量%)	0.1-20	1-10
Tween 20(重量%)	0.01-10	1-5
スクロース(重量%)	0-10	1-5
結合剤(重量%)	0-10	

10

20

【0144】

【表9】

薬物含有粒子:	IV-A	IV-B
OXC(重量%)	55-75	60-70
Avicel PH101(重量%)	15-35	20-30
HPC(重量%)	0-10	2-5
界面活性剤(重量%)	0-10	1-5
クロスカルメロース(重量%)	0-10	>0-5

30

【0145】

【表10】

バルク粉末:	V-A	V-B
OXC含有粒子(重量%)	55-65	55-65
Avicel PH101(重量%)	2-15	3-12
HPC(重量%)	0-10	0-10
マンニトール(重量%)	15-40	20-35
ポリビニルピロリドン(重量%)	0-10	5-10
シリカ(重量%)	0.1-1.5	0.2-0.7

40

【0146】

印刷液を、3DPプロセスによってバルク粉末の増加性の層に適用して、OXCの結合型薬物含有粒子を含むマトリクスを含む、3次元印刷された口内分散性の剤形を調製した。

【0147】

50

【表 1 1】

最終的な組成	VII-A	VII-B	
オキシカルバゼピン(重量%)	30-40	35-45	
微結晶性セルロース(重量%)	15-30	15-25	
クロスカルメロース(重量%)	1-5	1-3	
マンニトール(重量%)	10-30	15-30	
PVP(重量%)	0-10	0-10	
HPC(重量%)	0-12	0-10	10
コロイド状二酸化ケイ素(重量%)	0-2	0-2	
グリセリン(重量%)	>0-20	>0-5	
界面活性剤(重量%)	0-5	>0-5	
甘味剤(重量%)	0-5	>0-5	

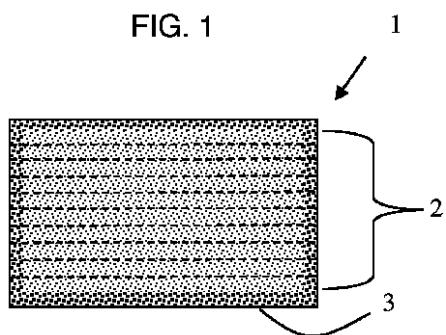
【0 1 4 8】

本明細書で用いる「約」または「およそ」の語は、特定の値の±10%、±5%、±2.5%、または±1%を意味するものと理解される。本明細書で用いる「実質的に」の語は、「大部分」、または「少なくとも大多数の」、または「の50%を超えて」を意味するものと理解される。 20

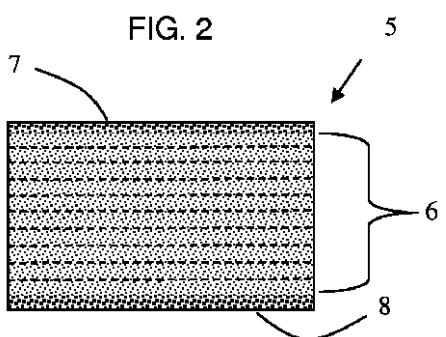
【0 1 4 9】

上記は、本発明の特定の実施形態を詳しく記載したものである。本発明の特定の実施形態を本明細書において説明の目的で記載してきたが、本発明の精神および範囲から逸脱せずに様々な修飾を行うことができる事が理解されよう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲による以外は制限されない。本明細書に開示し、請求する実施形態は全て、本開示に鑑みて、過度の実験なしに行い、実行することができる。

【図1】

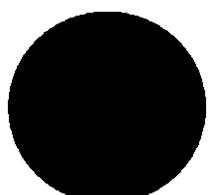


【図2】



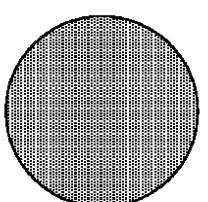
【図3A】

FIG. 3A



【図3B】

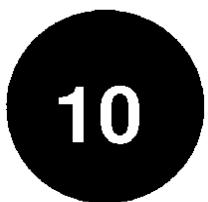
FIG. 3B



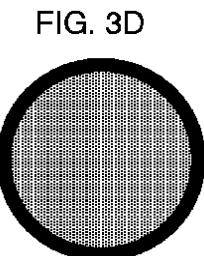
【図3C】

【図3E】

FIG. 3E

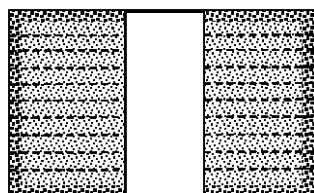


【図3D】



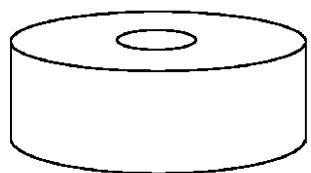
【図4A】

FIG. 4A



【図 4 B】

FIG. 4B



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32  
A 6 1 K 47/26 (2006.01) A 6 1 K 47/26

(72)発明者 ケリー・カブート  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19047. ラングホーン. アトキンソンレーン 610  
(72)発明者 マイケル・ギロー  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 19446. ランズデール. バスター・ドロード 2132  
(72)発明者 ケネス・ジェイ・サルツボー  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 08807. ブリッジウォーター. ティルトンロード 1341  
(72)発明者 トーマス・ジー・ウェスト  
アメリカ合衆国ニュージャージー州 08648. ローレンスピル. イーストランドライブ 1313  
5

審査官 横山 敏志

(56)参考文献 特表 2008-540346 (JP, A)  
特表平 09-502999 (JP, A)  
特表 2001-512488 (JP, A)  
特表 2003-533470 (JP, A)  
特表 2005-509001 (JP, A)  
特開 2012-254974 (JP, A)  
特表 2008-538783 (JP, A)  
国際公開第 2007/121523 (WO, A1)  
国際公開第 2008/141751 (WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 31/00 - 33/44  
A 6 1 K 47/00 - 47/69  
A 6 1 K 9/00 - 9/72  
A 6 1 P 1/00 - 43/00  
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)  
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)