

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2005-524670****(P2005-524670A)**

(43) 公表日 平成17年8月18日(2005.8.18)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

**A 6 1 K 9/26**

A 6 1 K 9/26

4 C O 7 6

**A 6 1 K 31/216**

A 6 1 K 31/216

4 C O 8 6

**A 6 1 K 31/4045**

A 6 1 K 31/4045

4 C 2 O 6

**A 6 1 K 31/663**

A 6 1 K 31/663

**A 6 1 K 47/10**

A 6 1 K 47/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-574168 (P2003-574168)

(86) (22) 出願日 平成15年3月3日 (2003.3.3)

(85) 翻訳文提出日 平成16年10月20日 (2004.10.20)

(86) 国際出願番号 PCT/US2003/006591

(87) 国際公開番号 W02003/075893

(87) 国際公開日 平成15年9月18日 (2003.9.18)

(31) 優先権主張番号 60/361,821

(32) 優先日 平成14年3月4日 (2002.3.4)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 10/291,619

(32) 優先日 平成14年11月12日 (2002.11.12)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501079705

テバ ファーマシューティカル インダ  
ストリーズ リミティドイスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ  
クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,  
バーゼル ストリート 5

(74) 代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74) 代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74) 代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放出制御投与形態

## (57) 【要約】

圧縮された粉末状又は顆粒状物質の環状体中に納められたコア錠剤を含んで成る患者に対する経口投与のための0次放出医薬投与形態が提供されている。0次放出医薬投与形態の好適な実施態様は、固体形態にある活性成分と胃腸管の粘膜内層の接触を減らす固体投与形態であり、それは特に潰瘍性薬物をデリバリーするために有利である。0次放出医薬投与形態も提供されている。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

圧縮された粉末状又は顆粒状物質の環状体中に納められた活性成分を含むコア錠剤を含んで成る、患者に対し経口投与するための医薬投与形態であって、当該活性成分を当該コア錠剤から時間あたり 3 % ~ 時間あたり 12 % の速度で 7 時間以上に渡り放出する医薬投与形態。

## 【請求項 2】

前記活性医薬成分が、オキシブチニン、アレンドロネート、カルビドパ、レボドパ、チザニジン、スマトリプタン及びそれらの医薬的に許容できる塩及び溶媒和物からなる群から選択されている、請求項 1 に記載の医薬投与形態。

10

## 【請求項 3】

前記活性医薬成分がオキシブチニンである、請求項 2 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 4】

前記コア錠剤が更にヒドロキシプロピルメチルセルロース及び圧縮性糖 (compressible sugar) を含む、請求項 1 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 5】

前記環状体が固体状ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン及びエチルセルロースを含む、請求項 1 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 6】

前記ポリエチレングリコールがポリエチレングリコール 4000 である、請求項 5 に記載の医薬投与形態。

20

## 【請求項 7】

前記コア錠剤からのオキシブチニンが放出する速度を、United States Pharmacopeia 標準装置 II 溶液テスターにおいて、6 . 8 に緩衝化した水溶液中、37 で 50 rpm の攪拌速度を伴い測定している、請求項 1 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 8】

前記活性成分が前記コア錠剤から時間あたり 3 % ~ 時間あたり 12 % の速度で 10 時間以上に渡り放出されている、請求項 1 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 9】

圧縮された粉末状又は顆粒状物質の環状体中に納められた活性成分を含有するコア錠剤を含んで成る、患者に対し経口投与するための医薬投与形態であって、当該活性成分を当該コア錠剤から約 30 分以内で約 90 % 以上放出する医薬投与形態。

30

## 【請求項 10】

前記放出速度を United States Pharmacopeia 標準装置 III 分解ユニットにおいて 37 で測定している、請求項 9 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 11】

前記活性成分がモノナトリウムアレンドロネートである、請求項 9 に記載の投与形態。

## 【請求項 12】

約 85 % のモノナトリウムアレンドロネートが約 15 分以内に放出されている、請求項 11 に記載の投与形態。

40

## 【請求項 13】

前記コア錠剤が更にキシリトール及びクロスポビドンを含んで成る、請求項 11 に記載のモノナトリウムアレンドロネート投与形態。

## 【請求項 14】

前記環状体が圧縮性スクロース及び微結晶性セルロースを含む、請求項 11 に記載のモノナトリウムアレンドロネート投与形態。

## 【請求項 15】

圧縮された粉末状又は顆粒状物質の環状体中に納められた活性成分を含むコア錠剤を含んで成る、患者に対し経口投与するための医薬投与形態であって、舌下デリバリーに適している医薬投与形態。

50

## 【請求項 16】

約 90% 以上の活性成分が前記コア錠剤から約 15 分以内に放出されている、請求項 15 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 17】

前記活性成分がチザニジンであり、そして約 85% 以上のチザニジンがコア錠剤から約 15 分以内に放出されている、請求項 16 に記載の投与形態。

## 【請求項 18】

前記コア錠剤が更にクロスポビドン、ナトリウムサッカリン、微結晶性セルロース及びメタノールを含む、請求項 17 に記載のチザニジン投与形態。

## 【請求項 19】

前記環状体が微結晶性セルロース、ナトリウムサッカリン及びクロスポビドンを含む、請求項 17 に記載のチザニジン投与形態。

## 【請求項 20】

前記放出速度を United States Pharmacopeia 標準装置 II 分解システムにおいて 37 で、50 rpm の撹拌をしながら測定している、請求項 16 に医薬投与形態。

## 【請求項 21】

圧縮された粉末状又は顆粒状物質の環状体中に納められた活性成分を含むコア錠剤を含んで成る、患者に対し経口投与するための医薬投与形態であって、当該活性成分を口腔内で約 5 分以内に分解させるために適している、医薬投与形態

## 【請求項 22】

前記放出速度を United States Pharmacopeia 標準装置 II 分解システムにおいて 37 で、50 rpm の撹拌をしながら測定している、請求項 21 に医薬投与形態。

## 【請求項 23】

1 つの投与形態において共活性 (coactive) 成分の放出速度を独立的に制御する方法であって、第一活性成分を、医薬賦形剤の圧縮された環状体中に納められるコア錠剤を含んで成る投与形態のコア錠剤中に処方し、そして第二活性成分を当該圧縮された環状体中に処方することを含んで成る方法。

## 【請求項 24】

圧縮された粉末状又は顆粒状物質の環状体中に納められた、第一活性医薬成分を含みそして第二活性医薬成分を含むコア錠剤を含んで成る、患者に対して 2 つの活性医薬成分を共投与するための医薬投与形態。

## 【請求項 25】

前記第一活性医薬成分がカルビドパであり、そして前記第二活性医薬成分がレボドパである、請求項 24 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 26】

レボドパを前記環状体から時間あたり 3% ~ 時間あたり 30% の速度で 3 時間以上に渡り放出する、請求項 25 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 27】

レボドパを前記環状体から時間あたり 6% ~ 時間あたり 30% の速度で 3 時間以上に渡り放出する、請求項 26 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 28】

前記 3 時間以上の時間が、前記投与形態と水が接触する 1 ~ 2 時間後に始まり、当該時間は、カルビドパの初期の一層急速な放出によって始まる請求項 26 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 29】

前記カルビドパは、前記投与形態が水と接触した後、約 3 時間以内に完全に放出されている、請求項 25 に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 30】

前記カルビドパは、前記投与形態が水と接触した後約 1 時間以内に完全に放出されている、請求項 29 に記載の医薬投与形態。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 1】

前記放出速度をUnited States Pharmacopeia 標準装置II分解テスターにおいて0.1NのHCl中、37℃で、50rpmの撹拌をしながら測定している、請求項26に医薬投与形態。

## 【請求項 3 2】

前記コア錠剤が更にキシリトール、クロスポビドン、微結晶性セルロース及びラクトースを含む、請求項24に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 3 3】

前記環状体が更にエチルセルロース、粉末状セルロース及びラクトースを含む、請求項24に記載の医薬投与形態。

## 【請求項 3 4】

圧縮された粉末状又は顆粒状物質の環状体中に納められた活性成分を含むコア錠剤を含んで成る、患者に対し経口投与するための医薬投与形態であって、活性成分を風味マスキングすることに適している、医薬投与形態。

## 【請求項 3 5】

前記活性成分がコハク酸スマトリプタンである、請求項34に記載の投与形態。

## 【請求項 3 6】

前記コア錠剤が約80%以上のコハク酸スマトリプタンを当該前記コア錠剤から約30分以内に放出する、請求項35に記載の投与形態。

## 【請求項 3 7】

前記コア錠剤が更に微結晶性セルロース、ラクトース及びナトリウムクロスカルメロースを含む、請求項35に記載のコハク酸スマトリプタン固体投与形態。

## 【請求項 3 8】

前記環状体がスクロース、微結晶性セルロース及びメタノールを含む、請求項35に記載のコハク酸スマトリプタン固体投与形態。

## 【請求項 3 9】

前記投与形態を口の中で保持している場合にコハク酸スマトリプタンの風味をマスクする、請求項35に記載のコハク酸スマトリプタン固体投与形態。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連特許

本願は、2002年11月12日に提出された米国出願29/1619の一部継続出願であり、そして本明細書中に参照によって組み込まれている仮出願、2001年12月24日に提出された60/342,442号；2002年3月4日に提出された60/361,182号の優先権を主張する。

## 【0002】

発明の分野

本発明は、経口医薬投与形態に関連し、そして詳細には、放出制御形態及び活性成分の風味にマスクをするために設計された形態に関連する。

## 【背景技術】

## 【0003】

発明の背景

治療法の必要性に対してドラッグデリバリーを適合させることは、ドラッグデリバリーシステム開発における昨今の目標である。デリバリープロファイルは、口腔内での即時放出（いわゆる「即時分解」又は「急速分解」システム）、胃中又は腸中における即時放出

10

20

30

40

50

、薬物の胃腸（GI）管における放出遅延制御、複数の薬物の同じ又は異なる速度での同時放出のうちの一つ、及び上記の多くの組み合わせであることが所望されうる。上記の要請に近いドラッグデリバリープロファイルを提供するために存在するシステムがあるが、それぞれの分野において改良の余地がある。

#### 【0004】

口腔において薬物の即時デリバリーをするための即時分解システムは、ジディス（登録商標）と呼ばれる舌上で容易に分解するフリーズドライ錠剤の形態でR.P.Scherer CorporationによってそしてOrosolV（登録商標）システムの形態においてClima Labs, Inc.によって開発されてきた。これらのシステムは口の中で迅速に分解し、そして薬物のデリバリーが即時必要とされる場合及び患者が錠剤を飲み込むことが困難である場合に有用である。これらのシステムはどちらも比較的もろいこと及び湿気に対して非常に敏感であることが問題である。従って、湿気のある指で取り扱うことが難しく、デリバリーシステムの完全性にダメージを与える（昔の広告に言い換えると「口ではなく手の上での溶解」）。

10

#### 【0005】

放出制御ドラッグデリバリーシステムの世界において、多くの開発のもととなった所定の格言がある。かかる格言は「より平たくすることでより良くなる」であり、それは即ち、時間に対してデリバリー曲線がより平らになることにより、当該システムがより良く働くだろうということだ。従って、本質的に0次放出プロファイルを与えるデリバリーシステムを有することが望ましいと考えられている。放出される薬物の量は、デリバリーシステム内から出る量に依存はせず且つデリバリープロファイル全体に渡り定常が維持される。治療の必要性に対してドラッグデリバリーを適合化させることは、デリバリー向上の他の格言である。当業者は、定常デリバリーの数時間後に薬物が突然勢い良く出ること又は数時間後にドラッグデリバリーの速度の変化を必要とする治療に気付くことができる。

20

#### 【0006】

ヒドロゲル錠剤デリバリーシステムが膨張すること又は錠剤デリバリーシステムを侵食することにより、時間と共に漸減するドラッグデリバリーが得られる。腐蝕システムにおいて、ドラッグデリバリーを担う表層は、速度が時間に比例して低下するように縮む。もし、薬物が非侵食性ヒドロゲルを通じ拡散によってデリバリーされるなら、速度は、薬物が減少するにつれ低下し化学勾配の力に変化を与える。これらのシステムは薬物放出速度を慎重に適合化させる機会を提案しない。

30

#### 【0007】

0次デリバリーは、Alza社によって維持されている多くの特許（例えば、Higuti、Tらの米国特許3,995,631号、Theeuwes、Fの米国特許3,977,404号及び多くの他の特許）に記載されているように「Oros」浸透圧ポンプにより達成されている。この「Oros」システムは、ほぼ微視大のオリフィスから薬物を押出す浸透圧に基づいている。0次プロファイルは、薬物放出における速度決定段階である、オリフィスの一定の、小さな断面により達成されている。前記「Oros」システムはそれ自身いくつかの製品において実績があるが、制限を有する。それは可溶性薬物、そして用途が限られた不溶性薬物のために最も有用である。製造の技術は、半透過性コーティング中にレーザーにより穴を開ける必要性を伴い幾分複雑である。ほぼ微視大の穴を介する薬物放出はいくつかの欠点をももたらしうる。この穴が凝固することで薬物放出が制限され、そしてデリバリーシステムから薬物の濃縮液が腸内腔への流れることで腸壁にダメージを与えうる（Laidler, P.; Maslin, S.C.; 及びGihome, R.W. Pathol Res Pract 1985 180 (vol.1) pp.74~76を参照のこと）。薬物放出の開始の遅延は、システムをコーティング（例えば腸溶性コーティング）することによって達成できうるが、小さいオリフィスがこのコーティングによって詰まることがあり、そして開口部における不安定な結果を（完全に）与えうる。前記「Oros」システムは単純な0次デリバリープロファイルのために最も適している。複雑な型が、製造とシステムの相伴う複雑さを伴い、そしてほぼ微視的な穴の欠点を解決することがない、例えばWong, P.Sの米国特許第5,156,850号及びHamel, L.G.ら、PCT WO 9823263に記載された「Oros」により達成できうる。

40

50

## 【 0 0 0 8 】

0次デリバリー特性は、「Geomatrix」デリバリーシステム（Colombo, Pらの米国特許第4,839,177号及びConte, Uらの米国特許第5,422,123号及びJagotech AGに対して与えられたもの並びに他の特許）において具体化されたようにドラッグデリバリーの幾何表層をより巧妙な操作により達成されている。これらのシステムは、ドラッグデリバリー層を不透過性の2つの層で挟むことによって0次プロファイルを達成する。ドラッグデリバリー層のみが侵食され且つ当該侵食層の断面は一定である。再度ここで、それにはいくつかの欠点がある。このシステムの製造には2及び3層錠剤を製造するために特別な装置が必要となる。このシステムは、それ自体、放出プロファイルの間にデリバリーの速度に変化を与えることがない。この錠剤中で使用可能な薬物の量は、幾分制限されており、その理由は、1つの層のみがドラッグデリバリーのために使用されているからだ。0次プロファイルは、100%の薬物放出まで続く可能性がなく、その理由は、錠剤が1度に破裂し、中心層の大部分が侵食されるからだ。

10

## 【 0 0 0 9 】

上記の観点において、0次放出に迫る、活性成分の放出制御を可能にする多用途固体投与形態を有することが非常望ましい。従って、本発明の目的は、所定の放出プロファイルに従い薬物を放出できる固体投与形態を提供することである。

## 【 発明の開示 】

## 【 0 0 1 0 】

発明の概要

本発明は、放出制御医薬投与形態であって、圧縮粉末又は粒状材料の環状体中にコア錠剤が収納してある放出制御医薬投与形態を提供する。

20

## 【 0 0 1 1 】

前記薬物層は一方又は両側で環状体の開口部から凹んでいて良い。前記薬物層は、表層から凹であり、従って、手又は粘膜いずれかと接触するのは環状体の壁である。環状体は好適に、非潰瘍性及び非感受性医薬成分の例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ラクトース、糖、ポリビニルピロリドン、リン酸カルシウム及び他の標準的な錠剤用賦形剤からできている。

## 【 0 0 1 2 】

本発明の放出制御医薬投与形態は、コア錠剤から活性成分を投与形態の環境中へと時間あたり3%～時間あたり12%の速度で放出する。

30

## 【 0 0 1 3 】

本発明は更に、医薬投与形態が、活性薬材料の長期又は0次放出のために適合されている医薬投与形態を提供する。

## 【 0 0 1 4 】

本発明は更に、医薬投与形態が、活性薬材料の即時放出のために適合されている医薬投与形態を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

本発明は更に、医薬投与形態が、舌下投与のために適合されている医薬投与形態を提供する。

40

## 【 0 0 1 6 】

本発明は更に、医薬投与形態が、活性材料の風味をマスクするために適合されている医薬投与形態を提供する。

## 【 0 0 1 7 】

本発明は更に、単一投与形態において共活性成分（coactive ingredient）の放出の速度を独立して制御する方法を供する。

## 【 0 0 1 8 】

本発明は更に、単一投与形態において共活性成分の共投与をするための医薬投与形態を提供する。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

50

## 【0019】

好適な実施態様の説明

本発明は、新規固体投与形態、並びに当該新規投与形態を生産するための道具及び方法を供する。本発明の好適な実施態様は、薬物の放出制御、特に0次放出に近い持続放出のため、並びに不快な風味の薬物の風味をマスキングするために非常に適している。

## 【0020】

新規投与形態は、圧縮粉末又は顆粒状材料からなる環状体（この開示においてはマントルとも呼ばれる）に納められた活性医薬成分を含むコア錠剤を含んで成る。「納められた（sheathed）」とは、環状体がコア錠剤を取り囲み、そして当該コア錠剤とおよそその周辺表層と接しているが、当該コア錠剤の他方の表層は実質上露出したままになっていることを意味する。前記コア錠剤は、活性医薬成分を1以上含有するが、本来その製剤は本発明にとって重要ではない。前記コア錠剤は、任意の所望の放出プロファイル、例えば、即時放出、遅延放出、破裂又はパルス放出、持続又は0次放出のために処方されて良い。前記環状体は、任意の所望の目的、例えば、胃における保持、飲み込むことを容易にする、風味マスキング及び当該コア錠剤からの薬物放出の速度を制御することを達成するために処方されて良い。前記環状体は共活性成分を含むかあるいはそれによって覆われていても良い。

10

## 【0021】

用語「薬物」及び「活性医薬成分」とは、概して、全ての生物学的、生理学的、又は薬理学的に活性がある剤を意味する。本発明の圧縮投与形態において投与されて良い活性医薬成分としては、アドレナリンレセプターアゴニスト及びアンタゴニスト；ムスカリンレセプターアゴニスト及びアンタゴニスト；アンチコリンエステラーゼ剤；神経筋遮断剤；神経節遮断及び刺激剤；交感神経興奮薬；セロトニンレセプターアゴニスト及びアンタゴニスト；中枢神経系活性薬の例えば、抗精神薬、アンチ抗精神薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗躁薬、麻酔薬、睡眠薬、鎮静剤、幻覚誘発薬及び抗幻覚誘発薬；抗てんかん薬；抗偏頭痛薬；パーキンソン病、アルツハイマー病及びハンチントン病を治療するための薬物；鎮痛薬；咳止め剤；抗ヒスタミン薬； $H_1$ 、 $H_2$ 及び $H_3$ レセプターアンタゴニスト；ブラジキニンレセプターアンタゴニスト；解熱剤；抗炎症剤；NSAID；利尿剤； $Na^+ - Cl^-$ 共輸送の阻害物質；バソプレッシンレセプターアゴニスト及びアンタゴニスト；ACE阻害物質；アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニスト；レニン阻害物質；カルシウムチャネル遮断物質； $Ca^{2+}$  - アドレナリンレセプター阻害物質；抗血小板因子；不整脈治療剤；抗高血圧剤；血管拡張物質；ホスホジエステラーゼ阻害物質；不整脈治療薬；HMG CoAレダクターゼ阻害物質； $H^+$ 、 $K^+$  - ATPアーゼ阻害物質；プロスタグランジン及びプロスタグランジン類似体；下剤；下痢止め剤；制吐剤；運動促進剤；抗寄生生物剤の例えば、抗マラリア剤、抗細菌剤、原生生物感染症の治療のための薬物及び抗蠕虫；抗微生物薬の例えば、スルホンアミド、キノロン、 $\beta$ -ラクタム抗生物質、アミノグリコシド、テトラサイクリン、クロラムフェニコール及びエリスロマイシン；結核症の治療のための薬物、ハンセン病の治療のための薬物；抗真菌剤；抗ウィルス剤；抗ネプロパシー剤；免疫調節物質；造血剤；増殖因子；ビタミン；鉱物；抗凝結剤；ホルモン及びホルモンアンタゴニストの例えば、抗甲状腺薬；エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン、副腎皮質ステロイド及び副腎皮質ステロイド阻害物質；インスリン；血糖降下剤；カルシウム再吸収阻害物質；グルココルチコイド；レチノイド及び重金属アンタゴニストが挙げられる。

20

30

40

## 【0022】

前記環状体は任意の粉末状又は顆粒状の医薬的に許容できる賦形剤の形態であって良く、そしてそれ自身医薬活性成分を含む。詳細に、それとしては、希釈剤、結合剤、分解促進剤、流動促進剤、潤滑剤、風味剤、着色剤及び環状体に含まれて良いものを挙げることができる。常用の賦形剤による粉末化及び顆粒化並びに、硬度、フリアビリティ（friability）及びキャッピングが不要なことの観点からある特徴を伴う形態の圧縮体を形成するための技術は、錠剤形成の業界において当業者に公知である。

## 【0023】

50

環状体を形成するための好適な賦形剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、デンプン、ラクトース、糖、ポリビニルピロリドン（例えば、Kollidon（登録商標）、Plasdone（登録商標））及びリン酸カルシウムが挙げられる。

#### 【0024】

図1に例示されている特に好適な圧縮投与形態において、活性医薬成分を含有するコア錠剤1が環状体2（非潰瘍性医薬賦形剤からなる）中に埋め込まれている。「埋め込まれた」錠剤は、特に潰瘍性薬物の経口デリバリーのために適している。それにより、胃腸管内面の粘膜との接触から遮蔽されているコア錠剤中の潰瘍性薬物が局在化することによって10  
ピル胃炎及び接触胃炎の発生が低下する。薬物は遮蔽されており、その理由は、コア錠剤が埋め込まれているからだ。コア錠剤を埋め込むことによりコア錠剤の放出プロファイルが有意に変化することなく、その理由は、当該コア錠剤の表層の相当の部分が環境と流体連絡しているからだ。その一方で、コーティングされた又は封入された投与形態において、コーティング及びカプセルは薬物が放出される前に胃腸流体によって破壊されなければならない。本発明において、前記投与形態の外輪郭（outer contour）は胃腸管の粘膜内層を、コア錠剤と環境間の流体連絡を干渉することなく、保護する。

#### 【0025】

本発明の好適な埋め込み投与形態を使用することで有利にデリバリーされて良い薬物の例は、モノナトリウムアレンドロネートモノハイドレート、モノナトリウムアレンドロネートトリハイドレート、エチドロネ酸ナトリウム、ナトリウムリセドロネート、パミドロネート、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、オキサプロジン、フルビプロフェン、インドメタシン、スリダク、エトドラク、メフェナム酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、オキシブチニン、アレンドロネート、カルビドパ、レボドパ、チザニジン、スマトリブタン、医薬的に許容できる塩、水和物、異性体、それらのエステル及びエーテル、及びそれらの混合物である。20

#### 【0026】

コア錠剤及び環状体はどちらも任意の適当な形状において形成されて良い。特異的な形状は、特別に設計されたパンチの使用によって達成できうる。好適に、コア錠剤及び環状体は円筒型の形状である。前記コア錠剤及び環状体は同じ又は異なる形状であって良い。前記コア錠剤の露出表層は任意の適切な形状であって良い。好適に、前記コア錠剤の露出表層は環状又は卵形である。30

#### 【0027】

図1に戻ると、コア錠剤は、向かい合う第二及び第三の表層3及び4並びに外側の周囲表層5（逆の表層迄広がる）を有する。コア錠剤1は、製造を簡単にするために好適に円筒型又は円板形状であるが、そうである必要はない。ヒトに対して投与するための投与形態において、向かい合う表層3及び4を横切る最大距離は好適に約2mm～約12mm、一層好適には約4～約7mm、最も好適には約5mmである。向かい合う表層3及び4は平ら、凹40  
状又は凸状であって良く、そして周辺のコア錠剤環状体を形成する間に平面圧迫表層（flat pressing surface）によって発揮される穏当な軸圧迫力を支持するために好適に平らである。

#### 【0028】

外輪郭線において、環状体2は好適に円筒型の形状をしているが、それは任意の断面、例えば、卵形、楕円又は長円形を有することができる。その外経は好適に、約5mm～約15mm、一層好適には約7mm～約12mm、最も好適には約9mmである。その内径は最大で、外経よりも約2mm小さい。2mm未満の小さい内径は、もし環状体中の賦形剤が飲み込まれて胃腸流体と接触すれば、薬物の放出をゆっくりにしうる。しかし、ある実施態様において、下限の0.5mmが尚も有用でありうる。好適に、内径は3mm以上である。50



## 【0029】

環状体2は向かい合う第一及び第二環状面6及び7、外側の周囲表層8（それらの外側の縁から環状面の間で広がる）、及び内側の周囲表層9（それらの内側の縁から環状表層の間で広がる）を有し、それによって環状体が規定される。

## 【0030】

側面図（図1B）で最も良く分かるように、環状体2の内側の周囲表層9は3つの縦（軸）セグメントからなる。第一及び第二セグメント10及び11は、終端であり、そしてコア錠剤の側と接触しない。それらは内部の第三セグメント12（コア錠剤1の外側の周囲表層5と接触する）によって分離されている。コア錠剤の向かい合う表層3及び4は、好適に、約0.5mm～約4mm、一層好適には約1.5mm、環状体の環状表層6及び7に対して凹んでいる（当該凹み距離は対応する終端セグメントの長さに対応する）。表層3及び4の凹みの深さは同じ又は異なっても良い。

10

## 【0031】

薬物含有コア錠剤を埋め込むことによって、投与形態と胃腸管粘膜との間での任意の接触は、固体状潰瘍性活性成分ではなく、潰瘍性賦形剤、及び任意に1又は複数の非潰瘍性共活性成分によって形成された環状体の表層で生じる。しかし、本発明の投与形態が非潰瘍性薬物を投与するために使用される場合には、向かい合う表層3及び4の両方又は一方は、環状体の環状表層6及び7とともに、悪効果を伴わずに、面一にされて良い。

## 【0032】

本発明の好適な埋め込み投与形態のより良く理解するために、コア錠剤の表層3及第一縦セグメント10（第一空間13として規定している）を想像することが有用である。同様に、コア錠剤の表層4及び第二縦セグメント11は第二空間14を規定する。空間13及び14は、投与形態が胃腸に到達した後に胃腸流体に浸された場合、胃腸流体で満たされる。胃腸流体はこの空間を通過してコア錠剤と接触し、そして薬物はそれが溶けた後に空間から放出される。空間13及び14は好適に約0.5mm～約10mm、一層好適には約3mm～約6mm、そして最も好適には約4.5mmの幅（向かい合う第一及び第二表層に対して平行に測定して）である。従って、薬物放出は、米国特許第5,071,607号の装置を使用することで作製された貫通投与形態で生じるような浸透圧的な機構によっては生じない。正しくは、多量の静止流体環境において、薬物濃度は拡散によって大まかに等方向性且つ指数関数的に落ちる。対照的に、薬品の浸透圧放出は、薬物及び浸透圧剤の、錠剤から非常に離れた距離における局所的高濃度を生じうる流動流（streaming flow）を生み出すだろう。潰瘍性薬物における高濃縮浸透圧流は、固形薬物のように、もし錠剤が胃腸管壁に巻きついて滞留したら、潜在的に粘膜を刺激する。

20

30

## 【0033】

コア錠剤の向かい合った表層3及び4は、好適に実質上露出している、即ち、それら環状体によって実質上覆われてはいない。「実質上露出している」とは、向かい合った表層の各々の約50%未満が、見た目上、環状体によって隠されている（concealed or hidden）ことを意味する。向かい合った表層部分3及び4の部分は、環状体によって隠されて良く、その理由は、コア錠剤の直径及び形状並びに環状体を圧縮するために使用される道具の所定の圧縮部分の直径及び形状の違いにより、それは本発明の道具の観点の記載を考慮することから明らかになるだろう。かかる違いが、内部セグメント10及び11（それら自身異なる縦切断面、例えば、図1に示されているような異なる直径を有しうる）からオフセットしている内部セグメント12をもたらず。代わりに、内側の周囲表層9に規定された環状体の切断面はその全長を通して均一である。向かい合う表層3及び4の部分は、環状体によって隠されても良いが、それは必須の事例ではない。

40

## 【0034】

更に本発明は、薬物の持続放出の速度が、様々な放出プロファイルのための投与形態の万能性に寄与する環状体を通じての薬物の拡散によるのではなく、製剤及びコア錠剤の形状によって決定されることを熟考する。

## 【0035】

50

1つの実施態様において、医薬投与形態は持続放出形態である。活性薬物物質がコア錠剤の露出した軸表層を介してデリバリーされている。露出した軸表層は活性物質のデリバリーの間一定の断面を維持し、従って0次放出プロファイルを生み出す。持続放出用途のために、このコア錠剤は侵食又は分散性のものに処方されて良い。

#### 【0036】

持続放出コア錠剤は、好適にヒドロゲル、例えば、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、エチルセルロースなどを含む。任意に、前記コア錠剤は、ヒドロゲルマトリクス中に孔を開け、それによって活性成分に対するヒドロゲルのつかみこみ (grip) を調節するために一層急速に分散する物質、例えば、圧縮性スクロース (compressible scrose) をも含む。活性成分がコア錠剤中に含まれている0次持続放出投与形態において、環状体は、当該コア錠剤の表層領域が一定を保つように、当該コア錠剤より更に遅く分解するように処方されるだろう。約1部の高分子量ポリエチレングリコール (PEG) と3~5部のエチルセルロースの混合物がそれらの形状及び剛性を水中において、最も常用の侵食又は膨張ヒドロゲルマトリクスが完全に薬物を放出する時間に渡り維持する。本発明による持続放出投与形態の環状体の特に好適な組成物は、約15~25部のPEG 4000、約70~80部のエチルセルロース及び約5部のポリビニルピロリドンを含んで成る。この持続放出投与形態のコア錠剤からの活性物質の放出の速度は、時間あたり約15重量%未満である。好適な放出速度は、時間あたり約3重量%~時間あたり約12重量%である。持続放出投与形態は、活性成分を約4時間以上、一層好適には約7時間以上、そして最も好適には約10時間以上に渡り放出するように適合せしめられている。活性成分の放出の速度は、United States Pharmacopeia 標準装置II溶液テスター中、6.8に緩衝化された37の水溶液において50rpmの速度で攪拌しながら測定した。

10

20

#### 【0037】

本発明の投与形態は、即時放出をし且つ即時放出のために使用される場合に独特の利点を有するようにも適合せしめられている。環状体又は収納層は、患者又は介護者によって取り扱われている間、即時放出コア錠剤の保護を供する。コア薬物層は、表層から凹んでおり、従って全ての接触は環状体の壁とになる。コア錠剤は壊れやすいが、手は壊れにくい環状体のとのみ接触するだろう。コア錠剤は、現在の「迅速に分解する」システムの欠点を伴わずに、「迅速に分解する」性質のものに処方されて良い。薬物は、前記「迅速に分解する」形態が口に保持されている数分において唾液中へと分解放出されうる。外側の環状体は、遅すぎて分解しない速度ではないが、湿気に対して感受性ではないようにもしくは飲み込まれるように (錠剤を飲み込むことができる者によって) もしくは喀出できるように処方されて良い。放出された薬物の分解は好適に約5分未満、一層好適には約2分未満で行われる。活性成分の分解の速度は、United States Pharmacopeia 標準装置III分解ユニット中37で又はUnited States Pharmacopeia 標準装置II分解ユニットにおいて、37になる迄50rpmで攪拌しながら測定された。投与形態は、口腔において、液体を共に投与することなく迅速に分解するのに適するように調製されて良い。

30

#### 【0038】

環状体によって供された保護の結果、多くの活性成分が、コア錠剤製剤中、常用の錠剤で使用できうるよりも多い割合で使用できうる。従って、コア錠剤は非常に高濃度の活性薬物物質を含むことができ、従って、デリケート過ぎて扱うことができない投与形態を生産することがなくなる。即時放出コア錠剤は好適に超分解促進物質を含む。即時放出製剤のための他の好適な賦形剤は、ナトリウムサッカリン、微結晶性セルロース、ラクトース及びメントールが挙げられる。

40

#### 【0039】

本発明の道具において十分に圧縮されることが発見されているある即時放出コア錠剤製剤は、5部の活性成分、20部のクロスポビドン、74部のMicrocellLac (登録商標)、1部の潤滑剤及び0.4部のメントールを含む。

#### 【0040】

50

コア錠剤が即時放出のために処方される場合、環状体は、持続放出製剤の環状体とは異なるように処方されて良く、何故ならそれは長期に渡り剛性を保つ必要がないからだ。しかしながら、環状体は一般に、コア錠剤よりも一層ゆっくりと分解されるように処方されるだろう。例3に更に例示されているように、環状体は、超分解促進物質の割合を減らすこと、及び任意に分解するが膨張しない賦形剤、例えば圧縮性糖を置換することにより即時放出コア製剤を改変することによって作製されて良い。

#### 【0041】

本発明の即時放出投与形態は、不快な風味を有する活性医薬成分、例えばコハク酸スマトリブタンを投与するために適している。風味マスキングを達成する1つの方法としては、コア錠剤の表層を環状体内に埋め込み、従って舌とコア錠剤の接触を避ける方法が挙げられる。本発明の即時放出投与形態は、薬物の舌下及び頬投与のためにも適している。往々にして、舌下投与された薬物は投与形態からできる限り迅速に放出されることが好適である。頬投与は即時放出投与形態を介して投与されても良い。迅速な放出を達成するために、かかる投与形態は活性成分を高い割合で伴う製剤であって良い。しかしながら、活性成分の割合が高いことは、多くの場合、錠剤を壊れやすくする。他の背景において先に論じたように、本発明の投与形態において環状体が壊れやすいコア錠剤を保護し、それらを薬物の舌下及び頬投与に適合せしめるだろう。本発明の投与形態における舌下及び頬投与のための好適な薬物は、チザニジン、ニトログリセリン、イソソルビド二硝酸塩、イソソルビド一硝酸塩、ワクチン、エルゴタミン及び他の抗偏頭痛化合物、ロラザパン及び他の鎮静剤、ビタミンB12及び葉酸、並びにそれらの混合物が挙げられる。チザニジンの投与形態は、更に例3において説明されている。

10

20

#### 【0042】

即時放出又は舌下投与形態のコア錠剤からの活性物質の放出の速度は、30分で90%未満超 (greater less) である。好適に、放出速度は15分で約85%超である。活性成分の分解の速度は、United States Pharmacopeia 標準装置III 分解ユニット機中37で又はUnited States Pharmacopeia 標準装置III 分解ユニット中、37で50rpmで攪拌しながら測定された。

#### 【0043】

コア錠剤は各層が同じ又は異なる薬物を含み、そして各層が同じ又は異なる速度で薬物を放出する二層錠剤であっても良い。層の1つは即時放出層であり、そして他の層は徐放層であるかあるいは、両方が徐放層であっても良いだろう。内側の錠剤は、三層錠剤へ、中間層が後で遅れてデリバリーされる中間層を伴い処方されて良い。2つの外層は、同じもしくは異なる薬物及び同じもしくは異なる放出プロファイルを有する遅延層もしくは薬物デリバリー層であって良い。中間層は、再度、外層に比べて同じ又は異なる薬物を含み且つ持続放出又は即時放出性のものであって良い。従って、あるものは2つの薬物の制御放出を各々の所望の放出速度にでき、そして第三の薬物を遅延放出又は遅延パルス放出できる。従って、ここで記載された発明は、常用の投与形態及び他の公知のデリバリーシステムの性能による向上によっては解決されていない幅広いドラッグデリバリー能力を与える。

30

#### 【0044】

本発明の投与形態は、2つの薬物のうち1つをコア錠剤に局在化させそして他の薬物を環状体に置くことによって2つの薬物をデリバリーするようにも処方できうる。かかる配置により、各々の活性成分の放出速度を独立して制御することが可能になり、それは、投与形態の部分、即ち、コア錠剤又は環状環であって、非常に迅速にかあるいは非常にゆっくりと放出される薬物を含む部分に対する処方調節 (formulation adjustment) による。加えて、1つの部分の形状は処方を調節せずとも変化させることができうる。例えば、粉末状又は顆粒状物質がコア錠剤周辺において圧縮されて、より迅速な放出速度 (表面積の増加によりもたらされる) を達成するために環状断面ではなく卵形の断面を有する体になる。加えて、コア錠剤は、表層を増やしてそれによって放出速度を高めるために1方の軸面から他方に延びる穴を有しうる。放出速度は更に、例4に示されているように、穴の直径

40

50

を変化させることにより更に調節できうる。

【0045】

本発明と使用するために好適な薬物の組み合わせとしては、レボドパ/カルビドパ、アセトアミノフェン/カフェイン、アセトアミノフェン/コデイン、アセトアミノフェン/抗ヒスタミン、ビタミンと鉱物の組み合わせ並びに抗生物質の組み合わせが挙げられる。レボドパ/カルビドパの組み合わせが特に好適である。例5において、特に好適なレボドパ/カルビドパ投与形態が例示されており、ここでレボドパは環状体中でヒドロゲルマトリクスに分散しておりそしてカルビドパはコア錠剤中で直接圧縮賦形剤混合物と超分解促進剤と共に直接圧縮されている。

【0046】

レボドパ/カルビドパ組み合わせ薬物投与形態のコア錠剤からのレボドパ物質の放出速度は、時間あたり約35%重量未満である。好適な放出速度は時間あたり約3重量%～時間あたり約30重量%、一層好適には時間あたり約6重量%～時間あたり約30%である。レボドパ/カルビドパ組み合わせ投与形態は、約2時間以上、一層好適には約3時間以上の時間に渡り活性物質の放出をするように適合せしめられている。活性成分の放出の速度は、United States Pharmacopeia 標準装置II溶液試験機中37で0.1N HCl中50 rpmの速度で撹拌しながら測定された。

【0047】

非潰瘍性賦形剤の圧縮環状体中に納められている薬物含有コア錠剤を伴う固体投与形態は、本発明の第二の観点を構成する新規道具セットを使用することで生産することができる。

【0048】

この道具セットは、常用の錠剤成形機、例えば、ロータリー成形機及び往復動成形機と又は特別に設計されて製造された成形機と共に使用することができうる。商業上入手可能なロータリー成形機の例としては、Manesty Express 25、the Kilian RUD又はRTSシリーズ及びそれらに匹敵する装置が挙げられる。商業上入手可能な往復動き成形機はMenesty F3及び匹敵する装置であり、Stokes、Kilian and Key Industriesによって製造されている。

【0049】

前記道具セットの重要な要素は、柱状パンチ及び環状(又はボア)を有する環状パンチ、当該環状パンチの環内でスライド可能なように噛み合うコアロッドを含んで成るパンチ集成体であり、ここで当該コアロッドは、後退位～伸展位を動くことができ、当該コアロッドは伸展位に寄っている。柱状パンチ及びパンチ集成体は、ロータリー又は往復動錠剤成形機のダイボア中にフィットするようにサイズ及び形状が決定されている。

【0050】

道具は、常用のシングルステーション錠剤成形機と共に使用するために十分に適合せしめられており、ここで相対する上方及び下方パンチは協同して粉末状又は顆粒状物質をダイ内で圧縮する。図2を参照すれば、シングルステーション成形機には、水平ダイテーブル15(ダイを受け入れるための開口部16を有する)及び当該ダイの位置を固定するための付随した保持手段が備えられている。かかる成形機のためのダイは通常、表層から表層に伸び非常に良く磨かれた壁表層を有する中心に位置したボア17と向かい合う平らな表層及び保持手段を噛み合わせるための周囲固定溝18を有する。前記ボアは、下方パンチが部分的に挿入された場合に圧縮される粉末状又は顆粒状物質を受け入れるためのレセプタクルとして働く。前記ボアの断面は、完成される錠剤の断面のサイズ及び形状を決める。物質の量と圧縮の圧力が錠剤の高さを決める。ボアは円筒状であっても良いが任意の他の形状であっても良い。

【0051】

操作に際して、前記ボアが物質で満たされ、そして上方パンチがボアに挿入され、そして高圧下で当該物質に対して圧を掛け、それによって粉末状又は顆粒状物質を錠剤へと、パンチの加圧成形、又は接触、表層の間で、圧縮される。

10

20

30

40

50

## 【0052】

一緒に、ボアの壁と上方及び下方パンチの接触表層が、最終製品のサイズ及び表層輪郭を決定するモールドを規定する。最終製品は、適切なボア形状の選択及び接触表層輪郭によって任意の外輪郭を有しうる。

## 【0053】

圧縮の後、上方パンチが後退して下方パンチが錠剤を取り出すために前進する。

## 【0054】

上方及び下方パンチは、独立的に作動した上方及び下方往復動アーム19及び20によって前進および後退する。通常、シングルパンチ成形機には固定据付部分21が、開口部と同軸のダイテーブルの下に備えられている。

10

## 【0055】

シングルステーション成形機において使用するために適合せしめられている本発明の道具セットは、円筒パンチ並びにカラー、コアロッド及び環状パンチを含んで成るパンチ集成体を含んで成る。

## 【0056】

図3を参照すれば、柱状パンチ22は常用の柱形状でありそしてグリップ手段、例えばそれを錠剤成形機の上方往復動ラム19に対して固定化するために固定平面23を有する。

## 【0057】

柱状パンチ22は接触表層24を伴う。接触表層24は任意の所望の輪郭、例えば、標準的な凹面、深い凹面、特に深い凹面、改変された球又は平面を有しうる。好適に、接触表層24の輪郭は、平面であり斜角がついている。

20

## 【0058】

埋め込まれたコアを有する本発明の投与形態を生産することにおいて使用するための円筒状パンチは、図示されているように、接触表層24の中心に位置した突起25をも有する。好適に、この突起25の高さは約0.5mm~約4mm、一層好適には約1.5mmである。突起の形状は、好適に円筒状又はテーパが付いた円筒状であるが、卵形、楕円、長円又は任意の他の形状も所望される。突起は好適に円筒状であり、そして平らで一段高くなった表層26を有する。突起25は好適に約3mm~約7mm、一層好適には約4.5mmの直径を有する。非潰瘍性活性医薬成分が投与される場合、使用するために特に適した他の実施態様において、突起25はない。

30

## 【0059】

パンチ集成体27は、カラー28、コアロッド29(カラーに対してスライド可能なように噛み合わされている)及び環状パンチ30(コアロッドとスライド可能なように噛み合わされている)を含んで成る。

## 【0060】

カラー28には、取り付け手段、例えば、外ねじ山31が備えられており、その周囲を取り囲みダイテーブルの下に位置した固定取り付け部分21に対して取り付けるためである。図示されているように、カラー28の、ダイテーブルに対し遠位の末端は、据えつけられる場合、レンチによって固定取り付け部分21に対して取り付けるためのグリップセクション(任意に六角形の断面で任意に示されている)を有する。カラー28の、ダイテーブルに対し近接する末端33は、すえつけられる場合、環は、コアロッド29を受けて導くように、寸法取りされている。

40

## 【0061】

カラーの遠位末端から離れて、環の直径は、実質上コアロッドよりも大きく、スプリング35などの付勢手段のためにハウジング34を供する。スプリング35のコイルはコアロッドの回りを取り囲む。コイルスプリング35は好適な付勢手段だが、付勢は他の手段、例えばBellevilleワッシャー又は弾性挿入物の積み重ねによっても達成されうる。

## 【0062】

スプリング35又は他の付勢手段は、コアロッド29に対して番になったリテーニング

50

リング 36 を噛み合わせる。リテーニングリング 36 はコアロッドに対して、当該ロッドの周囲の溝 37 に締め付けて噛み合わすことによって、番にさせることができる。リテーニングリングは溝に噛み合う常用の C-クリップであるかあるいはそれはクランプもしくは任意の他の、付勢手段が付勢力を発揮することができ且つコアロッド 29 の長軸に対し平行する方向において当該コアロッドに対する動きを抑制される構造であって良い。

【0063】

図示されているように、環状固定ボルト 38 は、カラー 32 の遠位末端で内ねじ山 39 に噛み合う。固定ボルト 38 が通るボア 40 は受け入れのために寸法が取られており、そしてカラーの近接部分における環との共同において、コアロッド 29 の軸に対する動きを抑制する。コアロッド 29 は、カラーが固定取り付け部分 21 上にすえつけられた場合、ダイテーブルの方向に付勢され、そしてリテーニングリング 36 及び固定ボルト 38 によってカラー 28 とスライド可能なように噛み合わされて保持される。ロッドの先端 41 の高さは、固定取り付け部分 21 に対してカラー 28 を前進又は後退させること、例えば、固定取り付け部分に通され噛み合っている場合、カラーを回転させることによって調整される。

10

【0064】

コアロッド 29 はその長さに従って直径を変えることができる。ロッドの先端 41 の好適な直径は、約 0.5 mm ~ 約 10 mm、一層好適には、約 4.5 mm である。しかし、剛性のために、コアロッドは太くあるべきで、好適には、その長さの大部分に渡り約 4 mm ~ 約 12 mm、一層好適には約 9 mm である。ロッドは、先端におけるより小さな直径 ~ より大きな軸直径へと次第に先が細くなっているかあるいは肩 42 において急に変化して良い。

20

【0065】

コアロッドはツーピース構造体であって良い。例えば、コアロッドの先端 41 は当該コアロッドに対して結合するように適合せしめられて良く、それはその下方末端において外ねじ山を供すること及び当該コアロッドの上方末端において内ねじ山を伴うソケットを供すること又はその逆による。ツーピース構造体は、コアロッドの先端が、ダメージを受けたかあるいはもし異なる形状のコアロッド先端が所望されれば、当該コアロッドの先端が取り替えられることを可能にする。

【0066】

パンチ集成体 27 は更に環状パンチ 30 を含んで成る。環状パンチ 30 には下方往復動ラム 20 に対して結合するための手段、例えば固定平面 43 が備えられている。環状パンチを貫くボア 44 は、コアロッド 29 を受け入れて取り囲むために寸法が取られており、しかもコアロッドと独立して環状パンチ 30 の軸移動を可能にする。環状パンチを貫くボアは、当該パンチの長さに従って直径を様々にし、環状フランジ 45 をコアロッド上の肩 42 と噛み合わせるために供することができる。フランジ 45 と肩 42 の噛み合いは、環状パンチとカラー 28 が、操作及び据え付けをしている間に、互いに接触することを防ぐ。環状パンチ接触表層 46 が圧縮中、粉末状又は顆粒状物質に対して圧を加える。接触表層 46 は任意の所望の輪郭、例えば標準的な凹面、深い凹面、特に深い凹面、改変された球又は平面を有しうる。好適に、接触表層 46 は、完成した錠剤の取り出しを簡単にするために斜角のついた縁を有する。

30

40

【0067】

柱状パンチ、環状パンチ、コアロッド及びカラーは好適に金属、一層好適には鋼、最も好適にはステンレス鋼から作製されている。

【0068】

埋め込みコア錠剤を伴う最終投与形態において、第一空間 13 (図 1) の深さは突起 25 の高さによって決定されている。第二空間 14 の深さは、充填深度、コアロッドに対する付勢の強さ、物質の圧縮性及びコア錠剤の厚さによって決定されている。これらのパラメータは、第二空間 14 の深さ (第一空間 13 の深さに比例する) を調整するために、慣用の実験によって調整されて良い。

【0069】

50

第二投与形態において、コア錠剤の向かい合う表層 3 及び 4 の片方又は両方が、環状体 2 の環状表層 6 及び 7 と面一にされている。このような代わりの実施態様は、従来記載されたような柱状パンチ(しかし突起 25 を欠く)を使用することによって生産できうる。表層 3 は一般に、もし柱状パンチが平らな接触表層を有するなら環状表層 6 と面一にされて良い。向かい合う表層 4 が環状表層 7 と面一であるかどうかは、充填深度、粉末状又は顆粒状物質の圧縮性及びコア錠剤の厚さに依存するだろうし、かかる因子は、環状表層 7 に対して所望の距離で後退した表層 4 を伴う投与形態を獲得するために慣用の実験により調製されて良い。

【0070】

本発明を更に説明するため、そして道具セットの操作を説明するために、操作のサイクルが記載されるだろう。操作のサイクルは本発明の第三の観点を供する方法において具体化されている。

10

【0071】

前記操作のサイクルは最初にシングルステーション成形機により説明されている。このサイクルは、先のサイクルで形成された錠剤の取出し後に行われる第一アクションから始まる。図 4a を参照することにより、フィードシュー 47 は、環状パンチが前進位にある間にダイボア上を横方向に移動し、従って接触表層 46 は実質的に当該ダイの先端表層と面一になる。そうすることで、前記フィードシューが、完成した錠剤を環状パンチの上からレセプタクルに通じるシュート(ここで錠剤が回収される)へと掃きだす。環状パンチ 30 は、コアロッド 29 の先端 41 がダイ表層(図 4b)と面一である間は後退している。環状パンチの後退は、環状孔の形成をもたらす、それには粉末状又は顆粒状物質の粒子が、フィードシューから、重力及び/又は様々な圧力によって供給される。一度前記孔が満たされると、フィードシューはダイボアから離れてふり分けされる。

20

【0072】

予め圧縮されたコア錠剤 1 はコアロッドの上部へと、例えば、Kikian RUD 成形機のような圧縮コーティングを伴い錠剤を生産するための任意の常用の装置を使用することによって配置される(図 4c)。この配置手段は本発明のいかなる部分も構成せず且つその詳細を省いている。

【0073】

柱状パンチ 22 は上方往復動ラム 19 によって前進する(図 4d)。柱状パンチ 22 がボアに近づくにつれ、突起 25 の一段高くなった表層 26 がコア錠剤 1 を圧迫する。柱状パンチ 22 がボアに侵入するにつれ、コア錠剤 1 はボア中へと、コアロッド 29 により発揮される付勢力に対抗する突起によって押される。柱状パンチ 22 のダイボア中への連続した動きが、粉末状又は顆粒状物質をコア錠剤周囲の環状体へと圧縮して入れる。強力な圧縮力は、粉末状又は顆粒状物質に対してコア錠剤を破壊することなく発揮されて良く、その理由は、当該粉末状又は顆粒状物質が完全に圧縮される前に、当該コア錠剤が、ボア中へと入ることによる。

30

【0074】

当業者は、突起 25 が柱状パンチにおけるコアロッドで代替されても良いことにも気付くだろうし、柱状パンチは、当該ロッドの先端が圧縮の間にコア錠剤 1 に対して圧を掛けるように伸展位へと向かい付勢される。柱状パンチのためのコアロッドは成形に際して必ずしも固定取り付け部位に対して取り付けられている必要はない。それは、柱状パンチによって発揮された圧力がコア錠剤をボア中へとコアロッドの抵抗力に対して圧迫するように、コアロッド 29 よりも大きな力で付勢されるだろう。

40

【0075】

粉末状又は顆粒状物質が圧縮された後、柱状パンチは後退する。同時に又はそれ以降、環状パンチ 30 は下方往復動ラム 20 によって、接触表層 46 が実質的にダイの上方表層と面一になるような位置に前進し、完成した錠剤をダイの上へとやり、この場所でダイテーブルから、後の操作のサイクルへと掃き出され得る(図 4e)。一方で、コアロッドはその本来のダイ表層との面一の位置へ戻される。

50

## 【0076】

この道具セットはロータリー錠剤成形機において使用するために十分に適合せしめられている。柱状パンチの横断面寸法及び形状、並びに突起(もし存在すれば)の寸法及び形状は、往復動成形機において使用するために適合せしめられたパンチと同じである。道具セットの他の寸法は一般に、特定の錠剤成形機の寸法及びレイアウトに基づく。これらの寸法は当業者によって容易に決定できうる。環状パンチの切断面寸法及び形状並びにコアロッドの切断面寸法及び形状は往復動成形機において使用するために適合せしめられたパンチにおけるものと同じであり、再度、他の寸法は、特定の錠剤成形機の寸法及びレイアウトに基づく。これらの寸法は当業者によって簡単に決定されうる。加えて、本明細書中に参照によって組み込まれている特許に見られるように、パンチは常用の支持表層を接触表層に対する遠位末端で有し、ダイボアの軸に沿ったカムとローラーの動きを制御しそれらを固定するためのものが挙げられる。

10

## 【0077】

ロータリー錠剤成形機中で使用するための環状パンチにおいて、好適なコアロッド付勢手段は、環状パンチ中に収納されており、そしてコアロッドの伸び及び/又は付勢の程度を調節するための手段、例えばセットスクリュー又は類似する装置を含む。

## 【0078】

常用のロータリー成形機は当業者に公知である。いくつかのロータリー成形機及びそれに関連した改良が米国特許第5,462,427号、5,256,046号、及び5,635,223号に開示されており、それらはその全体を本明細書中参照によって組み込まれている。ロータリー成形機は、縦軸周辺を回転する移動式ダイテーブルを有する。ダイテーブルの上及び下に搭載されているのは、当該ダイテーブルと同調して回転する上方及び下方パンチキャリアーである。パンチキャリアーは一般に、およそダイテーブルと同じ直径のドラム形状体であるかあるいは、より直径が短いリングから外側へ伸びるアームを有しうる。当該パンチキャリアーには、それらの周囲に又はアームの端部に渡り等間隔で複数の縦穴又はスロットが備えられている。成形機が操作される場合、パンチが各々のスロットへと挿入され、そしてそれらの接触表層がダイテーブルの方へと向けられる。各パンチは支持手段を接触表層の反対側の末端に有する。支持手段は、操作のサイクルの間に各パンチの縦の動きを制御する固定カムとローラーを噛み合わせる。このカム及びローラーは、操作のサイクル中、下方パンチがダイへと挿入される間に粉末状又は顆粒状物質が当該ダイへと供給されるように配置されている。粉末状又は顆粒状物質に対して圧が加えられ、圧縮体が生産される。圧縮後、1又は複数のパンチがダイから外され、そして投与形態が放出される。ロータリー成形機は特に高体積の生産に適しており、その理由は、それらが典型的に、同時操作される多くのパンチとダイのセットを含むからである。

20

30

## 【0079】

ロータリー成形機で使用するために適合せしめられた本発明の道具を使用する操作のサイクルが開示されるだろう。ダイテーブルが回転する場合、ダイの1つがフィルシュー又はフォースフィーダーの下を通過する。ダイがシュー又はフィーダーの下を通過している間、環状パンチはカムによって後退している。コアロッドは伸展位(最大でダイ平面の上方)に残っている。環状パンチが後退したことにより残された環状空間は、粉末又は顆粒で満たされる。次のステーションでは、コア錠剤が、常用の、例えばKilian RUDなどの「press coat」において使用されているような手段によってコアロッドの先端上に挿入される。コア錠剤は任意の方法によってコアロッド上方に配置させられて良い。更なる回転により、ダイが圧縮ステーションに至り、ここでは突起を有するかあるいは有さない柱状パンチが下方に移動し、そしてコア錠剤を粉末状又は顆粒状物質の床へと圧す。柱状パンチの力が付勢に対しコアロッドを待避させ、そして粉末状又は顆粒状物質が圧縮されてコア錠剤を取り囲む環状形状になる。投与形態製品において、一方の凹みは突起の高さによって決まりそして他の凹みは、付勢の強さ、充填深度、粉末状又は顆粒状物質の圧縮性及びコア錠剤の厚さによって決まる。粉末が圧縮された後、ダイは更に回転し、この場合、柱状パンチは当該ダイから後退する。同時又は後で、環状パンチがダイ表面に到達する迄上

40

50



昇する。コアロッドは同時に付勢によりダイ表面へと一斉に上昇する。錠剤は取り出し要素によってダイから掃き出されて回収される。

#### 【0080】

本発明の固体状投与形態を作製するための道具セットと方法の記載において、「上方」及び「下方」要素に対して参照がなされている一方で、当該要素の特別な関係は、それらを使用される成形機の設計及び構成によって決定される。用語「上方」及び「下方」は、本発明を、当該要素の縦の配置に限定すること目的を目的としてはいない。

#### 【0081】

本発明を好適な所定の実施態様を参照にすることにより記載し、本発明は更に以下の例により説明されるだろう。

#### 【実施例】

#### 【0082】

##### 実施例

##### 実施例 1

##### 即時放出モノナトリウムアレンドロネート錠剤

この例は、本発明の固体医薬投与形態（「プレコート錠剤」）をヒト対象者に投与することによってアレンドロネートナトリウムの吸収の速度と程度を測定するために計画された研究をまとめた。

#### 【0083】

##### 材料と方法

プレコート錠剤を以下のようにして作製した。

錠剤コア：85.4gのアレンドロネート三水和物（TEVA Assia Ltd.）及び2.6gのキシリトール（Danisco Sweeteners OY）をDiosna（モデルP1/6）グラニュレーターにて20gの水で3分に渡り粗砕した。顆粒を40で1時間に渡り流動床乾燥機中で乾燥させて0.8mmスクリーンにより粉碎した。顆粒を11gのクロスボピドンNF（BASF Pharma）と5分に渡り混合した。1gのステアリン酸マグネシウムNF/EP（Mallinkrodt Inc.）を加え、そして顆粒を更に更なる0.5分に渡り混合した。混合物を、5mmのフラット斜角パンチを伴うManesty F3シングルパンチ錠剤成形機を使用することで圧縮した。錠剤の重量は94.9mg±1.0RSDであった。コア錠剤の硬度は3～6kPであった。

#### 【0084】

プレコート錠剤：94gの圧縮性スクロース（Nu-Tab（登録商標）、DMV International）と5gの微結晶性セルロース（Avicel（登録商標）pH102、FMC International）を5分に渡り混合した。1gのステアリン酸マグネシウム（NF/EP、Mallinkrodt Inc.）を加え、そして混合物を更に30秒に渡り混合した。

#### 【0085】

ManestyF3シングルパンチ錠剤成形機に、本発明により構築したスプリング付勢柱状パンチ及びパンチ集成体を固定した。コアロッドを5mm円形コア錠剤のために設計し、そして外錠剤のためのダイ及びパンチを円形の、直径9mmのフラット斜角固体医薬投与形態を生産するために設計した。上方パンチは4.5mmの直径及び1.2mmの高さの突起を有する。この錠剤成形機を操作し、そして保護錠剤を生産した。錠剤重量は474mg±0.62RSDであり、そして保護錠剤の硬度は12～15kPであった。アレンドロネート三水和物含量（アレンドロン酸として表した）は、66.8mg±13.8%RSD（82.4mgのアレンドロネート三水和物は70mgのアレンドロン酸に等しい）であった。

#### 【0086】

薬物含有内部錠剤は環状体の表層から約1mm後退していた。

#### 【0087】

##### 薬物動態学的研究

12人のヒトのボランティアによる臨床トライアルを行い、70mgのアレンドロネートを含む本発明の固体投与形態の薬物動態を検証した。その薬物動態は、従来技術の市販の70mg Fosalan（登録商標）（Merck、Sharpe & Dohmn）に匹敵した。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 8 】

方法

この研究を、空腹条件下において、ランダム化した、オープンラベル、2 治療、2 期間、2 系統クロスオーバー計画で行った。12 人の健康な成人男性（18 ～ 55 歳）をこの研究に委ねた。

## 【 0 0 8 9 】

この研究を第一及び第二期間に分け、それぞれは36時間の継続時間であり、研究期間の間には14日の「ウォッシュアウト」期間を伴った。両方の研究を満了した対象者全てを分析に含めた。対象者をランダムに2つの集団に分けた。1つの集団はアレンドロネートを保護錠剤を介して第一期間で投与され、そしてコントロールのフォサラン（Fosalan）を第二期間で投与された。第二集団に対する投与の順番は逆であった。

10

## 【 0 0 9 0 】

両期間において、アレンドロネートを空腹状態において投与した。標準化された食事を投与の4時間後に供給した。スナックを標準化スケジュールにより供給し、それは両研究期間における全対象者について同じであった。水を適宜与えた。加えて、対象者にはそれぞれの研究期間の間に水を200ml以上適当な間隔で飲むことを勧めた。

## 【 0 0 9 1 】

アレンドロネートの生体利用効率を、テスト及びコントロール錠剤の経口摂取後36時間に渡り尿中に排出されたアレンドロネートの累積量（以後「 $Ae_{0-36}$ 」）の測定によって決定した。最初（ $t = 0$ ）の尿サンプルを投与直後に採取した。尿試料を、36時間のテスト期間に渡り計画された11の時点において規則的に採取した。採取した全ての尿サンプルを、認可されたHPLC-FLCアッセイを使用することでアレンドロネートに関して分析した。

20

## 【 0 0 9 2 】

結果

尿サンプルの分析から獲得した主な薬物動態パラメーターを表1に集めた。

## 【 表 1 】

表 1 : 薬物動態パラメーター

パラメーター	保護錠剤を介する投与			フォサランを介する投与(コントロール)		
	平均	±SD	CV (%)	平均	±SD	CV (%)
$Ae_{0-36}$ ( $\mu g$ )	113.6	77.2	67.9	102.6	36.8	36.8
$R_{max}$ ( $\mu g/h$ )	37.9	19.9	51.5	31.7	11.8	38.3
$T_{max}$ (h)	1.4	0.9	—	1.4	0.9	—

30

## 【 0 0 9 3 】

本発明の投与形態の薬物動態パラメーターと従来技術の投与形態の薬物動態パラメーターの比較を表2に供している。

40

【表 2】

表 2. 従来技術に対する保護錠剤の薬物動態の比較

	$Ae_{0-36}$ (mg)	$R_{max}$ (mg/h)
速度の幾何 (Geometric) 平均	0.99	1.12
90%幾何平均C. I.	75.31%~128.79%	93.98%~135.01%
内一対象者C. V.	37.48%	24.85%

10

## 【0094】

表 1 及び 2、及び図 5 を参照することにより、当業者には、本発明の固体投与形態を介して投与したアレンドロネートは、フォサランにより投与されたのと本質的に同じ薬物動態結果を与えることが分かるだろう。アレンドロネートの 36 時間に渡り尿中に出された総量は、両治療について本質的に同じであり、そして排泄の最大速度（薬物の血しょうレベルの薬物動態学的研究における  $C_{max}$  に匹敵する）をも開示している。

## 【0095】

尿中への排泄プロファイルは全対象者について類似しており且つ両方の治療において類似していた。大部分の対象者は 1 ~ 2 時間に最大排泄速度（ $R_{max}$ ）を有していた。5 人の対象者に関して、彼らがフォサランを摂取した場合、投与後 1 時間速く  $R_{max}$  が生じた。対象者のうち 4 人は、彼らが保護錠剤を摂取した場合、1 時間未満で  $R_{max}$  を経験した。対象者のうち 1 人は、彼がフォサランを摂取した場合に 3 時間目で  $R_{max}$  を有した一方で、対象者のうち 2 人は、彼らが保護錠剤を摂取した場合 3 時間目に  $R_{max}$  を有した。

20

## 【0096】

排泄されたアレンドロネートの総量は、フォサランを投与した場合、 $36.9 \mu g \sim 158.6 \mu g$  であり、そして本発明の固体状経口投与形態を投与した場合、 $30.1 \mu g \sim 284.4 \mu g$  であった。2 人の対象者においてのみ 2 回の治療の間でアレンドロネートの排泄量の総量が 2 倍超異なった。他の対象者は、どのようなアレンドロネートを投与しても排泄されたアレンドロネートの量は非常に少なかった。

30

## 【0097】

本発明の新規固体投与形態を介して投与したアレンドロネートの生体利用効率は、従来技術の投与形態によって投与したアレンドロネートと同等であった。しかし、従来技術の投与形態は、食道及び胃の粘膜に対する保護を何ら供さなが、その一方で本発明の生物学的に同等な新規投与形態はかかる保護を供する。

## 【0098】

薬物放出プロファイル

分解速度を USP 装置 III 分解ユニット (HansonB-3) 中 37 で測定した。5、10 及び 30 分で採った試料のアレンドロネート含量を、屈折率検出を使用することで陰イオンカラムによる HPLC によって測定した。分解の結果を表 3 において報じている。

40

【表 3】

表 3	
時間(分)	累積%放出
5	48
10	70
15	85
30	98

10

## 【0099】

外マントルが溶けるには1時間位以上かった。

## 【0100】

錠剤をヒト薬物動態研究においてテストし、そして商業上入手可能なアレンドロネート(70mg)と生物学的に同等であることが示された。

## 【0101】

## 実施例 2

20

持続放出(0次放出)オキシブチニン錠剤

環状コート錠剤は一意的に、持続放出に対して、特に、長期に渡り近似持続放出が必要とされている場合、適する。薬物はデリバリーシステムの露出した軸表面からデリバリーされる。これら表面はドラッグデリバリーの間、横断面が一定なままであり、従って、薬物の一定速度での放出を達成する助けとなる。

## 【0102】

## A. 内部錠剤

オキシブチニン(50g)を無水ラクトース(50g)とZanchetta Rotolab(登録商標)ワンボット粗砕機中で混合した。顆粒化溶液、5%ヒドロキシプロピルセルロース(Klucel(登録商標)LF、21ml)を加えて全体的に混合されるまで500rpmで撹拌した。顆粒をワンボット粗砕機中45~50でガスストリッピングにより約20分に渡り乾燥させた。顆粒を、1143μmのサイズのスクリーンを使用するQuadro Comil(登録商標)粉碎機中で粉碎した。

30

## 【0103】

オキシブチニン顆粒(27.6g)をヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC、Methocel(登録商標)K15M、19g)及び圧縮性スクロース(Nu-Tab(登録商標)52.4g)と混合した。ステアリン酸マグネシウム1gを加え混合した。混合物を、6mmのフラット斜角パンチを使用することでManesty f3シングルパンチ錠剤成形機により圧縮して錠剤にし、重量約110mg及び硬度4Kpの錠剤を生産した。

## 【0104】

40

## B. 円筒状表層による非分解性外マントル

ポリエチレングリコール(PEG4000)を粉碎して500μmスクリーンを通過させた。粉碎したPEG4000(24g)をポリビニルピロリドン(Povidone(登録商標)、PVB K-30、5g)、及びエチルセルロース(Ethocel(登録商標)7cps、71g)と3分に渡り混合した。ステアリン酸マグネシウム(1g)を加え、そして更に0.5分に渡り混合した。上で生産した内部コアを、この混合物及び先に記載した9mm外円筒状スプリング搭載コアロッド道具を使用することで、外マントル内に圧迫した。コアロッドの直径は4.5mmであった。上方パンチは直径5mm、その上表層で4.5mmに先が細くなる高さ1.2mmの突起を有する。最終製品、後退露出軸表面を有する環状コート錠剤は、外径9mm、総重量350mgを有し、そして15mgのオキシブチニンが含まれた(製剤A)。

50

## 【 0 1 0 5 】

## C. 薬物放出プロファイル

例 1 のデリバリーシステムからのオキシブチニンの薬物放出プロファイルを USP 装置 II 分解テスター中 900 ml のリン酸緩衝液 (pH = 6.8) を使用して 37、50 rpm で測定した。サンプルのオキシブチニン含量を、UV 検出による HPLC 法によって測定した。結果を下の表 4 において報じ、そして図 6 に図示している。

【表 4】

表 4	
時間(時間)	累積%放出
1	1.7
2	4.9
4	20.0
6	41.8
8	58.3
10	75.1
14	79.0
16	79.1
18	79.5

10

20

## 【 0 1 0 6 】

## D. 内部錠剤の処方を変えることによる放出の制御

内部錠剤を調製するための上記方法を 30 g の Methocel (登録商標) K15M 及び 41.4 g の Nu-Tab (登録商標) を使用して繰り返し、それによってゲル形成 HPMC の含量を高め、そして分解するスクロースの含量を下げた (製剤 B)。分解実験の結果を下の表 5 に報じて

30

【表 5】

表 5	
時間(時間)	累積%放出
1	0.8
2	3.4
4	11.8
6	29.1
8	47.5
10	59.8
12	68.8
14	76.2
16	79.8
18	82.0

40

50

## 【 0 1 0 7 】

最初の 1 0 時間において薬物放出の有意な低下が確認された。

## 【 0 1 0 8 】

## E. 外マントルの処方における変化による放出の制御

製剤Bを調製するための手順を繰り返し、そして外マントルには 1 4 gのPEG4000及び 8 1 gのEthocel（登録商標）（製剤C）を含ませた。分解実験の結果を下の表 6 に報じており、そして図 8 に図示している。

【表 6】

表 6	
時間(時間)	累積%放出
1	0.6
2	1.2
4	7.6
6	20.5
8	30.5
10	39.6
12	46.1
14	51.5
16	55.5
18	58.0

10

20

## 【 0 1 0 9 】

再度、薬物放出速度の有意な変化が確認され、内部コア錠剤又は外部環状体の処方を変えることにより、活性薬物質の放出速度を決定できることが示された。

## 【 0 1 1 0 】

## 実施例 3

## 舌下デリバリーのための迅速分解チザニジン錠剤

舌下錠剤をチザニジン（ 2 mg）を含む迅速分解製剤の内部コア及び保護賦形剤の外部環状リングへと成形した。

## 【 0 1 1 1 】

## 含水率

## A. 内部錠剤

内部コアを、チザニジンヒドロクロリド（ 4 . 5 部）とクロスポビドン（ 2 0 部）を 2 分に渡り混合することによって作製した。サッカリンナトリウム（ 0 . 5 部）、Microcellac100（登録商標）（ 7 3 . 6 部）及びメタノール（ 0 . 4 部）を加えて 3 分以上に渡り混合した。ステアリン酸マグネシウム（ 1 部）を加え、そして 3 0 秒に渡り混合し続けた。混合物を 5 mmフラット斜角パンチに適したManesty f3 錠剤成形機により圧縮した。形成された錠剤はそれぞれ直径 5 mm、重量約 4 5 mgであり、約 2 mmの厚さでありそして硬度が 1 ~ 3 . 5 Kpであった。

40

## 【 0 1 1 2 】

## B. 溶解する外部マントル

外部環状リングを、Nu-Tab（登録商標）（ 4 8 . 5 部）、MicrocellLac100（登録商標）（直接圧縮のために商業的に入手できる微結晶性セルロースとラクトースの 2 5 : 7 5 混合物、 4 5 部）、ナトリウムサッカリン（ 0 . 5 部）とナトリウムクロスポビドン（ 5 部）を 5 分に渡り混合した。ステアリン酸マグネシウム（ 1 部）を加え、そして 3 0 秒に渡

50

り混合した。混合物を、先に記載したスプリング搭載コアロッド道具に適したManesty f3錠剤成形機により圧縮した。錠剤の総重量は290 mg、外径は9 mmを有し、錠剤の高さは約4.5 mm及び硬度は5～9 Kpであった。

【0113】

#### C. 薬物放出プロファイル

薬物を内部錠剤の合計崩壊率について3 mlの水中4分以内でテストし、そしてUSP装置I分解システム中15分において37℃で50 rpm、450 mlの水中、チアザリンの分解率は85%以上であった。外部マントルは約15分後に分解した。

【0114】

#### 実施例 4

##### 異なる速度における2つの薬物の放出

環状体を、異なる薬物を含有し、そして当該薬物を全体的に異なる放出プロファイルで放出させるように処方することができる。放出の速度はコア錠剤及び環状リングの処方によって、そしてそれらの幾何学によって制御することができる。この場合、我々は、環状体からのレボドパの放出制御を伴いし、かつ環状リングとして、円筒状タブレット又は内部卵形錠剤のどちらかを取り囲む卵形錠剤を使用することで、コア錠剤におけるカルビドパ即時放出プロファイルを処方した。内部コア、円筒状及び卵形の両方にはそれら自身、円筒状の穴を開けた。

【0115】

#### A. 円筒状錠剤

カルビドパ(160 g)をDiosna p1/6粗砕機中、予めふるい分け(500 µmスクリーン)したキシリトール(40 g)と混合した。水(45 ml)を顆粒化溶液として加えた。この混合物を5分に渡り500 rpmで粉碎し、そして更に800 rpmで1.5分に渡り塊にした。顆粒を室温で一晩空気乾燥させ、そして僅かに湿っている間に1.6 mmスクリーンに通して粉碎した。粉碎した顆粒を流動床乾燥機において40℃で30分に渡り乾燥させ、そして0.8 mmスクリーンを通して粉碎した。この顆粒、56.3 gをクロスボビドン(10 g)及びMicrocelLac100(登録商標)と3分に渡り混合した。ステアリン酸マグネシウム(1 g)をこの混合物に対して加え、それを更に0.5分に渡り混合した。混合物をManesty f3 シングルパンチ錠剤成形機において、3つの異なるコアロッドパンチを使用することで圧縮し、以下の寸法の中空円筒を作製した。

それは：

製剤D：円筒の外径7.5 mm、内径2.5 mm、

製剤E：円筒の外径7.0 mm、内径4.6 mm、

製剤F：卵形の外径12×6 mm、内径3 mm

である。各錠剤には54 mgのカルビドパが含まれている。

【0116】

#### B. 薬物含有、非分解性、卵形外部マントル

レボドパ(150 g)をキシリトール(75 g)及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(Klucel(登録商標)LF、25 g)と5分に渡り500 rpmで混合した。エタノール(50 ml)を徐々に加え、そして顆粒を1.5分に渡り500 rpmで成形した。顆粒を室温で一晩空気乾燥させ、そして0.8 mmスクリーンで粉碎した。

【0117】

レボドパ顆粒(44.4 g)を、エチルセルロース(Ethocel(登録商標)7cps、30 g)及びCellactose(登録商標)(直接圧縮のための粉末状セルロース：ラクトースの25：75混合物、24.6 g)と3分に渡り混合した。ステアリン酸マグネシウム(1 g)を加え、そして更に0.5分に渡り混合した。

【0118】

予め成形した内部錠剤、製剤D、E及びFを、先に記載したような卵形状のスプリング搭載コアロッドパンチ(寸法17.6×8.8 mm、直径5 mmの内部コアロッドを伴う)及び上方パンチ(先が4.5 mmに細くなっていて、高さが1.8 mm、直径5 mmの突起を伴う)

10

20

30

40

50

を使用することで、それらを焼側表層 (radial surface) 上で卵形状コアに圧縮した。各錠剤の総重量は 750 mg であり、そして 200 mg のレボドパを含んでいた。

【0119】

#### C. 薬物放出プロファイル

分解を USP 装置 II 分解テスター中 50 rpm で 37 °C において 0.1 N の HCl (900 ml) において行い、そして各試料のレボドパ及びカルビドパの濃度を HPLC によって測定した。分解実験の結果を表 7、8 及び 9 に供しており、そして図 9、10 及び 11 に図示している。

【表 7】

表 7  
製剤 D の分解結果

時間 (時間)	累積%放出	
	レボドパ (%)	カルビドパ (%)
0.5	21	71
1	33	87
2	50	105
3	62	
4	70	
6	81	
8	94	

表 8  
製剤 E の分解結果

時間 (時間)	累積%放出	
	レボドパ (%)	カルビドパ (%)
0.5	27	102
1	43	
2	63	
3	76	
4	85	
6	94	
8	101	

表 9  
製剤 F の分解結果

時間 (時間)	累積%放出	
	レボドパ (%)	カルビドパ (%)
0.5	26	72
1	40	95
2	61	103
3	72	
4	88	
6	93	
8	99	

10

20

30

40

50



## 【0120】

従って、全体的に異なる放出プロファイルを有する2つの薬物を、各薬物の放出速度を独立して制御することによってデリバリーすることができる。この制御はコア錠剤の形状及びサイズを決定すること、例えば、必ずしも処方を変える必要がなく、所定のサイズ又は形状の穴を供することによって達成できうることに気付くべきだ。

## 【0121】

## 実施例5

## 風味をマスキングするための環状コート錠剤

## A. 内部錠剤

コハク酸スマトリブタン(70部)を水中(20部)で微結晶性セルロース(Avicel(登録商標)PH101、80部)と粗砕した。顆粒を流動床乾燥機中40~50で30分に渡り乾燥させ、そして0.8mmスクリーンを通して粉碎した。顆粒(75部)を無水ラクトース(9部)、微結晶性セルロース(Avicel(登録商標)PH101、10部)及びナトリウムクロスカラメロース(AC-DI-SOL(登録商標)、5部)と3分に渡って混合した。ステアリン酸マグネシウム(1g)を加え、そして更に0.5分に渡り混合した。錠剤をManesty f3 シングルパンチ錠剤成形機により6mmフラット斜角パンチを使用してプレスした。錠剤の重量は100gであり、そして25mg当量のスマトリブタンを含む。

## 【0122】

## B. 分解性外部マントル

圧縮性スクロース(Nu-Tab(登録商標)、94g)、微結晶性セルロース(Avicel(登録商標)PH102、5g)、及びメタノール(1g)の混合物を5分に渡り混合した。ステアリン酸マグネシウム(1g)を加え、そして混合物を更に30秒混合した。

## 【0123】

錠剤を、上の、例4に記載した内部コア、及び先に記載した9mm外部シリンダースプリング搭載コアロッド道具を使用することで形成した。獲得した錠剤は円筒状の錠剤で、外径9mmであり、そして軸表面は覆われておらず且つ表層から後退している。錠剤総重量は475mgであった。

## 【0124】

錠剤の放出プロファイルをUSP装置II分解テスターにおいて900mlの水中37及び50rpmで測定した。この錠剤は30分で80%超の薬物放出を供することが期待される。

## 【0125】

所定の好適な実施態様を参照にすることにより本発明は記載されており、たの実施態様も本発明が関連する当業者にはこの記載から明らかだろう。それは明細書が例示のみを意図しており、以下の請求の範囲によって本発明の範囲と精神が示されている。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0126】

【図1】本発明による、粉末状又は顆粒状物質の圧縮環状内で活性成分の後退したコア錠剤を伴う固体投与形態の部分透視、側面図及び下方図である。

【図2】道具セットを据え付けたシングルステーション錠剤成形機の透視図である。

【図3】円筒状パンチ及びパンチ集成体の側断面図である。

【図4】4a~4eは、粉末状又は顆粒状物質のデリバリー~完成した錠剤の取り出しに至る、本発明の道具セットを備えた錠剤成形ステーションの操作サイクルにおける段階を描いている側断面図である。

【図5】70mgのモノナトリウムアレンドロネートを含む本発明の投与形態及び従来技術の70mgモノナトリウムアレンドロネート投与形態を摂取したヒトの尿におけるアレンドロネート排泄の平均速度のプロットである。

【図6】本発明の投与形態からのオキシブチリンの放出速度のプロットであり、ここで当該放出速度は7時間以上に渡り3%h<sup>-1</sup>及び12%h<sup>-1</sup>に維持されている。

【図7】オキシブチリンの本発明の投与形態からの放出速度のプロットである。コア錠剤

中のヒドロゲルの割合を図 6 を生み出した投与形態に比べて増やしており、その結果放出の最大速度が下がりそして持続放出が約 12 時間に渡り時間あたり 3 % ~ 12 % 伸びた。

【図 8】オキシブチリンの本発明の投与形態からの放出速度のプロットである。環状体中の放出阻害ヒドロゲルの割合を、図 7 を生み出した投与形態に比べて増やしている。放出の最大速度は更に下がり  $7\%h^{-1}$  になった。

【図 9】本発明の投与形態のコア錠剤からのカルビドパ及び環状体からのレボドパの放出速度のプロットである。コア錠剤中は円筒形状であり、そして環状体は全体に渡り直径 2 . 5 mm の穴を有する。

【図 10】本発明の投与形態のコア錠剤からのカルビドパ及び環状体からのレボドパの放出速度のプロットである。この投与形態のコア錠剤中は、図 9 を生み出した投与形態よりも大きな 4 . 6 mm の穴を有し、より大きな表面積及びより迅速なカルビドパの放出速度をもたらす。

【図 11】本発明の投与形態のコア錠剤からのカルビドパ及び環状体からのレボドパの放出速度のプロットである。この図を生み出した投与形態投与形態は、その全体に渡り 3 mm の穴の卵形コア錠剤を有し、2 . 5 mm 穴 (図 9) を有する円筒状コア錠剤に類似する放出をもたらす。

10

【図 1 a】

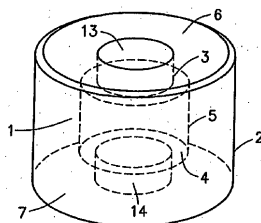


Fig. 1a

【図 1 c】

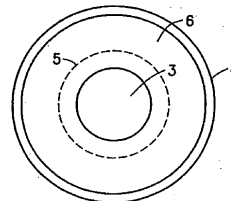


Fig. 1c

【図 1 b】

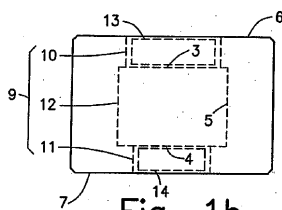


Fig. 1b

【 図 2 】

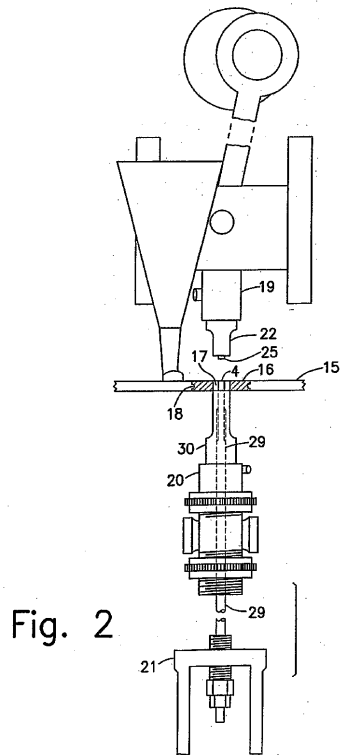


Fig. 2

【 図 3 a 】

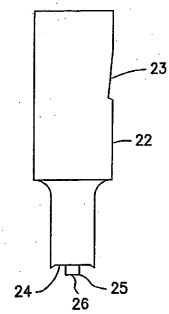


Fig. 3a

【 図 3 b 】

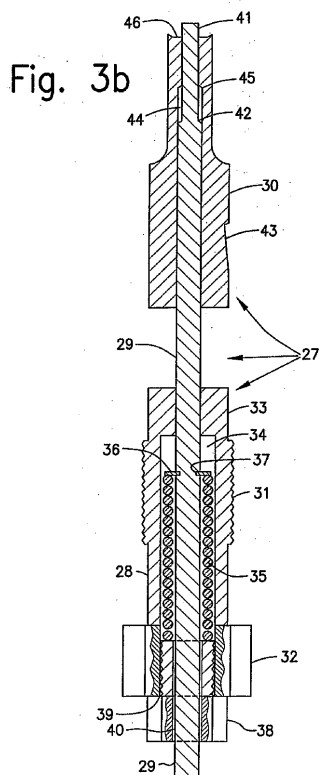


Fig. 3b

【 図 4 a 】

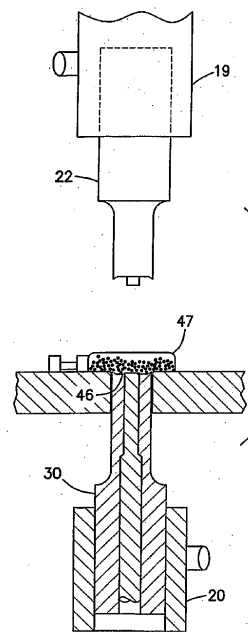


Fig. 4a

【図 4 b】

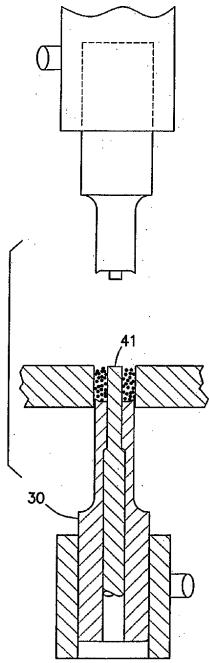


Fig. 4b

【図 4 c】

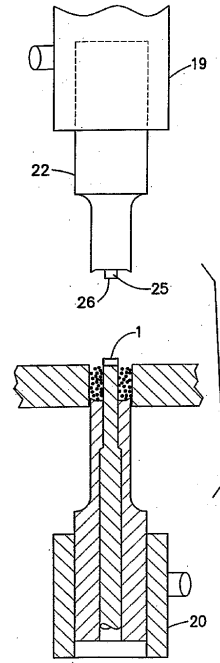


Fig. 4c

【図 4 d】

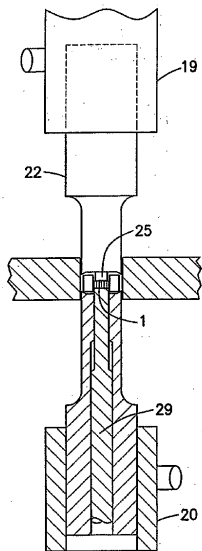


Fig. 4d

【図 4 e】

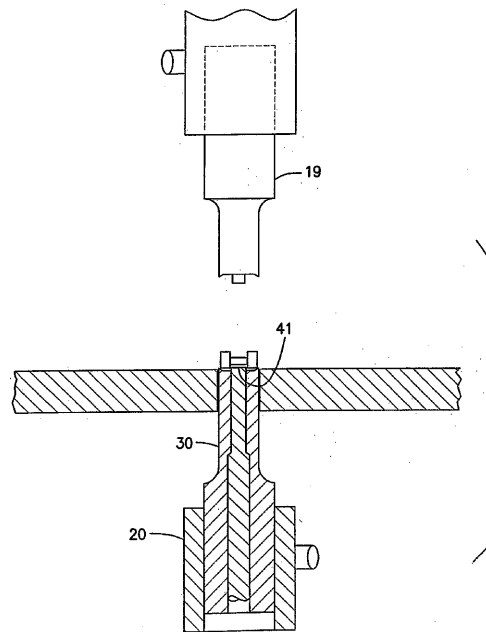


Fig. 4e

【 図 5 】

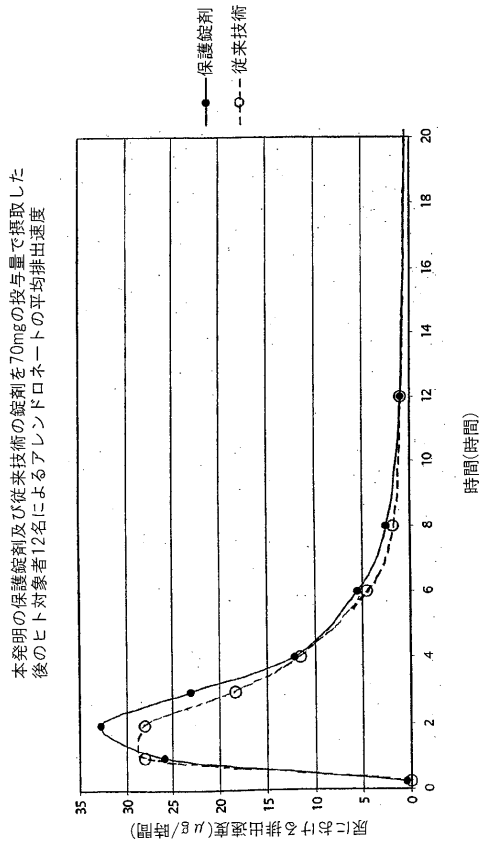


FIG. 5

【 図 6 】

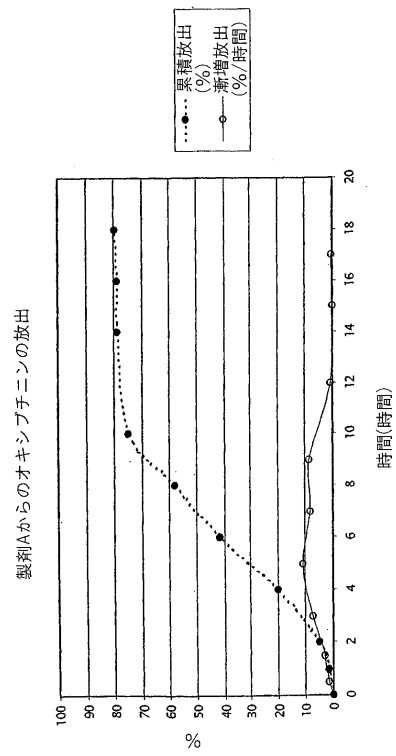


FIG. 6

【 図 7 】

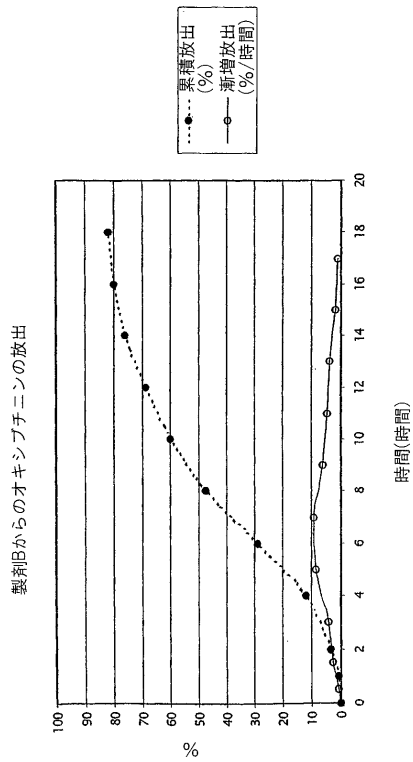


FIG. 7

【 図 8 】

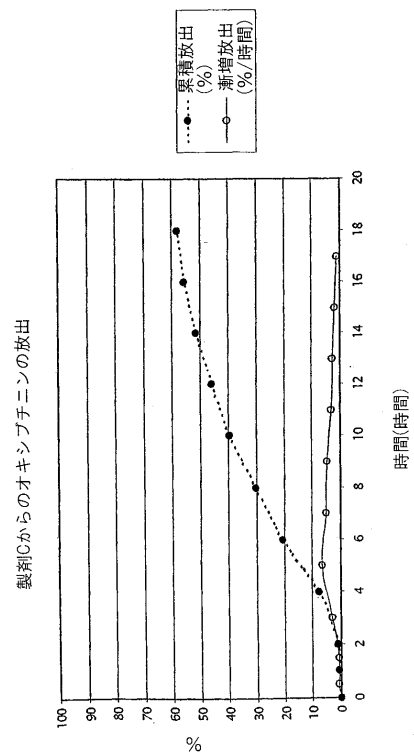


FIG. 8

【図 9】

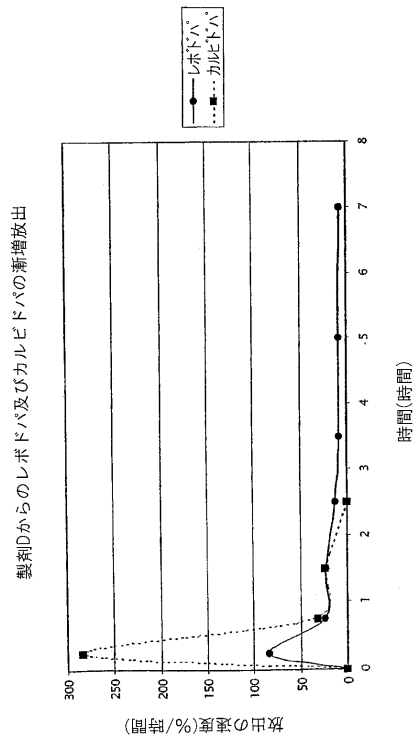


FIG. 9

【図 10】

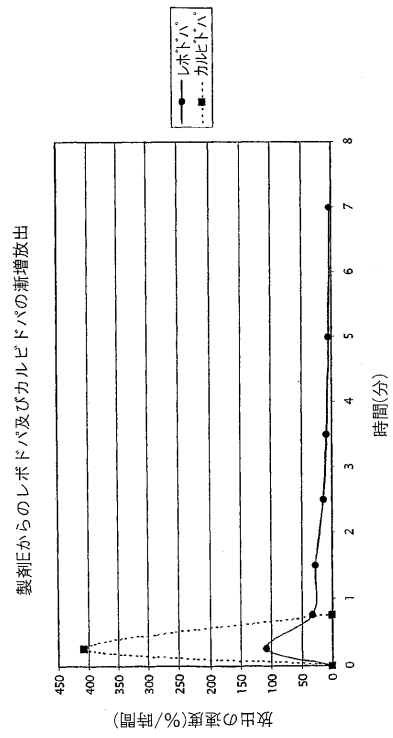


FIG. 10

【図 11】

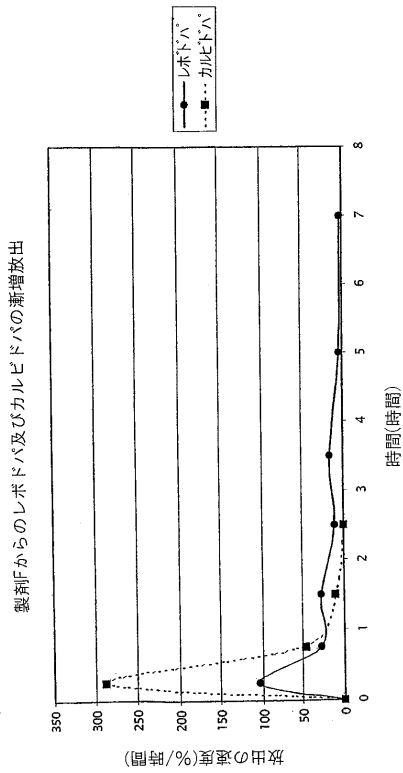
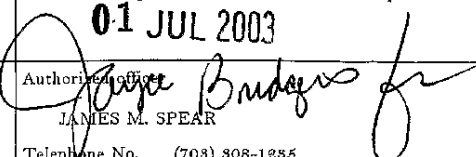


FIG. 11

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US03/06591

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 9/20, 9/22, 9/24, 9/28, 9/44 US CL : 424/465, 468, 469, 472, 473 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/465, 468, 469, 472, 473 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Extra Sheet.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,582,838 A (RORK et al) 10 December 1996. see figure 2, figure 3, column 3, line 58 through column 4, line 10. column 9, line 60 through column 10, line 21, example 2.	1-39
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"E" earlier document published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"G" document member of the same patent family	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
21 MAY 2003	01 JUL 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231	Authorized officer  JAMES M. SPEAR	
Facsimile No. (703) 305-5230	Telephone No. (703) 308-1255	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US03/06591

## B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

WEST 2.0 search terms: annular body, inner tablet, tablet mantle, controlled release, fast dissolve, sustained release, immediate release, alendronate or oxybutynin or carbidopa, or levodopa, or tizanidine or sumatriptan core tablet, tablet and sheath, press powder layer, compressed powder, annular body and cylindrical,



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/16	A 6 1 K 47/16	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 5/00	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 19/00	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	

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

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 レルナー, イー・イツハーク

イスラエル国, ペタク テイクバ, ウォルフソン 3 2

(72)発明者 ローゼンベルガー, ベレド

イスラエル国, イェルサレム, ギバト マスア, ミス ランダウ 3

(72)発明者 アクア, オフェル

イスラエル国, オフラ, ハセラ ストリート 1 7

(72)発明者 フラシュナー - バラク, モシュ

イスラエル国, ペタク テイクバ, ヘフェツ モルデシャイ 1 5

F ターム(参考) 4C076 AA38 AA41 AA95 BB01 CC01 CC11 DD37A DD38A DD61A DD67A

EE16A EE23A EE32A FF31 FF52

4C086 AA01 AA02 BC13 DA34 MA03 MA05 MA35 MA52 NA09 NA12

ZA02 ZA36 ZA96

4C206 AA01 FA02 MA03 MA05 MA55 MA72 NA09 NA12 ZA02 ZA36

ZA96