

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5041663号  
(P5041663)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月20日(2012.7.20)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 9/48	(2006.01)	A61K 9/48
A61K 31/131	(2006.01)	A61K 31/131
A61K 31/135	(2006.01)	A61K 31/135
A61K 31/137	(2006.01)	A61K 31/137
A61K 31/138	(2006.01)	A61K 31/138

請求項の数 21 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-500818 (P2004-500818)
(86) (22) 出願日	平成15年5月6日 (2003.5.6)
(65) 公表番号	特表2005-524702 (P2005-524702A)
(43) 公表日	平成17年8月18日 (2005.8.18)
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/014376
(87) 國際公開番号	W02003/092633
(87) 國際公開日	平成15年11月13日 (2003.11.13)
審査請求日	平成18年4月17日 (2006.4.17)
(31) 優先権主張番号	60/378,449
(32) 優先日	平成14年5月6日 (2002.5.6)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/425,094
(32) 優先日	平成14年11月8日 (2002.11.8)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	596060697 マサチューセッツ インスティテュート オブ テクノロジー アメリカ合衆国マサチューセッツ州021 39ケンブリッジ、マサチューセッツ・ア ヴェニュー・77
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】拡散支配剤形および三次元印刷を含む作製方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

活性製薬成分の拡散が制御された放出を提供する少なくとも一つの単位を有する拡散制御剤形であって、該単位が以下：

a ) 放出抑制ポリマーの粒子および放出調節ポリマーの粒子を含む粉体であって、該放出抑制ポリマーは、ポリビニルアセテート 80%、ポリビニルピロリドン 19%、ラウリル硫酸ナトリウムおよびシリカ 1% 未満の混合物からなる群より選択され；そして、該放出調節ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アクリレート - メタクリレート共重合体、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、ゲランガム、ローカストビーンガム、グーガム、トラガントおよびアルギン酸ナトリウムからなる群より選択される、粉体；

b ) 該粉体と少なくとも一つの活性製薬成分とを含む印刷されたコアであって、該粉体の粒子は、活性製薬成分によって互いに結合している、コア、および

c ) 該コアを囲む印刷されたシェルであって、該シェルは該粉体を含み、該粉体の粒子は、互いに結合している、シェル  
を含み、

該単位が、水または体液と接触すると、活性製薬成分の拡散制御放出を提供し；

該コアが、該コア中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーのコア比を有し、該シェルが、該シェル中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーのシェル比を有し、

10

20

そして、該コア比は該シェル比と同じであり；

該コアが、該シェル中に含まれるのと同じ放出抑制ポリマーおよび放出調節ポリマーを含む、剤形。

**【請求項 2】**

前記シェルが少なくとも 100 ミクロンの厚さを有するか、または、  
前記シェルが 800 ミクロンの厚さを有する、請求項 1 に記載の剤形。

**【請求項 3】**

前記剤形が三次元印刷された剤形であり、該三次元印刷された剤形が、滴間距離、線間距離および粉体層厚さの寸法増分を有し、前記シェルが少なくとも滴間距離一つ、線間距離一つまたは粉体層厚さ一つ分の厚さを有する、請求項 1 に記載の剤形。 10

**【請求項 4】**

前記活性製薬成分が、塩酸プソイドエフェドリン、メトプロロール、マレイン酸 d - クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、カフェイン、マレイン酸 d - ブロムフェニラミン、マレイン酸ブロムフェニラミン、アミノフィリンおよびクエン酸オルフェナドリンからなる群からの少なくとも一つの物質を含む、請求項 1 に記載の剤形。

**【請求項 5】**

前記コアが活性製薬成分を含む中心領域、および該中心領域を囲む緩衝領域を含み、該緩衝領域が少なくとも部分的に多孔性を有し、薬剤成分を含まない、請求項 1 に記載の剤形。 20

**【請求項 6】**

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の剤形を作製する方法であって、

ポリビニルアセテート 80 %、ポリビニルピロリドン 19 %、ラウリル硫酸ナトリウムおよびシリカ 1 % 未満の混合物からなる群より選択される放出抑制ポリマーの粒子と、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アクリレート - メタクリレート共重合体、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、ゲランガム、ローカストビーンガム、グーガム、トラガントおよびアルギン酸ナトリウムからなる群より選択される放出調節ポリマーの粒子とを含む粉体の層を堆積させる工程；

選ばれた場所の粉体上に該放出抑制ポリマー用の溶媒を含むシェルバインダ液のパターンを堆積させる工程； 30

選ばれた場所の粉体上に活性製薬成分含有液のパターンを堆積させる工程；

所望の形状を製造するのに上記の工程を十分な回数反復する工程であって、該シェルバインダ液および該活性製薬成分含有液が層によって異なる工程、

該剤形を乾燥させる工程、および

該剤形から非結合粉体を分離する工程  
を包含し、

該単位が、水または体液と接触すると、活性製薬成分の拡散制御放出を提供し；

該コアが、該コア中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーのコア比を有し、該シェルが、該シェル中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーのシェル比を有し、そして、該コア比は該シェル比と同じであり； 40

該コアが、該シェル中に含まれるのと同じ放出抑制ポリマーおよび放出調節ポリマーを含む、方法。

**【請求項 7】**

前記活性製薬成分含有液が塩酸プソイドエフェドリンおよび水である、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記活性製薬成分含有液が塩酸プソイドエフェドリン 50 重量 %、ポリビニルピロリドン 5 重量 %、界面活性剤 0.01 重量 % および水である、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 9】**

10

20

30

40

50

前記活性製薬成分含有液が塩酸プソイドエフェドリン、メトプロロール、マレイン酸d-クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、カフェイン、マレイン酸d-ブロムフェニラミン、マレイン酸ブロムフェニラミン、アミノフィリンおよびクエン酸オルフェナドリンからなる群からの少なくとも一つの物質を含む、請求項6に記載の方法。

**【請求項10】**

前記活性製薬成分含有液を少なくとも部分的に乾いた状態まで乾燥させ、別の粉体層の作製前に粉体上に活性製薬成分含有液を再び堆積させる工程をさらに含む、請求項6に記載の方法。

**【請求項11】**

前記剤形を圧縮する工程をさらに包含する、請求項6に記載の方法。

10

**【請求項12】**

一つ以上の単位をカプセル中に封じ込める工程をさらに包含する、請求項6に記載の方法。

**【請求項13】**

a) 前記シェル中の放出調節ポリマーのうち少なくともいくつかは、別個の粒子の形態で存在し、該粒子は、他の粒子と接觸しているか；

b) 前記シェル中の放出調節ポリマーのうち少なくともいくつかは、蛇行する連続的な経路の形態で存在し、該経路がより広い部分およびより狭い部分を含むか；または

c) 前記シェル中の放出調節ポリマーのうち少なくともいくつかは、三次元的に相互接続した網目状の形態で存在する、

請求項1に記載の剤形。

20

**【請求項14】**

a) 前記シェルが均一なシェル壁厚さを有するか；

b) 前記シェルが変化するシェル壁厚さを有するか；

c) 前記シェルが非薬剤物質を含むか；または

d) 前記シェルが可塑剤をさらに含む、

請求項1に記載の剤形。

**【請求項15】**

a) 前記可塑剤および放出抑制ポリマーが同じ溶媒に可溶性であるか；

30

b) 前記可塑剤がエタノールに可溶性であるか；

c) 前記放出抑制ポリマー中に分散したミセルの形で前記可塑剤がシェル中に存在するか；または

d) 前記可塑剤がクエン酸トリエチル、トリアセチン、フタル酸ジエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリプチル、カルボン酸エステル類およびリン酸エステル類からなる群より選択される、

請求項14に記載の剤形。

**【請求項16】**

a) 前記放出抑制ポリマーが体液によって影響を受けないか；

b) 前記放出抑制ポリマーが水に対して不浸透性であるか；

40

c) 前記放出抑制ポリマーが疎水性であるか；

d) 前記放出抑制ポリマーが、少なくとも一つの非水溶媒に可溶性である少なくとも一つの成分を有するか；

e) 前記放出抑制ポリマーがエタノールに可溶性である少なくとも一つの成分を有するか；

f) 前記放出抑制ポリマーは、活性製薬成分が熱損傷を被る温度よりも低いガラス転移点を可塑剤無添加状態で有する少なくとも一つの成分を有するか；または

g) 前記放出抑制ポリマーは、活性製薬成分が熱損傷を被る温度よりも低いガラス転移点を可塑剤添加状態で有する少なくとも一つの成分を有する、

請求項1に記載の剤形。

50

**【請求項 17】**

- a ) 水と接触すると前記放出調節ポリマー中の水溶液の拡散が可能になるか；
- b ) 水と接触すると前記放出調節ポリマーがゲルを形成することができるか；
- c ) 水の pH によってほとんど影響されずに前記放出調節ポリマーが水を吸収するか；
- d ) 前記放出調節ポリマーが親水性であるか；または
- e ) 体液と接触すると前記放出調節ポリマーが少なくともわずかに分解または溶解する、

請求項 1 に記載の剤形。

**【請求項 18】**

- a ) 前記コアが非結合粉体粒子を含むか；10
- b ) 少なくとも前記コアの一部がコアバインダ物質をさらに含むか；
- c ) 前記コア中において、前記放出調節ポリマー粒子が粒子内に吸収された活性製薬成分を含むか；
- d ) 前記コアが、該コア中のボイド体積に等しい水の体積中に、体温で溶液中に含まれ得るより多くの活性薬剤成分を含むか；
- e ) 前記コアが、該コア中のボイド体積に等しい水の体積中に、体温で溶液中に含まれ得る量以下の活性製薬成分を含むか；または
- f ) 前記コアが、コア領域の立方ミリメートルあたり 0 . 34 ミリグラム以下の活性製薬成分を含む、

請求項 1 に記載の剤形。20

**【請求項 19】**

- a ) 前記シェル中の放出調節ポリマーの少なくともいくつかは、平均粒径寸法を有する別個の粒子の形態で存在し、該シェルが該平均粒径寸法の少なくとも 3 倍の厚さを有するか；
- b ) 前記放出抑制ポリマーおよび放出調節ポリマーが、前記剤形からの活性製薬成分の放出プロファイルの所望の時間的尺度によって決定される比率で前記シェル中に存在するか；
- c ) 前記シェル中の放出調節ポリマーが、該シェル中の放出調節ポリマーおよび放出抑制ポリマーを合わせた合計の 20 体積% から 60 体積% の範囲にあるか；または

d ) 前記剤形が三次元印刷された剤形であり、該三次元印刷された剤形が、滴間距離、線間距離および粉体層厚さの寸法増分を有し、前記シェルが少なくとも滴間距離二つ、線間距離二つまたは粉体層厚さ二つ分の厚さを有する、30

請求項 1 に記載の剤形。

**【請求項 20】**

- a ) 前記剤形からの活性製薬成分の放出において所望の遅延時間を提供するために緩衝領域の大きさが設定されるか；
- b ) 初期の爆発的な活性製薬成分放出を防ぐために緩衝領域の大きさが設定されるか；
- c ) 前記緩衝領域が少なくとも 200 マイクロメートルの厚さを有するか；または、
- d ) 前記緩衝領域が前記シェル中に含まれるのと同じ放出調節ポリマーおよび同じ放出抑制ポリマーを含み、前記緩衝領域が該緩衝領域中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーの緩衝領域比を有し、該シェルが該シェル中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーのシェル比を有し、該緩衝領域比が該シェル比と同じである、40

請求項 5 に記載の剤形。

**【請求項 21】**

活性製薬成分の拡散が制御された放出を提供する少なくとも一つの単位を有する拡散制御剤形であって、該単位が以下：

- a ) 放出抑制ポリマーの粒子および放出調節ポリマーの粒子を含む粉体であって、該放出抑制ポリマーは、ポリビニルアセテート 80 %、ポリビニルピロリドン 19 %、ラウリル硫酸ナトリウムおよびシリカ 1 % 未満の混合物からなる群より選択され；そして、該放出調節ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロー50

ス、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アクリレート-メタクリレート共重合体、ポリエチレングリコール、キサンタンガム、ゲランガム、ローカストビーンガム、グアーガム、トラガントおよびアルギン酸ナトリウムからなる群より選択される、粉体；

b) 該粉体と少なくとも一つの活性製薬成分とを含む印刷されたコアであって、該粉体の粒子は、活性製薬成分によって互いに結合している、コア、および

c) 該コアを囲む印刷されたシェルであって、該シェルは該粉体を含み、該粉体の粒子は、互いに結合している、シェル  
を含み、

該単位が、水または体液と接触すると、活性製薬成分の拡散制御放出を提供し； 10

該コアが、該コア中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーのコア比を有し、該シェルが、該シェル中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーのシェル比を有し、そして、該コア比は該シェル比と同じであり；

該コアが、該シェル中に含まれるのと同じ放出抑制ポリマーおよび放出調節ポリマーを含む、剤形。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

(発明の背景)

(発明の技術分野)

20

本発明は、全体として拡散支配剤形に関し、さらに詳しくは活性製薬成分の拡散支配放出を可能とするシェル剤形を含む三次元印刷ポリマーに関する。

##### 【背景技術】

##### 【0002】

(関連技術の説明)

徐放性製剤放出には少なくとも二つの重要な物理的機構、すなわち浸食および拡散がある。浸食では体液への溶解または体液による分解によるなど、活性製薬成分 (Active Pharmaceutical Ingredient; API) および賦形剤の剤形からの物理的除去が関与する。浸食支配剤形では、放出終了時に剤形は無傷の固体単位として実質的にもはや存在しない。 30

##### 【0003】

徐放性薬物放出に時々使用される別の物理的機構は拡散である。拡散には剤形からの API の通過が関与し、剤形の非 API 物質は実質的に剤形中に残る。拡散は濃度勾配および拡散係数によって支配される。拡散支配剤形からの API の放出終了時に剤形は患者への投与時点と大体同じ全般的寸法を保持するが、API は拡散によって剤形から外へ出てしまう。そのような剤形は、原寸法をほぼ保持したまま患者の消化管を完全に通過することがある。拡散支配剤形の例として、API を含む内部および放出バリヤであるコーティングを有する経口剤形が作られた。放出バリヤは水および消化液に対しては透過性であったが、一方これらの液体に溶解性ではなかった。患者が剤形を経口服用すると、水が放出バリヤ中を拡散して剤形内の API を溶解し始める。溶解した API が次に放出バリヤ中を拡散して患者の消化器系に出て行った。放出バリヤは一般に水または対象水溶液に対して所望の透過性を有する单一の物質であり、一般に約 50 マイクロメートル未満の厚さを有していた。通常、拡散支配放出には放出バリヤが巨視的な欠陥を実質的にまったくもたないことが必要であった。あらかじめ製造した錠剤の表面上に不溶性物質および微粉化した砂糖を含む塗膜を堆積させることによって、微多孔性を有する放出バリヤであるこれの変化形が作られた。最終的には砂糖を溶出して微多孔膜を作製し、剤形内部の内容物の拡散を制御した。 40

##### 【0004】

剤形の表面のすべてではなくて部分的に被覆する拡散バリヤを含む剤形もあった。このような剤形ではバリヤは完全には拡散を制御しなかった。

50

**【 0 0 0 5 】**

拡散が関与する別の徐放性剤形は浸透圧ポンプとして知られる仕組みであった。A P I を含むコア、定められた形の出口オリフィスを有する選択的非透過性塗膜、および湿ると膨潤してA P I をオリフィス経由で絞り出す吸湿性塩または他の物質からそのような仕組みを構築した。

**【 0 0 0 6 】**

現在まで、拡散支配剤形の製造方法は複数の製造プロセス、内側部分を製造するプロセスのほか、放出を制御する塗膜または放出バリヤを塗布するプロセスを含んでいた。たとえばあらかじめ作製した剤形の外側に液体層を作り出し、液体を自然乾燥、流動床またはパンコーティングで乾燥することによって、放出バリヤの塗布を実施した。この方法には複数工程の製造シーケンスが関与し、製造シーケンスは二つの著しく異なる種類の製造プロセス、および一般にそれらの製造プロセスのそれぞれで異なる原料を使用することを含んでいた。多段階浸透圧ポンプの場合、この種の剤形は既に説明した複数工程の製造方法、および定められた形状の出口オリフィス以外に欠陥がまったくないフィルムを必要とするほか、正確なサイズのオリフィスを必要とすることが欠点であった。

10

**【 0 0 0 7 】**

図1 A および 1 B に三次元印刷法を例示する。三次元印刷 ( 3 D P ) は剤形を作るために時として使用してきた。特定の場所に特定の量および組成の物質を配分する 3 D P の能力によって、他の剤形製造技法では実現できなかった精密さで剤形を設計し製造することができるようになった。三次元印刷は、たとえば、「経口剤形において薬理学的に不活性な物質内に危険なコアを包み込むなどのドラッグデリバリー・デバイスの方法および形 ( Method and form of a drug delivery device such as encasing a hazardous core within a pharmacologically inert substance in an oral dosage form ) 」と題する係属中の米国特許出願第 09 / 861,480 号明細書中に開示されているように、コア - シェル構造を有する剤形を作るために使用してきた。コア - シェル剤形はまた AAPS 、 2000 年 10 月号の「医薬品の CAD / CAM 处理プロセスにおけるポリマーの利用 ( Application of Polymers in CAD / CAM Processing of Pharmaceutical Products ) 」中に記述されている。これらの開示は本発明の課題を解決しない。たとえば AAPS の開示は拡散を制御するためにシェルを使用したが、このシェルには孔がないわけではなく、放出プロファイルを厳密に再現性よく制御する能力がなかった。

20

**【 0 0 0 8 】**

ほとんどの業界において多くの 3 D P 印刷部品中に多孔性が存在したが、実は多くの用途では固体の部分が望まれる部分であったから、多くの場合多孔性が存在すると不利とみなされてきた。剤形の場合、多孔性が有用なことがある。しかし、拡散支配剤形の場合、厳密に制御できる場合だけ多孔性は有用となると考えられる。3 D P を使用して拡散支配剤形を作製するための一つの方法は、所望の拡散係数を実現するために制御可能な多孔性を有するシェルを作製することと考えられるが、それは困難であった。もう一つの方法は基本的に巨視的な欠陥および多孔性のまったくないシェルを作製し、次に制御した量の多孔性または拡散係数を導入するかまたは創出することである。しかし、3 D P によって欠陥のまったくないシェルを作製することも実現できなかった。本発明以前には、十分に連続的（固体）で、剤形からの拡散によって正確に放出を制御する部分となり得る剤形シェルを三次元印刷によって作製することはできなかった。さらに詳しく説明すると、製品の他の部分を多孔性に保ちながら、十分に固形のシェルを作製することは困難であった。したがって従来、一段製造法および剤形の精密設計は 3 D P によってともに実現可能であったかもしれないが、この二つを拡散支配剤形の作製に利用することは基本的にできなかった。

30

**【 0 0 0 9 】**

40

50

拡散によって支配される剤形の場合、自然な放出プロファイルは放出 A P I 合計量が放出開始からの時間の平方根に比例する、すなわち、 $Q = k * t^{0.5}$  である。このような剤形の放出速度はこの関数の導関数、すなわち  $r = k' * t^{-0.5}$  であり、時間とともに減少する放出関数である。しかし、多くの A P I の場合、望ましい放出プロファイルはほぼ一定の放出速度、すなわちゼロ次放出で A P I を放出することであろう。ほとんどの場合に、拡散支配剤形はゼロ次放出プロファイルに十分に近い放出プロファイルを提供することがなかった。

#### 【発明の開示】

##### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0010】

したがって、一段製造方式で拡散支配剤形を作ること、すなわち一段法によってほぼ同時にコアもシェルも作製できることが望ましい。単一の粉体だけを使用するが、それでもコア特性と異なるシェル特性を実現できる粉体ベースの製造方法を提供することが望ましい。剤形の他の部分が多孔性を有するときでも、実質的に固形の非多孔性シェルを含む三次元印刷剤形を作製することが望ましい。シェル中の拡散によって A P I の放出を正確に制御できるようなシェルを含む三次元的に印刷された剤形を提供することが望ましい。製造方法で使用する粉体組成の単なる調整によって、剤形の放出プロファイルの時間尺度の調整を可能にするような製造方法が望ましい。拡散支配剤形からのほぼゼロ次の放出プロファイルを提供することも望ましい。説明する型の拡散支配剤形は、制御して放出することが難しかった高度に水溶性の A P I に対して特に有用である。これらの全てを達成するために適切な製法を提供することが望ましい。

##### 【課題を解決するための手段】

##### 【0011】

###### (発明の概要)

本発明は、コアが A P I を含み、たとえばシェル中の A P I の拡散制御によってシェルが実質的に放出を支配するコア - シェル単位または剤形を含む。シェルは放出抑制ポリマーおよび放出抑制ポリマー内に分散した放出調節ポリマーを含む。シェルはまた放出抑制ポリマーとともに混和された可塑剤を含むことがある。乾燥時にはシェルは実質的に連続的であり漏れ経路はないが、水性の液体で濡れると既知の拡散係数を有するようになる。コアは、シェルと A P I 含有コア中心部との間に A P I が含まれない緩衝領域を備えることがある。望むなら、剤形は特定の条件下で互いに結合したり、互いに離れたりする複数の単位を含むことがある。本発明の剤形はほぼゼロ次の放出プロファイルを提供することができる。本発明は二種類のポリマーの比率の調整によって、放出プロファイルの時間的尺度の調整を可能にする。本発明は、たとえば一段法で剤形全体を作製することに適する三次元印刷によってそのような剤形を製造する方法をさらに含む。

##### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0012】

###### (発明の詳細な説明)

本発明は、拡散支配経口剤形のコアおよびシェル構成を含む。コアは活性製薬成分 (A P I) を含み、シェルは実質的に A P I の放出を支配する。シェルは、放出抑制ポリマーと放出調節ポリマーとの組み合わせを含む。シェルは、放出抑制ポリマーと混合された可塑剤をさらに含むことがある。コアは、シェルと A P I 含有コアとの間に緩衝領域をさらに含むことがある。本発明の別の様相は一段法、たとえば三次元印刷 (3 D P) によって剤形を製造できることである。本発明の別の実施形態によると、剤形は特定の状況下で結合しあったり離れたりする複数の個別の単位を含む。本発明のまた別の実施形態はゼロ次放出プロファイルを有する剤形である。

##### 【0013】

図 2 に示すように、本発明は少なくとも一つの単位 100 を備える剤形を含む。単位 100 はコア 110 およびシェル 120 を含み、シェル 120 はコア 110 を完全に囲む。図 2 に例示する剤形例はほぼ立方体の形状である。図 3 は、図 2 に示す剤形の断面である

10

20

30

40

50

。

**【0014】**

コア110は粉体粒子を含み、活性製薬成分（A P I）を含む。コアに含まれるA P Iの量は、特定のA P Iの治療有効性によって選ばれるA P Iの所望の服用量によって選ばれる。この量はA P Iの性質に依存して広範に変化する。

**【0015】**

本明細書中の他の部分で説明するように、粉体粒子はそれぞれ自体の組成を有する少なくとも二種類の異なる粒子を含み、これらの粒子は互いに混ぜ合わされている。コア中の粉体粒子は、放出抑制ポリマーの粒子230および放出調節ポリマーの粒子240を含む。コア110中の粒子230、240のいくらか、あるいはすべてが互いにまたは他のどの粒子にも結合していなくてもよい。

10

**【0016】**

あるいは、コア110中の粒子230および240は少なくとも部分的に少なくともある程度互いに結合していてもよい。結合部は粉体粒子230、240の間に堆積した物質の形をとってもよく、図3に示すように粒子の間の空間を少なくとも部分的に占め、くびれ部260を形成してどちらかの種類の粉体粒子230、240を一つ以上の隣接粒子230、240に連結する。これはオプションであるが、この物質は粒子を囲みまたは粒子に接着して部分的に粒子間の空間を占めることによって粒子を結びつけるコアバインダ物質であってよい。この物質は、A P Iであってもよい。この物質は、コアバインダ物質であって同時にA P Iであってもよい。

20

**【0017】**

コア中にはコア全体に分布する細孔があってもよく、あるいは実質的に固体であって5%未満などごくわずかな多孔性しかなくてもよい。放出調節ポリマー粒子など、粉体粒子が部分的にA P Iを内部に吸収していてもよい。放出調節ポリマー粒子中に吸収されたA P Iが、コア中に存在するA P Iの主要な形である場合もある。本明細書中の他の部分で緩衝領域の可能な存在に関連して説明するように、A P Iおよびオプションのコアバインダ物質は、実質的にコア110全体に含まれていることもあり、またはコア110全体よりは少ない部分に含まれていることもある。

**【0018】**

A P Iは水溶性、すなわち消化液などの体液に溶解性であってもよい。たとえば、水溶性が非常に高いA P Iは室温で500mg / ccより大きな溶解性をもつ。しかし、A P Iはその程度まで溶解性である必要はない。A P Iの水溶解性は広い範囲にわたってよい。コア、またはA P Iを含むコア部分など任意の領域において、粉体粒子が占めていない凝集空間体積があり、この凝集体積をボイド体積（void volume）と呼ぶ。コアのこのボイド体積に対して、水中のA P Iの溶解性の既知のデータを使用して、室温または体温のどちらか指定の温度でコアのボイド体積と等しい水の体積中に溶解できるA P Iの量がある。本剤形において、コア中に含まれるA P Iの量は水のボイド体積中に溶解できるA P Iの量以下のことがある。

30

**【0019】**

あるいは、コア中に含まれるA P Iの量はそのような量より大きいこともある。本明細書の他の部分で説明するように、この選択は剤形からのA P Iの放出プロファイルおよび剤形の製造に使用する製造法の細部に影響を及ぼすことがある。剤形中のA P Iの量は特定のA P Iの治療用量によって決定され、広い範囲で変化する。実施例中で説明する剤形では比較的高用量のA P Iを使用しているが、その他のA P Iではコア体積単位あたりもっと少ない量を含有していてもよい。

40

**【0020】**

図3(a)および図3(b)に詳しく示すシェル120は、あらゆる方向でコア110を囲んでいる。シェルがA P Iを含めて拡散によるシェル中の物質の通過を調節するようにシェル120を構築する。したがって、少なくとも患者への剤形投与の時点では、シェル120は実質的に連続的であり、ピンホールまたは巨視的な欠陥(2または3ミクロン

50

のオーダーの ) は実質的にまったくない。シェル 120 は水または水溶液で濡れると所望の拡散特性になる組成を含む。シェル 120 は A P I をまったく含まなくとも、または実質的にまったく含まなくとも、コアよりも多く含んでも、あるいはそれの中間の任意の量を含んでもよい。

#### 【 0 0 2 1 】

シェルは放出抑制ポリマーおよび放出調節ポリマーを含む。シェルを形成するこれらの物質の一つの可能な構成を図 3 ( a ) に示す。放出調節ポリマーはシェル 120 中に識別可能な粒子 250 として存在し、粒子間の連結によって 280 a のような通路を形成する。

#### 【 0 0 2 2 】

あるいは図 3 ( b ) に示すように、放出調節ポリマーは狭い部分と広い部分とを有する蛇行経路 280 b としてシェル 120 中に存在する。放出調節ポリマーは三次元的に相互接続した網目として存在してもよく、その断面も図 3 ( b ) に示す。放出抑制ポリマーは実質的に連続的な放出抑制ポリマー相 290 として存在し、放出調節ポリマー粒子 250 または他の形の放出調節ポリマーを完全にまたは部分的に取り込む。放出抑制ポリマーは放出調節ポリマー粒子 250 または他の形の放出調節ポリマーの周りを囲み、接着し、または実質的に接触し、それによって放出調節ポリマーを取り込んで連続構造を作り、シェル 120 を形成する。

#### 【 0 0 2 3 】

シェル中に識別可能な粒子として放出調節ポリマーが存在すると、シェル中の放出調節ポリマー粒子 250 は、シェル 120 の厚さより若干少ない全寸法を有し、それによってシェル 120 が放出調節ポリマー粒子 250 を部分的にまたは全体的に取り込むことを可能にする。放出調節ポリマー粒子 250 の最大外形寸法は、たとえばシェル 120 の厚さの 3 分の 1 より小さい。少なくともいくつかの例においては、放出調節ポリマー粒子 250 が互いに接触し、または互いに非常に近くまで接近して、少なくともいくつかの粒子 250 のつながりではシェル 120 の一方の側から反対側へさまざまな放出調節ポリマー粒子 250 中を通って、なんらかの連続的な経路 280 a ができる。そのような経路 280 a を図 3 ( a ) に示す。

#### 【 0 0 2 4 】

あるいは図 3 ( b ) に示すように、放出調節ポリマーは狭い部分と広い部分とを含む蛇行経路 280 b として存在する。経路 280 が三次元的に相互接続した網目を形成することがある。もちろんこれらの可能な幾何構造の経路のどれかまたは全てがシェル 120 中に同時に共存することがある。

#### 【 0 0 2 5 】

放出調節ポリマーが水に接触すると、経路 280 に沿って水および水性 A P I 溶液がシェル 120 中を拡散できるような状態に経路が変化することがある。放出調節ポリマーは水に接触すると水和することがある。たとえば放出調節ポリマーは水または体液に接触すると、ジェルを形成して放出ポリマー中を水および水溶液が拡散することを可能にすることがある。放出調節ポリマーによる水の吸収が接触した水または水溶液の p H にほぼ依存しないことがある。放出調節ポリマーは親水性であってよい。

#### 【 0 0 2 6 】

シェル 120 中に存在するその他のポリマーは放出抑制ポリマーである。放出抑制ポリマーは連続相 290 としてシェル中に存在する。放出抑制ポリマーは実質的に水および水溶液を透過せず、実質的に水に溶けない。しかし、放出抑制ポリマーは他の溶媒に溶けてもよい。本明細書の他の箇所で説明するように、放出抑制ポリマーは一定の製造方法を可能にするために十分な程度にエタノールおよびその他のアルコール類などの溶媒に溶けてもよい。放出抑制ポリマーは疎水性であってよい。

#### 【 0 0 2 7 】

放出抑制ポリマーは単独で 50 未満のガラス転移点を有することがある。あるいは可塑剤が存在すると、放出調節ポリマーと可塑剤との組合せによってガラス転移点が 50

10

20

30

40

50

未満になるように放出抑制ポリマーを選んでもよい。そのような転移点を有することは巨視的な欠陥のないシェルを実現する上で有用である。クラックを生じることなく圧縮操作に対して変形できるように、単独または可塑剤存在下で十分に柔軟であるように放出抑制ポリマーを選ぶ。

#### 【0028】

単位または剤形の所望の放出プロファイルの時間尺度を実現するために、シェル中の放出抑制ポリマーと放出調節ポリマーとの比率を選ぶ。たとえば放出調節ポリマーをより多く含むと、一般により速い全放出プロファイル時間スケールとなる。近似でしかないが、一般に放出抑制ポリマーはシェルの少なくとも40体積%を構成することがある。

#### 【0029】

シェル中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーの比率は、コア中の放出調節ポリマーに対する放出抑制ポリマーの比率と実質的に同じこともあり、または与えられた放出プロファイルに適合するように設計された任意の比率のこともある。

#### 【0030】

シェル120はまた可塑剤を含むことがある。さらに詳しくは、シェル中の放出抑制ポリマーは可塑剤を含むことがある。可塑剤は、たとえばポリマー鎖の緩和の原因となって柔らかさおよび柔軟性を付与するためにポリマーに加えられる化合物である。可塑剤はポリマーに取り込まれて、ポリマー分子間の自由空間を増大させることによって、ポリマーの加工性、柔軟性または伸展性を増大させる。自由空間が増大すると放出抑制ポリマーの分子運動の自由度が増大し、したがって放出抑制ポリマー粒子間でより良好な溶解が起こり、放出抑制ポリマーを含む連続相290が生成する。

#### 【0031】

可塑剤は重合体物質のこともあり、低分子量または中分子量の液体または、時には低融点の固体のこともある。可塑剤は、ポリマーのガラス転移点を可塑剤がない場合より引き下げる。可塑剤はシェル中に任意の形態で存在する。可塑剤は明確な可塑剤領域中に存在しないことがあり、たとえ明確な領域中に存在したとしても、図に示すものよりはるかに小さい大きさの尺度なので、図3には可塑剤を特に示していない。可塑剤は放出抑制ポリマー中に散在するミセルまたは微小な滴の形態で存在することがある。可塑剤はエタノールまたはその他のアルコール類などの溶媒に溶けることがある。

#### 【0032】

可塑剤を含む材料はもなくなく、それゆえ脆性によってシェル中にクラックが生成する可能性を低くするので、放出抑制ポリマー中に可塑剤化合物が存在すると、クラック、巨視的な多孔性、巨視的な欠陥などのないシェルを実現するために有用である。可塑剤の必要性は、放出抑制ポリマーが可塑剤なしでどれくらい曲げやすいかに依存する。必要ないと思われる場合に可塑剤を使用することもあるが、可塑剤がない場合に高いガラス転移点を有する放出抑制ポリマーは可塑剤を必要とすることがある。低いガラス転移点を有する放出抑制ポリマーは可塑剤を必要としないこともある。

#### 【0033】

放出抑制ポリマーと可塑剤との組合せが所望のガラス転移点を有するように放出抑制ポリマーおよび可塑剤ならびに可塑剤濃度(存在する場合)を選ぶ。活性製薬成分(API)が劣化しない最高許容温度より低いガラス転移点となるように選ぶことがある。シェル中の放出抑制ポリマーと可塑剤との組合せのガラス転移点はコア中の放出抑制ポリマーのガラス転移点より低いことがある。起こり得る圧縮動作に対して放出抑制ポリマーと可塑剤とがクラックを生成することなく変形するように、十分に曲げやすいように放出抑制ポリマーおよび可塑剤、ならびに適切な可塑剤濃度を選ぶ。

#### 【0034】

シェル領域は単位中の至る所で実質的に均一な壁の厚さ(その局所表面に垂直な厚さ)を有することがある。あるいは、単位中の至る所でシェルの壁の厚さが均一でないようにシェルを設計することがある。たとえば、直角プリズム形を有する単位中で三つの直交方向のそれぞれで個別のシェルの壁の厚さがあるかもしれない。任意の所定の壁の中でシェ

10

20

30

40

50

ルの厚さは均一のこともあり、一定でないよう設計することさえある。いずれにせよ依然として本発明を実施することができる。本明細書の他の部分で考察するように、たとえば厚さが製造工程に関連する特性距離（滴間距離、線間距離または層の厚さ）のほぼ小さな整数倍であるなど、実現できるシェルの壁の厚さが制約されることがある。さまざまな壁に対して小さな整数倍数は同じこともあり、互いに異なることもある。小さな整数は小さくてもよく、2または1のことさえある。一般に、本発明のシェルの厚さは小さく、100マイクロメートル以下のこともあり、あるいは大きく、1000マイクロメートル以上のこともある。

#### 【0035】

ポリマーの耐久性に関しては、シェルの材料および構築に関して少なくとも二つのオプションがある。一つのオプションは、患者への剤形の投与の時点でシェルには実質的に欠陥がなく、放出調節ポリマーが水性液体に接触してゲルになっても、放出期間中にシェルが実質的に無傷のままであるように、シェルの材料を選びシェルを製造することである。別のオプションは、剤形の投与の時点でシェルには実質的に欠陥がないが、少なくともシェルの一成分が体液に接触すると問題の徐放期間中に、若干劣化しやすいようにシェル材料を選びシェルを製造することである。たとえば、放出調節ポリマーを体液に接触すると劣化するようにする。どちらを選ぶかは所望の放出プロファイルの詳細に依る。

#### 【0036】

すでに触れたように、コアのAPI含有部分はコア全体より小さいことがある。単位または剤形の断面図である図4にこれを示す。たとえば、コア110の中心部310だけにAPIを含むことがある。本発明はコア中に緩衝領域320をさらに含むことがある。緩衝領域320はシェル120の内部にあり、全方向または少なくともいくつかの方向でコアのAPI含有部分310をシェル120から隔てている。緩衝領域320はAPI含有領域310を完全に囲むことがある。緩衝領域320は粉体粒子を含むこともあるが、APIをまったく含まないこともあります。またオプションとしてその他のいかなるバインダ物質も含まないことがある。緩衝領域の粉体粒子は互いに結合していないこともあります。緩衝領域の粉体粒子は、コアの他の部分と実質的に同じ放出抑制ポリマーに対する放出調節ポリマーの比率を有してもよい。患者へのAPIの投与の時点とAPIの任意の相当量が剤形から放出され始める時点との間の所望の遅延時間を作り出すために有用であるように緩衝領域の寸法を選ぶ。あるいは、本明細書の他の部分で説明するように、溶出に関する考慮にもとづいて緩衝領域の寸法を選ぶこともある。

#### 【0037】

緩衝領域またはコア全体またはコアの任意の部分に、粉体粒子の少なくとも一部の間にボイド空間が存在することがある。あるいは、緩衝領域またはコア全体またはコアの任意の部分に、粉体粒子およびその他の物質と一緒に充填して、5%未満のボイドを有する密度を実現することがある。

#### 【0038】

剤形は、コア110およびすでに説明したシェル120の構成だけを有する単一単位100だからなることがある。あるいは図5に例示するように、剤形は単位間結合領域440によって一つ以上のその他の単位に結合して剤形400を形成する複数の単位100を含むことがある。単位間結合領域440は粉体粒子および単位間結合物質を含むことがある。単位間結合領域の粉体粒子は、コアまたはシェルの比率と実質的に同じ放出抑制ポリマーに対する放出調節ポリマーの比率を有することがある。単位間結合物質は、任意の水性液体との接触によって個別の単位100を互いに離れさせるため、または胃液のpHまたは腸内液のpHなどの特定のpHの液体との接触によって単位を互いに離れるために適する物質である。

#### 【0039】

剤形が複数の単位100を含む場合、個別単位は互いに同一のこともあり、または互いに異なることがある。単位が互いに異なると、単位間の差異はたとえば単位中に含まれる

10

20

30

40

50

A P I の大きさ、形状、組成、単位中に含まれる A P I 量、単位からの A P I の放出特性など、任意の一つ以上の単位の特性中にある。単位がすべて説明したコア - シェル構造を有するわけではないということもあり得る。たとえばいくつかの単位がシェルをもたない構造を有し、A P I をより早く放出することがある。少なくとも一つの単位がコア中に緩衝領域を有し、その他の少なくとも一つの単位が緩衝領域をもたないことがあり得る。もちろん、異なる単位が異なる A P I を含むこともあり得る。三つの直交方向にそれぞれ二単位かける二単位かける二単位の形で配置され、各単位が少なくともほぼ同一の大きさおよび形状を有する八つの単位 1 0 0 を含む剤形 4 0 0 を図 5 に例示する。

#### 【 0 0 4 0 】

剤形全体または個々の単位または単位の集団は直角プリズム形状を有し、立方体のこともある。その他の可能な形状は円筒形およびその他の形状を含む。剤形の全体的な寸法および形状は、単一単位でも複数単位でも患者の嚥下しやすさによって選ぶ。10

#### 【 0 0 4 1 】

一単位、複数の非結合単位または複数の単位を含む組み立てた剤形 4 0 0 のどれかをゼラチンカプセルなどのカプセルでさらに封じることができる。カプセルは、たとえば単位または剤形のまわりをゆるやかに包む。ゼラチンカプセルは、たとえば嚥下しやすさを改善する。複数の単位をカプセル内に封じることによって、互いに結合することなく単に一緒に包装してもよい。

#### 【 0 0 4 2 】

##### ( 材料 )

放出調節粉体粒子はヒドロキシプロピルメチルセルロースのこともあります、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むこともある。ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) は医薬用添加剤であり、水と接触するとジェルを形成するが非常に緩慢にしか分解しない。H P M C は親水性である。可能な放出調節ポリマーのその他の例はヒドロキシプロピルセルロース ( H P C ) や、メチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースや、キサンタムガム、ローカストビーンガム、アルギン酸誘導体、ゲランガム、グアーガム、トラガントなどの天然ヒドロゲルや、ビニルピロリドン / 酢酸ビニル共重合体、およびポリビニルピロリドンである。

#### 【 0 0 4 3 】

放出抑制ポリマーはコリドン ( K o l l i d o n ) のこともあります、またコリドンを含むこともある。コリドン ( バスフ社 ( B A S F C o r p o r a t i o n ) 、シュリーブポート ( S h r e v e p o r t ) 、ルイジアナ ( L A ) ) は剤形に有用なポリマーであり、8 0 % のポリビニルアセテートおよび 1 9 % のポリビニルピロリドンを含む ( 残りは界面活性剤、安定剤またはその他の物質である ) 。コリドンはエタノールに溶ける。この物質を放出抑制ポリマーとして使用すると、可塑剤は必要でないかもしれない。ただし、依然として可塑剤を使用してもよい。可能な放出抑制ポリマーの別の例は、商品名がユードラジット ( E u d r a g i t ) R S P O およびユードラジット R L P O であるポリ ( アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル ) トリメチルアンモニオエチルメタクリレート塩化物である。ユードラジット ( 登録商標 ) R S P O は薬剤製剤に用いられる低透過 pH 非依存性ポリマーであり、ロームアメリカ ( R o h m A m e r i c a ) ( デグッサ - ヒュルス ( D e g u s s a - H u l s ) 社、ピスケタウェイ ( P i s c a t a w a y ) 、ニュージャージー ( N J ) ) から入手できる。ユードラジット R S P O を放出抑制ポリマーとして使用すると、可塑剤を必要とすることがある。可能な放出抑制ポリマーのその他の例は、ポリビニルアセテートおよびエチルセルロースである。30

#### 【 0 0 4 4 】

ユードラジット R S P O およびコリドンとの使用に適する可塑剤の例はクエン酸トリエチルである。適切な可塑剤のその他の例はトリアセチン、フタル酸ジエチル、クエン酸アセチルトリエチルおよびクエン酸アセチルトリブチルである。可能な可塑剤のさらにその他の例はカルボン酸エステル類およびリン酸エステル類であるが、これらには限定されない。放出抑制ポリマーの所望の可撓性またはガラス転移点降下を実現するに十分な量の可40

塑剤の堆積を可能とするため、エタノールまたは別のアルコールなどの選ばれた溶媒に十分に溶けるように可塑剤を選ぶ。

#### 【0045】

A P I は少なくともやや水溶性である。水が拡散境界中を透過した後、A P I が拡散境界中を外へ拡散するために水溶性は有用である。A P I は、単位からの所望のA P I 投与量に関連する溶解性を最小限の水溶解性として有する。水溶性の非常に高いA P I の例として、室温で 500 mg / cc を超える水溶解性を有するA P I を選ぶ。この水溶解度は非常に水溶性のA P I である塩酸プロソイドエフェドリンの大体の溶解度である。しかし、このような溶解性の値は必要ではない。その他、可能な興味あるA P I にはメトプロロール、マレイン酸 d - クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、カフェイン、マレイン酸 d - ブロムフェニラミン、マレイン酸ブロムフェニラミン、アミノフィリンおよびクエン酸オルフェナドリンがある。  
10

#### 【0046】

液体用の粘度調整剤として使用することができる一つの物質は、ポリビニルピロリドン(アイスピーテクノロジーズ(I S P T e c h n o l o g i e s)、ニューミルフォード(New Milford)、コネティカット(CT))である。

#### 【0047】

##### (製造方法)

説明した剤形を製造する一つの方法は三次元印刷(3 D P)である。3 D P は、大部分のその他の製造方法では不可能なほど正確に製品の局所構造的な特徴および組成を確定する能力を提供する。  
20

#### 【0048】

図1に例示する三次元印刷は、製品を製造するために必要な回数反復する一組の工程を含む。工程の組の開始時に粉体を層の形に作製する。ローラー伸展またはスラリー堆積などのその他の方法によって粉体を堆積する。次に粉体層に液滴を堆積させて、粉体粒子を粉体粒子同士および他の結合粉体粒子と結合する。各粉体層で、たとえばソフトウェアによってプリントヘッドの二軸運動でプリントヘッドなどからの液滴堆積のタイミングを調整して、堆積する液滴の所望のパターンを製造する。

#### 【0049】

本出願のような用途の場合、同じ粉体層上に第二の液体、望むならさらに第三の液体の滴を適切なパターンで堆積することがある。こうした状況では、さまざまな液体の相対的な配置を正確に決定するために位置決めまたは調整を実行することがある。滴という用語は球形の滴だけではなく、当業で知られている任意のさまざまな可能な堆積流体形状または構造を含むと理解される。一つの層上でこの液体堆積過程が完了した後、別の粉体層を伸展し、液体堆積を繰り返し、完全な三次元物体が構築され終わるまで反復する。  
30

#### 【0050】

各印刷層の印刷パターンは、一般に他の層の印刷パターンとは異なり、各印刷パターンを適切に選択して所望の目的物の適正な部分を形成する。インクジェットプリントヘッドに似た少量液滴の堆積に適する堆積装置によって液体を堆積する。たとえば、堆積装置は微小バルブのこともあり、または当業で知られているように、圧電オンデマンド滴プリントヘッドまたは連続ジェットプリントヘッドまたはその他の種類のプリントヘッドのこともある。  
40

#### 【0051】

印刷中に非結合粉体は結合形状を支え、後では粉体堆積層を支える。印刷過程終了時に、非結合および非捕捉粉体を除去し、結合形状だけを残す。特定の目的のために必要なら、非結合粉体を除去する前または後で加熱することがある。

#### 【0052】

一般に、バルクの物質上に堆積する液体は純液体のこともあり、または懸濁液の形で固体粒子を含むこともあり、あるいは可溶化された活性製薬成分(A P I)を含むこともある。堆積される液体の一つの可能な目的は、製造する剤形にA P Iを配布することであり  
50

、そのような液体を A P I 含有液と呼ぶ。堆積される液体の別の可能な目的は、粉体粒子を互いに結合させることである。任意の堆積された液体がこれらの機能または部分的な機能のどちらかまたは両方の働きをする。

#### 【 0 0 5 3 】

粒子の結合はいくつかの機構のどれかによって起こる。一つの機構は堆積された液体が少なくとも粉体のどれかの溶媒である場合である。この場合には堆積された液体は実際に粉体粒子または粉体粒子の一部を溶解する。堆積された液体中の溶媒が蒸発すると粒子は再固化して結合し合う。この結合機構では粉体粒子は完全に溶解しなくてよい。溶媒が実質的に蒸発するとき、溶解した物質が任意の未溶解の物質とともに実質的に固体の塊を形成するに十分な溶解が起こりさえすればよい。

10

#### 【 0 0 5 4 】

別の機構は、堆積された液体が単に固体粒子群のまわりで固化し、それによって固体粒子を結合することである。さらに別の機構は、堆積された液体が溶解した接着性の物質を含み、堆積された液体の揮発性の部分が蒸発するとき後に残される接着性物質がそれによつて粒子を結合させることである。溶解した物質は結合物質のこともあり、または結合物質を含むこともある。溶解した物質が A P I のこともある。溶解した物質がポリマーのこと、またポリマーを含むこともある。溶解した物質は可塑剤のこともあり、または可塑剤を含むこともある。

#### 【 0 0 5 5 】

製造方法は、単位または剤形の目的とするコア領域中への A P I 含有液の堆積を含むことがある。A P I 含有液は単に剤形中に A P I を配置する手段として機能することもあり、または結合剤として機能することもある。A P I 含有液は粉体粒子と相互作用すると、粉体粒子の少なくとも一部分に吸収される。

20

#### 【 0 0 5 6 】

製造方法は、単位または剤形の目的とするシェル領域中へのシェル結合剤液の堆積を含むことがある。シェルバインダ液はコア中に堆積される A P I をまったく含まないこともある。本明細書中の他の部分で説明するように、シェルバインダ液は可塑剤を含むことがあり、また放出抑制ポリマーの溶媒のこともある。

#### 【 0 0 5 7 】

複数単位剤形を製造する場合、製造方法は単位または剤形の目的とする単位間結合領域への単位間バインダ液の堆積を含むことがあり、単位間バインダ液は単位間結合物質を含むことがある。

30

#### 【 0 0 5 8 】

一般的な 3 D P 装置を図 1 に例示する。この装置は、第一の運動軸、第一の運動軸に対して垂直なこともある第二の運動軸および液体堆積装置を備えるプリンターを含む。堆積装置は粉体床に対して移動することができ、一つの液体または複数の液体の滴を粉体層上に堆積することができる。

#### 【 0 0 5 9 】

三次元印刷は、三つの異なる一般的には直交方向のそれぞれで空間記述子を有する。三次元印刷では、滴または滴に似た流体単位で流体を塗布する。連続して滴を塗布して、プリントヘッドの運動に対応する線を作製することができる。それらの滴の間の間隔が滴間間隔である。一つの線の完成後、先に塗布した線に隣接して、先に堆積した線からある距離だけ離して別の線を塗布することがあり、この距離が線間距離である。一つの粉体層上の印刷が終了した後、別の粉体層を堆積することができ、各粉体層は層の厚さを有する。粉体層の厚さが第三の記述子である。

40

#### 【 0 0 6 0 】

三次元印刷では、高速軸方向の運動の一つの滴間間隔、低速軸方向の運動の一つの線間距離、および垂直方向の一つの層の厚さによってボクセルまたは単位体積を定義することができる。この単位体積のいくらかは粉体粒子によって占められ、単位体積の残りは空の空間であり、この空間の集まりがボイド体積である。

50

**【 0 0 6 1 】**

飽和度パラメータは、この単位体積のボイド体積のどれだけ多くが、その特定のボクセルに与えられた滴または流体単位中に配布された液体によって占められるかを記述する。飽和度パラメータはボクセル中の空の空間体積に対する分配された流体体積の比である。三次元印刷では、一般に 1 . 0 よりわずかに小さいか、またはほぼ等しい値であるように飽和度パラメータを選ぶ。極端に小さな飽和度パラメータは製造部品の構造完成度の低下をもたらす傾向がある。極端に大きな飽和度パラメータは液体を塗布した場所以外への液体の過度の流出をもたらす傾向がある。本願においては、飽和パラメータはシェルの場合欠陥のないシェルをもたらすものにもとづいて選び、必要なら 1 . 0 を超えることがある。

10

**【 0 0 6 2 】**

本発明においては、3 D P で使用する層を形成するために堆積する粉体は放出抑制ポリマー粒子および放出調節ポリマー粒子とともに含むことがある。粉体は、堆積層内の至る所で実質的に同一のことがある。粉体層中の至る所で、堆積される粉体は、たとえば、二つの種類のポリマー（放出抑制および放出調節）の間で実質的に同じ比率を有することがある。これは最終的にシェル部分になる局所領域でも、最終的にコア部分になる局所領域でも、および最終的に単位間結合領域（単位間結合領域が存在する場合）部分になる局所領域でも、伸展された粉体の組成は同じであることを意味する。

**【 0 0 6 3 】**

剤形からの A P I の放出プロファイルの全体的な時間尺度を決定するために、放出抑制粒子と放出調節粒子との比率を選ぶ。放出調節ポリマーの比率をより大きくすると、放出プロファイルの全体的な時間的尺度はより速くなる。種々の場所における種々の組成の粉体の堆積を含む粉体伸展のさらに詳細な種類が、米国特許第 5 , 9 3 4 , 3 4 3 号、同第 6 , 2 1 3 , 1 6 8 号および同第 6 , 3 3 6 , 4 8 0 号明細書中に説明されている。

20

**【 0 0 6 4 】**

説明してきたように、本発明の剤形のシェルは粉体層上にシェルバインダ液を堆積することによって作製される。放出抑制ポリマーの少なくとも部分的な溶解およびそれに続く再固化によってシェルを形成するために、放出抑制ポリマーがシェルバインダ液に十分に可溶性であるようにシェルバインダ液を選ぶ。シェルバインダ液に使用する一般的な溶媒はエタノール、その他のアルコール類、またはかなりの割合のエタノールを含む混合物である。

30

**【 0 0 6 5 】**

説明したように、あるポリマー物質の使用には可塑剤の使用を伴うことがある。可塑剤はシェルの目的とする位置の粉体上に堆積されるシェルバインダ液中に含まれる。シェルバインダ液中の溶媒が可塑剤の溶媒であるように、シェルバインダ液中の可塑剤および溶媒を選び、製造される剤形の特定の場所に可塑剤を配布する。シェルバインダ液中に含まれる溶媒中に可塑剤が十分に溶けるようにシェルバインダ液中の可塑剤および溶媒を選び、シェルバインダ液が堆積される場所で放出抑制ポリマーの所望の可撓性を実現するため十分な可塑剤を放出抑制ポリマーに配布する。三次元印刷過程中に、シェルバインダ液が放出抑制ポリマーの粒子の少なくとも一部分を溶解し、次いでシェルバインダ液中の溶媒が蒸発すると、放出抑制ポリマーおよび可塑剤がともに溶液から析出し、溶媒の蒸発後に一緒に残される。

40

**【 0 0 6 6 】**

シェルバインダ液はまた、シェルバインダ液中に溶解している剤によってシェルバインダ液の所望の粘度を作り出すために適する粘度調整剤を含むことがある。適当な増粘剤はポリビニルピロリドンを含む。

**【 0 0 6 7 】**

一般的なシェルバインダ製剤は、それ自体、水 - エタノールを 2 5 : 7 5 の比率（重量比）で含む溶媒 8 5 重量% 中に 1 5 重量% のクエン酸トリエチル（可塑剤である）を溶解したものである。エタノールおよびその他の有機溶剤は約 2 5 ダイン / c m 以下のような

50

比較的低い表面張力を有することが知られ、もっと高い表面張力を有する液体と比べて正確に制御して堆積することが困難である。本発明の実施においては、堆積装置は微小バルブ、圧電性液滴オンデマンドプリントヘッド、連続ジェット偏向プリントヘッド、または当業で知られているその他の種類の堆積装置またはプリントヘッドである。液体の表面張力が低い場合でも、末端が平面状のオリフィスを有するミクロ弁を用いて、オリフィスの端面においてある程度連続的に液だまりが存在するようにすれば、長時間の中止なしで堆積を実行するかぎり、正確に液体を堆積することができることを見いだした。そのような堆積用技法が「三次元印刷用装置、システムおよび方法」と題する出願中の米国特許出願第10/189,799号明細書中に説明されている。

## 【0068】

10

3DP中に粉体層上に堆積する別の液体は剤形100のコア110中に堆積させようとするAPI含有液である。API含有液は、単位のコア中に配置させようとするAPIを含む。オプションとして、API含有液はバインダ物質をさらに含むことがある。オプションとして、API含有液は粘度調整剤および/または界面活性剤をさらに含むことがある。コア中の堆積のために使用できるAPI含有液の組成は、APIとして50重量%の塩酸プロソイドエフェドリン、5%のポリビニルピロリドン、界面活性剤として0.01%のツイーン(Tween)20であり、残りは水である。API塩酸プロソイドエフェドリンは非常に水溶性である。その他の非常に水溶性であるAPIを含むその他の使用できるAPIを、本明細書中の他の部分で説明する。

## 【0069】

20

ある場合には、一回の印刷パスでコア領域中に堆積できる量のAPI含有液中に含まれる量のAPIをコア領域に堆積することが望ましいことがある。このような場合、印刷は一回の印刷パスだけを含み、続いて次の粉体層を伸展する。その他の場合には、一回の印刷パスで堆積できる量より多い量のAPIをコア中に堆積することが望ましいことがある。この場合、コア領域をマルチパス印刷することがある。すなわち最初のパスで粉体層の適切な領域上にAPI含有液を堆積し、その領域を少なくとも部分的に乾燥させ、同じ領域に再びAPI含有液を堆積することを所望の回数反復し、それから次の粉体層を伸展する。これによって一回のパスで堆積することができるよりも多量のAPIを堆積できる。

## 【0070】

粉体層上に堆積する事があるさらにもう一つの液体は単位間バインダ液である。単位間バインダ液は単位間結合物質を含む。単位間バインダ液にはAPIをまったく含まれないことがある。

30

## 【0071】

シェルの壁の厚さ(剤形内のシェルの壁全体または個々の場所のシェルの壁について)の選択は、とくに三次元印刷特有のパラメータに関連することがある。三次元印刷によって印刷できる基本的な特性として、層(堆積した粉体層に対応する)、線(印刷の高速軸方向に沿ったパスなど)および滴がある。

## 【0072】

40

隣接する小さな整数の滴中にシェルバインダ液を堆積することによってシェルの一方向の厚みを作製し、隣接する小さな整数の線の中にシェルバインダ液を堆積することによってシェルの別方向の厚みを作製し、隣接する小さな整数の層を結合することによってシェルのさらに別の方向の厚さを作製するようにシェルを印刷することができる。一般に小さな整数は互いに異なってもよい。粉体層の厚さ、線間距離および滴間距離のすべてが必ずしも互いに等しくないことがあってもよく、この場合三つの異なるシェルの厚さもまた正確には互いに等しくないことを意味する。

## 【0073】

あるいは、粉体層の厚さ、線間距離および滴間距離を互いに実質的に等しくなるように選んでもよい。一般に、小さな整数は単位内の場所によって異なってもよい。特定の方向の間隔を基本的特性寸法の倍数として記述する整数は、非常に小さくてよく、たとえば2である。整数の絶対的な最小値は1であり、ある条件下では値1でも欠陥やピンホールが

50

ない放出バリヤを製造するに十分なことがある。しかし値2を使えば信頼性をより高めることができる。もっと大きな整数を使えば信頼性はさらに高くなるが、シェル用に利用する空間はA P Iの配置には利用できなくなるので、剤形内の空間の利用に影響する。

#### 【0074】

説明した方法を使用すれば、コアなど剤形のその他の部分が多孔性を含んでいても、実質的に固体で連続的でピンホールがないシェルを三次元印刷によって製造できることが分かる。実質的に固体で連続的でピンホールがないシェルを製造するということは、シェル中の拡散、ひいては剤形からのA P Iの放出がシェル中の放出調節ポリマー粒子の挙動および量によって決まることを意味する。

#### 【0075】

通常の3 D Pでは、3 D P終了時の製品は大抵多孔性を含むが、本発明の剤形では、剤形のその他の部分（すなわちコア）が多孔性であっても、選ばれた場所（すなわちシェル）に実質的に多孔性がないようにできる。放出抑制ポリマーの溶媒である液体の堆積を使用することによって、放出抑制ポリマーの粒子の少なくとも部分的な溶解およびそれに続く再固化の過程が起り、実質的に連続的なシェルが部分的に実現され得る。

#### 【0076】

飽和パラメータはボクセルに割り当てられた堆積シェルバインダ液量をボクセル中の粉体粒子間の空の体積（ボイド空間）の総量で割った比である。実質的に連続的なシェルを実現するために有用な別の方策は、ほぼ1またはわずかに1を上回るようかなり大きな飽和パラメータを有するシェルバインダ液を堆積することである。

#### 【0077】

堆積するシェルバインダ液量を記述する類似のパラメータは、滴中のシェルバインダ液の体積と滴を分配するボクセルの全体積との比である。このパラメータを使えば粒子の実際の充填比率を知る必要はなく、三次元印刷機の運転条件により直接的に関係する。（粉体の一般的な状況は充填率約50%であり、ボイド率が100%-50%すなわち50%であることを意味するので、全ボクセル体積1ミリリットルあたりシェルバインダ液体積0.50ミリリットルでシェルバインダ液を堆積すると、粉体充填率50%の場合、飽和度パラメータは1である。同じ粉体充填率の場合、全ボクセル体積1ミリリットルあたり0.50ミリリットルよりわずかに多いシェルバインダ液を堆積すると、飽和度パラメータは1より若干大きくなる。）

実質的に連続的シェルを実現するために有用なさらに別の方策は、全方向にシェルが少なくとも二ボクセル単位の厚さをもつ、すなわち、少なくとも二滴間距離または二線間距離または二粉体層厚さをもつようにパターン中にシェルバインダ液を堆積することである。一ボクセル厚さのシェルの場合に欠陥のないシェルを確実に製造しようとすれば、二ボクセル厚さのシェルの場合に必要な飽和度パラメータより大きな飽和度パラメータが必要になる。

#### 【0078】

これはオプションであるが、実質的に連続的なシェルを実現するために有用な別の方策は、シェルバインダ液中の溶媒が蒸発するとき放出抑制ポリマーと可塑剤と一緒に固化して互いに緊密に混和するように、シェルバインダ液中に可塑剤を使用することである。可塑剤はポリマーの脆性を改善し欠陥を修復しやすくする。

#### 【0079】

さらに単位を印刷した後、適当な時間の間にある温度まで加熱して、放出抑制ポリマーと可塑剤との硬化を促進してもよい。放出抑制ポリマーと可塑剤との組合せのガラス転移点より高いが、一方（望むなら）A P Iが熱的に劣化する温度より低く、可塑剤を含まない放出抑制ポリマーのガラス転移点より低い温度など、放出抑制ポリマーと可塑剤との混合物を硬化するために適する温度で加熱を実行する。

#### 【0080】

実質的に連続的であるシェルを実現するために、これらの技法をすべて一緒に使用することもあり、あるいはこれらの技法のすべてより少ないいくつかのサブセットを任意の組

10

20

30

40

50

合せで使用することもある。

【0081】

特定の空間にA P I含有液またはシェルバインダ液を堆積しないことによって作製される緩衝領域が存在するように剤形を印刷することができる。どのような個別の堆積液の流出が起こっても、たとえそれが堆積した液体の流出の結果としてであっても、コア中に堆積したA P I含有液がシェルバインダ液と出会わないようにこの緩衝領域を剤形中に設計することがある。

【0082】

あるいは、緩衝領域を設計して、剤形からのA P Iの放出プロファイルに所望の遅延特性をもたらせることがある。適切なパターンで小さな整数の滴間距離、線間距離および粉体層の厚さの中にA P I含有液またはシェルバインダ液を堆積しないことによって、すべての方向でコアの中心領域を囲み、またすべての方向でシェルに囲まれるように緩衝領域を作製することがある。

【0083】

剤形の投与の時点では互いに結合しているが、剤形の投与後に互いに離れる複数の単位を剤形が含むことを望むと、本発明のさらに別の可能性が生じる。そのような剤形の製造にはこれまでに説明した作用がすべて関与し、粉体層上の適当な場所にさらに第三の液体を堆積することが関与する。この第三の液体を単位間結合液と呼ぶことがある。この液体の堆積は、シェルバインダ液およびA P I含有液の堆積と適切に調整され位置決めされる。本明細書中の他の部分で説明するように、単位間バインダ物質は水に可溶性のことと、または特定のp H範囲の水溶液だけに可溶性のこともある。

【0084】

三次元印刷による製造の後段の工程の一つは、製造中の品物を加熱することである。溶媒などの揮発性物質の蒸発を速めるために加熱を実行することがある。シェルが若干柔らかくなり、シェル中の欠陥が硬化過程によって修復されやすくなる温度に加熱することによってシェルをより欠陥のないものにするために、加熱を実行することがある。詳しくは、放出抑制ポリマー（可塑剤が存在するなら可塑剤と共に）が、活性製薬成分が劣化しない最高許容温度よりも低いガラス転移点を有する場合に加熱を実施することができ、放出抑制ポリマー（可塑剤が存在するなら可塑剤と共に）のガラス転移点よりは高いが、活性製薬成分の劣化温度よりは低い温度へ剤形を加熱することができる。

【0085】

可塑剤が存在する場合、可塑剤を含む放出抑制ポリマー、すなわちシェル中に存在する組合せのガラス転移点よりは高いが、コア中など剤形中の他の場所に存在する可塑剤を加えていない放出抑制ポリマーのガラス転移点よりは低い温度で加熱を実行することができる。このように、シェル中ではポリマーの硬化および存在する可能性のある欠陥の修復が起るが、コア中では起らない。乾燥を目的としてまたは欠陥の修復を目的として、あるいはこれら二つを同時に目的として加熱工程を用いることが可能である。単位の回収および塵埃除去の前または後のどちらかで、あるいは回収および塵埃除去の前後の両方で加熱を実行することがある。

【0086】

さらに別のオプションとして、本発明の剤形の製造は、三次元印刷終了後に剤形の圧縮を含んでもよい。圧縮によって大部分の粒子間ボイド空間を取り除き最終的な剤形寸法内に含まれるより大きな量のA P Iを堆積できるので、たとえば、嚙下の容易さなどの制約にもとづいて圧縮を選ぶことがある。圧縮は、たとえば米国特許出願番号第10/284,430号明細書中に説明されているように、三次元印刷した単位または剤形を金型中に置いてラムで圧縮することによって実行する。

【0087】

たとえば、単位または剤形中の至る所でボイド率を5%未満にするなどのために圧縮を実施する。ポリマーまたはポリマーと可塑剤との適切な選択によって放出バリヤを圧縮過程中に生じる著しい変形に耐え、新しいクラック、ピンホールまたは欠陥をまったく生成

10

20

30

40

50

しないよう十分に柔軟にすることができる。

**【0088】**

(患者に投与されると剤形はどのように機能するか)

剤形が互いに結合した複数の単位を含む場合、患者に投与されると、剤形は投与時または投与後に個別の単位に分かれ。たとえば、剤形は任意の液体、あるいは詳しくは胃液、または詳しくは腸液あるいはその他の種類の液に接触すると、液体のpHなどによって決定付けられるように分かれ。

**【0089】**

水または体液に接触すると、シェル中の放出調節ポリマーは水または体液を吸収する。  
A P I の存在しないシェルへの水または体液の吸収には一定期間の時間が必要である。これによって、単位または剤形は、A P I の初期の爆発的な放出を回避することができる。爆発的な放出は時によっては好ましくない現象であり、他の種類の剤形では起こることが知られている。放出調節ポリマーは、たとえば、水または体液を吸収するとゲルになることができる。その結果、シェル中に一方向または両方向に液体の拡散を可能にする経路が形成される。消化液などの体液、またはそのような液体の成分がシェル中を単位の内部へ通過する。

10

**【0090】**

単位が緩衝領域を含む場合、そのような液体はまたシェルを通過した後、A P I に行き当たる前に緩衝領域を通過しなければならない。剤形からのA P I の初期放出の遅延を提供するために役立つように緩衝領域を設計し大きさを設定する。(本明細書中の他の部分で説明するように、緩衝領域の大きさの設定に使用される別の因子は、特定の印刷条件下で起こる流出の程度である。) 本明細書中の他の部分で説明するように、もし望むなら数時間の遅延時間を実現できる。遅延時間が存在すると特定のA P I にとってはそれだけで望ましい。さらに、剤形中の複数の単位の使用について説明したように、遅延時間が存在すると個々の剤形のさまざまな放出プロファイルの組合せとして、剤形全体に対して所望の全放出プロファイルを得るために有用である。

20

**【0091】**

コアにしみ込む液体がA P I に出会うと、液体はA P I を溶解して剤形のコア領域中にA P I 含有水溶液を形成する。次にA P I 含有水溶液はシェル中を外へ拡散し、それによつて患者の消化器系に放出される。

30

**【0092】**

本明細書中の他の部分で説明するように、A P I を含むコアまたはコアの一部分などの任意の領域には、粉体粒子によって占められていない空間の合計体積があり、ボイド体積と呼ばれる。ボイド体積に対して、特定のA P I の既知の溶解度データと共に、室温または体温のどちらかなど特定の温度でボイド体積に等しい体積の水に溶解できるA P I の量がある。本剤形において、コアに含まれるA P I 量は、ボイド体積の水に溶解できるA P I の量以下でよい。この場合コア中の液体のA P I 濃度は、液体がコア中に拡散した直後の時間にその最大値で始まり、次いで時間が進みコアからのA P I の拡散が起こるにつれて減少する。

40

**【0093】**

あるいは、コア中のA P I の量は、コア中のボイド体積を占めることができる量の水に溶解できる量よりもよい。この場合水または体液がコアに入ると、水または液体はシェル内でA P I の飽和濃度を有するA P I 水溶液を作り出し、ある量の固体A P I がコア中に残るということが可能である。次いで、コアからのA P I の拡散が起るにつれて未溶解のA P I の一部がさらに溶け、残る固体A P I がすべて溶けるまで、ある期間コア領域中にはA P I 飽和水溶液が存在し、その結果放出プロファイルの一部分の間で、この水溶液が基本的に拡散を推進する供給源として一定のA P I 濃度を有する。この状況によつて、少なくともコア中に未溶解の固体A P I が残存するかぎり、ほぼゼロ次放出プロファイルを実現することができる。

**【0094】**

50

本明細書中の他の部分で説明するように、時間の経過につれてシェル中の放出調節ポリマーのまたは溶解または劣化に変化があり、シェル中の拡散係数が大きくなることがある。そのような機構および設計によって、放出プロファイルの後段でおそらくA P I濃度の減少または拡散路長の増大により拡散放出が遅くなり始めるとき、A P Iの放出促進を助けることができる。これによってそうでない場合と比較してゼロ次により近い放出プロファイルの維持を助ける。拡散を駆動するA P I濃度がすでに減少した放出の後段で、このような増大した拡散係数が放出速度を高め、それによって次第に減少する放出の自然な傾向に対処することができる。

#### 【0095】

患者に投与された後、拡散支配剤形は一般にA P Iだけが剤形から出て行くように設計されているので、単位はほぼ剤形の原寸法を保持して患者の消化器系中をすべて通過することができる。

#### 【0096】

言及したように、剤形は互いに同一でない複数の単位を含むことがある。たとえば、さまざまな単位が同じA P Iを有するが、たとえば壁の厚さが異なるために異なる放出プロファイルをもつ結果となる。または壁をもたないために急速放出型となることもあり、またはいくつかの単位が遅延時間を有することもある。この場合、剤形全体からの全放出プロファイルは個々の単位の放出プロファイルの合計または重ね合わせとして計算することができる。たとえば、全放出プロファイルは、ゼロ次以外の何かであってもよい。全放出プロファイルは、たとえばA P Iの血中濃度の所望の時間履歴を与えるように選ばれる。

#### 【0097】

本発明を以下の非限定的な実施例によってさらに説明するが、本発明は決してこれらの実施例に限定されない。これらの実施例は、物質評価、剤形の構築、剤形のインビトロ試験、および剤形のインビオ試験のさまざまな工程を説明する。

#### 【実施例】

#### 【0098】

(実施例1)

(滴下試験)

候補材料の迅速スクリーニングのために、滴下試験を用いてバインダ液候補と粉体候補との間の相互作用を理解した。この試験は粉体候補物質層上にバインダ液候補物質の液滴を落下させ、視覚的に相互作用を観測することを含んだ。この試験では主な観察は浸入速度など粉体中へのバインダの浸入の定性的な観察であった。液滴の落下は手動で行ない、落下する液滴は三次元印刷中に実際にプリントヘッドから堆積される液滴よりかなり大きかったが、観察はそれでも定性的に有用であった。コア・シェル構造の構築については、次の粉体堆積工程前にコアバインダおよびシェルバインダとともに粉体に吸収する必要がある。浸入速度が遅いと相互作用が起こるには時間が不足する。浸入速度が極端に速いと、液を堆積することを意図していない局所的な領域に好ましくない流出を引き起こし、やはりいくらか不利である。

#### 【0099】

さまざまな異なるグレードのエチルセルロース(E C)、ユードラジットR S P OおよびコリドンS Rに対して滴下試験を実施した。滴下試験によって、塩酸プソイドエフェドリン(P E H)水溶液(A P I含有液)とコリドンS R以外の放出抑制ポリマーとの相互作用は、印刷の間に液体が粉体層に吸収されるためには遅すぎることが判明した。これはコリドンS R以外のポリマーが水性バインダとの相互作用を妨げる疎水性をある程度有するという事実に関係があるかもしれない。とくにE CおよびユードラジットR S P Oの場合には、粉体へのP E H水溶液の浸入は数時間経っても観測されなかった。E CおよびH P M Cの滴下試験によると、同じカテゴリーの異なる等級のポリマーの間では浸入時間の差異が明らかではなかった。ポリマーの分子量の影響よりも粒径の影響が顕著であった。大径粒子では小径粒子より浸入時間が短かった。30%および50%の粉体床へ微結晶性セルロース(アビセル(A v i c e l)P H 301)またはスプレードライしたリン酸

10

20

30

40

50

ニカルシウム(フジカリン(Fujicalin)S)を添加すると、浸入が明らかにかなり改善されることも観測した。しかし、三つのカテゴリーの物質中の第三カテゴリー、コリドンSRは滴下試験において比較的短い(良い)浸入時間(分のオーダー)を示した。したがって、二成分ポリマー粉体混合物中の放出抑制ポリマー用材料としてコリドンを選んだ。

#### 【0100】

最終的なシェルバインダ液に似ているエタノール性の液体についても滴下試験を実施した。観察によると、試験対象ポリマー中への高エタノール含量エタノール性バインダの浸入は、PEH含有液の浸入よりはるかに速く、確実に三次元印刷用に十分な浸入速度であった。これらのエタノール性液体の吸収は非常に早く、飽和度パラメータのようなパラメータをさらに若干変化させて流出を制御することも可能であったが、粉体を通しての液体の過度の流出をもたらすことがあった。シェルバインダ液に関しては、滴下試験によって少なくともいくつかのポリマー粒子用の溶媒であるシェルバインダ液を選んだ。

10

#### 【0101】

##### (実施例2)

##### (線およびリボンなどの基本的形状の印刷)

滴下試験による若干の物質スクリーニング後に、さまざまな組合せの物質、流速ならびに滴間距離および線間距離を使用して、単純な線およびリボンなどの基本的な形状を粉体床に印刷することによって、物質および工程特性評価をさらに実施した。基本的な形状の印刷を行うこの試験によって、滴下試験で観察したものよりもさらに詳しく粉体と液体との間の相互作用を示すことに加えて、幾何学的な変形(膨潤または歪み)をもっとも引き起こしにくいバインダ溶液を見分け、特定の液体について適切な構造完成度を得るために最適な滴間距離および線間距離ならびに層の厚さを識別することができた。これらの線およびリボン試験を実施した粉体はユードラジットRSPOまたはコリドンSRのそれぞれであった。たとえ粉体が最終的に剤形を作製するために使用された粉体そのものではなかったとしても、最終的に剤形作製用に使用した粉体に得られた一般的な知見を適用できると考えられる。<0.0075インチ(190マイクロメートル)のオリフィスを有するノズルを使用した。三つの異なる液体を使用した。

20

#### 【0102】

さまざまな滴間距離を用いて、ユードラジットRSPO粉体に個別の線を印刷した。この試験によって、エタノール-水(75:25)溶液に15%TECを加えると線幅が減少し、エタノール-水-TECバインダへ6%RSPOを追加するとさらに減少することが示された。これらの組成の変化によって堆積される液体の粘度が増大したので、これらの結果は基本的に粘度のより高いバインダを使用すると流出が減少し、ひいては線幅が減少することを示した。600マイクロメートルの滴間距離で単一の線を印刷すると、0.75g/分および1.0g/分の流速に対して線の最終的な寸法は、それぞれほぼ0.4mmおよび0.5mmであった。これらの結果にもとづき、シェルの厚さを妥当な小さな値(嚥下しやすさと、API堆積用にかなりの体積を維持したいという願望に沿った単位の大きさと一致する)に保つために、シェルほとんどの単位または剤形中で、シェルの厚さを滴間距離二つ分、線間距離二つ分または層の厚さ二層分だけであるようにシェルを印刷すると決定した。この場合、流速を明記する本明細書の他のすべての説明中におけるように、1/800秒の時間間隔で液を堆積した。

30

#### 【0103】

リボンは互いに隣接し、互いに結合した線の集まりである。リボン試験の目的は、線間距離を最適化することであった。300から600マイクロメートルの範囲の滴間距離(DDS)も評価した。乾燥後、リボンの寸法および重量を測定した。試料を目視で検査し、定性的に強度および完成度を評価した。

40

#### 【0104】

線試験に使用したと同じ液体を使用し、ユードラジットRSPO粉体上に同じように印刷することによってリボン試験を実施した。リボン試験の結果は以下の通りであった。

50

## 【0105】

・バインダ液が印刷領域の下に浸透したため、リボンはより接近した線間距離を有し、より厚くなつた。線間距離が増大すると欠陥（クラックおよび孔）の数が増大した。

## 【0106】

・P E H含有水溶液で印刷すると、この液で起るポリマー粒子間の限定された結合に起因して、もっとも弱いリボンが得られた。この液を使用するとまた、線間距離が小さいときに膨潤および変形が最も少なかった。これもまたおそらくポリマー粒子との最小限の相互作用によると考えられる。しかし、この液はコア用に意図されたものであり、コアでは粒子相互の結合はいずれにせよ重要でない。

## 【0107】

10

・15%T E Cおよび6%ユードラジットR S P Oを含むシェルバインダ液を使用すると、ユードラジットR S P Oを含まないシェルバインダ液よりも顕著に多くのクラックおよびかたまりを有する強いリボンができた。ユードラジットR S P Oを含むシェルバインダ液特有の増大した粘度によるポリマー粒子の不十分な溶解によって欠陥が生成した可能性がある。

## 【0108】

・さまざまな線間距離および滴間距離の組合せに対する結果を、図6中のパラメータマップに示す。図6に報告したデータの場合、粉体上に堆積したシェルバインダ液は溶解T E C含有エタノール・水混合溶媒であり、粘度増強剤を含まない。印刷される対象粉体はコリドンS Pであった。リボンの品質を判定するための定性的基準には、欠陥の数、リボンの強度および粉体床からの印刷リボン回収の容易さがある。行間距離および滴間距離の適切な組合せの範囲は、試験した三つの異なる液体に対して同じ程度だった。このテストの結果、滴間距離として400マイクロメートル、線間距離としても400マイクロメートルを使用すると決定した。層の厚さもまた400マイクロメートルを選んだ。

20

## 【0109】

## (実施例3)

## (フィルム中の拡散または漏出試験)

候補組成物のフィルムまたは膜の拡散挙動、とくに剤形からのA P Iの拡散に影響を及ぼすピンホールおよび類似の欠陥の有無の特性を把握するためにこの実験を実施した。眼に見えるピンホールの有無は目視によっても若干は評価できるかもしれないが、より直接的で最終的な用途により密接に関係するピンホールの検査には、フィルムを液に暴露してフィルム中の物質移動を測定することを行った。したがってこの試験では、選んだ物質、シェルバインダ液の指定の流速および粉体の一層または二層のどちらかを使用して、3 D Pによって先に説明したリボンと同じように平面フィルムを印刷した。粉体として使用する物質は単一物質、すなわち放出抑制ポリマーだけであり、本明細書の他の部分で実際の剤形を作るために説明する二つの異なる種類のポリマーの組合せではなかった。印刷および回収の後、漏れがないようにフィルムの周辺部を固定して、フィルムの一方の面をA P I含有液に、反対側の面を胃液のシミュレーション液に接触させた。図7に装置を示す。被験物質を固定してA P I含有液に接触した装置を、フィルムが装置の底にあり、装置内に含まれる気泡がすべて確実にフィルムから浮かび去るような配置で溶解セル内の液体（溶出溶媒）中に沈めた。この実験配置では、装置から外側の液体（溶出溶媒）へのA P Iの唯一の放出経路は、フィルムそのものを通る拡散または漏れであった。フィルムの供給側の液体は単純な溶液であり、液体の他にはどのような固体の溶質も含んでいなかったことが明らかである。すなわち、溶液は飽和していなかった。

30

## 【0110】

この実験によって、比較的小さな流速で印刷した粉体一層フィルムは常に漏れるが、粉体二層フィルムまたはより大きな流速で印刷した粉体一層フィルムは完成度を維持すると判定した。実際に剤形を構築する場合に欠陥がないことを確実に信頼できるように、二層の厚さのフィルムを使用してシェルを造ると決定した。

## 【0111】

40

50

粉体としてのコリドンSRの使用に関しては、PVAcのエタノール中の溶解度が高いためシェル領域でコリドンSRのポリマー主成分、すなわちPVAcはエタノール性シェルバインダ液によって融着する。その後の50で12時間の乾燥過程によってPVAcを効果的に硬化させた。PVAcは可塑剤を加えていない状態でも低いガラス転移点(35)を有し、不浸透性の障壁を形成して、HPMCが粉体に含まれる場合に水和したHPMCを通って起る放出以外の放出を完全に妨害する。コリドンSRに関しては、コリドンSR中の水溶性の副成分、すなわち19%量存在するPVP-K30(ポリビニルピロリドン、分子量30,000ダルトン)の存在によって、拡散または放出調節挙動を示す可能性を考慮した。そこで関連実験として、コリドンSR粉体だけを使用して、HPMCなどの放出調節ポリマーをまったく含まないいくつかの単位を製造した。これらの剤形では剤形からの放出は24時間以内にまったく観測されなかった。これによって、PVP-K30は本発明の剤形中のAPIの放出の仕組みにまったく関与しないことが示唆された。コリドンおよびHPMCが関与する本発明の剤形においては、APIはHPMCの経路または網目だけを通って放出されると結論した。

#### 【0112】

##### (実施例4)

###### (インビトロ溶解試験に関する試験手順)

剤形または単位を製造して液体溶解溶媒中に溶解することによって、インビオ条件にできるだけ近くシミュレーションしたインビトロ溶解データを得た。実際の患者の消化管中の正確な条件を予測することはできないので、溶出溶媒のpH、溶解セル中のパドル搅拌速度および(使用する場合には)溶解試験中に剤形を沈めておくために働くおもりの有無を変えることを含めて、さまざまな溶解条件下で製剤を試験した。任意の時点で試験される単位の数を溶解室の大きさによって変えた。

#### 【0113】

ユー・エス・ピー装置II(U S P A p p a r a t u s I I)法および水または水溶液を溶出溶媒として使用して、8室溶出試験装置(VK7000、ヴァンケルインダストリーズ社(VanKele Industries, Inc.)、ケアリー(Cary)、ノース・キャロライナ(NC))中で溶出試験を実施した。使用した溶出溶媒は、剤形のpH感作性を評価するためにpH1.2の0.1N HCl溶液およびpH6.0および7.4のリン酸緩衝液を含んでいた。溶出溶媒の温度は37±0.5に制御した。パドル速度は、この変数の影響を試験するために150rpmに変えた時以外は1分あたり50回転であった。インビオ-インビトロの相関を目的として、二つの#00ゼラチンカプセル(ジェルキャップス(Gel caps))のそれぞれに4つの単位をカプセル化した8単位を使用していくつかの試験を実施したこと除けば、溶解試験には単一の単位を使用した。単一の単位および8つの単位での検討には、200mLおよび900mLの溶解槽をそれぞれ使用した。大部分の試験では、浮上しないように剤形を溶解槽中のステンレス鋼のかごに入れたが、その他の試験では剤形が浮上するに任せた。

#### 【0114】

これらの変数のどの変化に対しても、溶解速度に大きな差異はなかった。1.2から7.4のpH範囲内のpHに対する溶解の低感作性に関して、pH低感作性は製剤用に使用した活性成分および物質のpH低感作性から生じた。さまざまな溶解条件に対するこれらの製剤の低感作性は、本発明の剤形の放出プロファイルが患者の胃の内部の食物の有無に対して敏感ではないことを示唆する。

#### 【0115】

パドル回転速度に対する放出プロファイルの低感作性は、製造した剤形からのAPIの放出が拡散によって支配されているという説明を支持すると考えられる。8時間製剤(公称(nominal))の場合に、パドル速度を1分あたり50回転から150rpmに増大させたとき、本質的に放出プロファイルにまったく変化がなかった。パドル回転速度に対する放出プロファイルの低感作性は、本条件ではAPI放出中のHPMCの浸食が非常に少ないかまたはまったくないことを示唆すると考えられる。

## 【0116】

(実施例5)

(剤形の製造)

実施例の剤形の製造は3DP機で実施される。使用した粉体は、コリドンSR（バスフ社、シュリーブポート、ルイジアナ）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース、置換型2910（ファルマコート603（Pharmacoat 603）、信越化学工業）の指定した比率の混合物であった。コリドンSRは分子量450,000ダルトンのポリビニルアセテート（PVAc）80%、分子量30,000ダルトンのポリビニルピロリドン19%、および界面活性剤として少量のラウリル硫酸ナトリウムおよび安定剤として二酸化ケイ素の混合物である。コリドンが放出抑制ポリマーであり、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが放出調節ポリマーであった。作製作業の前にツインシェルブレンダを使用してこれらの二つの物質を15分間混和した。三つの異なる比率（重量比）、すなわちコリドンSR - HPMC比80:20、70:30および60:40を使用した。最も遅い放出を生むように比80:20、最も速い放出を生むように比60:40を製剤した。比40:60を用いても若干のデータを採取した。

10

## 【0117】

層の厚さ400マイクロメートル、滴間距離400マイクロメートルおよび線間距離400マイクロメートルの基本寸法を使用して、三次元印刷を実施した。1/800秒間隔で液滴を堆積し、1/800秒ごとに400ミクロン、すなわち0.32m/秒の速度でプリントヘッドを動かした。

20

## 【0118】

液滴の連続する堆積間隔ごとにまたは液滴堆積周波数800Hzの可能な液滴位置でバインダ液を堆積したとき、確実に欠陥のないシェルを生じるシェルバインダ液の流速は、遅くとも1.8g/分であった。シェルバインダ液の密度は1.07g/ミリリットルであり、これは個々の液滴の体積が $3.5 \times 10^{-11} m^3$ であることを意味する。ボクセルの全体積は $6.4 \times 10^{-11} m^3$ であった。これらの二つの量の比は、ボクセル全体積ミリリットルあたりシェルバインダ液0.55ミリリットルである。粉体の充填密度は必ずしも既知ではなかったが、充填密度が50%の一般的な値なら、飽和パラメータは1より若干大きくなる（すなわち、約1.1）。

30

## 【0119】

シェルバインダ液は、クエン酸トリエチル（スペクトラムケミカルズ（Spectrum Chemicals））約15重量%、およびエタノール・水混合物85重量%であった。エタノール・水混合物は、エタノール約75重量%および水25重量%を含んでいた。クエン酸トリエチルは可塑剤として存在した。

## 【0120】

シェルバインダ流速1.8g/分でシェル領域を作製した。ミクロバルブを通して、次に内径0.003インチ（76マイクロメートル）または0.004インチ（102マイクロメートル）のノズルを通してシェルバインダ液を堆積した。その他のシェルバインダ液流速も試験したが、1.8g/分がピンホールのない連続的シェルを形成するために十分な飽和度を提供することを見いだした。

40

## 【0121】

コアに堆積するAPI含有液は、塩酸ブソイドエフェドリン約50重量%、ポリビニルピロリドン（分子量17,000ダルトン、バスフ社）約5重量%、界面活性剤約0.1重量%で、組成物の残りは水であった。界面活性剤はツイーン20（Tween 20）（スペクトルケミカルズ）であった。ミクロバルブおよびそれから内径0.0075インチ（190マイクロメートル）のノズルを通してAPI含有液を堆積した。指定された条件下すべてのボクセルで滴を堆積したとき、API含有液の流速を2.1g/分で制御した。上記のような寸法で、この液体でコア中に印刷した単位は塩酸ブソイドエフェドリン7.5mgを含むことができた。これは8個の単位の集合が60mgを含有することを意味する。このAPIは比較的高投与量APIである。印刷された単位はほぼ立方体で、

50

4 . 6 mm の外側全長を有する。単位はシェルの厚さ 0 . 8 mm を有するコア - シェル構造を有した。コアは側長 2 . 8 mm を有した。立方体の各辺が 2 . 8 mm のコア体積中に 7 . 5 mg の A P I を含有させるということは、コア領域の mm<sup>3</sup>あたりの A P I は 0 . 34 mg の A P I 体積濃度である。

#### 【 0 1 2 2 】

作製した剤形を 50 で 12 時間オーブン乾燥し、ふるいを使用して手作業で塵埃除去して、過剰な非結合粉体粒子を除去した。

#### 【 0 1 2 3 】

( 実施例 6 )

( 剤形の物理安定性 )

10

溶解特性に対する高温および湿気の影響を決定するために、12 時間製剤に対して安定性試験を実施した。開放容器および閉鎖容器中で 25 、相対湿度 60 % および 40 、相対湿度 75 % で剤型を保存した。1週間後、2週間後および4週間後に試料の溶出試験を実施した。4週間の貯蔵期間後に開放容器条件の試料のそれについて、放出特性の有意な変化は観測されなかった。製剤の優れた物理安定性は、製造時に剤形がさらされた乾燥条件から生じる。製造方法の一部であるその死につつある工程は、50 、12 時間の暴露であり、コリドン S R のポリマー主成分、すなわち可塑剤を加えない状態でも低いガラス転移点 (42 から 45 ) を有するポリビニルアセテートを効果的に硬化させた。ガスクロマトグラフ法を使用して 12 時間製剤 ( 公称値 ) ( 乾燥工程後 ) 中のエタノール残留量も評価し、1 . 2 % 未満であることを見いたしました。

20

#### 【 0 1 2 4 】

( 実施例 7 )

( 二つのポリマーの比率の調整による放出プロファイルの全時間的尺度の調整を含むインピトロ溶解 )

本明細書中の他の部分で説明するように単位を製造して、本明細書中の他の部分で説明するインピトロ溶出試験手順を使用して試験した。三つの異なる比の粉体成分を使用した。8 時間 ( 公称値 ) の期間にわたってほぼゼロ次で放出される放出プロファイルを提供することを目的として、コリドン : H P M C 比 60 : 40 を考えた。12 時間 ( 公称値 ) 放出プロファイルを提供するために比 70 : 30 を考えた。16 時間 ( 公称値 ) 放出プロファイルを提供するために比 80 : 20 を考えた。コリドン : H P M C 比 40 : 60 によって、さらに速い約 4 時間の放出プロファイルも実現した。図 8 はこれらの所望の時間範囲が実現されたことを示す。図には示していないが、異なる時間に製造された剤形の間の再現性は良好であった。

30

#### 【 0 1 2 5 】

さまざまな製剤のインピトロ放出プロファイルを図 8 に示す。三つの製剤の全体的なインピトロ放出速度はそれぞれの対応する標的放出速度に近かった。観測された放出プロファイルを標的プロファイルと比較するために使用する F 2 統計は、三つの製剤のすべてに対して 50 % より高く、観測プロファイルと標的ゼロ次放出プロファイルとの間の相似性を示した。さらに、三つの製剤の溶出プロファイル中のあらゆるデータポイントが、16 時間 ( 公称値 ) 製剤の 16 時間のデータポイントを除けば、対応する標的放出から 10 % 未満の逸脱しか示さなかった。16 時間 ( 公称値 ) 製剤を除くと、その他の二つの製剤は標的時間内にほとんど 100 % 近い薬剤を放出することができた。16 時間 ( 公称値 ) の製剤の場合、薬剤が 12 時間後の最大 75 % までほぼゼロ次速度論に従って放出されることが分かる。12 時間と 16 時間との間の放出速度は、この期間の間には検体を採取しなかったのでわからない。

40

#### 【 0 1 2 6 】

説明したばかりのデータを得るために別の実験として、説明した単位または剤形中のコアと本質的に同一な A P I 含有コアだけを含み、コアのまわりのシェルがないいくつかの剤形を製造した。この実験の目的は、コア自体は迅速な放出体であることを確認して、得られた放出プロファイルはとにかく完全にまたはほとんど完全にシェルの特性および挙動に

50

よって本当に得られることを確認することであった。予想したように、コアだけの剤形は A P I を非常に速く放出した。したがってシェルが放出プロファイルを決定する支配因子である。

#### 【 0 1 2 7 】

図 8 に放出プロファイルを示す剤形は、剤形のその他の設計ではしばしば起こる時には好ましくない特徴である初期の爆発的な放出を示さなかつことが明らかである。この説明に限定する意図はないが、シェルが A P I を含まないという事実が、シェル中の H P M C が水和して拡散を支援する経路を形成するにはある程度の時間がかかるという事実とともに、他の剤形の設計ではしばしば起こる初期の爆発的な放出特性を回避するために役立つと考えられる。図 8 に放出プロファイルを示す剤形は緩衝領域（緩衝領域を含む剤形に対する結果は次の実施例に示す）を含まなかつたが、緩衝領域がなくても、それでも初期の爆発的な放出をまったく示さなかつた。この検討における剤形のシェルは 0 . 8 mm の厚さで、従来のフィルムコーティング法によって得られるシェルよりはるかに厚かった。その結果、シェル中の H P M C が水和過程を完了して、ガラス状態からゴム状態に転移し、A P I が剤形から外へ拡散できるようになるにはかなりの時間がかかった。この説明に限定する意図はないが、シェル中のこの時間依存性水和過程が、従来の貯蔵型徐放剤形で見られる初期の爆発的な放出を除くために役立つと考えられる。

#### 【 0 1 2 8 】

##### （実施例 8 ）

##### （緩衝領域が存在するときの放出開始の遅延を例示するインビトロ溶出）

本明細書中の他の部分で説明するように、緩衝領域を有する単位および緩衝領域のない単位の両方を製造した。剤形中に緩衝領域を含むとき、緩衝領域はシェル自体と同じくすべての方向に二ボクセル単位（二滴間距離、二線間距離、二粉体層厚さ）または約 8 0 0 マイクロメートルの厚さを有した。緩衝領域を有する単位および緩衝領域のない単位の両方の放出プロファイルを溶出装置中で測定して、図 9 に示す。緩衝領域のない単位からの放出と比較すると、厚さ 8 0 0 マイクロメートルの緩衝領域を使用することによって、放出開始に数時間の遅延が生じたことが分かる。緩衝領域が遅延の原因となる理由の一部は、緩衝領域が水和するために必要とする時間である。コリドン S R : H P M C 比 6 0 : 4 0 を有する製剤でこのデータを採取した。この剤形からの薬物放出は少なくとも 3 時間の間完全に止められた。

#### 【 0 1 2 9 】

##### （実施例 9 ）

##### （インビトロ研究）

先に説明したように作製した塩酸プロソイドエフェドリンを含む剤形を被験者に投与した。剤形の投与に続き、指定時間に被験者の血中 A P I 濃度を測定した。

#### 【 0 1 3 0 】

インビトロ研究は、一用量、ランダム、オープンレベル、四方向クロスオーバー試験であった。2 1 から 2 8 才の間で 1 9 8 3 年のメトロポリタン身長および体重表の理想体重 ± 1 5 % の範囲に入る健康な成人男子 1 0 名を医療検査後、この研究に登録した。被験者は投薬前の少なくとも 1 2 時間、各相の診察場所に収容され、投与 3 6 時間後の血液試料採取後に帰宅させた。

#### 【 0 1 3 1 】

本発明の剤形を服用する被験者に対しては、# 0 0 ゼラチンカプセルに製剤 4 単位を手で挿入し、二カプセルを各被験者に投与した。参照製剤として、被験者に同じ活性製薬成分 6 0 mg を含むスーザフェッド（ S u d a f e d ）直接放出錠（ I m m e d i a t e R e l e a s e T a b l e t ）（グラクソウェルカム（ G l a x o W e l l c o m e ）、南アフリカ）も投与した。対照標準として使用した剤形は、患者に投与された後、短時間内に含有する A P I を全て放出した。

#### 【 0 1 3 2 】

乱数表を使用して 4 つの製剤の投薬計画を策定した。各被験者を 1 0 時間の絶食後 P E

10

20

30

40

50

H 6 0 m g の一用量を受け取る 4 つのシーケンスの一つにランダムに割り当てた。被検者は投薬後 4 時間まで絶食を続け、それから標準昼食を供された。研究の各相の間、薬剤投与直前 ( 0 h ) および投与後 0 . 2 5 、 0 . 5 、 1 . 0 、 1 . 5 、 2 . 0 , 3 . 0 、 4 . 0 、 6 . 0 、 8 . 0 、 1 0 、 1 2 、 1 6 、 2 0 、 2 4 、 3 0 および 3 6 時間後に各被検者から静脈血試料 7 m l を採取した。試料はあらかじめ冷却した L i - ヘパリンを入れた試験管に移した。 2 0 0 0 r p m 、 1 5 分間の遠心分離後に血漿試料を集め、分析時まで - 8 0 で貯蔵した。バリデーション済みの L O Q 1 . 5 5 n g / m L の L C / M S / M S 法を使用してプロソイドエフェドリン血漿濃度を分析した。

## 【 0 1 3 3 】

表 1

三つの試験製剤および参照製剤の薬物動態学的パラメータの平均値 ( % R S D )

## 【 0 1 3 4 】

【表 1】

製剤	$C_{max}^*$ (ng/mL)	$T_{max}^*$ (時間)		$AUC_{(\infty)}$ (ng hr/mL)	$K_{el-1}$ (時間) -1	$T_{1/2}$ (時間)	$F_{rel}^{**}$ (%)
8-時間	149 (18.9)	7.0 (15.1)	1942 (22.2)	1972 (22.2)	0.1425 (16.4)	5.0 (21.2)	99
12-時間	123 (17.4)	9.2 (18.3)	1775 (17.5)	1808 (17.5)	0.1390 (10.5)	5.0 (10.9)	93
16-時間	98 (25.5)	9.6 (21.5)	1665 (22.3)	1712 (21.7)	0.1309 (10.7)	5.3 (10.9)	89
Sudafed	198 (17.3)	1.6 (37.9)	1831 (18.5)	1849 (18.5)	0.1469 (18.9)	4.9 (17.0)	100

## 【 0 1 3 5 】

\* 全ての製剤の  $C_{max}$  は互いにかなり異なった。全ての製剤の  $T_{max}$  は 1 2 時間および 1 6 時間製剤を除いて互いにかなり異なった。データは両側 T 検定を使用して 9 5 % C I で解析した。

\*\* 基準製剤の A U C に対する試験製剤の A U C ( ) の比から求められる相対的バイオアベイラビリティ

三つの試験製剤および参照製剤に対する血漿濃度 - 時間曲線を図 1 0 に示す。血漿プロファイルは、インビトロ溶出プロファイルに一致する製剤間の明らかな差異を示した。同じ製剤の血漿レベルデータの変動は小さく、剤形の再現性のよいインビボ性能を示唆した。血漿濃度 - 時間曲線から計算した薬物動態学的パラメータを表 1 に示した。薬物放出の持続時間が延びると試験製剤の  $C_{max}$  値は予想通り減少した。異なる製剤の  $C_{max}$  値はまた互いにかなり異なった。1 2 時間および 1 6 時間製剤に対する  $T_{max}$  値には有意差がなかったが、それでも両方とも 8 時間製剤および直接放出参照製品より有意に長かった。放出持続時間が 8 時間 ( 公称値 ) 放出から 1 2 時間 ( 公称値 ) 放出、さらに 1 6 時間 ( 公称値 ) 放出に延びると、相対的バイオアベイラビリティはわずかに減少した。

## 【 0 1 3 6 】

薬物動態学的解析には L O Q を上回る血漿プロソイドエフェドリン濃度を使用した。 S A S システム統計学プログラム ( S A S 研究所、ケアリー ( C a r y ) 、ノースカロライナ ( N C ) 、米国 ( U S A ) ) と、 T P D ( カナダ治療薬管理局 ( T h e r a p e u t i c P r o d u c t s D i r e c t o r a t e o f C a n a d a ) ) の P K V A R M S A S マクロとを使用して、薬物動態学的パラメータを計算した。 S A S と T P D ( カナダ治療薬管理局 ) の A N O V S M . S A S マクロとを使用して、全ての製剤の間の  $C_{max}$  の分散分析比較に対する 9 0 パーセント信頼区間、時間 0 から  $t$  および時間 0 から無限の間の血漿濃度 - 時間曲線の下の面積  $A U C_{(0 - t)}$  および  $A U C_{(0 - \infty)}$  を計算した。台形法を使用して  $A U C_{(0 - t)}$  を計算した。以下の式によって  $A U C_{(0 - t)}$  を時間無限大に外挿することによって、  $A U C_{(0 - \infty)}$  を求めた。

10

20

30

40

50

## 【0137】

$$AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + C(t) / K_e$$

上式中  $C(t)$  は時間  $t$  におけるプロソイドエフェドリン HCl の血漿濃度、  $K_e$  は半対数血漿薬物濃度 - 時間プロファイルの終了相の直線回帰による勾配の負の値として計算した除去速度定数である。試験製剤の相対的バイオアベイラビリティ ( $F_{re}$ ) は、基準製剤の  $AUC_{(0-\infty)}$  に対する試験製剤の  $AUC_{(0-\infty)}$  値の比であった。各被検者に対して  $F_{re}$  値を計算し、10人の被検者の算術平均を使用して各試験製剤の  $F_{re}$  を表した。

## 【0138】

各被検者個人に対する吸収プロファイルを、ワグナー - ネルソン (Wagner & Nelson, 1964年) 法を使用してデコンボルーションした：

## 【0139】

## 【数1】

$$\% \text{ Absorbed} = \frac{C(t) + K_e AUC_{(0-t)}}{K_e AUC_{(0-\infty)}} \times 100$$

## 【0140】

平均吸収用量および平均累積溶解薬量データを使用してインビポ - インビトロ相関を決定した。直線回帰を使用して相関の程度を吟味した。回帰分析後、切片値とゼロとの間の差を決定し、 $t$  検定を使用して勾配と1との間の差異を決定した。

## 【0141】

図11に示すように、三つの製剤の累積インビトロ放出プロファイルは、ワグナー - ネルソン法を使用して求めた対応するインビポ吸収プロファイルと良好な一致を示した。三つの試験製剤のインビトロ放出プロットとインビポ吸収プロットとはほとんど重ね合わせ可能であり、活性成分の吸収が主に剤形の放出速度に依存することを示した。インビポおよびインビトロデータの線形回帰分析によって、有意な線形インビポ - インビトロ相関が示唆された。三つの試験製剤の勾配はすべて1に近く、インビポおよびインビトロ放出速度が同程度であることを示唆した。あるいは、参照製剤からの活性成分の放出は小さな勾配値が示すように吸収速度を上回るくらい迅速だった。さらに、三つの試験製剤の切片はすべて原点に近く、活性成分が投与後すぐに吸収されることを物語った。

## 【0142】

## (その他の考察ならびに要約および特長)

三次元印刷によって作製することができるコア - シェル構造を使用して拡散支配剤形を開発することに成功した。剤形はほぼゼロ次放出プロファイルを有する。粉体全体の作製に使用する二種類のポリマー粉体の比率を調節することによって、放出プロファイルの時間的尺度を簡単に変えることができる。放出持続期間（公称値）8時間、12時間および16時間、および4時間、の製剤を実証した。ポリマー粉体ブレンド中のHPMCの割合とともに、薬物放出用の拡散経路の増大により、製剤の放出速度は増大した。剤形のシェル以外の部分が多孔性のときでも欠陥のないシェルを作製した。説明した製造方法は確実で再現性高く剤形を製造し、インビトロおよびインビポ試験において予測どおりの放出プロファイルを示した。説明した製造方法は、剤形の一部分を一段階操作で作製し、別の操作で別の部分を作るのではなく、一つの粉体原料だけを使用して実質的に一工程で剤形全体を製造した。

## 【0143】

望むなら、放出抑制ポリマーの粒子および水溶性物質の粒子を含む粉体床上に三次元印刷を実施することも可能である。たとえば、ラクトースまたはマンニトールを使用してもよいだろう。これによってミクロ多孔質膜（キム（Kim）の「徐放性剤形設計（Controlled Release Dosage Form Design）」中に説明されているものに似ている）ができるが、一工程製造技法である別の方法を用いる。また、そのような膜は堆積法によって作られたキムの膜より実質的に厚くなる。

10

20

30

40

50

**【0144】**

別の可能性は、開示した三次元印刷法以外の方法によって、放出抑制ポリマーおよび放出調節ポリマーの組合せをシェルの形で塗布することである。そのような代替法にはより多くの個別製造工程が含まれるが、確かに可能である。たとえば、二つの粉体の組み合わせをおそらくキャリヤ液体または溶媒とともにコーティングまたは複数のコーティング層として塗布することができると考えられる。加熱および／または溶媒の使用によってコーティング、とくに放出抑制ポリマーを硬化することができると考えられる。

**【0145】**

本明細書中に引用した全ての特許および特許出願ならびに出版物は、参照としてそれらの全体が援用される。本発明の例示された実施形態の上記の説明は、すべてを説明することも開示した形そのものに本発明を限定することも意図しない。本明細書においては、説明を目的として本発明の特定の実施形態および実施例を説明したが、当業者が認識するように、さまざまな等価な変更が可能である。必要なら本発明の諸様相を変更して、上記で説明したさまざまな特許および出願の方法、装置および概念を使用して、本発明のさらに別の実施形態を提供することができる。上記の詳細な説明を考慮して、本発明に対してこれらおよびその他の変更を施すことができる。一般に以下の請求項において、使用する用語は本発明を本明細書中で開示した特定の実施形態および請求項に限定すると解釈するべきではなく、請求項のもとで機能するすべての剤形を含むと解釈するべきである。したがって本発明は本開示によって限定されず、本発明の範囲は以下の請求項によってのみ定められる。

10

20

**【0146】**

本明細書中では説明を目的として本発明の特定の実施形態を説明してきたが、前述の文言によって、本発明の精神および範囲から逸脱することなくさまざまな変更を施すことができることが理解されよう。したがって、本発明は添付する請求項によってのみ限定される。

**【図面の簡単な説明】****【0147】**

【図1】図1Aおよび1Bに先行技術による三次元印刷方法を例示する。

【図2】図2に、本発明の原理による、ほぼ立方形として示される一単位、あるいは一単位だけを含む剤形のコアおよびシェル構造の等角投影図を例示する。

30

【図3A】図3(a)は図2の断面図であり、シェルが本発明の原理による識別可能な粒子の形態で存在する放出調節ポリマーを含む本発明の一つの実施形態を例示する。

【図3B】図3(b)は、本発明の原理による相互接続した網目状の形状を有する放出調節ポリマーを例示する。

【図4】図4は、コアとシェルとの間に緩衝領域をさらに含む本発明の原理による本発明の剤形の断面を例示する。

【図5】図5は、ほぼ立方配置で互いに結合する八つの単位を含む本発明の原理による剤形を例示する。

【図6】図6は、本発明の原理によるリボン試験においてさまざまな品質の結合および構造完成度につながる滴間距離および線間距離の組合せを例示する。

40

【図7】図7は、本発明の原理による3DPによって作製したフィルム中の拡散試験に使用した装置を例示する。

【図8】図8は、本発明の剤形からのAPIの放出の時間変化を例示するグラフであり、本発明の原理による放出の4つの異なる時間的尺度を有する。

【図9】図9Aおよび9Bは本発明の剤形からのAPIの放出を例示するグラフであり、緩衝領域の有無を比較し、剤形が本発明の原理による緩衝領域を含むとき遅延時間が存在することを例示する。

【図10】図10は、本発明の原理によって剤形を投与されたヒトの血漿中のAPI濃度の時間変化の形で、インビオ試験から得た結果を例示するグラフである。

【図11-1】図11A-11Dは、本発明の原理によるインビオ放出とインビトロ放出

50

との間の比較を例示する。

【図11-2】図11-1のつづき。

【図1】

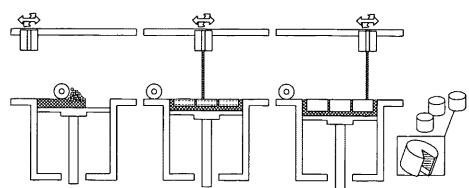


FIG. 1A  
(従来技術)

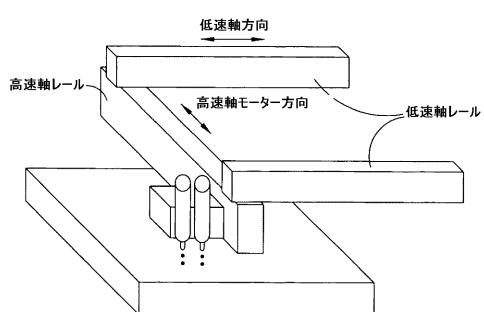


FIG. 1B  
(従来技術)

【図2】

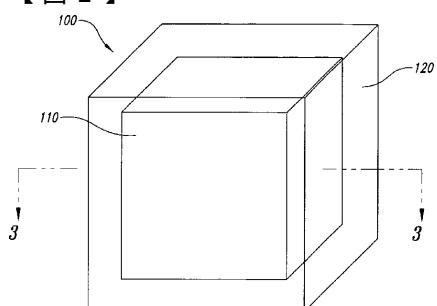


FIG. 2

【図 3 A】

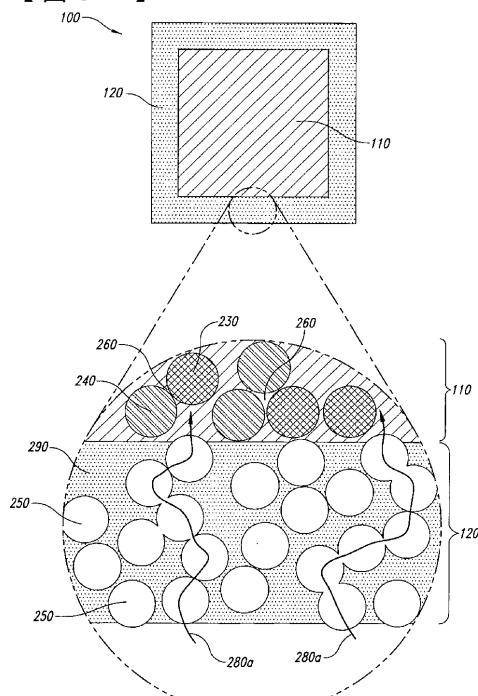


FIG. 3A

【図 3 B】

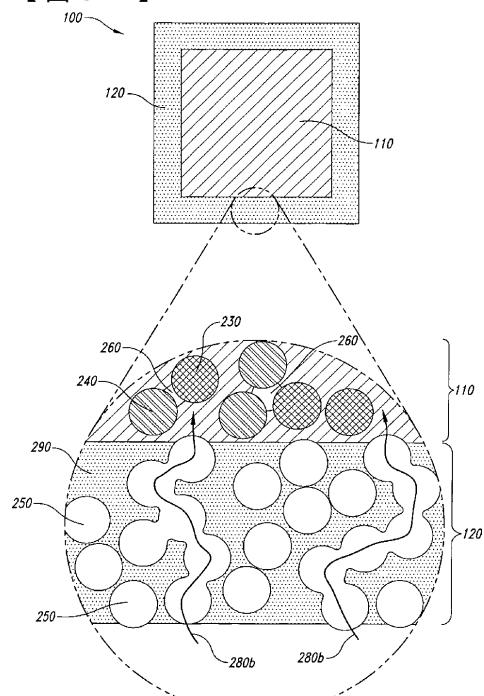


FIG. 3B

【図 4】

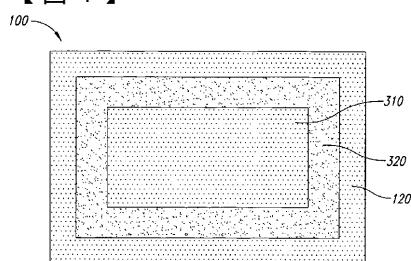


FIG. 4

【図 6】

DDS	線間距離 ( $\mu\text{m}$ )						
	200	250	300	350	400	450	500
300							
400							
500							
600							

良	可	不可
---	---	----

FIG. 6

【図 5】

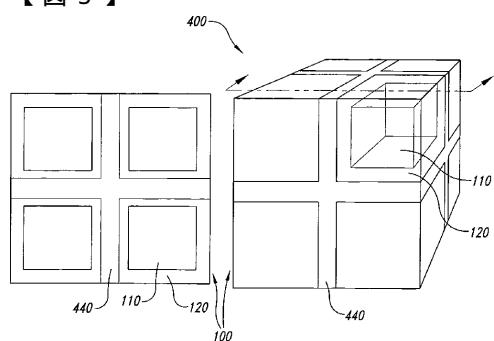


FIG. 5

【図7】

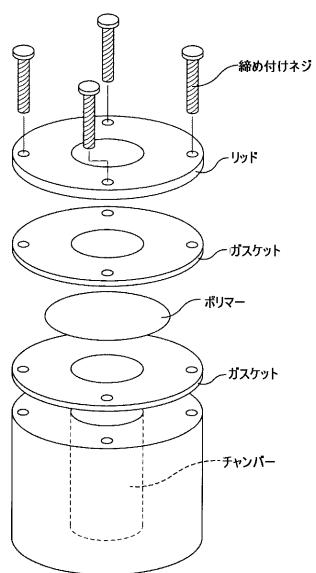


FIG. 7

【図8】

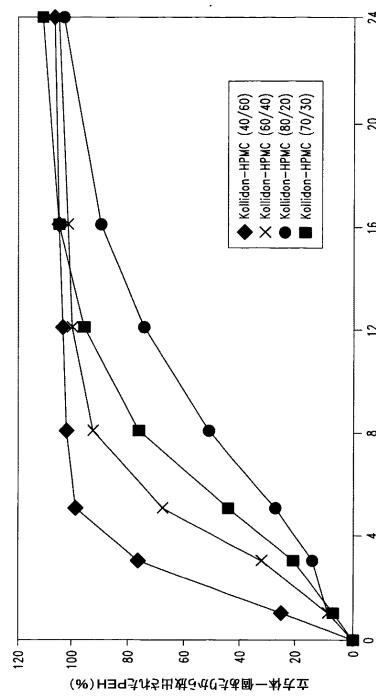


FIG. 8

【図9】

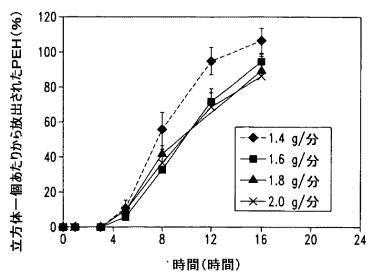


FIG. 9A

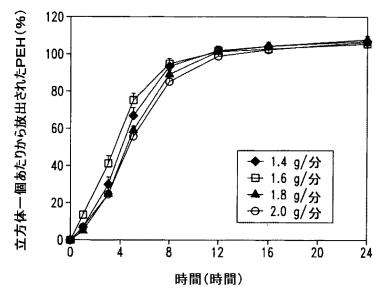


FIG. 9B

【図10】

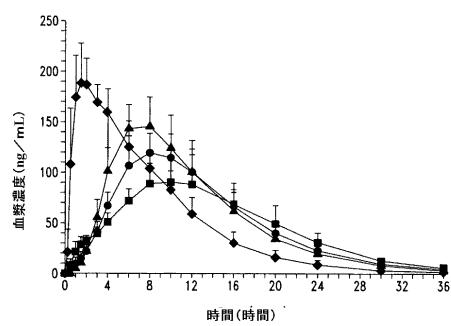


FIG. 10

【図 1 1 - 1】

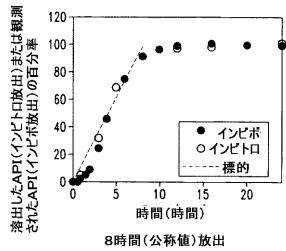


FIG. 11A

【図 1 1 - 2】

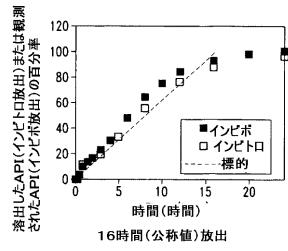


FIG. 11C

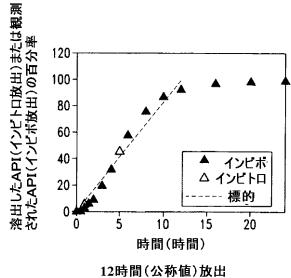


FIG. 11B

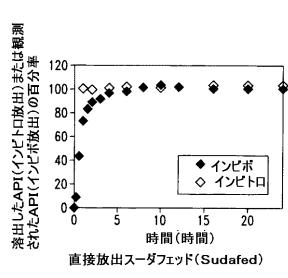


FIG. 11D

---

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 K 31/4402 (2006.01)	A 61 K 31/4402
A 61 K 31/522 (2006.01)	A 61 K 31/522
A 61 K 47/04 (2006.01)	A 61 K 47/04
A 61 K 47/20 (2006.01)	A 61 K 47/20
A 61 K 47/32 (2006.01)	A 61 K 47/32
A 61 K 47/36 (2006.01)	A 61 K 47/36
A 61 K 47/38 (2006.01)	A 61 K 47/38
A 61 P 11/08 (2006.01)	A 61 P 11/08

- (72)発明者 ワン， チェン - チャオ  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08550， ウエスト ウインザー， ハイモント ドラ  
イブ 20
- (72)発明者 ヨー， ジェドク  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08520， イースト ウインザー， モザート コート  
3
- (72)発明者 ボーナンチニ， エステバン  
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 19454， ノース ウェールズ， ブローニング サーク  
ル 104
- (72)発明者 ローチ， ウィリー ジェイ。  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08536， プレインズボロー， ヒーター コート 2  
0
- (72)発明者 モトワニ， モニカ レワチャンド  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08873， サマーセット， イーストン アベニュー  
575， アパートメント 19ジエイ

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 国際公開第01/087272 (WO, A1)  
特開2001-278813 (JP, A)  
国際公開第00/029202 (WO, A1)  
KATSTRA W E, JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., 20  
00年 5月, V66 N1, P1-9  
ROWE C W, JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., 200  
0年 5月, V66 N1, P11-17

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72  
A61K 47/00-47/48