

(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2008-540437

(P2008-540437A)

(43) 公表日 平成20年11月20日 (2008. 11. 20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/49 (2006. 01)	A 6 1 K 31/49	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/32 (2006. 01)	A 6 1 K 47/32	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006. 01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 9/16 (2006. 01)	A 6 1 K 9/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

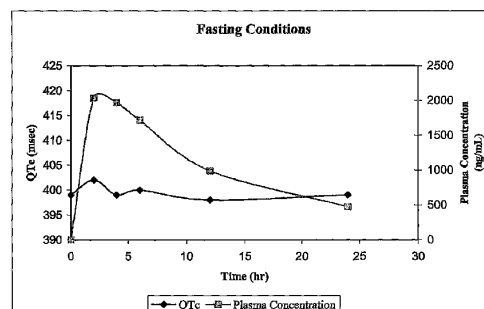
(21) 出願番号	特願2008-510180 (P2008-510180)	(71) 出願人	507363967
(86) (22) 出願日	平成18年5月2日 (2006. 5. 2)		ミューチュアル・フアーマシユーチカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月19日 (2007. 12. 19)		・カンパニー・インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/017045		アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 1 2
(87) 国際公開番号	W02006/119389		4 フイラデルフィア・オーソドックススト
(87) 国際公開日	平成18年11月9日 (2006. 11. 9)		リート 1 1 0 0
(31) 優先権主張番号	60/677, 269	(74) 代理人	100060782
(32) 優先日	平成17年5月3日 (2005. 5. 3)		弁理士 小田島 平吉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	デユ, ジー
(31) 優先権主張番号	60/729, 574		アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 4
(32) 優先日	平成17年10月24日 (2005. 10. 24)		6 ランスデイル・ジェイズドライブ 8 2 3
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ロバーツ, リチャード
			アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 7
			0 1 レイクウッド・アーバタスドライブ 1
			2 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キニーネを含有する制御放出調剤

(57) 【要約】

制御放出 (controlled-release) キニーネ調剤および同調剤を製造する方法が本明細書で開示される。また、制御放出キニーネ調剤を投与することによってマラリア、脚痙攣またはバベシア症を予防または処置する薬物の製造のための使用が開示される。制御放出キニーネ調剤は、キニーネの投与に典型的に伴われる副作用を軽減または除去するのに役立つであろう。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

キニーネの治療学的に有効な量および放出遅延物質を含んでなり、かつ、放出遅延物質が、放出遅延マトリックス、放出遅延コーティング、または前記物質の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物であり；そして

制御放出調剤が、定常状態における投与後約 12 時間を超える間、治療学的に有効な血漿レベルを提供する；

制御放出調剤。

【請求項 2】

キニーネの治療学的に有効な量および放出遅延物質を含んでなり、かつ、放出遅延物質が、放出遅延マトリックス、放出遅延コーティング、または前記物質の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物であり；そして

制御放出調剤の投薬が、即時放出キニーネ調剤の投薬に随伴する副作用の重篤度の軽減または除去をもたらす；

制御放出調剤。

【請求項 3】

副作用が、キニーネ中毒症、耳鳴、ぼやけた視力、血小板減少症、肉芽腫性肝炎、皮疹、急性間質性腎炎、血栓性血小板減少性紫斑病 - 溶血性 - 尿毒症候群 (TTP - HUS)、QT 間隔延長、QTc 間隔延長、無顆粒球症、低プロトロンビン血症、伝染性血管内凝固、溶血性貧血、溶血性尿毒症候群、頭痛、二重視、錯乱、変化した記憶状態、てんかん、昏睡、掻痒症、皮膚潮紅、発汗、顔の副次的浮腫、発疹、蕁麻疹、多形性紅疹、紫斑病、光過敏症、接触性皮膚炎、先端壊死、皮膚脈管炎、喘息症候群、頻脈、不規則律動、早発性心室収縮 (PVC)、PVC へと続く結節性補充搏動、正常な PR, QRS および QT 間隔をもつ U 波、心室細動、不整脈、悪心および嘔吐、腹痛、下痢、突発的な視力喪失、盲目、視野の狭窄、乳頭拡張の固定、障害された色彩視力を含む、視覚障害、聴力喪失、難聴、または前記症状の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物である、請求項 2 の調剤。

【請求項 4】

副作用が QT 間隔延長または QTc 間隔延長である、請求項 2 の調剤。

【請求項 5】

制御放出調剤の投薬が、合衆国食品薬品管理局 (the United States Food and Drug Administration) の基準にしたがって有意な QT 延長を惹起しない、請求項 2 の制御放出調剤。

【請求項 6】

キニーネが、硫酸キニーネ；硫酸キニーネ・二水和物；塩酸キニーネ；二塩酸キニーネ；または前記物質の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物である、請求項 1 の調剤。

【請求項 7】

両、放出遅延マトリックスおよび放出遅延コーティングを含んでなる、請求項 1 の調剤。

【請求項 8】

放出遅延マトリックスが、アクリル酸もしくはアクリレート ポリマー、アクリル酸もしくはアクリレート コポリマー、アルキルセルロース、セラック、ゼイン、水素化植物油、水素化ひまし油、ポリビニルピロリジン (polyvinyl pyrrolidone)、架橋ポリビニルピロリドン、酢酸ビニル コポリマー、ポリエチレンオキサイド、ロウ、消化性長鎖の置換または非置換炭化水素、脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、水素化脂肪、乳酸またはグリコール酸のポリマーもしくはコポリマー、ポリエチレングリコール、ヒドロキシアルキルセルロース、架橋ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、架橋カルボキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキル澱粉、ポリビニルアルコール、カリウムメタクリ

レート/ジビニルベンゼン コポリマー、または前記放出遅延物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物である、請求項１の調合剤。

【請求項９】

アクリル酸ポリマーが、アクリル酸およびメタクリル酸 コポリマー、メタクリル酸メチル コポリマー、メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、メタクリル酸アミノアルキル コポリマー、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミド コポリマー、ポリ（アクリレート）、ポリメチルメタクリレート、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸無水物）、ポリアクリルアミド、メタクリル酸グリシジル コポリマー、または前記ポリマーの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であり；

10

アルキルセルロースが、メチルセルロース、エチルセルロース、または前記アルキルセルロースの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であり；

カルボキシアルキルセルロースまたは架橋カルボキシアルキルセルロースが、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、または前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であり；

ヒドロキシアルキルセルロース、架橋ヒドロキシアルキルセルロースまたはヒドロキシアルキルアルキルセルロースが、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、中粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、または前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であり；

20

ポリビニルアルコールが、高分子量ポリビニルアルコール、低分子量ポリビニルアルコール、中粘度ポリビニルアルコール、または前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であり；

ロウが、みつロウ、グリコロウ（glycowax）、ヒマロウ、カルナウバロウ、または前記ロウの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であり；そして

カルボキシアルキル澱粉はカルボキシメチル澱粉である、
請求項８の調合剤。

【請求項１０】

放出遅延コーティングが、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースエステル、澱粉、多糖、カラギーナン、ガラクトマンナン、トラガカント、アガー - アガー、アラビアゴム、グアガム、キサンタンガム、アクリル酸またはアクリレート ポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとのコポリマー、ポリアルキレンオキサイド、または前記放出遅延コーティングの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であり；そしてコーティングが場合によっては可塑剤をさらに含む、請求項１の調合剤。

30

【請求項１１】

放出遅延コーティングが、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、アルギン酸、アルギン酸アルカリ金属塩、アルギン酸アンモニウム塩、ポリエチレンオキサイド、ポリプロピレンオキサイド、エチレンオキサイド - プロピレンオキサイド コポリマー、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリレート コポリマー、または前記放出遅延コーティングの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物である、請求項１０の調合剤。

40

【請求項１２】

制御放出コーティングが、顆粒、粒子、タブレット、ビーズ、または前記形態物の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を被覆している、請求項１の調合剤。

50

【請求項 13】

制御放出調合剤が、胃抵抗性コーティング、非機能的コーティング、または前記コーティングの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物をさらに含む、請求項１の調合剤。

【請求項 14】

制御放出調合剤が経口用量調合剤であり、経口用量調合剤が、錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤、経口的に崩壊する錠剤、噛むことができる錠剤、胃抵抗性錠剤、胃抵抗性カプセル剤、浸透ポンプ剤 (osmotic pumps)、または前記調合剤の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物である、請求項１の調合剤。

【請求項 15】

制御放出調合剤が、放出遅延マトリックス中に分散されたキニーネの顆粒、粒子またはビーズを含み；ビーズが場合によってはキニーネで被覆された不活性基質を含む、請求項１の調合剤。

10

【請求項 16】

顆粒、粒子またはビーズが放出遅延コーティングによりコートされている、請求項１５の調合剤。

【請求項 17】

制御放出調合剤が即時放出形態物中にキニーネの一部を含む、請求項１６の調合剤。

【請求項 18】

即時放出形態物中のキニーネの部分が、コーティング、顆粒、微粒子、ビーズ、または前記形態物の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物の形態で存在する、請求項１８の調合剤。

20

【請求項 19】

制御放出調合剤が非経口形態物またはデポ形態物である、請求項１の調合剤。

【請求項 20】

制御放出調合剤が味を遮蔽されている、請求項１の調合剤。

【請求項 21】

テトラサイクリン、デオキシサイクリン、クリンダマイシン (clindamycin)、スルファクソキシム (sulfadoxime) / ピリメタンミン (pyrimethamine)、または前記活性作用物の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物をさらに含んでなる、請求項１の調合剤。

30

【請求項 22】

キニーネが調合剤中に存在する唯一の活性作用物である、請求項１の調合剤。

【請求項 23】

制御放出調合剤が、定常状態における投与後約１６時間を超える間、治療学的に有効な血漿レベルを提供する、請求項１の制御放出調合剤。

【請求項 24】

制御放出調合剤が、定常状態における投与後約１８時間を超える間、治療学的に有効な血漿レベルを提供する、請求項１の制御放出調合剤。

【請求項 25】

制御放出キニーネ調合剤の T_{max} が約１．５～約８時間である、請求項１の調合剤。

40

【請求項 26】

C_{max} が約 200～約 7000 ng/ml であり、そして定常状態時点の 12～24 時間において、 C_{min} が約 100～約 3500 ng/ml である、請求項１の調合剤。

【請求項 27】

C_{max} の 50% 以上の期間が約 10～約 20 時間である、請求項１の調合剤。

【請求項 28】

C_{max} の 80% 以上の期間が約 2～約 12 時間である、請求項１の調合剤。

【請求項 29】

調合剤が、USP 28 < 711 > 試験法 2 (パドル)、75 rpm パドル速度にしたがって、 37 ± 0.5 において用量形態物を溶解媒質 900 ml と合わせて 60 分後に

50

、キニーネの総量の約20～約40wt%が放出され、そして10時間後に、キニーネの総量の約80%超または同等量が放出されるような溶解プロファイルを示す、単位用量形態物に製造される、請求項1の調合剤。

【請求項30】

調合剤が、USP28<711>試験法2(パドル)、75rpmパドル速度にしたがって、 37 ± 0.5 において用量形態物を溶解媒質900mlと合わせて60分後に、キニーネの総量の約10～約30wt%が放出され、そして10時間後に、キニーネの総量の約70%超または同等量が放出されるような溶解プロファイルを示す、単位用量形態物に製造される、請求項1の調合剤。

【請求項31】

調合剤が、USP28<711>試験法2(パドル)、75rpmパドル速度にしたがって、 37 ± 0.5 において用量形態物を純水900mlと合わせて60分後に、キニーネの総量の約20～約40wt%が放出され、そして10時間後に、キニーネの総量の約80%超または同等量が放出されるような溶解プロファイルを示す、単位用量形態物に製造される、請求項1の調合剤。

【請求項32】

調合剤が、USP28<711>試験法2(パドル)、75rpmパドル速度にしたがって、 37 ± 0.5 において用量形態物を純水900mlと合わせて60分後に、キニーネの総量の約10～約30wt%が放出され、そして10時間後に、キニーネの総量の約70%超または同等量が放出されるような溶解プロファイルを示す、単位用量形態物に製造される、請求項1の調合剤。

【請求項33】

調合剤が、USP28<711>試験法1または2にしたがって、 37 ± 0.5 において用量形態物を0.1N塩酸媒質900mlと合わせて2時間後に、キニーネの総量の約0～約10wt%が放出され、そして媒質がpH4.5、6.8、7.0のバッファ相または水に切り替えられて2時間後に、キニーネの総量の約0～約100wt%が放出されるような溶解プロファイルを示す、単位用量形態物に製造される、請求項1の調合剤。

【請求項34】

調合剤が、USP28<711>試験法1または2にしたがって、 37 ± 0.5 において用量形態物を0.1N塩酸媒質900mlと合わせて2時間後に、キニーネの総量の約0～約50wt%が放出され、そして媒質がpH4.5、6.8、7.0のバッファ相または水に切り替えられて2時間後に、キニーネの総量の約0～約100wt%が放出されるような溶解プロファイルを示す、単位用量形態物に製造される、請求項1の調合剤。

【請求項35】

請求項1の制御放出調合剤を含んでなる多数の製薬学的生産物を含んでなるキット。

【請求項36】

請求項1の制御放出調合剤を患者に投与することを含んでなる、患者を処置する方法。

【請求項37】

投与が、マラリヤ、脚痙攣、またはバベシア・ミクロチによって惹起されるバベシア症を処置または予防するためである、請求項36の方法。

【請求項38】

放出遅延物質が、放出遅延マトリックス、放出遅延コーティング、または前記物質の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物であり；そして

放出遅延マトリックスが、アルキルセルロース、セラック、ゼイン、水素化植物油、水素化ひまし油、ポリビニルピロリジン、架橋ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルコポリマー、ロウ、消化性長鎖の置換または非置換炭化水素、脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、水素化脂肪、架橋ヒドロキシアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、または前記放出遅延物質の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物であり；そして

10

20

30

40

50

放出遅延コーティングが、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、澱粉、多糖、アガー・アガー、アラビアゴム、グアガム、キサンタンガム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとのコポリマー、ポリアルキレンオキサイド、または前記放出遅延コーティングの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であり；そしてコーティングが場合によっては可塑剤をさらに含む；

キニーネの治療学的に有効な量および放出遅延物質を含んでなる、制御放出調合剤。

【請求項 39】

マトリックスが、ポリエチレンオキサイド、ポリアルキレングリコール、アクリル酸またはアクリレート ポリマー、アクリル酸またはアクリレート コポリマー、乳酸またはグリコール酸のポリマーまたはコポリマー、架橋カルボキシアルキルセルロース、カルボキシアルキル澱粉、カリウムメタクリレート/ジビニルベンゼン コポリマー、カルボキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、または前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物をさらに含み；放出遅延コーティングが、アクリル酸またはアクリレート ポリマー、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースエステル、カラギーナン、ガラクトマンナン、トラガカント、または前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物をさらに含む、

請求項 36 の調合剤。

【請求項 40】

キニーネを含んでなる急速溶解錠剤用量調合剤。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

マラリヤは、プラスモディウム (*Plasmodium*) 種、*P. ファルシパルム* (*P. falciparum*)、*P. ビバックス* (*P. vivax*)、*P. オバル* (*P. ovale*) および *P. マラリエ* (*P. malariae*) によって惹起される寄生虫病である。マラリヤ寄生虫は間欠的な発熱と悪寒を惹起する。それは、赤血球、腎臓、肝臓、脾臓および脳を含む、多数の器官および体系に影響を与える。世界保健機関 (WHO) によって、１年間に５億人までがマラリヤに感染され、いつでも２～３億人がマラリヤに罹患していると評価されている (参照、Roll Back Malaria World Health Organization: www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015372/RBMInfosheet_1.htm において利用できる)。毎年３百万人までが死亡する。*P. ファルシパルム* 感染が処置されずに進行するか、または適切に処置されない場合は、一般的観察では、死亡率は高く、最初の侵襲の２週以内に非免疫成人の２５％までもが死亡することが示されている (非特許文献 1)。かなりの数のこれらの症例が、中米、南米、アジアおよびアフリカで見出される。既知の抗マラリヤ薬は、９-アミノアクリジン (例えば、メパクリン (*mepacrine*))、４-アミノキノリン (例えば、アモディアキン (*amodiaquine*))、クロロキン (*Chloroquine*)、ヒドロキシクロロキン)、８-アミノキノリン (例えば、プリマキン (*primaquine*))、キノサイド (*quinocide*)、ジヒドロ葉酸レダクターゼに対する阻害効果をもつピグアニド (例えば、クロルプログアニル (*chlorproguanil*))、シクログアニル (*cycloguanil*)、プログアニル (*proguanil*))、ジアミノピリミジン (例えば、ピリメタミン (*pyrimethamine*))、キニーネ塩、スルホン、例えばダブソン (*dapsone*)、スルホンアミド、スルファニルアミドおよび抗生物質、例えばテトラサイクリンを含む。

【0002】

キニーネ (シンコナン - 9 - オール、6' - メトキシ -、(8 α , 9R) -) は、抗原虫性および抗筋緊張性であり、そしてプラスモジウム種によって惹起されるマラリヤの処

10

20

30

40

50

置、夜間横臥時の脚筋痙攣の処置および予防、およびバベシア・ミクロチ (*Babesia microti*) によって惹起されるバベシア症の処置のために知られている。キニーネは構造的にキニジンに類似しており、これもまた抗原虫性であるが、抗不整脈薬として機能できる。キニジンは、用量関連様式においてQT間隔の延長に係わっている。心電図のQT間隔の延長は、心室の極性回復の遅延の指示となり得る。過度のQT延長は、心室の不整脈の危険性増大を伴ってきた。キニーネはキニジンのジアステレオマーであるけれども、それは同程度までのQT延長を惹起しないが、心臓不整脈またはQT延長の履歴をもつ患者は、不整脈に対する危険に置かれるかもしれないのでキニーネを摂取することを注意深く考える必要があることが示唆されてきた。

【0003】

10

ある種の疾病（例えば、マラリヤ）に対する所望の治療効果を提供するが、同時にキニーネの投薬に伴われる副作用を最小化するキニーネ調合剤への当該技術分野におけるニーズが残されている。

【0004】

【非特許文献1】Taylor TE, Strickland GT. Malaria. in: Strickland GT, ed. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: W.H. Saunders Company; 2000.

【発明の開示】

20

【0005】

制御放出 (controlled-release) キニーネおよびキニーネ組み合わせ調合剤、ならびに治療目的のためにそのような制御放出調合剤を使用する方法が、本明細書で開示される。代表的な治療目的は、マラリヤ；夜間横臥時の脚筋痙攣を含む脚痙攣、突発性脚痙攣、および体力発揮によって惹起される脚痙攣；およびバベシア・ミクロチによって惹起されるバベシア症の処置または予防を含む。

【0006】

1つの実施態様では、制御放出調合剤は、キニーネの治療学的に有効な量を含み；ここで、制御放出調合剤の投与は、即時放出 (immediate-release) キニーネ調合剤の投与に伴われる副作用の軽減または除去をもたらす。

30

【0007】

その他の実施態様では、即時放出キニーネ調合剤の投与に伴われる重篤度を軽減するか、または副作用を除去する方法は、制御放出キニーネ調合剤を患者に投与することを含む。

【発明の詳細な記述】

【0008】

キニーネ療法は、有効血漿レベルが必要な時点で到達される場合に最適であると見なすことができる。さらに、QT延長の悪い事象を含む、可能性のある副作用の発生および重篤度を軽減するためには、ピークの血漿値 (C_{max}) は、出来るだけ低くあるべきである。患者または看護者の便宜のためには、毎日1回投与することができ、そして8～24時間有効血漿レベルをもたらすキニーネ用量形態物が望まれるであろう。

40

【0009】

キニーネまたはその製薬学的に許容できる塩の制御放出形態物は、しばしば同じ用量強度のキニーネの即時放出形態物の投与に伴われる副作用における軽減を提供するを見出すことができる。本明細書では、制御放出キニーネ調合剤、それを製造する方法、およびそれを使用する方法が記述される。

【0010】

制御放出キニーネ調合剤は、キニーネの高用量に伴われる副作用、または治療用量にさえ伴われる副作用における減少を提供することができる。緩和することができるそのような副作用は、例えば、キニーネ中毒症、耳鳴、ぼやけた視力、血小板減少症、肉芽腫性肝炎

50

、皮疹、急性間質性腎炎、血栓性血小板減少性紫斑病 - 溶血性 - 尿毒症候群 (T T P - H U S)、Q T 間隔延長、Q T c 間隔延長、無顆粒球症、低プロトロンビン血症、伝染性血管内凝固、溶血性貧血、溶血性尿毒症候群、頭痛、二重視、錯乱、変化した記憶状態、てんかん、昏睡、掻痒症、皮膚潮紅、発汗、顔の副次的浮腫、発疹、蕁麻疹、多形性紅疹、紫斑病、光過敏症、接触性皮膚炎、先端壊死、皮膚脈管炎、喘息症候群、頻脈、不規則律動、早発性心室収縮 (P V C)、P V C へと続く結節性補充搏動、正常な P R , Q R S および Q T 間隔をもつ U 波、心室細動、不整脈、悪心および嘔吐、腹痛、下痢、突発的な視力喪失、盲目、視野の狭窄、乳頭拡張の固定、障害された色彩視力を含む、視覚障害、聴力喪失および難聴を含む。

【 0 0 1 1 】

本明細書で使用されるように、即時放出調合剤 (例えば、投薬された T I D) と比較される制御放出調合剤は、心筋層の活性化および回復の期間を表す、Q R S コンプレックスの開始から T 波の終了まで測定される、表面心電図 (E K G) によって決定されるような Q T 延長事象の持続期間および大きさにおける低下を提供できる。Q T 値は「Q T c」に対して補正された心拍数である。一般に、この数と異なる、年齢および性に特異的な異なる Q T c 値が存在するけれども、約 0 . 4 4 秒以上の Q T c は異常と見なされる。

【 0 0 1 2 】

本明細書で使用されるように、用語「ここで、制御放出調合剤の投薬が、the United States Food and Drug Administration の基準にしたがって有意な Q T 延長を惹起しない」は、産業のための文書ガイダンス、2005 年 10 月に発行され、そして <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> において利用できる E 14 Clinical Evaluation of Q T / Q T c Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) において見出される基準を意味する。

【 0 0 1 3 】

キニーネまたはその製薬学的に許容できる塩の制御放出調合剤は、即時放出形態物よりも首尾一貫したキニーネおよび活性代謝物 3 - ヒドロキシキニーネの血漿レベルを提供するように調合される。より一貫した血漿レベルは、他には、キニーネの用量の増加または「用量のダンピング (dumping)」により伴われることがある Q T または Q T c 間隔延長の期間低下をもたらすであろう。さらにまた、より一貫した血漿レベルは、また、既に概説されたような他の副作用の軽減または回避をもたらすであろう。

【 0 0 1 4 】

制御放出調合剤、特に長期放出 (extended - release) へのさらなる利点は、カウントし、包装するためにより少ない用量形態物であり得るので、患者のコンプライアンスおよび薬剤師のための調剤の容易さにおける増大である。現在、P . ファルシパルムまたはパベシア症を処置するために使用される硫酸キニーネの即時放出経口用量錠剤は、通常、8 時間毎に 6 0 0 ~ 6 5 0 m g において投与される。1 日当たりの用量数の減少ならびにある種の副作用の潜在的な軽減または除去によって、患者は、処方された投薬療法に対してより厳密に応じられる。投薬療法に対するコンプライアンスの増大は、標的にされる患者の疾病または障害に対する成功裏の処置の機会増大を提供する。

【 0 0 1 5 】

一般に、適当な長期放出形態物は、ロウまたはポリマー被覆の錠剤、カプセル剤または薬物コア ; 時間放出 (time - release) マトリックス ; または前者の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物を含む。経口投与のための他の用量形態物は、例えば、

10

20

30

40

50

懸濁剤、乳剤、発泡性錠剤を含む経口的に崩壊する錠剤、嚥むことができる錠剤、胃抵抗性錠剤、軟カプセル剤、硬カプセル剤、胃抵抗性カプセル剤、被覆顆粒剤、胃抵抗性顆粒剤、改変放出(modified-release)顆粒剤、浸透ポンプ剤(osmotic pumps)などを含む。キニーネまたはその塩を使用するために適当である長期放出調剤の例は、Sustained Release Chemical Technology Review No. 177, Ed. J. C. Johnson, Noyes Data Corporation 1980; および Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications, 2nd Edition, Eds. J. R. Robinson, V. H. L. Lee, Mercel Dekker Inc. New York 1987において提供されるそれらのものを含む。さらなる形態物は、米国特許第5,102,666号および同第5,422,123号において記述されている。

10

【0016】

「活性作用物」は、単独、またはその他の化合物、要素または混合物と組み合わせて、患者に投与された場合、直接的または間接的に患者に生理学的な効果を与える、化合物、要素または混合物を意味する。間接的な生理学的効果は、代謝物または他の間接的メカニズムを介して起きてもよい。活性作用物が化合物である場合、次いで塩、遊離化合物または塩の溶媒和物(水和物を含む)、結晶形態物、非結晶形態物、および化合物のすべての多形が本明細書では考えられる。

【0017】

20

「製薬学的に許容できる塩」は、キニーネの誘導体を含み、ここで、親化合物は、その非毒性酸付加塩を作成することによって改変され、そしてさらに、そのような化合物およびそのような塩の水和物を含む、製薬学的に許容できる溶媒和物を指す。また、すべての結晶、無定形および多形の形態物が含まれる。製薬学的に許容できる塩の例は、限定されるものではないが、無機または有機酸付加塩など、および前記塩の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。製薬学的に許容できる塩は、例えば、非毒性の無機または有機塩からの非毒性塩を含む。例えば、非毒性塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などから得られる塩を含む。製薬学的に許容できる有機塩は、有機酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸(mesyllic)、エシル酸(esyllic)、ベシル酸(besyllic)、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ [式中、 n は0~4である]などから作成される塩を含む。特定のキニーネ塩は、硫酸キニーネ、塩酸キニーネ、二塩酸キニーネ、およびその水和物を含む。

30

【0018】

本明細書で使用されるような「キニーネ」は、特に別に指示されない限り、すべての製薬学的に許容できる塩形態物、結晶形態物、無定形形態物、多形形態物、溶媒和物および水和物を含む。本明細書で使用されるように、硫酸キニーネは、別に指示されない限り、シンコナン-9-オール、6'-メトキシ-、(8 α , 9R)-、硫酸塩(2:1)またはシンコナン-9-オール、6'-メトキシ-、(8 α , 9R)-、硫酸塩(2:1)水和物を意味する。

40

【0019】

「生物学的利用能」は、活性作用物が生存系中に吸収されるか、または生理学的活性の部位において利用可能にされる程度または速度を意味する。血流中に吸収されることが意図される活性作用物では、与えられた調剤の生物学的利用能のデータは、全身の循環液中に吸収される投与用量の相対的部分の評価を提供できる。「生物学的利用能」は、1個以上の薬動学的パラメーターによって特性決定することができる。

【0020】

50

「用量形態物 (dosage form)」は、活性作用物の投与の単位を意味する。用量形態物の例は、錠剤、カプセル剤、注射剤、懸濁剤、液剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、吸入形態物、経皮形態物などを含む。キニーネ調合剤は、経口、口中、注射または経皮的投与により投与される用量形態物であってもよい。

【0021】

「経口用量形態物」とは、経口投与のために処方されるか、またはそれが意図される用量形態物を含むことが意味される。経口投与形態物は、例えば、単一用量における投与のために包装されたマイクロカプセル剤またはマイクロ錠剤のような多数のサブユニットを含んでも、また含まなくてもよい。経口用量形態物は固形または液状形態物で存在できる。

10

【0022】

活性作用物の「有効な」量または「治療学的に有効な量」とは、患者において治療効果を生むのに十分な活性作用物の量が意味される。「有効」である量は、個人の年齢および一般症状、特定の活性作用物などに応じて、患者毎に変えることができる。かくして、正確な「有効量」を特定することは、必ずしも常に可能ではない。しかしながら、いかなる個々の症例においても、適当な「有効な」量は、日常の実験を用いて当業者によって決定することができる。

【0023】

「有効性」は、患者において治療効果を生じるように患者に投与された活性作用物の能力を意味する。

20

【0024】

「患者」は、医学的処置の必要なヒトまたは非ヒト動物を意味する。医学的処置は、存在する症状、例えば疾病または障害の処置、予防的または防御的処置、または診断的処置を含むことができる。ある実施態様では、患者はヒトの患者である。「看護者 (caretaker)」は、健康管理分野における作業員、医師、薬剤師、医師の助手、看護師、手伝い人、看護者 (家族または世話人を含んでもよい)、緊急の医学的作業員などを含む。

【0025】

用語「処置すること」および「処置」は、症候の重篤度または頻度における低下、症候または元になる病因の除去、症候またはその元になる病因の発生の防御、および損傷の改善または矯正 (remediation) を意味する。

30

【0026】

「生産物」または「製薬学的生産物」は、活性作用物の用量形態物および場合によっては包装物を意味する。

【0027】

「安全性」は、患者に関する因子 (例えば、年齢、性別、人種、家系、標的の病気、腎または肝機能の異常、同時に罹患している病気、遺伝的特性、例えば代謝状態、または環境) および活性作用物に関する因子 (例えば、用量、血漿レベル、曝露の期間または共存する治療) に伴われる副作用を含む、活性作用物の投与に伴われる悪い事象の発生または重篤度を意味する。

40

【0028】

「放出可能な形態物」とは、即時放出、制御放出および長期放出形態物を含むことが意味される。ある種の放出形態物は、それらの溶解プロファイルを特徴とする。ここで使用される溶解プロファイルは、時間の関数として放出される有効成分の量のプロットを意味する。溶解プロファイルは、標準試験 USP 28 (Test <711>) を組み入れている Drug Release Test <724> を利用するか、または他の試験方法または条件によって測定されてもよい。プロファイルは選ばれる試験条件によって特性決定される。かくして、溶解プロファイルは、予め選ばれた装置の形式、シャフトスピード、温度、容量、および溶解媒質の pH において生成することができる。

【0029】

50

最初の溶解プロファイルは、胃のそれに近似する pH レベルにおいて測定されてもよい。
第 2 の溶解プロファイルは、腸における 1 点のそれに近似する pH レベルまたは腸における多数の点に近似する数種の pH レベルにおいて測定されてもよい。

【0030】

高度に酸性の pH は胃を模倣することができ、そして弱酸性ないし塩基性 pH は腸を模倣することができる。用語「高度に酸性の pH」とは；それは約 1～約 4 の pH を意味する。用語「弱酸性ないし塩基性 pH」とは、約 4 超～約 7.5、特に約 6～約 7.5 の pH が意味される。約 1.2 の pH が胃の pH を模倣するために使用できる。約 6～約 7.5、特に約 6.8 の pH が腸の pH を模倣するために使用できる。

【0031】

「薬動学的パラメーター」は、時間にわたる活性作用物（または活性作用物の代用マーカー）のインビボ特性、例えば血漿濃度（C）、 C_{max} 、 C_n 、 C_{24} 、 T_{max} および AUC を記述し、「 C_{max} 」は、最高濃度の点における血漿中の活性作用物の測定濃度である。「 C_n 」は、投与後約 n 時間における血漿中の活性作用物の測定濃度である。「 C_{24} 」は、投与後約 24 時間における血漿中の活性作用物の測定濃度である。用語「 T_{max} 」は、血漿中の活性作用物の測定濃度が活性作用物の投与後に最高である時間を指す。「AUC」は、1つの時点からその他の時点まで測定された、活性作用物の測定濃度（典型的には血漿濃度）対時間のグラフの曲線下の面積である。例えば、 AUC_{0-t} は、時間 0 から時間 t までの血漿濃度対時間の曲線下の面積である。 $AUC_{0-\infty}$ は（ AUC_{∞} ）または AUC_{0-INF} （ AUC_{INF} ）は、時間 0 から時間無限大までの血漿濃度対時間の曲線下の算出面積である。

【0032】

「即時放出（immediate-release）」とは、活性作用物の約 75% 超または同等量が、投与の 2 時間内、特に投与の 1 時間内に放出される慣用または非改変の放出が意味される。あるいはまた、「即時放出」調合剤は、実質的に付加される放出遅延剤を含有しない。

【0033】

「制御放出（controlled-release）」とは、活性作用物の放出が一定時間にわたって制御または改変された用量形態物が意味される。「制御される」は、例えば、特定の時間における長期または遅延放出を意味する。あるいはまた、「制御される」は、活性作用物の放出が、それが即時放出用量形態物におけるよりも長く、すなわち少なくとも数時間以上延ばされることを意味する。

【0034】

「持続放出（sustained-release）」または「長期放出（extended-release）」は、血液（血漿）レベルが、定常状態における投与後少なくとも約 8 時間、特に少なくとも約 12 時間、より特に少なくとも約 24 時間、治療範囲内に維持されるような速度における活性作用物の放出を含む。用語「定常状態」は、与えられた活性作用物の血漿レベルが達成され、そしてこれが、与えられた活性作用物の最小有効治療レベルまたはそれ以上であるレベルにおけるその後の薬物用量により維持されることを意味する。

【0035】

「遅延放出（delayed-release）」とは、活性作用物の有意な血漿レベルが達成される前の時間遅延が存在することが意味される。活性作用物の遅延放出調合剤は、活性作用物の初期のバースト（burst）を避けることができるか、あるいは胃における活性作用物の放出が避けられ、そして吸収が小腸において起きるように調合することができる。

【0036】

長期放出形態物は、持続した時期間（例えば、8 時間、12 時間、24 時間）にわたってキニーネの制御放出を提供するために適当な形態物である。キニーネの長期放出用量形態物は、例えば、約 pH 1.2～約 pH 7.5 の pH に依存しない速度で活性作用物を放

10

20

30

40

50

出してもよい。あるいはまた、長期放出用量形態物は、pHに依存する速度で、例えば、pH 1.2における比較的低い放出速度およびpH 7.5における比較的高い放出速度でキニーネを放出してもよい。具体的には、長期放出形態物は経口投与における用量のダンピング(dumping)を避ける。長期放出経口用量形態物は、1日1回または1日2回の投薬を可能にするキニーネの作用期間の増大を提供するように調合することができる。

【0037】

長期放出キニーネ用量調合剤を製造するためにいくつかのアプローチが存在する。代表的な形態物は、キニーネを含有するポリマー・マトリックス、被覆錠剤、被覆粒子、浸透ポンプ(osmotic pump)、デポ(deposit)形態物などを含む。各々が本明細書で以下に議論されるであろう。

10

【0038】

一般に、長期放出用量形態物は放出遅延物質を含む。放出遅延物質は、例えば、マトリックスまたはコーティングの形態において存在する。長期放出形態物中のキニーネは、例えば、放出遅延物質と組み合わせられるキニーネの粒子であってもよい。放出遅延物質は、水性媒質において持続速度で活性作用物の放出を可能にする物質である。放出遅延物質は、他の特定の性質と組み合わせ、所望のインビトロ放出速度を達成するように選択的に選ぶことができる。

【0039】

放出遅延物質は、例えば、アクリル酸ポリマー、アルキルセルロース、セラック、ゼイン、水素化植物油、水素化ひまし油、ポリビニルピロリジン(polyvinyl pyrrolidone)、酢酸ビニル コポリマー、ポリエチレンオキサイド、および前記物質の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。長期放出経口用量形態物は、経口用量形態物の総重量に基づいて放出遅延物質の約1wt%~約80wt%を含有することができる。

20

【0040】

放出遅延物質として使用できる適当なアクリル酸ポリマーは、例えば、アクリル酸およびメタクリル酸 コポリマー、メタクリル酸メチル コポリマー、メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、メタクリル酸アミノアルキル コポリマー、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミド コポリマー、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(無水メタクリル酸)、メタクリル酸メチル、ポリメタクリレート、ポリ(メタクリル酸メチル) コポリマー、ポリアクリルアミド、メタクリル酸アミノアルキル コポリマー、メタクリル酸グリシジル コポリマー、および前記ポリマーの少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。アクリル酸ポリマーは、低含量の第4級アンモニウム基により完全に重合されたアクリル酸およびメタクリル酸エステルのコポリマーとして、NF XXIVに記述されているメタクリレート コポリマーを含んでもよい。

30

【0041】

適当なアルキルセルロースは、例えば、メチルセルロース、エチルセルロースなどを含む。当業者は、他のアルキルセルロースポリマーを含む他のセルロースポリマーがエチルセルロースの一部または全部について置換できることを評価できる。

40

【0042】

他の適当な放出遅延物質は、中性または合成ワックス、脂肪アルコール(例えばラウリル、ミリスチル、ステアリル、セチルまたは特にセトステアリルアルコール)、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド(モノ、ジおよびトリグリセリド)を含む、脂肪酸、水素化脂肪、炭化水素、通常のコウ、ステアリン酸、ステアリルアルコール、炭化水素骨格を有する疎水性および親水性物質、および前記物質の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。適当なコウは、みつコウ、グリココウ(glycowax)、ヒマコウ、カルナウバコウおよびコウ様物質、例えば、室温では通常固体であり、約30~約100の融点を有する物質、および前記コウの少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。

50

【 0 0 4 3 】

他の実施態様では、放出遅延物質は、消化性の長鎖（例えば、 $C_8 - C_{50}$ 、特に $C_{12} - C_{40}$ ）、置換または非置換炭化水素、例えば脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱油および植物油、ロウ、および前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を含んでもよい。約 25 ~ 約 90 の融点を有する炭化水素が使用できる。特に、長鎖炭化水素物質、脂肪（脂肪族）アルコールが使用できる。経口用量形態物は、経口用量形態物の総重量に基づいて、消化性の長鎖炭化水素の約 60 w t % までを含有できる。

【 0 0 4 4 】

さらに、長期放出マトリックスはポリアルキレングリコールの約 60 w t % までを含有できる。

10

【 0 0 4 5 】

あるいはまた、放出遅延物質は、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、または乳酸およびグリコール酸のコポリマーを含んでもよい。

【 0 0 4 6 】

あるいはまた、放出遅延物質は、例えば、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチル澱粉、メタクリル酸カリウム / ジビニルベンゼン コポリマー、ポリメタクリル酸メチル、架橋ポリビニルピロリドン、高分子量ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、非架橋ポリビニルピロリドン、中粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、中粘度ポリビニルアルコール、それらの組み合わせ物などを含んでもよい。

20

【 0 0 4 7 】

放出遅延物質の放出特性に影響する放出改変剤が場合によっては使用されてもよい。放出改変剤は、例えば、細孔形成剤（pore-former）として機能できる。細孔形成剤は有機または無機であってもよく、そして使用環境において物質から溶解、抽出または浸出することができる物質を含む。細孔形成剤は、１種以上の親水性ポリマー、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、カーボネート基がポリマー鎖において再生する炭酸の直鎖ポリエステルからなるポリカーボネート、および前記放出改変剤の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を含んでもよい。あるいはまた、細孔形成剤は、ラクトースのような低分子、またはステアリン酸金属塩、および前記放出改変剤の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物であってもよい。

30

【 0 0 4 8 】

放出遅延物質はまた、場合によっては、他の添加物、例えば浸食促進剤（例えば、澱粉およびガム類）；および / または半浸透性ポリマーを含んでもよい。上記成分に加えて、長期放出用量形態物はまた、製薬分野において慣用である他の物質、例えば、希釈剤、滑沢剤（lubricant）、結合剤、造粒助剤、着色剤、着香剤および潤滑剤（glidant）の適当な量を含有してもよい。放出遅延物質はまた、通路、オリフィスまたは類似物を含んでなる出口手段を含んでもよい。通路はいかなる形状、例えば円形、三角形、四角形、楕円形、不規則形などを有してもよい。

40

【 0 0 4 9 】

キニーネまたはその塩および放出遅延物質を含んでなる長期放出用量形態物は、以下に詳述される活性作用物を製造するために適当な技術によって製造することができる。キニーネまたはその塩および放出遅延物質は、例えば、湿式造粒技術、融解押出技術などによって製造されてもよい。長期放出用量形態物を得るために、さらなる疎水性物質を組み込むことが得策であろう。

【 0 0 5 0 】

長期放出形態物におけるキニーネまたはその塩は、放出遅延物質を含んでなる長期放出コーティングにより基質がコートされている、活性作用物を含んでなる多数の基質（微粒

50

子のような粒子)を含んでもよい。かくして、長期放出調製物は、キニーネまたはその塩の所望の長期放出を得るために、多微粒子系、例えばビーズ、イオン交換樹脂ビーズ、楕円体、ミクロスフェア、シード (s e e d)、ペレット、顆粒、および他の多微粒子系と一緒に作成されてもよい。多微粒子系はカプセル剤または他の適当な単位用量形態物において存在してもよい。

【 0 0 5 1 】

ある場合には、1種以上の多微粒子系が使用でき、この各々は、異なる特性、例えば放出のpH依存性、種々の媒質(例えば、酸、塩基、模倣腸液)における放出時間、インビボの放出、大きさおよび組成を示す。

【 0 0 5 2 】

若干の場合には、キニーネまたはその塩とともに球化剤 (s p h e r o n i z i n g a g e n t) が球化されて楕円体が形成されてもよい。微結晶セルロースおよび感知できないほどの含水ラクトースがそのような薬剤の例である。さらに(または他には)、楕円体は水不溶性ポリマー、具体的にはアクリル酸ポリマー、アクリル酸コポリマー、例えばメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー、またはエチルセルロースを含有することができる。この調合剤では、長期放出コーティングは、一般に、単独または脂肪アルコールとの混合物において、ロウのような水不溶性物質、またはセラックまたはゼイン含む。

【 0 0 5 3 】

キニーネまたはその塩によりコートされた楕円体またはビーズは、例えば、溶媒中に活性作用物を溶解または分散させ、次いで基質、例えば糖球NF、18/20メッシュ上に W u r s t e r i n s e r t を使用して溶液を噴霧することによって製造することができる。場合によっては、キニーネまたはその塩が基質に結合するのを助けるため、そして/または得られるビーズを着色するなどのために、さらなる成分がまたビーズのコーティング前に添加される。得られる基質-活性作用物は、場合によっては、物質、例えば放出遅延物質の次のコートから治療学的活性作用物を分離するために、バリアー物質によって重ねてコートされてもよい。例えば、バリアー物質はヒドロキシプロピルメチルセルロースを含んでなる物質である。しかしながら、当該技術分野において既知のフィルム形成剤が使用されてもよい。

【 0 0 5 4 】

一定の持続期間治療効果を提供するのに十分な方式でキニーネまたはその塩の長期放出を得るために、活性作用物を含んでなる基質は、約2wt%~約30wt%、特に約5wt%~約25wt%、より特に約7wt%~約20wt%の重量増加レベルを得るのに十分な放出遅延物質の量によりコートできるが、このコートは、なかんずく、利用される活性作用物の物理的性質および所望の放出速度に応じてより増加または減少されてもよい。さらに、1種以上の放出遅延物質、ならびに他の製薬学的添加物がコートに使用されてもよい。

【 0 0 5 5 】

かくして、放出遅延物質は、疎水性ポリマーの分散物を含んでなる膜コーティングの形態で存在してもよい。放出遅延コーティングの適用のために使用される溶媒は、製薬学的に許容できる溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、塩化メチレン、および前記溶媒の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。

【 0 0 5 6 】

さらに、キニーネまたはその塩の長期放出プロフィール(インビボでもインビトロでも)は、例えば、1種以上の放出遅延物質を用い、放出遅延物質の厚さを変え、使用される特定の放出遅延物質を変え、放出遅延物質の相対的量を変え、可塑剤が添加される方式(例えば、長期放出コーティングが疎水性ポリマーの水性分散液から得られる場合)を変え、遅延物質に対する可塑剤の量を変え、さらなる成分または添加物を包含させ、製造方法を変えることなどによって、変化させることができる。

【 0 0 5 7 】

長期放出調合剤は、好ましくは、例えば、摂取され、胃液、次いで腸液に曝露された場

10

20

30

40

50

合、キニーネまたはその塩を徐々に放出する。調合剤の長期放出プロファイルは、例えば、遅延剤、例えば、疎水性物質の量を変え、疎水性物質に対する可塑剤の量を変え、さらなる成分または添加物を包含させ、製造方法を変えることなどによって、変化させることができる。

【0058】

放出遅延物質コーティングを含有する代表的な形態物は、膜形成ポリマーである水溶性ポリマーと混合されたキニーネを含んでもよい。有用な水溶性膜形成ポリマーは、20で2%水溶液において溶解された場合1~100 mPa・sの見掛けの粘度を有するポリマーである。例えば、水溶性膜形成ポリマーは、アルキルセルロース、例えばメチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、例えばヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシブチルセルロース、ヒドロキシアルキル アルキルセルロース、例えばヒドロキシエチル メチルセルロースおよびヒドロキシプロピル メチルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシアルキルセルロースのアルカリ金属塩、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシアルキルアルキルセルロース、例えばカルボキシメチルエチルセルロース、カルボキシアルキルセルロースエステル、澱粉、ペクチン、例えばナトリウムカルボキシメチルアミロペクチン、キチン誘導体、例えばキトサン、多糖、例えばアルギン酸、そのアルカリ金属およびアンモニウム塩、カラギーナン、ガラクトマンナン、トラガカント、アガー-アガー、アラビアゴム、グアガムおよびキサンタンガム、ポリアクリル酸およびその塩、ポリメタクリル酸およびその塩、メタクリレート コポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルとのコポリマー、ポリアルキレンオキサイド、例えばポリエチレンオキサイドおよびポリプロピレンオキサイドおよびエチレンオキサイドとプロピレンオキサイドのコポリマーを含んでなる群から選ばれてもよい。先に定義と類似の物理化学的性質を示す他の製薬学的に許容できるポリマーが同等に適当である。

10

20

30

40

50

【0059】

特定の水溶性膜形成ポリマーは、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリメタクリレート、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリピロリドン；より特にヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。HPMCは、それを水溶性にさせるのに十分なヒドロキシプロピルおよびメトキシ基を含有する。約0.8~約2.5のメトキシ置換度および約0.05~約3.0のヒドロキシプロピル・モル置換を有するHPMCが一般に水溶性である。メトキシ置換度はセルロース分子の1アンヒドログルコース単位当たり存在するメチルエーテル基の平均数を指す。ヒドロキシプロピル・モル置換は、セルロース分子の各アンヒドログルコース単位と反応したプロピレンオキサイド分子の平均数を指す。適当なHPMCは、約1~約100 mPa・s、特に約3~約15 mPa・s、より特に約5 mPa・sを有するものである。

【0060】

薬物：水溶性膜形成ポリマーの重量対重量比は、約17:1~約1:5、特に約10:1~約1:3、より特に約7:1~約1:2の範囲内である。

【0061】

粒子は、一般に、(a)中心の丸いまたは球状のコア、(b)水溶性膜形成ポリマーおよびキニーネまたはその塩の層またはコーティング膜、(c)場合によってはバリエーポリマー層および(d)放出遅延物質コーティングを含む。コアは約250~約2000 μm、特に約600~約1500 μm、なおより特に約750~約1000 μmの直径を有する。

【0062】

粒子のコアとして使用するために適当な物質は、適当な直径と堅さを有する製薬学的に許容できる物質を含む。そのような物質の例は、ポリマー、例えばプラスチック樹脂；無機物質、例えばシリカ、ガラス、ヒドロキシアパタイト、塩（塩化ナトリウムまたはカリウム、炭酸カルシウムまたはマグネシウム）など；有機物質、例えば活性炭素、酸（クエ

ン酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸などの酸)、および糖類およびその誘導体である。特に適当な物質は、糖類、例えば糖、寡糖、多糖およびそれらの誘導体、例えば、グルコース、ラムノース、ガラクトース、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、デキストリン、マルトデキストリン、セルロース、微結晶セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、澱粉(トウモロコシ、コメ、ポテト、コムギ、タピオカ)および類似の糖類である。

【0063】

水溶性膜形成ポリマーおよびキニーネの組み合わせ物は、被膜コアを形成するためにコア上にコートすることができる。

【0064】

その他の実施態様では、コアそれ自体がキニーネを含有してもよい。キニーネを含有するコアは、技術的に既知の造粒および球化方法にしたがって製造された顆粒または楕円体(球状顆粒)であってもよい。

【0065】

粒子は、有効成分の治療学的に有効な量が1用量形態物について利用できるように硬ゼラチンカプセル中に充填されてもよい。所望の薬動学的プロファイル(迅速な開始、同位のピークおよびトラフ値)は、用量形態物におけるキニーネの総量に基づいてキニーネの約60~約90重量%、特に約70~約80重量%が制御放出粒子内に含まれ、そして用量形態物におけるキニーネの総量に基づいてキニーネの約10~約40重量%、特に約20~約30重量%が即時放出形態物中に存在する場合に得ることができる。

【0066】

所望の薬動学的プロファイルを達成するために、用量形態物は、異なる速度でキニーネを放出する粒子、徐々にキニーネを放出する種類、およびより迅速にキニーネを放出する種類、特に即時に有効成分を放出する1種類、例えば、放出遅延物質のコーティングを欠いている前記粒子により満たされてもよい。

【0067】

種々の粒子がカプセル中に一律に充填されてもよく、あるいはそれらがブレミックスされ、かくして得られたブレミックスがカプセル中に(可能な分離を考慮して)充填されてもよい。

【0068】

あるいはまた、制御放出粒子は、摂取により実質的に即時に放出される前述の水溶性ポリマーおよびキニーネのトップ・コートを含んでもよく、かくして作用の急速な開始を確保する。

【0069】

その他の実施態様では、カプセルは、前記の制御放出粒子(用量形態物中キニーネの総重量に基づいて約60~約90重量%、特に約70~約80重量%)を、キニーネの残りの量を含む1種以上の小錠剤と一緒に充填される。

【0070】

キニーネ調合剤は、調合剤が腸管に曝露されるまでキニーネの放出を遅延させる物質によりコートされてもよい。これらの調合剤は腸溶性調合剤を含み、これは、非毒性であり、かつ腸液中で顕著に可溶性であるが、胃液中では実質的に不溶性である製薬学的に許容できる腸溶性ポリマーを含む組成物によりコートされた形態物である。腸溶性コーティングは、用量形態物が小腸に到達するまで活性作用物の放出を防ぐコーティングである。腸溶コートされた用量形態物は、腸溶性ポリマーによりコートされたキニーネまたはその塩を含む。例は、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)、セルロースアセテートフタレート(CAP)、メタクリル酸ポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートヘキサヒドロフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースヘキサヒドロフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、セルロースプロピオネートフタレート、セ

10

20

30

40

50

ルロースアセテートマレエート、セルロースアセテートトリメリテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートプロピオネート、メタクリル酸/メタクリレートポリマー（酸ナンバー300～330およびEUDRAGIT Lとしても既知）、これはメタクリレートに基づくアニオン性コポリマーであり、粉末として利用できる（またメタクリル酸コポリマー、タイプA NF、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-メタクリル酸クロロトリメチルアンモニウムエチルコポリマーなど、および前記腸溶性ポリマーの少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。他の例は、天然の樹脂、例えばセラック、SANDARAC、コーパル松脂、および前記ポリマーの少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。なお他の腸溶性ポリマーの例は、カルボキシ基を保持する合成樹脂を含む。商品名「EUDRAGIT L-100-55」として販売されるアクリル酸分散物のメタクリル酸：アクリル酸エチルエステル1：1コポリマー固形物質が適当であろう。

10

20

30

40

50

【0071】

長期放出キニーネ調合剤は、即時放出部分を含むように製造することができる。代表的な形態物は、キニーネの長期放出による用量の少なくとも一部分および迅速または即時放出による調合剤のその他の部分を提供してもよい。キニーネの即時および長期放出は、異なる粒子にしたがって、例えば単用量重層のペレットまたはタブレット、多用量重層のペレットまたはタブレット、または単または多用量重層のペレットまたはタブレットの2種以上の異なる部分によって、場合によっては即時放出を有するペレットまたはタブレットとの組み合わせ物において達成することができる。多用量重層のペレットは、カプセル中に、または多単位タブレットに圧縮されたタブレット添加物と一緒に充填されてもよい。あるいはまた、多用量重層のタブレットが製造されてもよい。

【0072】

ペレットまたはタブレットは、場合によってはシード/球の上に重層されたコア物質、水膨潤性物質とともにキニーネを含んでなるコア物質；場合によってはコアを囲む中間層；および即時放出形態においてキニーネを含有する外側のコーティング層を含んでもよい。あるいはまた、重層されたペレットまたはタブレットは、キニーネを含んでなるコア物質；水膨潤性物質を含んでなる周囲の層；即時放出形態においてキニーネを含有する外側のコーティング層；および場合によっては加工の容易さまたは用量形態物の安定性の改良のための中間層を含んでもよい。

【0073】

その他の実施態様では、キニーネの一部は、例えば、放出遅延物質コーティングを欠く粒子として、または即時放出ミニタブレットとして、または長期放出調合剤におけるトップコート（topcoat）として即時放出形態物において存在する。

【0074】

キニーネまたはその製薬学的に許容できる塩はまた、「浸透ポンプ」としても既知のOROS技術（Alza Corporation, Mountain View, CA）により調合することができる。そのような用量形態物は、液透過性（半透過性）膜の壁、浸透活性の膨張性推進（driving）メンバー（浸透性押し出し層）および活性作用物を送達するための密度要素（density element）を有する。浸透ポンプ用量形態物では、キニーネは、通路、オリフィスまたはそれに類するものを含んでなる出口手段を通して、浸透活性の推進メンバーによって分配されてもよい。浸透ポンプ用量形態物の活性作用物は、キニーネが熱応答性組成物において分配される熱応答性調合剤として調合されてもよい。あるいはまた、浸透ポンプ用量形態物は、浸透性押し出し層の界面における熱応答性組成物およびキニーネ組成物を含んでなる熱応答性要素を含有してもよい。

【0075】

本明細書で使用されるような、用語「熱応答性」は、熱に応じて軟化するか、または分配可能になり、そして冷却時に再び硬化することができる熱可塑性組成物を含む。また用語は、勾配様式でのエネルギーの適用に応じて変化を受けることができる熱互変性組成物を含む。これらの組成物は、エネルギーの適用または撤去へのそれらの応答において温度

感受性である。熱応答性組成物は、典型的には、約 32 までの温度において固形または固形様性質を示し、そして約 32 以上の温度、通常約 32 ~ 約 40 では液状、半固形または粘性になる物理化学的性質を保有する。熱応答性担体を含む熱応答性組成物は、融解し、溶解し、溶解を受け、軟化し、または硬化するという性質を有し、それによって比較的高い温度における分配可能な組成物を形成する。熱応答性担体は親油性、親水性または疎水性であってもよい。熱応答性担体のその他の性質は、作用物の貯蔵中および送達中、そこに含有される作用物の安定性を維持するその能力である。熱応答性組成物は、生物環境中への分配において容易に排泄、代謝または同化することができる。

【0076】

浸透ポンプ用量形態物は半透過膜を含む。浸透ポンプ用量形態物のカプセルまたは他のディスペンサーは、選択的半透過性物質を含んでなる外壁を備えることができる。選択的半透過性物質は、宿主または動物に悪い影響を与えず、外部の水性液体、例えば水または生体液の通過に対しては透過性であるが、活性作用物の通過に対しては本質的に不透過性のままであり、そして熱互変性の熱応答性組成物の存在下でその完全性を維持する、すなわち、その存在下で融解または浸食されないものである。外壁を形成する選択的半透過性物質は、実質的に、体液において不溶性、非毒性および非浸食性である。

【0077】

選択的半透過壁を形成する代表的物質は、半透過性ホモポリマー、半透過性コポリマーなどを含む。適当な物質は、例えば、セルロースエステル、セルロースモノエステル、セルロースジエステル、セルローストリエステル、セルロースエーテル、セルロースエーテル-エーテル、および前記物質の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物を含む。これらのセルロース系ポリマーは、それらのアンヒドログルコース単位において 0 を超える 3 以内の置換度、D、S、を有する。置換度とは、置換基によって置換されるか、またはその他の基に変換されるアンヒドログルコース単位上に最初に存在するヒドロキシル基の平均数が意味される。アンヒドログルコース単位は、アシル、アルカノイル、アロイル、アルキル、アルケニル、アルコキシ、ハロゲン、カルボアルキル、アルキルカルバメート、アルキルカルボネート、アルキルスルホネート、アルキルスルファメートなどの半透過性ポリマー形成基のような基により部分的または完全に置換することができる。

【0078】

他の選択的半透過性物質は、例えば、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、モノ-、ジ-およびトリ-セルロースアルカニレート、モノ-、ジ-およびトリ-アルケニレート、モノ-、ジ-およびトリ-アロイレートなど、および前記物質の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物を含む。代表的なポリマーは、1.8 ~ 2.3 の D、S、および約 32 ~ 約 39.9 % のアセチル含量を有するセルロースアセテート；1 ~ 2 の D、S、および約 21 ~ 約 35 % のアセチル含量を有するセルロースジアセテート；2 ~ 3 の D、S、および約 34 ~ 約 44.8 % のアセチル含量を有するセルローストリアセテートを含む。より特定のセルロース性ポリマーは、1.8 の D、S、および約 38.5 % のプロピオニル含量を有するセルロースプロピオネート；約 1.5 ~ 約 7 % のアセチル含量および約 39 ~ 約 42 % のプロピオニル含量を有するセルロースアセテートプロピオネート；約 2.5 ~ 約 3 % のアセチル含量、約 39.2 ~ 約 45 % の平均プロピオニル含量および約 2.8 ~ 約 5.4 % のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートプロピオネート；1.8 の D、S、約 13 ~ 約 15 % のアセチル含量および約 34 ~ 約 39 % のブチリル含量を有するセルロースアセテートブチレート；約 2 ~ 約 29.5 % のアセチル含量、約 17 ~ 約 53 % のブチリル含量および約 0.5 ~ 約 4.7 % のヒドロキシル含量を有するセルロースアセテートブチレート；2.9 ~ 3 の D、S、を有するセルローストリアシレート、例えばセルローストリバレレート、セルローストリラウレート、セルローストリパルミテート、セルローストリオクタノエートおよびセルローストリプロピオネート；2.2 ~ 2.6 の D、S、を有するセルロースジエステル、例えばセルロースジスクシネート、セルロースジパルミテート、セルロースジオクタノエート、

10

20

30

40

50

セルロースジカルピレートなど；混合セルロースエステル、例えばセルロースアセテートバレレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースプロピオネートスクシネート、セルロースアセテートオクタノエート、セルロースバレレートパルミテート、セルロースアセテートヘプタノエートなど、および前記ポリマーの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を含む。

【００７９】

さらなる選択的半透過性ポリマーは、例えば、アセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースジメチルアミノアセテート、半透過性ポリアミド、半透過性ポリウレタン、半透過性ポリスルファン、半透過性スルホネート、ポリスチレン、ポリアニオンおよびポリカチオンの共沈殿によって形成される架橋された選択的半透過性ポリマー、選択的半透過性シリコーンゴム、半透過性ポリスチレン誘導体、半透過性ポリ（ナトリウムスチレンスルホネート）、半透過性ポリ（ビニルベンジルトリメチル）アンモニウムクロリドポリマー、および前記ポリマーの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を含む。

【００８０】

浸透ポンプ用量形態物の浸透的膨張性推進メンバー、または浸透性押し出し層は、膨潤性および膨張性内部層である。浸透ポンプ層の形成のために使用される物質は、純ポリマー物質、および／または水または生体液と相互作用し、液体を吸収し、そして平衡状態まで膨潤または膨張する浸透作用物とブレンドされたポリマー物質である。ポリマーは、ポリマーの分子構造中に吸収された液体のかなりの部分を保持する能力を示す。そのようなポリマーは、例えば、非常に高い程度まで膨潤または膨張することができるゲルポリマーであり、通常、約２～５０倍の体積増加を示す。またオスモポリマーとしても知られる膨潤性の親水性ポリマーは、架橋されてないか、または軽く架橋されてもよい。架橋は、液体の存在下で膨潤するが溶解しない能力を保持するポリマーと共有結合されるか、またはイオン結合されてもよい。ポリマーは、植物、動物または合成起源であってもよい。本目的のために有用なポリマー物質は、約５，０００～約５，０００，０００の分子量を有するポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート）、約１０，０００～約３６０，０００の分子量を有するポリ（ビニルピロリドン）、アニオンおよびカチオン性ヒドロゲル、ポリ（電解質）複合体、低アセテート残基を有するポリ（ビニルアルコール）、寒天およびカルボキシメチルセルロースの膨潤性混合物、わずかに架橋された寒天と混合されたメチルセルロースを含んでなる膨潤性組成物、無水マレイン酸とスチレン、エチレン、プロピレンまたはイソブチレンとの微細コポリマーの分散物によって製造される水膨潤性コポリマー、Ｎ－ビニルラクタムの水膨潤性ポリマーなど、および前記ポリマーの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を含む。浸透性押し出し層を形成するために有用な他のゲル化可能な液体吸収および保持性ポリマーは、約３０，０００～約３００，０００の範囲の分子量を有するペクチン、多糖、例えば寒天、アカシア、カラヤ、トラガカント、アルギンおよびグア、酸性カルボキシポリマーおよびその塩誘導体、ポリアクリルアミド、水膨潤性インデン無水マレイン酸ポリマー；約８０，０００～約２００，０００の分子量を有するポリアクリル酸；POLYOX、約１００，０００～約５，０００，０００の分子量を有するポリエチレンオキサイドポリマー、およびより大きい澱粉グラフトコポリマー、ポリアニオンおよびポリカチオン性交換ポリマー、澱粉－ポリアクリロニトリルコポリマー、最初の重量の約４００倍の水吸収能をもつアクリレートポリマー、架橋ポリビニルアルコールおよびポリ（Ｎ－ビニル－２－ピロリドン）の混合物、プロラミンとして利用されるゼイン、約４，０００～約１００，０００の分子量を有するポリ（エチレングリコール）など、および前記ポリマーの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を含む。

【００８１】

浸透ポンプ用量形態物の浸透的膨張性推進層は、そのまま、または膨潤性ポリマーと均一または不均一にブレンドされて浸透的膨張性推進層を形成する浸透的に有効な化合物（オスマгент（osmagent））をさらに含有してもよい。そのようなオスマгентは、膨潤性ポリマー中に吸収される液体に可溶である浸透的に有効な溶質を含み、そして

10

20

30

40

50

外部の液体に対して半透過壁を横切って浸透圧勾配を示す。適当なオスマゲントは、例えば、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、マンニトール、尿素、ソルビトール、イノシトール、スクロース、グルコースなど、および前記オスマゲントの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を含む。オスマゲントの大気中での浸透圧、 $a \text{ atm}$ は、約 0 atm を超え、一般に約 $0 \text{ atm} \sim 約 500 \text{ atm}$ 、またはそれ以上であってもよい。

【 0 0 8 2 】

用量形態物から活性作用物を送達するための推進源の提供に加えて、浸透的膨張性推進層の膨潤性、膨張性ポリマーは、また、浸透的に有効な化合物のための支持 ($s u p p o r t i n g$) マトリックスとして機能してもよい。浸透性化合物は、ポリマーと均一または不均一にブレンドされて所望の膨張性壁または膨張性ポケット ($p o c k e t$) を生成することができる。現時点で好適な実施態様における組成物は、(a) ポリマーおよび浸透性化合物、または(b) 固体浸透性化合物を含む。一般に、組成物は、組成物の総重量に基づいて、ポリマーの約 $20 \text{ wt} \% \sim 約 90 \text{ wt} \%$ および浸透性化合物の約 $10 \text{ wt} \% \sim 約 80 \text{ wt} \%$ を含むことができ、現時点で好適な組成物は、ポリマーの約 $35 \text{ wt} \% \sim 約 75 \text{ wt} \%$ および浸透性化合物の約 $25 \text{ wt} \% \sim 約 65 \text{ wt} \%$ を含む。

【 0 0 8 3 】

浸透ポンプ用量形態物のキニーネは、キニーネが熱応答性組成物中に分散された熱応答性調合剤として調合されてもよい。あるいはまた、浸透ポンプ用量形態物は、浸透性押し出し層とキニーネ組成物の界面において熱応答性組成物を含んでなる熱応答性要素を含有してもよい。代表的な熱応答性組成物およびそれらの融点は以下のとおりである：ココアバター ($32 \sim 34$)、ココアバター + 2% みつろう ($35 \sim 37$)、プロピレングリコールモノステアレートおよびジステアレート ($32 \sim 35$)、水素化油、例えば水素化植物油 ($36 \sim 37.5$)、 80% 水素化植物油および 20% ソルビタンモノパルミテート ($39 \sim 39.5$)、 80% 水素化植物油および 20% ポリソルベート 60 ($36 \sim 37$)、 77.5% 水素化植物油、 20% ソルビタントリオレエート、 2.5% みつろうおよび 5.0% 蒸留水 ($37 \sim 38$)、飽和および不飽和酸、例えばパルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸およびアラキドン酸を含む $8 \sim 22$ 個の炭素原子を有する酸のモノ -、ジ - およびトリグリセリド；モノ - およびジグリセリドを含む飽和脂肪酸のトリグリセリド ($34 \sim 35.5$)、プロピレングリコールモノ - およびジステアレート 3 ($33 \sim 34$)、部分水素化綿実油 ($35 \sim 39$)、ポリオキシ - アルキレンおよびプロピレングリコールのブロックポリマー；エチレンオキサイドを付加される $1, 2$ - ブチレンオキサイドを含んでなるブロックポリマー；プロピレンオキサイドとエチレンオキサイドのブロックコポリマー、硬化脂肪アルコールおよび脂肪 ($33 \sim 36$)、ヘキサジエノールおよび含水ラノリントリエタノールアミングリセリルモノステアレート (38)、モノ -、ジ - およびトリグリセリドの共晶混合物 ($35 \sim 39$)、 $W I T E P S O L \# 15$ 、モノグリセリドを含む飽和植物脂肪酸のトリグリセリド ($33.5 \sim 35.5$)、ヒドロキシル基を含有しない $W I T E P S O L \text{ H } 32$ ($31 \sim 33$)、 $225 - 240$ の鹸化値および ($33.5 \sim 35.5$) の融点を有する $W I T E P S O L \text{ W } 25$ 、 $220 - 230$ の鹸化値および ($37 \sim 39$) の融点を有する $W I T E P S O L \text{ E } 75$ 、ポリアルキレングリコール、例えばポリエチレングリコール 1000 、エチレンオキサイドの直鎖ポリマー ($38 \sim 41$)、ポリエチレングリコール 1500 ($38 \sim 41$)、ポリエチレングリコールモノステアレート ($39 \sim 42.5$)、 33% ポリエチレングリコール 1500 、 47% ポリエチレングリコール 6000 および 20% 蒸留水 ($39 \sim 41$)、 30% ポリエチレングリコール 1500 、 40% ポリエチレングリコール 4000 および 30% ポリエチレングリコール 400 ($33 \sim 38$)、 $11 \sim 17$ 個の炭素原子を有する飽和脂肪酸のモノ -、ジ - およびトリグリセリドの混合物 ($33 \sim 35$) など。熱応答性担体を含む熱応答性組成物は、約 $20 \sim 約 33$ の温度での固形組成物における活性作用物の保存、膨潤性組成物の界面における非混和境界の維持およ

10

20

30

40

50

び約 33 超、特に約 33 ~ 約 40 の温度における流動性組成物中の作用物の分散のために有用である。

【0084】

浸透ポンプ用量形態物において存在するキニーネの量は、約 10 mg ~ 約 2 g またはそれ以上である。浸透性用量形態物は 1 日に 1 回またはそれ以下の投与頻度のために調合されてもよい。

【0085】

浸透ポンプ用量形態物のキニーネは、固形および液状経口用量形態物のために当該技術分野において既知の多くの技術によって調合することができる。浸透ポンプ用量形態物のキニーネは湿式造粒によって調合されてもよい。1つの代表的な湿式造粒法では、キニーネおよび成分を含むキニーネ層は、造粒用液体として有機溶媒、例えばイソプロピルアルコール - 二塩化エチレン 80 : 20 v : v (容量 : 容量) を用いて混合される。他の造粒用液体、例えば変性アルコール 100 % がこの目的のために使用されてもよい。キニーネ層を形成する成分は、個々に 40 メッシュ篩のような篩を通過され、次いで混合機中で徹底的に混合される。次に、他の成分を含む活性作用物層が造粒用液体、例えば上記助溶媒の一部に溶解される。次いで、後者の製造された湿潤ブレンドが、ブレンダー中での連続混合によって活性作用物ブレンドに徐々に添加される。造粒用液体が、湿潤ブレンドが製造されるまで添加され、次いで、この湿潤な塊が、オープントレー上に 20 メッシュ篩のような篩を通過させられる。ブレンドは約 30 ~ 約 50 において約 18 ~ 約 24 時間乾燥される。乾燥顆粒は、次いで 20 メッシュ篩のような篩でサイズが整えられる。次に、滑沢剤が 80 メッシュのような篩を通過され、乾燥篩別顆粒ブレンドに添加される。造粒物は粉碎ジャー中に入れられ、約 1 ~ 約 15 分間ジャーミルにおいて混合される。また、押し出し層が同じ湿式造粒技術によって作成されてもよい。組成物は K I L I A N プレス - 層プレスにおいて個々の層に圧縮される。

10

20

【0086】

キニーネ層および浸透的膨張性推進層を提供するために使用できるその他の製造方法は、流動床造粒機において独立に各層のための粉末成分を混合することを含む。粉末成分が造粒機中で乾式混合された後、造粒用液体、例えば水中または変性アルコール中または 95 : 5 エチルアルコール / 水中またはエタノールと水の混合液中、ポリ (ビニル - ピロリドン) が粉末上に噴霧される。場合によっては、成分が造粒用液体中に溶解または懸濁されてもよい。次いで、コートされた粉末が造粒機中で乾燥される。この方法は、造粒用液体を添加しながらそこに存在する成分を造粒する。顆粒が乾燥された後、滑沢剤、例えばステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムが造粒機に添加される。次いで各別々の層の顆粒が前記方式で圧縮される。

30

【0087】

浸透性用量形態物のキニーネ調合剤および浸透性押し出し層はまた、キニーネを組成物形成成分と混合し、そしてコンパートメントの内部寸法に対応する寸法を持つ固形薄層に圧縮することによって製造されてもよい。その他の製造では、キニーネおよび他のキニーネ組成物形成成分および溶媒が、ボールミル、圧搾ローラ、攪拌またはロールミルにかけるような方法によって固形物または半固形物に混合され、次いで予め選ばれた層形成形状物に圧縮される。次に、オスモポリマーおよび場合によってはオスマゲントを含んでなる組成物の層がキニーネを含んでなる層に接して置かれる。キニーネを含んでなる第 1 の層およびオスモポリマーおよび場合によってはオスマゲント組成物を含んでなる第 2 の層の重層は、慣用の層圧縮技術を用いて達成することができる。半透過壁は、圧縮された二層の形状物を成形、噴霧または浸漬することによって壁形成物質に適用することができる。壁形成組成物が層を取り囲むまで気流中で 2 つの層を浮遊または転がすことを含むエア浮遊コーティング操作がまた使用されて浸透性用量形態物の半透過壁が形成される。

40

【0088】

浸透ポンプ用量形態物のディスペンサーはカプセルの形態で存在してもよい。カプセルは、浸透性硬カプセルおよび / または浸透性軟カプセルを含んでもよい。浸透性硬カプセ

50

ルは、2つの部分、キャップおよびボディーからなってもよく、これらは、より大きいボディーが活性作用物で満たされた後、一緒に固定される。浸透性硬カプセルは、ボディー部分の上にキャップ部分を滑り込ませたりまたはめり込ませたりして一緒に固定され、その結果完全に活性作用物を取り囲みそして被胞化する。硬カプセルは当該技術分野における既知の技術によって作成されてもよい。

【0089】

浸透ポンプ用量形態物の軟カプセルは1片の浸透性軟カプセルであってもよい。一般に、浸透性軟カプセルは活性作用物を内包する密閉構築物である。軟カプセルは種々の工程、例えばプレート工程、ロータリ-成形工程、往復成形工程および連続工程によって作成されてもよい。

10

【0090】

浸透性用量形態物のカプセルを形成するために有用な物質は、ゼラチン、約5~約30ミリポアズの粘度および約150グラムまでのブルーム(bloom)強度を有するゼラチン；約160~約250のブルーム値を有するゼラチン；ゼラチン、グリセリン、水および二酸化チタンを含んでなる組成物；ゼラチン、エリスロシン(erythrosin)、酸化鉄および二酸化チタンを含んでなる組成物；ゼラチン、グリセリン、ソルビトール、ソルビン酸カリウムおよび二酸化チタンを含んでなる組成物；ゼラチン、アカシア、グリセリンおよび水を含んでなる組成物；およびそれに類するもの、および前記物質の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む市販の物質である。

20

【0091】

半透過壁形成組成物は、半透過壁形成組成物を用いる、成形、形成、エアスプレー、浸漬またはブラッシングによって重層配置においてカプセルの外面に適用することができる。半透過壁を適用するために使用できる他の技術は、エア浮遊操作およびパンコーティング操作である。エア浮遊操作は、カプセルを取り囲み、そして被覆するまで空気および半透過性膜形成組成物の流れの中でカプセル配置物を浮遊または転がすことを含む。操作は、異なる半透過壁形成組成物を用いて繰り返されて半透過性重層壁が形成されてもよい。

【0092】

半透過壁を製造するために適当な代表的溶媒は、物質、カプセル壁、活性作用物、熱応答性組成物、膨張性メンバーまたは最終ディスペンサーに悪害を及ぼさない、不活性の無機および有機溶媒を含む。半透過壁を製造するための溶媒は、水性溶媒、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化溶媒、シクロ脂肪族化合物、芳香族化合物、複素環式溶媒、および前記溶媒の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物であってもよい。特定の溶媒は、アセトン、ジアセトンアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、酢酸メチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化プロピレン、四塩化炭素、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキサン、シクロオクタン、ベンゼン、トルエン、ナフサ、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、およびそれらの混合物、例えばアセトンおよび水、アセトンおよびメタノール、アセトンおよびエチルアルコール、二塩化メチレンおよびメタノール、および二塩化エチレン、メタノール、および前記溶媒の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。半透過壁は、熱応答性組成物の融点未満の低温において適用されてもよい。あるいはまた、熱応答性組成物は、半透過壁を適用した後にディスペンサー中に充填されてもよい。

30

40

【0093】

活性作用物を放出するための浸透ポンプ用量形態物における出口手段または孔は、壁において機械的またはレーザー穴空けによるか、または壁における浸食性要素、例えばゼラチンプラグを浸食することによって形成することができる。オリフィスは、半透過壁中に挿入されるポリマーであってもよく、このポリマーは多孔性ポリマーであり、そして孔を有するか、または微細多孔性ポリマーであり、そして微小孔を有する。

50

【 0 0 9 4 】

他の長期放出調合剤は、さらに、経口固形用量形態物、例えば錠剤またはカプセル剤を用いては困難であるそれらの患者のために容易に投与される調合剤を含んでもよい。そのような調合剤は、嚥下するのが容易である用量形態物を要求する幼少および高齢患者には有用であろう。かくして、容易に投与される調合剤、例えば嚥むことができる錠剤、ガム様形態物、キャンディー様形態物、振りかけ (s p r i n k l e) 形態物、液状調合剤 (例えば、懸濁剤または乳剤)、味を遮蔽した調合剤、および迅速に溶解する錠剤が望まれる。

【 0 0 9 5 】

容易な投与のために、長期放出懸濁剤はキニーネまたはその塩を含有する嚥むことができる錠剤であってもよい。嚥める錠剤は、嚥める基剤および場合によっては甘味剤を含む。嚥める基剤は、添加物、例えばマンニトール、ソルビトール、ラクトース、または前記添加物の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。嚥める用量形態物に使用される場合によっては甘味剤は、例えば、消化性の糖、スクロース、液体グリコール、ソルビトール、デキストロース、イソマルト (i s o m a l t)、液体マルチトール、アスパルテム、ラクトース、および前記甘味剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物であってもよい。ある場合には、嚥める基剤および甘味剤は同じ成分であってもよい。嚥める基剤および場合によっては甘味剤は、用量形態物の総重量の約 5 0 w t % ~ 約 9 0 w t % を含んでもよい。

10

【 0 0 9 6 】

嚥める用量形態物は、さらに、保存剤、口腔への付着および糖の結晶化を防ぐ薬剤、着香剤、酸味剤、着色剤、および前記薬剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。グリセリン、レシチン、水素化ヤシ油またはグリセリルモノステアレートが、口腔への付着を防ぎ、そして生産物の柔らかい性質を改良するために、成分の総重量の約 0 . 0 4 w t % ~ 約 1 0 w t % の量で糖の結晶化の防止剤として使用されてもよい。さらに、イソマルトまたは液体マルチトールが嚥める用量形態物の嚥む性質を増進するために使用されてもよい。

20

【 0 0 9 7 】

キニーネは苦い味がするので、それは良好な患者のコンプライアンスのために味を遮蔽されてもよい。キニーネは微粒子において存在してもよく、ここでは、各微粒子は保護物質とともにキニーネまたはその塩を組み入れている。微粒子はマイクロカプセルまたはマトリックス型微粒子として提供されてもよい。マイクロカプセルは、分離した、別々に観察できる保護物質のコーティングによって囲まれたキニーネまたはその塩の分離した塊を組み入れてもよい。反対に、マトリックス型粒子では、キニーネまたはその塩は、保護物質中に溶解、懸濁または分散される。ある微粒子は両マイクロカプセルおよびマトリックス型粒子の属性を含んでもよい。例えば、微粒子は、第1の保護物質中にキニーネまたはその塩の分散物を組み入れているコアおよび第2の保護物質のコーティングを組み入れてもよく、第2の保護物質はコアを取り囲む第1の保護物質と同じでもまたは異なってもよい。あるいはまた、微粒子は、本質的にキニーネまたはその塩からなるコアおよびコーティング自体がその中に分散されたキニーネまたはその塩を有する保護物質を組み入れているコーティングを組み入れてもよい。具体的には、保護物質は放出遅延物質および/またはマスキング物質であってもよい。

30

40

【 0 0 9 8 】

微粒子は、約 6 0 0 μ m まで、特に約 7 5 ~ 約 5 0 0 μ m、より特に約 1 5 0 ~ 約 5 0 0 μ m の平均外径を有してもよい。約 2 0 0 μ m 以上の微粒子が使用されてもよい。かくして、微粒子は約 2 0 0 メッシュ ~ 約 3 0 メッシュ U . S . 基準サイズ、より特に約 1 0 0 メッシュ ~ 約 3 5 メッシュであってもよい。

【 0 0 9 9 】

振りかけ用量形態物は、場合によっては機能的または非機能的コーティングを有する、キニーネまたはその塩の微粒またはペレット化形態物を含み、これにより、患者または介

50

護者は、飲物中または柔らかい食物上に微粒／ペレット化用量を振りかけることができる。振りかけ用量形態物は、その主な大きさでは約10～約100 μ mの粒子を含んでもよい。振りかけ用量形態物は、場合によってはコートされた顆粒の形態で、またはマイクロカプセルとして存在してもよい。具体的には振りかけ用量形態物は長期放出調剤である。振りかけ用量形態物として投与されてもよいマイクロカプセル調剤に関するその教示については、引用によって本明細書に組み入れられている米国特許第5,084,278号を参照。

【0100】

その他の経口用量形態物はキニーネの嚙まずに速やかに溶解する用量形態物である。これらの用量形態物は、製薬学的調剤の技術分野における当業者には既知の方法によって作成することができる。例えば、Cima Labsは、微粒子および発泡剤を含む経口用量形態物を製造し、これは口中で急速に崩壊し、そして十分な味のマスキングを提供する。Cima Labsはまた、活性作用物、および間接的に圧縮された賦形剤および滑沢剤を含むマトリックスを含有する急速に溶解する用量形態物を製造した。米国特許第5,178,878号および米国特許第6,221,392号は急速溶解用量形態物に関する教示を提供する。

10

【0101】

代表的な急速溶解用量形態物は、水および／または唾液で活性化される発泡性崩壊剤および微粒子を組み入れている混合物を含む。微粒子は嚙める形態物について先に記述されたそれらのものを含んでもよい。微粒子および発泡性崩壊剤を含む混合物は、望ましくは、患者への直接経口投与のために適合されたサイズおよび形状の錠剤として存在してもよい。錠剤は、水および／または唾液への曝露により実質的に完全に崩壊される。発泡性崩壊剤は、錠剤が患者の口中に入れられた場合、錠剤の崩壊を助け、そして発泡の明らかな感覚を与えるのに有効な量において存在する。

20

【0102】

発泡感覚は、患者には好ましいのみならず、また唾液産生を刺激する傾向があり、それによって、さらなる発泡作用を助けるさらなる水を提供する。かくして、錠剤が患者の口中に置かれると、それは急速に、そして患者によるいかなる自発的行動もなしに実質的に完全に崩壊するであろう。たとえ、患者が錠剤を嚙まなくても、崩壊は急速に進行できる。錠剤の崩壊により、微粒子は放出され、そして微粒子のスラリーまたは懸濁物として嚥下できる。かくして、微粒子は、消化管における溶解および製薬学的成分の全身的分配のために患者の胃に送られる。

30

【0103】

用語、発泡性崩壊剤はガスを発生する化合物を含む。好適な発泡剤は、水および／または口中の唾液への発泡性崩壊剤の曝露において起きる化学反応によってガスを発生する。泡またはガス生成反応は、ほとんど、可溶性の酸源およびアルカリ金属炭酸塩または炭酸塩源の反応の結果である。これらの2種の一般的種類の化合物の反応は、唾液に含まれる水との接触において二酸化炭素ガスを生成する。

【0104】

そのような水で活性化される物質は、水への曝露が錠剤を時期早々に崩壊するので、ほとんどまたは全く吸収水分のない一般的には無水状態で、または安定な水和形態で維持されてもよい。酸源または酸は、ヒトの消費のために安全であるものであり、そして一般に、食物の酸、酸無水物および酸塩を含んでもよい。食物酸は、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸およびコハク酸などを含む。これらの酸は間接的に摂取されるので、発泡性錠剤調剤が1杯の水に溶解されるよう意図されても、それらの水における全溶解度はそれほど重要ではない。前記の酸の酸無水物および酸がまた使用されてもよい。酸塩は、リン酸二水素ナトリウム、ピロリン酸二水素二ナトリウム、酸クエン酸塩および酸亜硫酸ナトリウムを含む。

40

【0105】

炭酸塩源は、乾燥固体炭酸塩および重炭酸塩、例えば重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウ

50

ム、重炭酸カリウムおよび炭酸カリウム、炭酸マグネシウムおよびセスキ炭酸ナトリウム、ナトリウムグリシンカーボネート、L-リジンカーボネート、アルギニンカーボネート、無定形炭酸カルシウム、および前記カーボネートの少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物を含む。

【 0 1 0 6 】

発泡性崩壊剤は常に二酸化炭素を生成する反応に基づくとは限らない。酸素または安全である他のガスを発生する反応物もまたこの範囲内で考えられる。発泡剤が２種の相互に反応する成分、例えば酸源および炭酸塩源を含む場合、両成分が実質的に完全に反応することが好ましい。したがって、等当量を与える成分の当量比が好適である。例えば、使用される酸が二価であれば、一価反応の炭酸塩塩基の量の２倍か、または二価反応の塩基の等量が、実現される完全な中和のために使用されるべきである。しかしながら、酸または塩基のいずれかの量が他の成分の量を超えてもよい。このことは、いずれかの成分の過剰量を含む錠剤の味および／または性能を増進するために有用であろう。この場合、いずれかの成分のさらなる量が未反応のまま残ることは許容できる。

10

【 0 1 0 7 】

一般に、錠剤の作成のために有用な発泡性崩壊剤の量は、最終組成物の約 5 w t % ~ 約 5 0 w t %、特にその約 1 5 w t % ~ 約 3 0 w t %、もっとも特に総組成物の約 2 0 w t % ~ 約 2 5 w t % である。

【 0 1 0 8 】

他の急速に溶解するキニーネ用量形態物は、噴霧乾燥された炭水化物または糖アルコール添加物（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物、など）を用い、場合によっては崩壊剤（例えば、クロスポビドン、クロスカルメロース、ナトリウム澱粉グリコレート、前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物、など）および／または滑沢剤（例えば、コロイド状シリカ、シリカゲル、沈降シリカ、前記物質の少なくとも１種を含んでなる組み合わせ物、など）と組み合わせて、発泡剤なしで製造することができる。適当な急速溶解は、本明細書に完全に組み入れられている、Normanらに対する米国特許出願公開第 US 2 0 0 3 0 1 1 8 6 4 2 A 1 号において見出すことができる。

20

【 0 1 0 9 】

急速溶解用量形態物の錠剤は経口投与された場合、急速に崩壊しなければならない。「急速に」とは、錠剤が、約 1 0 分未満で、望ましくは約 3 0 秒 ~ 約 7 分で患者の口中で崩壊すべきであり、特に、錠剤は約 3 0 秒 ~ 約 5 分で口中で溶解すべきであると理解される。口中での崩壊時間は、約 3 7 における水中での錠剤の崩壊時間を観察することによって測定できる。錠剤は強制攪拌なしに水中に浸漬される。崩壊時間は、肉眼観察によって決定されるように、錠剤の実質的に完全な分散のための浸漬からの時間である。本明細書で使用されるように、用語、錠剤の「完全な崩壊」は、マイクロカプセルまたは他の分離した内包物の溶解または崩壊を必要としない。

30

【 0 1 1 0 】

急速溶解錠剤は、周知の打錠操作によって製造することができる。通常の打錠方法では、打錠されるべき物質が空洞中に置かれ、次いで、１個以上のパンチメンバーが空洞に進められ、そして圧縮される物質と緊密に接触させられ、この上に圧力が適用される。かくして、物質はパンチおよび空洞部の形状に適合させられる。１分間について数百および数千もの錠剤がこの方式で製造できる。

40

【 0 1 1 1 】

キニーネは特に苦い味を示すので、キニーネの味を遮蔽された固形用量形態物は有用である。固形の味遮蔽用量形態物は、キニーネまたはその塩を含んでなるコア要素およびコア要素を囲むコーティングを含む。キニーネまたはその塩を含んでなるコア要素は、カプセルの形態で存在しても、またマイクロカプセル化技術によって被胞化されてもよく、ここでは、ポリマーコーティングが調合剤に適用される。またコア要素は、添加物、賦形剤、着香剤、安定剤および／または着色剤を含んでもよい。

50

【0112】

味遮蔽用量形態物は、キニーネまたはその塩を含んでなるコア要素の組成物の総重量に基づいて、約77wt%～約100wt%、特に約80wt%～約90wt%；およびポリマーを含むコーティング物質から形成されたコア要素上の実質的に連続するコーティングの約20wt%～約70wt%を含んでもよい。コア要素は、キニーネまたはその塩の約52wt%～約85wt%；およびロウ、水不溶性ポリマー、腸溶性ポリマーおよび部分的に水溶性ポリマー、他の適当な製薬学的添加物、および前記成分の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物から選ばれる補助成分の約5wt%～約25wt%を含む。

【0113】

味遮蔽調合剤のコーティング物質は、実質的に連続するコーティングを提供し、そしてなお味の遮蔽を提供する形態をとってもよい。ある場合には、コーティングはまた、活性作用物の制御放出を提供する。味遮蔽用量形態物コーティングにおいて使用されるポリマーは、水不溶性ポリマー、例えばエチルセルロースであってもよい。味遮蔽用量形態物のコーティング物質はさらに可塑剤を含んでもよい。

10

【0114】

味を遮蔽された製薬学的調合剤、例えば粉末調合剤を製造する方法は、希釈剤においてコア要素およびコーティング物質を混合し、そして混合物を噴霧乾燥して味遮蔽調合剤を形成することを含む。溶媒中の活性作用物およびポリマーの噴霧乾燥は、ポリマーコーティング物質でコートされた活性作用物を残して溶媒が蒸発させられるように、噴霧された懸濁液中に空気の流れを噴霧することを伴う。

20

【0115】

キニーネまたはその塩の液状用量形態物は、十分に味の遮蔽ならびに長期放出特性を提供するように調合されてもよい。味遮蔽液状用量形態物は、味の遮蔽された粒子（例えば、微粒子）の懸濁液を含んでもよい。活性作用物の溶解および可溶化の速度を抑制または遅延する、活性作用物微粒子上のポリマーコーティングの使用は、懸濁液における活性作用物の送達とともに味の問題を克服する1つの手段である。ポリマーコーティングは、味の閾値濃度が口中で達成される前にすべての粒子が嚥下されるための時間を可能にする。

【0116】

かくして、味遮蔽液状用量形態物は、活性作用物、活性作用物を被胞化するポリマー、および被胞化された活性作用物を懸濁するための懸濁媒質を含む。活性作用物は、ポリマーまたはポリマーおよび懸濁媒質によって味を遮蔽することができる。

30

【0117】

キニーネはその中性または塩形態物の形態で存在してもよく、そして粒子、結晶、ミクロカプセル、顆粒、ミクロ顆粒、粉末、ペレット、無定形固体または沈殿物の形態で存在してもよい。粒子はさらに他の機能性成分を含んでもよい。キニーネ粒子は、具体的には約1000 μ m未満またはそれに等しい、特に約750 μ m未満またはそれに等しい、より特に約500 μ m未満またはそれに等しい、なおより特に約250 μ m未満またはそれに等しい、まだなおより特に約150 μ m未満またはそれに等しい領域における一定の粒子サイズ分布を有してもよく、ここでは、許容できる口内感覚があり、そして残留粒子を噛み、味あう活性作用物を放出する機会はほとんどない。

40

【0118】

味遮蔽液状用量形態物は、キニーネまたはその塩とともに、キニーネの物理的、化学的または味覚特性を修飾する目的のために存在する他の機能性成分を含んでもよい。例えば、キニーネは、イオン交換またはシクロデキストリン錯体の形態で存在してもよく、またはキニーネは、種々の添加物、例えばロウ、脂質、溶解インヒビター、味遮蔽または味抑制剤、担体または添加物、賦形剤、および前記成分の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物との混合物または分散物として含まれてもよい。そのような味遮蔽調合剤において使用される場合、キニーネ塩粒子のサイズは、分子レベルから約 μ mサイズまでのいかなるサイズのものであってもよい。

【0119】

50

製薬学的活性作用物または活性作用物粒子は、ポリマーによる被胞化の後、懸濁化媒質において懸濁、分散または乳化されてもよい。懸濁化媒質は、水に基づく媒質であってもよいが、同様に非水性担体であってもよい。味遮蔽液状用量形態物はさらに、懸濁液に安定性を与えるために他の場合によっては溶解または懸濁された薬剤を含んでもよい。これらは、懸濁化剤または安定化剤、例えばメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、(ポリ)ビニルアルコール、微結晶セルロース、コロイド状シリカ、ベントナイトクレイ、および前記薬剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。使用される他の薬剤は、保存剤、例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルパラベン、甘味剤、例えばスクロース、サッカリンナトリウム、アスパルテート、マンニトール、香味剤、例えばグレープ、チェリー、ペパーミント、メントールおよびバニラフレーバー、および抗酸化剤または他の安定化剤、および前記薬剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。

10

【0120】

ポリマーによる微粒子または活性作用物粒子の被胞化は、ポリマーコーティング物質の溶液または分散液中に懸濁、溶解または分散し、そして噴霧乾燥、流動床コーティング、単一または複合コアセルベーション、コエバポレーション、同時磨砕、融解分散およびエマルジョン-溶媒蒸発技術などのような方法によって実施されてもよい。

【0121】

ポリマー被覆されたキニーネ、またはその塩、粉末はまた再構成される散剤、すなわち；使用前に水のような液体媒質における懸濁剤または乳剤として再構成される乾燥粉末活性作用物生産物の製造のために応用することができる。再構成される散剤は長い貯蔵寿命を有し、そして一旦再構成された懸濁剤は十分な味遮蔽を有する。

20

【0122】

適当な液状味遮蔽用量形態物は、米国特許第6,197,348号において開示されたものを含む。

【0123】

キニーネまたはその製薬学的に許容できる塩は、また、非経口デポ調合剤に調合することができる。非経口デポ調合剤は、筋肉または皮下組織中に注入または植え込まれ、そして制御様式でキニーネを放出する。デポ形態物の長所は数日または数週間のキニーネの持続放出である。

30

【0124】

そのような形態物は微粒子または移植物（例えば、桿状の）の形態で存在してもよい。移植物は、大きな孔の針を通して皮下組織中に注入される桿状デバイスである。微粒子は一般に球状であり、そして典型的には約1～約1000μm、特に約10～約100μmの範囲のそれらのサイズとして筋肉内または皮下に注入できる。微粒子は、i)ポリマー膜によって囲まれたコア中にキニーネを含有する微粒子である、ミクロカプセル；ii)固形分散物または固形溶解物を形成する、ポリマーマトリックス中に薬物を含有する微粒子である、ミクロスフェアを含んでもよい。

【0125】

デポ調合剤は、生分解性ポリマー添加物または非生分解性ポリマー添加物から製造することができる。ポリマー添加物は薬物放出の速度を制御し、そして生分解性であれば、薬物放出の間および/または後に再吸収する。

40

【0126】

代表的な生分解性ポリマーはラクチド/グリコリドポリマーであり、一方、代表的な非生分解性ポリマーはエチレン酢酸ビニルコポリマーである。全薬物の放出は、ポリマー組成を変えることによって制御されてもよい。例えば、ラクチド/グリコリドポリマー中の乳酸のレベルにおける増加は薬物放出を遅延でき、そしてポリマー分子量における増加はまた薬物放出を遅延し、そしてインビボの薬物効果を延長することができる。

【0127】

代表的な長期放出形態物は、引用によって本明細書に組み入れられている米国特許第5

50

、102,666号に記述されている。そこに記述されるように、ポリマー組成物は、活性作用物の存在下で、(1)水膨潤性であるが、水不溶性の、繊維状の架橋されたカルボキシ官能性ポリマーであるカルシウムポリカルボフィル(poly carbophil)成分、(a)少なくとも約80%がカルボキシル官能基を含有する多数の反復単位および(b)ポリアルケニルポリエーテルを実質的に含有しない約0.05~約1.5%の架橋剤を含有するポリマー(パーセンテージは、それぞれ未重合の反復単位および架橋剤の重量に基づく)と、(2)水との相互作用によって形成される反応複合体を含む。

【0128】

カルシウムポリカルボフィルの量は、約0.1~約99wt%、例えば約10wt%であってもよい。存在するキニーネまたはその塩の量は、反応複合体の約0.0001~約65wt%、例えば約5~約20wt%であってもよい。存在する水の量は、約5~約200wt%、例えば約5~約10wt%であってもよい。相互作用は、約3~約10、例えば約6~7のpHにおいて実施される。カルシウムポリカルボフィルは、約5~約25%のカルシウムを含有するカルシウム塩の形態で最初に存在している。

【0129】

数種の物質がポリカルボフィルタイプの組成物成分を形成するために適当である。ポリマーは、少なくとも約80%がカルボキシル官能基を含有する多数の反復単位およびポリアルケニルポリエーテルを実質的に含有しない約0.05~約1.5%の架橋剤を含有し、ここで、パーセンテージは、それぞれ未重合の反復単位および架橋剤の重量に基づく。特に、反復単位の少なくとも約90%がカルボキシル官能基を含有し、より特に、反復単位の少なくとも約95%がカルボキシル官能基を含有する。またなおより特に、この物質は、カルボキシル官能性モノマーおよび架橋剤のみの重合の反応生成物である。より特に、この成分は、重合した架橋剤の約0.1~約1wt%を含有する。また、物質は、ポリマー酸のカルシウム塩としてカルシウムの5%~25%、特に18%~22%を含有する。このタイプのポリマーのある種は、一般名「カルシウムポリカルボフィル」として市販されている。

【0130】

かくして、ここで有用なカルシウムポリカルボフィルタイプ組成のポリマーは、少なくとも80wt%のモノエチレン的不飽和のカルボキシ官能性モノマーおよびポリアルケニルポリエーテルを含有しない架橋剤の約0.05~約1.5wt%およびカルシウムの18~22%の共重合の反応生成物として定義されてもよい。

【0131】

前記2種の成分に加えて、ポリカルボフィルタイプのポリマーは、1種以上の前記酸のC1-C6アルキルエステル、例えばアクリル酸ヘキシル、メタクリル酸ブチルおよびクロトン酸メチル；2~3個の炭素原子を含有する、1分子当たり平均1~約4個のオキシアルキレン基を含有する前記酸のヒドロキシアルキレン官能性エステル、例えばメタクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピルおよびモノアクリル酸テトラエチレングリコール；メタクリルアミド、アクリルアミドおよびC1-C4モノ-およびジアルキル誘導体、例えばN-メチルアクリルアミド、N-ブチルメタクリルアミドおよびN,N-ジメチルアクリルアミド；スチレン；および前記カルボキシル官能基を含有するモノマーおよび架橋剤により共重合されるような当該技術分野において既知であるそれに類するもの；のような重合されたモノエチレン的不飽和の反復単位をまた含んでもよい。ポリマーは、もっとも特に、モノエチレン的不飽和のカルボキシ官能性モノマーおよび架橋剤のみから製造される。

【0132】

カルシウムポリカルボフィルと水との相互作用は、複合体ヒドロゲルマトリックス構造物の形成をもたらし、次いでこれが、マトリックスそれ自体内のおよびそれからのキニーネまたはその塩の拡散または他の移送を制御するように作用する。制御または持続放出の望ましいレベルは、用いられる成分の比率、キニーネまたはその塩の物理的状态、組み入れ方法、成分の混合順序などに応じて変化できる。また、マトリックスおよびその放出性

10

20

30

40

50

の特徴を改変できるさらなる添加物が存在してもよい。

【0133】

1つの実施態様では、長期放出調剤は、水およびカルシウムポリカルボフィルの相互作用によって生成される反応複合体を含んでなるポリマー組成物を含み；ここで、カルシウムポリカルボフィル成分は、(a)少なくとも約80%がカルボキシル官能基を含有する多数の反復単位および(b)ポリアルケニルポリエーテルを実質的に含有しない約0.05～約1.5%の架橋剤を含んでなる、水膨潤性であるが、水不溶性の、繊維状の架橋されたカルボキシ官能性ポリマーであり；そしてここで、反応複合体は、キニーネまたはその製薬学的に許容できる塩の存在下で形成される。

【0134】

その他の実施態様では、長期放出調剤の製造方法は、キニーネまたはその製薬学的に許容できる塩の存在下で、水およびカルシウムポリカルボフィル成分を組み合わせることを含み；ここで、カルシウムポリカルボフィル成分は、水膨潤性であるが、水不溶性の、繊維状の架橋されたカルボキシ官能性ポリマーであり、繊維状の架橋されたカルボキシ官能性ポリマーは、(a)少なくとも約80%がカルボキシル官能基を含有する多数の反復単位および(b)ポリアルケニルポリエーテルを実質的に含有しない約0.05～約1.5%の架橋剤を含み、パーセンテージは、それぞれ未重合の反復単位および架橋剤の重量に基づく。

【0135】

さらなる代表的な長期放出形態物は、引用によって本明細書に組み入れられている米国特許第5,422,123号において記述されている。そこには、活性作用物、水性液体との接触で膨潤するポリマー物質、ゲル化特性をもつ物質および補助機能をもつ可能な他の物質を含有する一定の幾何学的形態のコア；およびその表面を部分的に覆うようにコアに適用される支持体(support)からなる錠剤が記述されており、そして支持体は水性液体中で徐々に溶解し、そして/または徐々にゲル化するポリマー物質、可塑化物質および補助機能をもつ可能な他の物質からなり、この可塑化作用はまたポリマー物質によって遂行できる。

【0136】

コアは、キニーネまたはその塩を含有するコア混合物を約1000～約4000kg/cm²の圧力下で圧縮することによって製造することができ、したがって、一定の幾何学的形態をとる。代表的な形態物は、平面、凸面または凹面の基礎をもつ円筒形錠剤を含む。

【0137】

コアを製造するのに適当なポリマー物質は、水性液体との接触において膨潤するものであり、本質的に不溶性のポリマー、例えば架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチル澱粉、メタクリル酸カリウム/ジビニルベンゼン コポリマー、ポリメタクリル酸メチル、架橋ポリビニルピロリドン、高分子量ポリビニルアルコールなどが使用される。ゲル化するポリマー物質は、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、非架橋ポリビニルピロリドンを含む。両膨潤性およびゲル化特性を保持するポリマー、例えば中等粘度のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび中等粘度のポリビニルアルコールがまた使用できる。補助物質は、マンニトール、エチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、コロイド状シリカおよびその他を含む。

【0138】

ゲル化ポリマー物質に対する膨潤特性をもつポリマー物質の比は約1:9～約9:1である。コア中の活性作用物含量は、コアの総重量に基づいて約1～約95wt%であってもよい。

【0139】

支持体は、一般に、成分の親水性特性に応じて約10μm～約4mmの厚さを有し、そ

10

20

30

40

50

の役割はコアに含有される活性作用物の放出の指示を限定し、定義することである。支持体は、一般にコアより親水性が低く、そして活性作用物を含有しないので、活性作用物の移動は、支持体によって覆われていないコアの部分からのみ有意なかつ即時的に起きることができる。

【0140】

支持体を製造するために使用できる適当な物質は、水性液体中で徐々に溶解し、そして/または徐々にゲル化する支持体ポリマー物質を含み、単独でもまた互いに混合されて使用されるこれらの物質は、約4,000~約2,000,000の分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース、高分子量カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、スクレログルカン、アクリレート、メタクリレート、ヒドロキシプロピルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび親水性セルロース誘導体からなる群から選ばれる。

10

【0141】

支持体ポリマー物質は、支持体組成物の約2~約95wt%、特に約30~約90wt%で存在する。また支持体組成物は、弾性を与えることができる物質、例えばポリエチレングリコール、ひまし油、水素化ひまし油、フタル酸エチル、フタル酸ブチル、および天然、合成および半合成グリセリドなどを含む。支持体の弾性物質は、活性作用物の全体的な、かつ早すぎた放出をもたらすであろうひび割れまたは裂け目を惹起することなく、コアの水和におけるいかなる変化の結果にも従うよう十分に弾性であるという事実によって決定される、正確な放出動態を確保する。

20

【0142】

これらの支持体の弾性物質は、支持体の総重量の0~約50wt%、特に約2~約15wt%において存在できる。

【0143】

最後に、支持体組成物は、結合剤、例えばポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、アルギン酸およびその誘導体、親水性薬剤、例えばマンニトール、ラクトース、澱粉、コロイド状シリカ、および疎水性薬剤、例えば水素化ひまし油、ステアリン酸マグネシウム、脂肪物質、ロウ、および天然および合成グリセリドを含んでもよい。親水性および疎水性薬剤の選択は、支持体の親水性および所望の放出速度を制御する。結合剤、親水性薬剤および疎水性薬剤は、支持体の総重量の約0~約50wt%、特に約0.5~約35wt%の量において存在してもよい。

30

【0144】

支持体の成分は、既知の技術にしたがって結合溶液により可能ならば湿潤にして混合し、次いでこの混合物を乾燥顆粒状態にもたらしことによって製造される。混合物は篩別され、容易に流動できる均一な混合物が得られるまで混合されてもよい。製造された支持体混合物は、次に、圧縮機を用いて表面層としてコアに適用される。支持体はコアの1ないし2種の基剤に適用されるか、または1種の基剤を除いて全コア表面か、または2種の基剤を含めた全側面に適用されてもよい。支持体は典型的には約1000~約4000kg/cm²の圧力を使用して適用される。

40

【0145】

1つの実施態様では、長期放出調剤は、(a)一定の幾何学的形態を有し、そしてキニーネまたはその製薬学的に許容できる塩の治療学的に有効な量、および(1)ゲル化ポリマー物質に対する膨潤性ポリマー物質の比が約1:9~約9:1である、水または水性液体と接触して膨潤する膨潤性ポリマー物質およびゲル化ポリマー物質、および(2)両膨潤およびゲル化特性を有する単一ポリマー物質からなる群から選ばれるコアポリマー物質を含んでなる、デポジット(deposit)・コア;ならびに(b)デポジット・コアに適用される支持体・プラットフォーム(platform)であって、それがデポジット・コアの表面を部分的に覆い、そしてデポジット・コアの水和による変化に従い、そして水性液体において徐々に溶解し、そして/または徐々にゲル化するように、デポジット・コアに適用される弾性支持体である、支持体プラットフォームを含む。

50

【 0 1 4 6 】

この実施態様の支持体・プラットフォームは、水性液体において徐々に溶解するか、または徐々にゲル化するポリマー物質および可塑化物質を含んでもよい。支持体・プラットフォームに含有される可塑化物質は、ポリエチレングリコール、ひまし油、水素化ひまし油、フタル酸エチル、フタル酸ブチル、天然グリセリド、合成グリセリドおよび半合成グリセリドからなる群から選ぶことができる。可塑化物質は、支持体・プラットフォームの総重量の約 2 ~ 約 15 w t % において存在できる。

【 0 1 4 7 】

さらにまた、この実施態様では、支持体・プラットフォームは、さらに、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴムおよびアルギン酸からなる群から選ばれる結合剤を含んでもよい。支持体・プラットフォームは、マンニトール、ラクトース、澱粉およびコロイド状シリカからなる群から選ばれる親水性薬剤を含んでもよい。支持体・プラットフォームは、水素化ひまし油、ステアリン酸マグネシウム、脂肪物質、ロウ、天然グリセリドおよび合成グリセリドからなる群から選ばれる疎水性薬剤を含んでもよい。

10

【 0 1 4 8 】

さらにまた、この実施態様では、コア・ポリマー物質は、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチル澱粉、メタクリル酸カリウム / ジビニルベンゼン コポリマー、ポリメタクリル酸メチル、架橋ポリビニルピロリドン、高分子量ポリビニルアルコール、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、非架橋ポリビニルピロリドン、中等粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、中等粘度ポリビニルアルコール、前記物質の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物からなる群から選ばれてもよい。

20

【 0 1 4 9 】

その他の実施態様では、長期放出調合剤を製造する方法は、キニーネまたはその製薬学的に許容できる塩の治療学的に有効な量、および (1) ゲル化ポリマー物質に対する膨潤性ポリマー物質の比が約 1 : 9 ~ 約 9 : 1 である、水または水性液体と接触して膨潤する膨潤性ポリマー物質およびゲル化ポリマー物質、および (2) 両膨潤およびゲル化特性を有する単一ポリマー物質からなる群から選ばれるコアポリマー物質を含んでなるデポジット・コア成分を顆粒化してコア顆粒混合物を形成し ; コア顆粒混合物を圧縮して一定の幾何学的形態のデポジット・コアを形成し ; 水性液体において徐々に溶解するか、または徐々にゲル化するポリマー物質および可塑化物質を含んでなる支持体プラットフォーム成分を篩別し、そして混合して支持体顆粒混合物を得て ; そしてこの支持体顆粒混合物をデポジット・コアの表面の一部上に圧縮によって適用して、一定の幾何学的形態のデポジット・コアを部分的に覆う支持体・プラットフォームを形成することを含む。

30

【 0 1 5 0 】

本明細書で使用されるように、「製薬学的に許容できる添加物」は、活性作用物の他に製薬学的調合剤に添加されるすべての他の成分を意味する。添加物は、製造を容易にし、安定性を増進し、放出を制御し、生産物の特性を増進し、生物学的利用能を増進し、患者の受容性を増進するなどの目的で添加されてもよい。製薬学的添加物は、担体、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、潤滑剤、圧縮助剤、着色剤、甘味剤、保存剤、懸濁化剤、分散剤、膜形成剤、香味剤、プリント用インクなどを含む。

40

【 0 1 5 1 】

結合剤は用量形態物中の成分と一緒に保持する。代表的な結合剤は、例えば、ポリビニルピロリドン、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、メチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース、糖、および前記結合剤の少なくとも 1 種を含んでなる組み合わせ物を含む。

【 0 1 5 2 】

50

崩壊剤は濡れた場合に膨張して錠剤を分解させる。代表的な崩壊剤は水膨潤性物質、例えば、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、例えばL - H P C、架橋ポリビニルピロリドン (P V P - X L)、例えばK o l l i d o n ^(R) C LおよびP o l y p l a s d o n e ^(R) X K；架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース (ナトリウムクロスカルメロース (c r o s c a r m e l l o s e)、例えばA c - d i - s o l ^(R)、P r i m e l l o s e ^(R)；ナトリウム澱粉グリコレート、例えばP r i m o j e l ^(R)；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；ナトリウムカルボキシメチル澱粉、例えばE x p l o t a b ^(R)；イオン交換樹脂、例えばD o w e x ^(R)またはA m b e r l i t e ^(R)；微結晶セルロース、例えばA v i c e l ^(R)；澱粉および予備ゲル化澱粉、例えばS t a r c h 1 5 0 0 ^(R)；ホルマリン - カゼイン、および前記水膨潤性物質の少なくとも1種含んでなる組み合わせ物を含む。

10

【 0 1 5 3 】

滑沢剤は、例えば、粉末物質の加工を助ける。代表的な滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、植物油、ステアリン酸亜鉛、および前記滑沢剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。潤滑剤は、例えば二酸化ケイ素を含む。

【 0 1 5 4 】

本明細書で記述されるある種の用量形態物は、賦形剤、例えば水不溶性賦形剤、水溶性賦形剤、および前記物質の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。賦形剤は、水不溶性賦形剤、例えば二酸化ケイ素、二酸化チタン、タルク、アルミナ、澱粉、カオリン、ポラクリリン (p o l a c r i l i n) カリウム、粉末セルロース、微結晶セルロース、および前記賦形剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物であってもよい。代表的な水溶性賦形剤は、水溶性糖および糖アルコール、特にラクトース、グルコース、フルクトース、スクロース、マンノース、デキストロース、ガラクトース、対応する糖アルコールおよび他の糖アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、キシリトール、および前記賦形剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。

20

【 0 1 5 5 】

用量形態物は、薬物調合剤の当業者には容易に明白な種々の慣用の混合、粉碎および製作技術によって製造することができる。そのような技術の例は、適当なパンチおよび鋳型を用いる直接圧縮であり、パンチおよび鋳型は適当な回転打錠プレスに固定される；圧縮ユニットに固定された適当な型を用いる注入または圧縮成形、圧縮前の造粒；およびペーストの形態における型への押出し、または押出し物の一定の長さへの切断を含む。

30

【 0 1 5 6 】

経口用量形態物は、カプセル内に多粒子の形態で融解押出しされたサブユニットの有効量を含むように製造されてもよい。例えば、多数の融解押出しされた多粒子が、摂取され、そして胃液によって接触された場合に有効な放出を提供するのに十分な量においてゼラチンカプセル中に容れることができる。

【 0 1 5 7 】

例えば、多粒子の形態では、サブユニットは、標準的技術を用いる慣用の打錠装置を使用して経口錠剤に圧縮されてもよい。錠剤 (圧縮および成形)、カプセル剤 (硬および軟ゼラチン) を作成する技術および組成物はまた、R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s, (A u r t h e r O s o l . , e d i t o r) , 1 5 5 3 - 1 5 9 3 (1 9 8 0) において記述されている。

40

【 0 1 5 8 】

組成物は、カプセル、例えばゼラチンカプセル内部に内包されたマイクロタブレットの形態で存在してもよい。このために、製薬学的調合分野において用いられるゼラチンカプセル、例えばP f i z e r から市販されるC A P S U G E Lとして既知の硬ゼラチンカプセルが使用できる。

【 0 1 5 9 】

50

本明細書に記述されるある種の用量形態物はコートされてもよい。コーティングは適当なコーティング、例えば機能的または非機能的コーティング、または多数の機能的および/または非機能的コーティングであってもよい。「機能的コーティング」とは、全調合剤の放出特性を改変するコーティング、例えば長期放出コーティングを含むことが意味される。「非機能的コーティング」とは、機能的コーティングではないコーティング、例えば化粧的コーティングを含むことが意味される。非機能的コーティングは、コーティングの初期の溶解、水和、貫通による活性作用物の放出に及ぼす若干の強い影響を有してもよいが、コートされていない組成物とは有意に変わっているとは考えられないであろう。

【0160】

本明細書に記述される用量形態物は機能的または非機能的コーティングによりコートされてもよい。コーティングは、組成物の約0wt%～約40wt%を含んでもよい。コーティング物質は、ポリマー、特に膜形成ポリマー、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシブチルメチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルセルロース、セルローストリアセテート、セルローススルフェートナトリウム塩、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、ポリ(オクタデシルアクリレート)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(ビニルイソブチルエーテル)ポリ(ビニルアセテート)、ポリ(ビニルクロリド)、ポリビニルピロリドン、および前記ポリマーの少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含んでもよい。

10

20

【0161】

味遮蔽効果を与えるために、ポリマーは水不溶性ポリマーであってもよい。水不溶性ポリマーは、エチルセルロースまたはエチルセルロースの分散物、アクリル酸および/またはメタクリル酸エステルポリマー、セルロースアセテート、ブチレートまたはプロピオネート、または低第4級アンモニウム含量を有するアクリレートまたはメタクリレートのコポリマーなど、および前記ポリマーの少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。

30

【0162】

コーティング組成物における可塑剤の有効量の包含は、膜の物理的性質を改良することができる。例えば、エチルセルロースは比較的高いガラス転移温度を有し、そして通常のコーティング条件下では柔軟な膜を形成しないので、コーティング物質として同物質を用いる前にエチルセルロースに可塑剤を添加するのが得策であろう。一般に、コーティング溶液に含まれる可塑剤の量は、ポリマーの濃度に基づき、例えば、もっともしばしばポリマーの約1wt%～約50wt%である。しかしながら、可塑剤の濃度は日常の実験によって決定することができる。

【0163】

エチルセルロースおよび他のセルロースのための可塑剤の例は、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチン、および前記可塑剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物のような可塑剤を含んでもよいが、他の水不溶性可塑剤(例えばアセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、ひまし油など)が使用されることも可能である。

40

【0164】

アクリル酸ポリマーのための可塑剤の例は、クエン酸エステル、例えばクエン酸トリエチルNF、クエン酸トリブチル、フタル酸ジブチル、1,2-プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタル酸ジエチル、ひまし油、トリアセチン、および前記可塑剤の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含むが、他の可塑剤(例えばアセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、ひまし油など)が使用される

50

ことも可能である。

【0165】

機能的コーティングの例は、アルキルセルロースのような水透過性に乏しい成分(a)、例えば、エチルセルロース、例えばAQUACOAT(FMC, Philadelphia, PAより市販される30%分散物)またはSURELEASE(Colorcon, West Point, PAより市販される25%分散物)、および水溶性成分(b)、例えば、可溶性成分の水和または溶解において水透過性に乏しい成分を通してチャンネルを形成することができる薬剤を含む。具体的には、水溶性成分は、低分子量のポリマー物質、例えば、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキル(アルキルセルロース)、またはその塩である。これらの水溶性ポリマー物質の特定の例は、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、および前記物質の少なくとも1種を含んでなる組み合わせ物を含む。水溶性成分は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えばMETHOCEL(Dow)を含んでもよい。水溶性成分は、比較的 low 分子量、具体的には約25,000分子量未満または同等、または約21,000分子量未満または同等であってもよい。

10

【0166】

機能的コーティングでは、水溶性部分(b)および乏しい水透過性部分(a)が、約1:4~約2:1、特に約1:2~約1:1の重量比(b):(a)、より特に約2:3の比で存在する。本明細書に開示されるこの比は現に市販された用量形態物の目的放出速度を複製するためには好適であるけれども、コーティングが活性作用物を放出させる速度を改変するために、他の比が使用されてもよい。機能的コーティングは、総調合剤の約1wt%~約40wt%、特に約3wt%~約30wt%、より特に約5wt%~約25wt%、なおより特に約6wt%~約15wt%を含んでもよい。

20

【0167】

適当な方法が用量形態物にコーティングを適用するために使用することができる。単一または複合コアセルベーション、界面重合、液体乾燥、熱およびイオンのゲル化、噴霧乾燥、噴霧冷却、流動床コーティング、パンコーティング、静電沈着のような方法が使用されてもよい。

【0168】

コーティングは、いずれの厚さでもよく、特に約0.005μm~約25μmの厚さ、より特に約0.05μm~約5μmの厚さであってもよい。

30

【0169】

本明細書に開示されるように、代表的な用量形態物(例えば、長期放出キニーネ粒子を含有する)は、迅速な開始および同位のピークとトラフ値を有する薬動的プロファイルを示す。用量形態物は、実質的にpH非依存性、あるいはまたpH依存性(例えば、腸溶性コーティング形態物)である溶解プロファイルを提供するように調合することができる。

【0170】

1つの実施態様では、本用量形態物は、USP28<711>試験法2(パドル)、75rpmパドル速度にしたがって、37±0.5において用量形態物を純水900mlと合わせて60分後に、キニーネの総量の約20~約40wt%が放出され、そして10時間後に、キニーネの総量の約80%超または同等量が放出されるような溶解プロファイルを示す。

40

【0171】

その他の実施態様では、本用量形態物は、USP28<711>試験法2(パドル)、75rpmパドル速度にしたがって、37±0.5において用量形態物を純水900mlと合わせて60分後に、キニーネの総量の約10~約30wt%が放出され、そして10時間後に、キニーネの総量の約70%超または同等量が放出されるような溶解プロファイルを示す。

【0172】

50

なおその他の実施態様では、本用量形態物は、USP 28 < 711 > 試験法 1 または 2 にしたがって、 37 ± 0.5 において用量形態物を 0.1 N 塩酸媒質と合わせて 2 時間後に、キニーネの総量の約 0 ~ 約 10 wt % が放出され、そして媒質が pH 4.5、6.8、7.0 のバッファー相または水に切り替えられて 2 時間後に、キニーネの総量の約 0 ~ 約 100 wt % が放出されるような溶解プロファイルを示す。

【0173】

その他の実施態様では、本用量形態物は、USP 28 < 711 > 試験法 1 または 2 にしたがって、 37 ± 0.5 において用量形態物を 0.1 N 塩酸媒質と合わせて 2 時間後に、キニーネの総量の約 0 ~ 約 50 wt % が放出され、そして媒質が pH 4.5、6.8、7.0 のバッファー相または水に切り替えられて 2 時間後に、キニーネの総量の約 0 ~ 約 100 wt % が放出されるような溶解プロファイルを示す。

10

【0174】

その他の実施態様では、長期放出キニーネ調合剤は、約 1.5 ~ 約 8 時間、特に約 3 ~ 約 7 時間、より特に約 5 ~ 約 6 時間において T_{max} に達することができる。約 300 ~ 600 mg のキニーネを含有する長期放出キニーネ調合剤を投与後、 C_{max} は、約 200 ~ 約 7000 ng / ml、特に約 500 ~ 5000 ng / ml、より特に約 1000 ~ 約 3000 ng / ml であり；そして C_{min} は、定常状態時点の 12 ~ 24 時間において、約 100 ~ 約 3500 ng / ml である。

【0175】

なおその他の実施態様では、長期放出キニーネ調合剤は、 C_{max} の 50 % 以上の期間が約 10 ~ 約 20 時間である薬動的プロファイルを示す。さらにまた、長期放出キニーネ調合剤は、 C_{max} の 80 % 以上の期間が約 2 ~ 約 12 時間である薬動的プロファイルを示す。

20

【0176】

本調合剤は、したがって、毎日ただ 1 回の投与後 16 時間、特に 18 時間、より特に 24 時間の間、患者に対してキニーネの治療学的に有効な量を送達する。

【0177】

1 つの実施態様では、長期放出キニーネ調合剤は、対応する即時放出調合剤より大きい生物学的利用能を示す。したがって、長期放出調合剤は、即時放出調合剤において見出される比較的高い用量と同じ生物学的等価を示しながらも、活性作用物の比較的低い量の使用を可能にする。

30

【0178】

1 つの実施態様では、長期放出キニーネ固形経口用量形態物は、1 用量単位当たり、キニーネの約 50 ~ 約 1000 mg、より特にキニーネの約 100 ~ 約 750 mg、なおより特にキニーネの約 250 ~ 約 500 mg 塩基当量を含むことができる。

【0179】

1 つの実施態様では、長期放出キニーネ固形経口用量形態物は、1 日 3 回 2 単位、1 日 2 回 2 または 3 単位、または 1 日 1 回 3 または 4 単位として摂取される 1 用量単位当たり、キニーネの約 350 ~ 約 520 mg、より特にキニーネの約 450 ~ 約 500 mg、なおより特にキニーネの約 475 ~ 約 490 mg 塩基当量を含むことができる。

40

【0180】

その他の実施態様では、長期放出キニーネ固形経口用量形態物は、1 日に 1、2 または 3 回、1、2、3 または 4 単位として摂取される 1 用量単位当たり、キニーネの約 100 ~ 約 400 mg、より特にキニーネの約 150 ~ 約 350 mg、なおより特にキニーネの約 200 ~ 約 300 mg 塩基当量を含むことができる。

【0181】

なおその他の実施態様では、長期放出キニーネ固形経口用量形態物は、1 用量単位当たり、硫酸キニーネの約 200 ~ 約 600 mg、より特に硫酸キニーネの約 260 ~ 約 520 mg、なおより特に硫酸キニーネの約 300 ~ 約 450 mg を含むことができる。

【0182】

50

また、本明細書では、例えば、プラスモディウム種（例えば、種ファルシパルム（*Falciparum*）、プラスモディウム・ファルシパルム）によって惹起される寄生虫病（例えば、非併発性プラスモディウム・ファルシパルム マラリア、重度または併発性プラスモディウム・ファルシパルム マラリア）の処置、脚筋痙攣の処置および予防、またはバベシア・ミクロチによって惹起されるバベシア症の処置のために有用である製薬学的キットが開示され、これはキニーネまたはその塩の長期放出形態物を含有する1個以上の容器を含む。キットは、さらに、1種以上の慣用の製薬学的キット構成要素、例えば、特定の投薬法によるコンプライアンスを容易にするのを助けるための1個以上の容器；1個以上の担体（carrier）；投与されるべき成分の量および/または投与のためのガイダンスを指示する、いずれか挿入物またはラベルとしての印刷された指示書を含んでもよい。代表的なキットは、場合によっては、特定の投薬法のために所望の順序に配置された、バブル（bubble）またはブリスター（blister）パック・カード（pack card）の形態で存在してもよい。特定の投薬法を用立てるために種々の形に配置されてもよい適当なブリスターパックは、当該技術分野において周知であるか、または当業者には容易に確認される。

【0183】

1つの実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は、キニーネが若干の患者において副作用としてQT/QTc延長を惹起するかもしれないことを警告する情報とともに包装される。

【0184】

液剤、溶液剤、乳剤または懸濁剤として存在するそれらの形態物は、小児科または老年医学の患者の便利な投薬のために包装することができる。例えば、予め充填されたドロPPER（点滴容器（dropper））（例えば、眼科用ドロPPERまたは類似のもの）、予め充填された注射器、および長期放出調合剤の液体、溶液、乳液または懸濁液形態物を容れた類似の容器が考えられる。

【0185】

1つの実施態様では、制御放出キニーネ調合剤がカルボキシビニルポリマーを含む場合は、調合剤はポリエチレングリコール、特に、約900～約25,000の分子量を有するポリエチレングリコールを含有しない。その他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤はチオール基を含んでなるポリマーまたはクロスリンカーを含有しない。なおその他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は、低分子量ポリエチレンオキサイド（例えば、約100,000～約900,000）、高分子量ポリエチレンオキサイド（例えば、約1,000,000～約9,000,000のMW）および澱粉または澱粉誘導体の組み合わせ物を含有しない。またなおその他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤が生分解性ポリマーを含有する場合は、調合剤は、化学療法剤を含有しない。またなおその他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は、Eudragit RS、約4～約7%のアンモニウム基を含有するアクリル酸およびメタクリル酸エステルのコポリマーを含有しない。

【0186】

なおその他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は、アニオンまたはカチオン性ポリマーによって被胞化、コートまたは包囲されたマイクロカプセルを含有しない。1つの実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は、制御放出部分のみを含有し、そして即時放出部分を含有しない。1つの実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は、（メタ）アクリル酸および（メタ）アクリレート コポリマーおよび第3級アミノ基を含有しないポリマーを含む。1つの実施態様では、制御放出キニーネ調合剤はペクチンを含有しない。その他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤はポリビニルアルコールおよび（メタ）アクリル酸のコポリマーを含有しない。

【0187】

またなおその他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・マトリックス、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびカルボ

10

20

30

40

50

キシメチルセルロース・マトリックスの 1 : 1 組み合わせ物を含むマトリックスを含有しない。1つの実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は唯一の活性作用物としてキニーネを含む。1つの実施態様では、制御放出キニーネ調合剤はリボソームの形態では存在しない。その他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は液体を被胞化した粒子を含有しない。またなおその他の実施態様では、制御放出キニーネ調合剤は、アクリル酸ポリマー、例えば、Eudragit L100-55、Eudragit L100またはEudragit S100のラテックス水性懸濁液；またはエマルジョンポリマーEudragit L30DまたはEudragit E30Dから製造されたコーティングを含んでなる錠剤ではない。

【0188】

1つの実施態様では、患者への制御放出キニーネ調合剤の投与は、約20ms未満、特に約10ms未満、より特に約5ms未満の基礎ラインからの平均QT/QTc間隔における延長を患者に経験させる。

【0189】

1つの実施態様では、制御放出キニーネ調合剤におけるキニーネの治療学的に有効な量は、心臓のQT間隔の延長または既に概説された他の副作用の経験という処置された患者の危険性を有意に低下させるが、同時に所望の治療効果を提供するのに十分な量である。有意な低下は、 $p < 0.05$ の場合のStudent's検定のような統計学的有意性の標準的なパラメーター検定において統計学的に有意であるすべての検出可能な負の変化である。

【0190】

次の実施例は本発明をさらに具体的に説明するものであるが、もちろん、いかなる点においてもその範囲を限定するものと考えてはならない。

【実施例】

【0191】

例1． 硫酸キニーネ、二水和物（シンコナン-9-オール、6'-メトキシ-、(8 α , 9R)-、硫酸塩(2:1)、二水和物)の長期放出調合剤

例1：

【0192】

【表1】

成分	重量 (mg)	重量 (mg)
硫酸キニーネ二水和物	490	650
Carbopol 971P NF ポリマー	460	500
ラクトース水和物	40	40
タルク	5	5
滑沢剤		
ステアリン酸マグネシウム	5	5
合計	1000	1200

【 0 1 9 3 】

滑沢剤 (l u b r i c a n t) を除く成分を、高い剪断力の造粒機において混合する。水を添加し、そして混合物を湿式造粒する。造粒物を篩別し、乾燥し、そして粉碎する。造粒物を低剪断力の混合機中に添加し、滑沢剤を添加し、そして混合する。最終混合物を錠剤プレスにおいて圧縮して、長期放出キニーネ用量形態物を形成する。

【 0 1 9 4 】

例 2 :

【 0 1 9 5 】

【 表 2 】

成分	重量 (mg)	重量 (mg)
硫酸キニーネ二水和物	490	650
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	460	500
ラクトース一水和物	40	40
潤滑剤		
コロイド状二酸化ケイ素	5	5
滑沢剤		
ステアリン酸マグネシウム	5	5
合計	1000	1200

【 0 1 9 6 】

滑沢剤を除く成分および潤滑剤 (g l i d a n t) を低剪断力の混合機において 2 0 分間混合する。滑沢剤および潤滑剤を添加し、そして 5 分間混合する。形態物を直接錠剤プレスにおいて圧縮する。

【 0 1 9 7 】

例 3 :

【 0 1 9 8 】

10

20

30

40

【表 3】

成分	重量 (mg)	重量 (mg)
硫酸キニーネ二水和物	490	650
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	200	250
ヒドロキシエチルセルロース	260	290
ラクトース二水和物	40	0
潤滑剤		
コロイド状二酸化ケイ素	5	5
滑沢剤		
ステアリン酸マグネシウム	5	5
合計	1000	1200

10

20

30

【0199】

滑沢剤を除く成分および滑沢剤を高剪断力の造粒機において混合する。水およびエチルアルコールを造粒溶液として添加し、そして混合物を湿式造粒する。造粒物を篩別し、乾燥し、そして粉碎する。造粒物を低剪断力の混合機中に添加し、潤滑剤および滑沢剤を添加し、そして混合する。最終混合物を錠剤プレスにおいて圧縮する。

【0200】

例 4： 改変放出コーティングをもつペレットまたはビーズ

【0201】

【表 4】

成分	重量 (g)
硫酸キニーネ二水和物	9000
微結晶セルロース	800
滑沢剤	
ステアリン酸マグネシウム	200
合計	10,000

10

【0202】

滑沢剤を除く成分を、高剪断力の造粒機において10分間混合する。滑沢剤を添加し、そして3分間混合する。形態物を直接、錠剤またはペレットまたはビーズに圧縮する。ペレットまたはビーズはまた、湿潤な大量の組成物を単独で、または賦形剤、潤滑剤または滑沢剤と一緒に押出す、押出し球体化によって製造することができる。

20

【0203】

改変放出コーティング

【0204】

【表 5】

成分	%
メタクリル酸コポリマー	15
ポリエチレングリコール 600	1
タルク	4
水/エチルアルコール	80
	工程において 除去される

30

40

【0205】

ポリエチレングリコールをメタクリル酸コポリマーの水/エチルアルコール分散液に添加し、そして混合する。プロペラーミキサーを用いて攪拌しながらタルクを添加する。

【0206】

ペレットまたはビーズを、Wurster インサートにより多孔コーティングパンまたは流動床に添加する。コーティング液をペレットまたはビーズ上にスプレーする。約5～20%のコート重量のコーティングレベルを適用する。

【0207】

コートしたペレットまたはビーズをカプセル殻中に充填する。

【0208】

50

例 5 : 長期放出口ウ調合剤

【 0 2 0 9 】

【 表 6 】

成分	重量 (mg)	重量 (mg)
硫酸キニーネ二水和物	490	650
カルナウバロウ	460	500
微結晶セルロース	40	40
潤滑剤		
コロイド状二酸化ケイ素	5	5
滑沢剤		
ステアリン酸マグネシウム	5	5
合計	1000	1200

10

20

【 0 2 1 0 】

滑沢剤を除く成分および滑沢剤を高剪断力の造粒機において混合する。水およびエチルアルコールを添加し、そして混合物を湿式造粒する。造粒物を篩別し、乾燥し、そして粉碎する。造粒物を低剪断力の混合機中に添加し、潤滑剤および滑沢剤を添加し、そして混合する。最終混合物を錠剤プレスにおいて圧縮する。

30

【 0 2 1 1 】

例 6 : 硫酸キニーネの単回用量に続く Q T c 間隔の測定値

健康なボランティアにおいて、硫酸キニーネの単回用量に続く Q T c 間隔を測定する研究を実施した。1つの研究は、324 mg の経口カプセル剤 (324 mg 硫酸キニーネ、82 mg コーンスターチ、40 mg タルク、4 mg ステアリン酸マグネシウム) の単回経口用量における食物の影響を調査した。第2の研究は、2種の用量レベル、324 mg 硫酸キニーネの単回経口用量対 648 mg 硫酸キニーネ (2カプセル剤) の単回用量レベルを両場合絶食下で比較するために実施した。心電図 (E C G) 間隔の反復測定値を、18 ~ 47 歳の年齢にわたる 50 人の被験者、24 人の男性および 26 人の女性について取った。結果は以下の表 1 および図 1 ~ 4 において与えられ、これは平均ピーク血漿キニーネ濃度に対する平均最大 Q T c 間隔延長効果の相互関係を図示している。

40

【 0 2 1 2 】

【表 7】

表1.

時間 (hours)	研究 1		研究 1		研究 2		研究 2	
	A: 324 mg 硫酸キニーネ カプセル剤, 絶食条件		B: 324 mg 硫酸キニーネ カプセル剤, 摂食条件		C: 324 mg 硫酸キニーネ カプセル剤, 絶食条件		D: 648 mg 硫酸キニーネ カプセル剤, 絶食条件	
	平均血漿濃度 (ng/ml); QTc (msec)							
	(ng/ml)	(msec)	(ng/ml)	(msec)	(ng/ml)	(msec)	(ng/ml)	(msec)
0	0	399	0	397	0;	404	0	410
2	2040	402	835	397	1860	415	2808	422
4	1971	399	2265	396	1877	414	2946	422
6	1718	400	2013	402	1707	411	2721	419
12	990	398	1216	400	994	411	1705	417
24	473	399	543	400	475	409	912	412

【 0 2 1 3 】

表 1 の欄 A および B に示されたデータは、絶食 (A) および摂食 (B) 条件下での 3 2 4 m g 硫酸キニーネカプセル剤の単回経口用量に続く 2 4 時間にわたる平均血漿濃度および Q T c 測定値を示す。表 1 の欄 C に示されたデータは、絶食条件下での 1 個の 3 2 4 m g 硫酸キニーネカプセル剤の単回経口用量に続く 2 4 時間にわたる平均血漿濃度および Q T c 測定値を示す。表 1 の欄 D に示されたデータは、絶食条件下での 2 個の 3 2 4 m g 硫酸キニーネカプセル剤の単回経口用量に続く 2 4 時間にわたる平均血漿濃度および Q T c 測定値を示す。

【 0 2 1 4 】

表のデータによって示されるように、平均 Q T c 値における増加は、ピークのキニーネ血漿濃度に対応して見出され、この濃度は、絶食状態では経口投与後平均 2 . 4 ~ 4 . 4 時間において到達され、そして食物を与えられた場合は 4 ~ 6 時間が観察された。増加は、同じ用量が食物 (より高いピーク濃度をもたらす) とともに、そして 3 2 4 m g に比較して 6 4 8 m g の単回用量とともに与えられた場合により高い。この研究では、7 人の被験者が Q T c 間隔における有意な延長 (> 4 5 0 m s e c) を有した。図で示されるように、キニーネの血液レベルがより高ければ、より高い Q T c 延長の発生が観察された。理論に束縛されることを考えなければ、血漿濃度をほとんどまたは全く損なうこと (s p i k k i n g) なくキニーネの血液レベルを水平化することによって、Q T c 延長の発生を低下または除去することができるであろう。

【 0 2 1 5 】

例 7 : 硫酸キニーネの単回用量に続く非直線的用量比例 (p r o p o r t i o n a l i t y)

研究は、健康なボランティアにおいて絶食状態で、各々のカプセル剤が 3 2 4 m g の硫酸キニーネ (1 カプセル剤当たり 3 2 4 m g 硫酸キニーネ、8 2 m g コーンスターチ、4

0 mg タルク、4 mg ステアリン酸マグネシウム) を含有する、1 および 2 個のカプセル剤の単回経口用量に続く AUC (0 ~ 24 時間および 0 - INF) および C_{max} を測定するために実施された。研究は 24 人の被験者において実施した。用量の投与後、血液サンプルを被験者から、最初の 4 時間は半時間毎、次いで 48 時間まで 1 時間毎に採取した。結果は、Ln 変換データ、幾何学的平均値、ならびに最小平方平均値、非変換データとして計算された。幾何学的平均値は Ln 変換値の最小平方平均値に基づく。以下の表 2 a に与えられる結果は、用量を 2 倍にすることが、絶食条件下で直線的用量比例により予測されるよりも低い C_{max} を生じる非直線的用量比例であることを示している。1 個のカプセル剤処置について血漿濃度を 2 倍にすることから得られる C_{max} が表 2 a において総括され、そして 123 - 138 % から 90 % 信頼区間をもって、2 カプセル剤処置からのその 129 % である。AUC_t および AUC_{inf} は 2 個のカプセル剤を与えた場合に比例的増加を示した。

【0216】

【表 8】

表2a.

PK 値 (variable)	324 mg 硫酸キニーネ, 1 カプセル剤* (2 x 324mg に 対して 調節された用量)	648 mg 硫酸 キニーネ, 2 カプセル剤*	% 比	90 % 信頼限界 (下限, 上限)	生産物効果に ついての P 値
Ln-変換データ, 幾何学的平均値					
C_{max} (ng/ml)	4126.31	3174.89	129.97	(122.15, 138.29)	<0.0001
AUC _{0-t} (ng- hr/ml)	61186.53	54440.26	112.39	(106.56, 118.54)	0.0011
AUC _{0- INF} (ng- hr/ml)	66715.41	59166.93	112.76	(105.69, 120.3)	0.0044
非変換データ, 最小平方平均値					
C_{max} (ng/ml)	4247.02	3243.11	130.96	(123.28, 138.63)	<0.0001
AUC _{0-t} (ng- hr/ml)	64277.02	56394.65	113.98	(108.03, 119.93)	0.0006
AUC _{0- INF} (ng- hr/ml)	70886.14	61817.27	114.67	(107.37, 121.97)	0.0023
Tmax	2.78	2.80	99.25	(84.8, 113.7)	0.9298
k _{elim}	0.0592	0.0572	103.48	(94.67, 112.28)	0.5045
t _{1/2}	12.76	12.80	99.67	(85.69, 113.66)	0.9683

* カプセル剤は、硫酸キニーネ USP、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを含有した。

【 0 2 1 7 】

例 8 : 硫酸キニーネの単回、低用量に続く用量比例

小児研究は、健康なボランティアにおいて絶食状態で、260 mg の硫酸キニーネおよび324 mg の硫酸キニーネ（260 mg の低用量の1.25倍）の単回経口用量に続くAUC（0～24時間および0-INF）および C_{max} を測定するために実施された。研究は22人の被験者において実施した。用量の投与後、血液サンプルを被験者から、最初の4時間は半時間毎、8時間までは1時間毎、次いで10、12、16、24、36および48時間目に採取した。結果は、Ln変換データ、幾何学的平均値、ならびに最小平方平均値、非変換データとして計算された。幾何学的平均値はLn変換値の最小平方平均値に基づく。以下の表2bに与えられる結果は、260 mg および324 mg の低用量における硫酸キニーネ投与の場合に直線的用量比例が存在することを示している。

10

【 0 2 1 8 】

【 表 9 】

表2b.

PK 値 (variable)	260 mg 硫酸キニーネ, 1 カプセル剤* (1.25 x 324mg に対して 調節された用量)	324 mg 硫酸 キニーネ, 1 カプセル剤*	% 比	90 % 信頼限界 (下限, 上限)	生産物効果に ついてのP値
Ln-変換データ, 幾何学的平均値					
C_{max} (ng/ml)	2251.55	2242.70	100.39	(95.8, 105.21)	0.8861
AUC_{0-t} (ng- hr/ml)	30019.28	30318.55	99.01	(93.83, 104.48)	0.7535
AUC_{0-INF} (ng- hr/ml)	32072.92	32111.76	99.88	(94.4, 105.67)	0.9708
非変換データ, 最小平方平均値					
C_{max} (ng/ml)	2310.90	2275.46	101.56	(95.93, 107.19)	0.6384
AUC_{0-t} (ng- hr/ml)	31285.26	31298.12	99.96	(94.63, 105.28)	0.9895
AUC_{0-INF} (ng- hr/ml)	33582.46	33280.89	100.91	(95.36, 106.46)	0.7811
T_{max}	2.61	2.75	95.04	(84.53, 105.55)	0.4255
k_{elim}	0.0615	0.0668	92.05	(85, 99.04)	0.0641
$t_{1/2}$	11.94	11.13	107.27	(100.34, 114.2)	0.0856

20

30

40

* カプセル剤は、硫酸キニーネUSP、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを含有した。

【 0 2 1 9 】

50

キニーネの比較的高用量についての非用量比例および比較的低用量についての用量比例を具体的に説明する例 7 ~ 8 の結果に基づいて、より低い、そしてより多く持続した血漿レベルを達成する制御放出形態物のニーズがあることが示唆される。キニーネの放出を制御することによって、鋭い血漿ピークとトラフが避けられ、それによってキニーネの投与について、より安全なプロフィルを提供することができる。

【0220】

用語「a」および「an」は、量の限定を示すものではなく、むしろ、引用項目の少なくとも1つの存在を示している。用語「or」は、「and/or」を意味する。用語「含む、含んでなる (comprising)」、「有する (having)」、「包含する、含む (including)」および「含有する (containing)」は、制限のない用語として考えるべきである (すなわち、「限定されるものではなく、を含む」を意味する)。同じ成分または性質に向られるすべての範囲の終点は包含され、そして独立に組み合わせられる。本明細書に記述される全方法は、本明細書で別に指示されないか、または別に文脈によって明らかに否認されない限り、適当な順序で実施されてもよい。いずれか、およびすべての実施例の使用、または本明細書で与えられる模範的言葉 (例えば、「のような」) は、単に本発明をより良く説明するものであり、別に請求されない限り本発明の範囲を限定するものではないことが意図される。本明細書における言葉は、本明細書で使用される本発明の実行には必須であるようなすべての非請求要素を指示するものとするべきではなく、用語、wt %、重量パーセント、重量でのパーセントなどは、等価であり、かつ相互に交換可能である。

10

20

【0221】

本発明の好適な実施態様は、本発明を保持するために本発明者には既知の最良の方式を包含して、本明細書に記述されている。それらの好適な実施態様の改変は、前記記述を読むことにより当業者には明らかになるであろう。本発明者らは、熟達した技術者が適当なそのような改変を用いることを予測し、そして本発明者らは、本発明が具体的に本明細書に記述される以外の別の方法で実施されることを意図する。したがって、本発明は、適用される法律によって許されるように、ここに付随される請求項に列挙される首題のすべての改変物および等価物を含む。さらにまた、すべての可能なその改変物における上記要素のいかなる組み合わせ物も、本明細書で別に指示されないか、または別に文脈によって明らかに否認されない限り、本発明によって包含される。

30

【図面の簡単な説明】

【0222】

【図1】絶食条件下における硫酸キニーネの単回経口用量後 24 時間にわたる平均血漿濃度および QTc 測定値；

【図2】摂食条件下における硫酸キニーネの単回経口用量後 24 時間にわたる平均血漿濃度および QTc 測定値；

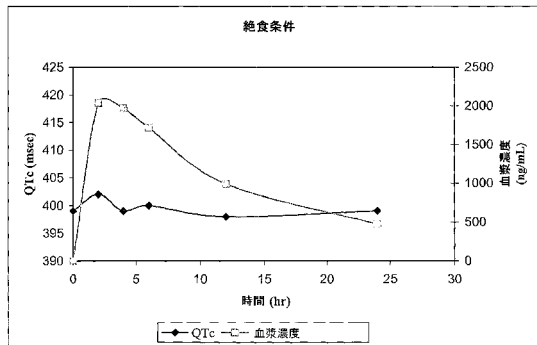
【図3】絶食条件下における硫酸キニーネ 324 mg の単回経口用量後 24 時間にわたる平均血漿濃度および QTc 測定値；

【図4】絶食条件下における硫酸キニーネ 648 mg の単回経口用量後 24 時間にわたる平均血漿濃度および QTc 測定値。

40

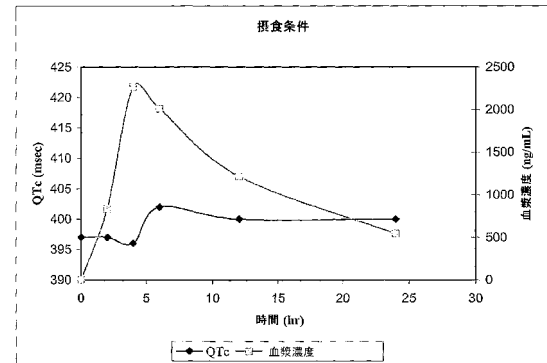
【 図 1 】

図1:



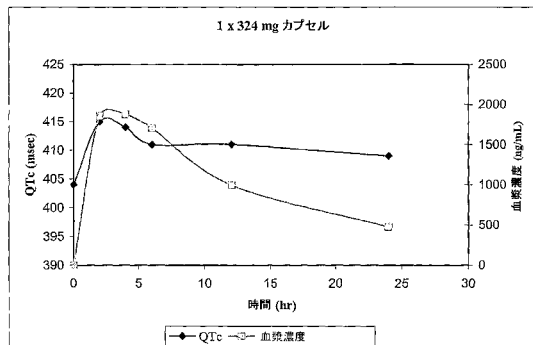
【 図 2 】

図2:



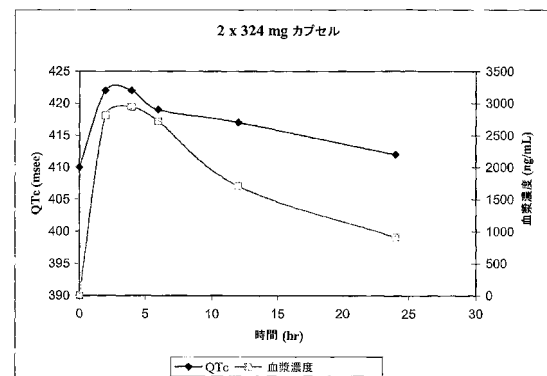
【 図 3 】

図3:



【 図 4 】

図4:



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/017045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/49 A61K9/20 A61K9/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/031713 A1 (EHRICH ELLIOT ET AL) 10 February 2005 (2005-02-10) claims 1-12,17-19 paragraph [0005] - paragraph [0071]	1-6,8, 14, 17-20, 23-25, 29-38
X	GB 1 263 392 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 9 February 1972 (1972-02-09) claims 1-12,31 page 2, right-hand column, line 108 - page 2, right-hand column, line 117 page 5	1-6,8, 14, 17-20, 23-25, 29-38
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "J" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 October 2006		20/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schifferer, Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/017045

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/076443 A1 (STEIN STANLEY ET AL) 20 June 2002 (2002-06-20) claims 1-8 figure 3 paragraph [0122] examples 2-5	1-6, 8, 14, 17-20, 23-25, 29-38
X	FAWAZ-F. KOFFI-A. GUYOT-M. MILLET-P.: "Comparative in vitro- in vivo study of two quinine rectal gel formulations." INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 280, 2004, pages 151-162, XP009073127 abstract page 152, right-hand column, line 5 - page 160, right-hand column, line 19	1-6, 8, 14, 17-20, 23-25, 29-38
X	YIU-B. STEFANOS-S. LEIBOWITZ-M. SINKIO-P. STEIN-S.: PROCEED. INT'L SYMP CONTROL. REL. BIOACT. MATER., vol. 28, 2001, pages 1009-1010, XP009073125 figure 1 page 1009 - page 1010	1-6, 8, 14, 17-20, 23-25, 29-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/017045

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 36/37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/017045

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005031713	A1	10-02-2005	NONE
GB 1263392	A	09-02-1972	BE 733417 A 21-11-1969 CA 955526 A1 01-10-1974 DE 1925919 A1 27-11-1969 DK 122708 B 04-04-1972 ES 367431 A1 01-05-1971 FI 50833 B 30-04-1976 FR 2035801 A5 24-12-1970 IE 32806 B1 12-12-1973 IL 32200 A 25-10-1973 NL 6907794 A 25-11-1969 PH 10312 A 25-11-1976 SE 354184 B 05-03-1973
US 2002076443	A1	20-06-2002	AU 6852601 A 02-01-2002 WO 0197865 A2 27-12-2001 US 2006204582 A1 14-09-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	9/36	(2006.01)	A 6 1 K 9/36
A 6 1 K	9/34	(2006.01)	A 6 1 K 9/34
A 6 1 K	9/38	(2006.01)	A 6 1 K 9/38
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K	31/65	(2006.01)	A 6 1 K 31/65
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)	A 6 1 K 31/7056
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P 33/06
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アーノルド, クリスティン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 6 7 モリスビル・ライズドライブ 1 0 4

Fターム(参考) 4C076 AA31 AA37 AA44 AA53 AA94 BB01 BB04 CC34 CC50 DD37M
EE04M EE06M EE10M EE16M EE30M EE32M EE33M EE38M FF25
4C086 AA01 AA02 CB17 MA02 MA05 MA35 MA37 MA41 MA52 MA55
NA12 ZA94 ZB37