

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4262776号
(P4262776)

(45) 発行日 平成21年5月13日(2009.5.13)

(24) 登録日 平成21年2月20日(2009.2.20)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 9/22	(2006.01)	A 6 1 K 9/22
A 6 1 K 9/44	(2006.01)	A 6 1 K 9/44
A 6 1 K 9/52	(2006.01)	A 6 1 K 9/52
A 6 1 K 47/30	(2006.01)	A 6 1 K 47/30
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 4 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-536222
(86) (22) 出願日	平成9年3月20日(1997.3.20)
(65) 公表番号	特表2000-508313(P2000-508313A)
(43) 公表日	平成12年7月4日(2000.7.4)
(86) 国際出願番号	PCT/US1997/004495
(87) 国際公開番号	W01997/037640
(87) 国際公開日	平成9年10月16日(1997.10.16)
審査請求日	平成16年3月22日(2004.3.22)
(31) 優先権主張番号	60/014,889
(32) 優先日	平成8年4月5日(1996.4.5)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	アルザ・コーポレーション アメリカ合衆国カリフォルニア州94303-0802, パロ・アルト, ページ・ミル・ロード 950, ビー・オー・ボックス 10950
(74) 代理人	弁理士 社本 一夫
(74) 代理人	弁理士 今井 庄亮
(74) 代理人	弁理士 増井 忠式
(74) 代理人	弁理士 栗田 忠彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 均一薬物投与療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬物を均一に投与するための薬剤であって、

- (a) 薬物組成物と；
- (b) 薬物組成物中の150ミクロン未満の粒度を有する薬物の投与量と；
- (c) 薬物組成物中の250ミクロン未満の粒度を有する親水性ポリマーと；
- (d) 薬物組成物を囲む、セルロースポリマーを含むコートと；
- (e) 該コートを囲む、セルロースアセテートポリマーを含む半透過性の壁と；
- (f) 薬剤から薬物を均一に投与するためのその薬剤中の出口通路を含み、前記薬物は、ベラパミルハイドロクロリドであり、そしてその薬剤は、長期間にわたって平均放出速度から5%以下の偏り%を有する速度で前記ベラパミルハイドロクロリドを放出する、上記薬剤。

【請求項2】

組成物と、組成物中の投与量の薬物と、組成物中の親水性ポリマーとを含む薬剤からの均一な薬物放出速度を提供する方法であって、

- (1) 該組成物に150ミクロン未満の粒度を有する薬物を配合する工程と、
- (2) 該組成物に250ミクロン未満の粒度を有する親水性ポリマーを配合する工程とを含み、組成物中の(1)と(2)の同時存在によって、薬剤から薬物が均一の放出速度で投与され、
- (3) ポリエチレンオキシドを含むプッシュ-押し層を調製する工程と、

- (4) 該組成物と該プッシュ - 押し層とを含む錠剤を調製する工程と、
 (5) 該錠剤をセルロースポリマーを含むサブコートでコートする工程と、
 (6) 該サブコートをセルロースアセテートポリマーを含むオーバーコートでコートして半透過性の壁を形成する工程と、
 (7) 該半透過性の壁と該サブコートとに、薬剤から薬物が均一に放出される出口通路を形成して該組成物を外部と連結させる工程とを含む、上記方法。

【請求項3】

- 薬物を必要とする患者に薬物を均一に経口投与するための薬剤であって、
 (a) 150ミクロンまでの(150ミクロンを含む)粒度を有する薬物と、この薬物のための、250ミクロンまでの(250ミクロンを含む)粒度を有する親水性ポリマーキャリアーとを含む薬物組成物と；
 (b) 流体の存在下で膨張して、薬剤から薬物組成物を押し出す、薬物組成物に接触し、ポリエチレンオキッドポリマーを含む押し出し組成物と；
 (c) 薬剤中への流体の通過を遅延させるための、薬物と押し出し組成物とを囲む、セルロースポリマーを含み、薬物を含まないコートと；
 (d) 該コートを囲み、流体の通過に対して透過性であるセルロースアセテートポリマーを含む壁と；
 (e) 薬剤組成物と外部とを連結して、均一な速度で薬剤から薬物を投与するための、薬剤中の出口通路とを含む上記薬剤。

【請求項4】

薬物組成物中の薬物がベラパミル、イスラジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フルナリジン、ニモジピン、ジルチアゼム、ニカルジピン、ニトレジピン、ニソルジピン、フェロジピン、アムロジピン、シンナリジン、フェンジリン、プラゾシン、クロニジン、ピナシジル、アルフゾシン、キナプリル、インダラプリル、オリンダプリル、デラプリル、カプトプリル、レントラプリル、スピラプリル、イミダプリル、リシノプリル、エナラプリル、エナラプリラト、ゾフェノプリル、ペリンドプリル、シラザプリラト、アラセプリル、リベンザプリル、ベナゼプリル、アルトロプリル、フォシノプリル、及びラミプリルから成る群から選択された要素である、請求項3記載の薬物を投与するための薬剤。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、長期間にわたって薬物の実質的に均一な投与を可能にする投与形(薬剤)に関する。さらに詳しくは、本発明は、指定療法のための既知で一定の薬物放出パターンを可能にする投与形に関する。本発明は、ある期間にわたって(overtime)既知量の薬物の制御された一定で、かつ均一な投与を可能にする投与形にも関する。

発明の背景

ある期間にわたって治療薬を制御して、均一に投与するための投与形は重大に必要とされている。現在、薬学及び医学の慣例では、薬物は例えば錠剤又はカプセルのような、慣用的な薬剤形で投与されている。これらの慣用的な形はそれらの薬物をポンピング(pumping)によって放出するが、このことは薬物の不均一な服用と、山と谷を特徴とする薬物の不均一な血液レベルを招来し、したがって、このことはある期間にわたる制御された均一な療法を可能にしない。

先行技術は連続療法のための投与形を提供している。例えば、CorteseとTheeuwesに発行された米国特許第4,327,725号と、Wong、Barclay、Deters及びTheeuwesに発行された米国特許第4,612,008号；第4,765,989号；及び第4,783,337号では、投与形の内側に浸透圧を発生させることによって療法を可能にする投与形が開示されている。これらの特許の投与形は、予め選択された療法の薬物を投与するために上首尾に作用する。しかし、一部の薬物の投与に関しては、これらの投与形はしばしば、例えば薬物放出速度の不均一な変動のよう

10

20

30

40

50

な、不規則な放出速度パターンを示すので、この投与形は薬物の投与を停止する可能性がある、即ち、この投与形は間欠的に停止する可能性がある。

上記陳述を考慮すると、信頼できる投与形が切実に必要とされていることが直ちに明らかになる。ある期間にわたって薬物を実質的に均一な速度で投与する性質を与えられた投与形が必要とされている。薬物の必要量を投与し、投与期間の終了時に投与形内に少量の薬物が残される、その放出速度プロファイルに偏りの実質的に無い投与形も必要とされている。先行技術の苦難を有さない、実質的に均一で、既知の薬物放出プロファイルを提供する、新規で予想不能な投与形が利用可能になるならば、このような投与形は投薬技術分野における進歩と貴重な寄与を表すであろうことは、投薬技術分野に知識を有する人々によって理解されるであろう。

10

発明の目的

したがって、上記陳述を考慮すると、長い薬物投与治療時間にわたって生物学的な薬物受容環境 (biological drug receiving environment) に実質的に均一な投与量で薬物を投与する投与形を提供することが、本発明の直接の目的である。

本発明の他の目的は、薬物を不均一な、変化する速度で投与することを実質的に回避し、それ故、ある期間にわたって実質的に同じ投薬速度を示す、新規な投与形を提供することである。

本発明の他の目的は、予め定められ、規定された投与量のある期間にわたって同じように投与し、同時に、投与形中に保持され、投与形から投与されない量又は投与形に残され、投与形から投与されない残留薬物を減ずる投与形を提供することである。

20

本発明の他の目的は、 $5\ \mu\text{m} \sim 150\ \mu\text{m}$ 、ミクロンの薬物粒子と $5\ \mu\text{m} \sim 250\ \mu\text{m}$ の疎水性ポリマー粒子とを含む薬物組成物 (drug composition of matter) であって、薬物粒子と疎水性ポリマー粒子とが一緒に機能して、ある期間にわたって放出速度の変動が実質的に無く、かつ放出速度の低下の実質的に無い、均一で変化の無い放出速度を可能にすることを特徴とする前記薬物組成物を提供することである。

本発明の他の目的は、 $1\ \mu\text{m} \sim 150\ \mu\text{m}$ の薬物粒子と $1\ \mu\text{m} \sim 250\ \mu\text{m}$ の疎水性ポリマー粒子とを含む薬物コアを囲む膜を含む投与形であって、これらの粒子が投与形から、掘削出口、生体腐食 (bioerosion) 出口、浸出出口、可溶化出口、及び破断によって形成される出口から成る群から選択されるプロセスによって形成される出口を通して同時投与される前記投与形を提供することである。

30

本発明の他の目的は、 $1\ \mu\text{m} \sim 150\ \mu\text{m}$ の薬物粒子と $1\ \mu\text{m} \sim 250\ \mu\text{m}$ のポリマー粒子とを含む薬物層と、流体を吸収し、水和して、膨潤体積を高め、それによって、オリフィス、通路、孔、微孔質チャンネル、孔質オーバーレイ、孔質インサート、微細孔、微孔質膜及び孔通路 (porepassageway) から成る群の出口から選択される出口膜を通して薬物層を押し出す、オスモポリマー - ヒドロゲルを含む浸出膜とを含むコアを囲む半透過性組成物を含む膜を含む投与形を提供することである。

本発明の他の目的は、投与形からの実質的に均一で、実質的に変化しない薬物投与プログラムを可能にする方法であって、 $1\ \mu\text{m} \sim 150\ \mu\text{m}$ の薬物粒子を選択する工程と、 $1\ \mu\text{m} \sim 250\ \mu\text{m}$ のポリマー粒子を選択する工程と、選択された粒子を薬物 - ポリマーコア中に混合する工程と、30時間までの時間にわたって、実質的に均一でかつ実質的に変化の無い放出速度でコアから薬物を投与するための手段を含む膜でコアを囲む工程とを含む前記方法を利用可能にすることである。

40

本発明の他の目的は、ヒトに薬物を投与するための投与形であって、 $1\ \mu\text{m} \sim 150\ \mu\text{m}$ の粒度を有する薬物粒子 $0.05\ \text{ng} \sim 1.2\ \text{g}$ と、 $1\ \mu\text{m} \sim 250\ \mu\text{m}$ の粒度を有する親水性ポリマーとを含む薬物組成物と；投与形から薬物組成物をプッシュする (push) ために流体を吸収して、膨張するプッシュ組成物 (push composition) と；薬物及びプッシュ組成物を囲み、流体の通過に対して透過性である壁と；薬物及びプッシュ組成物中への流体吸収を30分間～4時間30分間にわたって調節するために壁の内面と薬物及びプッシュ組成物との間に配置された、薬物及びプッシュ組成物を囲む内部コート (inner coat) と；薬物組成物のある期間にわたって均一な、変化しない速度で投与するための、壁中

50

の少なくとも1つの出口手段とを含む投与形を提供することである。

本発明の他の目的、特徴及び利点は、添付請求の範囲と共に以下の詳細な明細書を参照することによって、医学及び薬学を含む投薬技術分野に精通した人々にはさらに明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

図1は、250ミクロンより大きいサイズを25%以上有するポリマーの存在下で2~900ミクロンの粒度を有する薬物による、薬物放出速度の変化を説明する。

図2は、250ミクロンより大きいサイズを25%以上有するポリマーの存在下での150ミクロン未満の薬物サイズを有する投与形からの薬物放出速度の変化を説明する。

図3は、投与形が250ミクロン未満のポリマーサイズを伴った、150ミクロン未満の薬物サイズを含む場合の薬物放出速度の変化の顕著な低下を説明する。

10

発明の説明

下記実施例は本発明を例証するが、本明細書と添付請求の範囲とを考慮合わせると、これらの実施例とそれらの他の同等物とが投薬技術分野に精通した人々に明らかになるように、これらの実施例を如何なる点でも本発明を限定するものと見なすべきではない。

実施例1

薬物療法を必要とする薬物受容患者の胃腸管に薬物を経口投与するための投与形を次のように製造する：最初に、135 μ mアミロジピンベシレート (amlodipine besylate)、カルシウムチャンネルブロッカー5mgを30,000数平均分子量のポリ(ビニルピロリドン)の5%溶液 (General Aniline and Film Corporation, New York, New Yorkから入手可能)と、流動床プロセッサー中で混合する。次に、顆粒状生成物を、235 μ mの175,000数平均分子量のポリ(アルキレンオキシド)、ポリ(エチレンオキシド) (Union Carbide Corporation, Danbury, Connecticutから入手可能) 7.5mg、塩化ナトリウム0.5mg及びステアリン酸0.02mgと一緒にし、混合し、35rpmで7分間混合することによって、均質なブレンドを形成する。この均質なブレンドを薬物組成物に圧縮成形し、半透過性組成物と出口形成剤 (exit forming agent) とを含む壁によって囲む。

20

壁組成物は、アセトン：水中に溶解した、34%のアセチル含量と30,000数平均分子量とを有するセルロースアセテート65重量%を含み、これに絶えず攪拌しながら、1.8重量%トリアセチンと1.5重量%塩化ナトリウムとを加える。流動床エアサスペンションコーター (air suspension coater) 中で薬物組成物に噴霧して、10重量%の壁を与える。投与形を25において18時間乾燥させる。この投与形はアミロジピンベシレートを、患者の胃腸液中での塩化ナトリウムの液体浸出 (fluid leaching) によって形成されるミクロチャンネルから変化しない速度で放出する。

30

実施例2

この実施例では、上記実施例の方法に従う、但し、この実施例では、薬物をアンギオテンシン変換酵素阻害剤として指定されるリシノプリル5mg、抗不安剤 (antianxiety agent) として指定されるブスピロン塩酸10mg、及び膀胱不安定性の軽減のために指定されるオキシブチニン塩酸5mgから選択され、滑沢剤はステアリン酸マグネシウムであり、半透過性壁はマンニトールを含む。

40

実施例3

有効薬物 (beneficial drug) を浸透圧的及び流体力学的に制御放出するための投与形を次のように製造する：最初に、混合ボウルに、125ミクロ粒度 (microparticle size) の経口抗菌性シプロフロキサシン塩酸500mgを加えた後に、135ミクロンサイズの22,000数平均分子量のナトリウムカルボキシメチルセルロース105mgを添加し、成分を3~5分間混合して、均質な混合物を得る。次に、11,000数平均分子量の88微結晶セルロース10mgを混合ボウルに加え、薬物投与用界面活性剤ラウリル硫酸ナトリウム0.05mgをボウルに加え、全ての成分を5分間混合する。次に、30,000数平均分子量のポリ(ビニルピロリドン) 7.5mgを混合しながら加え、得られた

50

混合物を押出機に通して、小トレー上に押し出し、一晚乾燥させる。顆粒 (granulation) を 50 において 5 時間乾燥させ、0.03 mg の滑沢剤を混合しながら 1 分間にわたって加える。固体の流体吸収性浸透圧性ケア (osmotic care) が錠剤プレスにおいて凹型パンチによって製造される。

次に、蒸留水中に 94 重量%の 90,000 数平均分子量のヒドロキシエチルセルロースと 6 重量%のポリエチレングルコールとを含む、薬物を含まない内部サブコート (internal subcoat) を製造して、薬物組成物の周囲に塗布し、サブコートした (subcoated) 薬物組成物を 45 において 1 時間乾燥させる。次に、半透過性組成物と孔通路形成剤とを含む外部コートを、塩化メチレンとメタノールの補助溶媒に 39.43% アセチル含量のセルロースアセテートを加えて、攪拌と加温によって生じた溶液を得ることによって製造する。次に、孔形成剤のソルビトールを水とメタノールの補助溶媒に混合しながら加えた後に、ポリエチレングリコールを加えて、外部コート溶液を得る。最後に、外部コート溶液をパンコーター (pan coater) 中でサブコート周囲に塗布してから、強制通風炉 (forced air oven) 中で 45 において 18 時間乾燥させて、所望の投与形を得る。この投与形は、薬物療法を必要とするヒトの胃腸液中での作用中に、半透過性外部コートに組み入れられた溶解性孔形成添加剤の液体浸出によって生じた、制御された孔度の出口通路から均一で、変化しないオーダーの薬物放出を生じる。薬物粒子と疎水性ポリマー粒子との同時作用が粘稠なゲルを生じ、これが出口から薬物を一定の速度でプッシュする。

実施例 4

上記実施例に従うが、但し、この実施例では治療要素 (therapeutic member) は、コレステロールを低下させるためのシムバスタチン (simvastatin) 40 mg、ベンラファキシン抗うつ剤 75 mg、フルオキセチン抗うつ剤 20 mg、抗アンギーナ剤 (antianginal) ニフェジピン 20 mg、コレステロールを低下させるために指定されるロバスタチン 40 mg、アンジオテンシン変換酵素阻害剤のエナロプリルマレエート 20 mg、カルシウムイオン流入を管理するためのジルチアゼム 120 mg、抗菌剤のシプロフロキサシン塩酸 (ciprofloxacin hydrochloride) 500 mg、経口抗うつ剤のセルトラリン塩酸 (sertraline hydrochloride) 100 mg、
- アドレナリン受容体ブロッカーのテラゾシン塩酸 (terazosin hydrochloride) 1 mg、
5 - ヒドロキシトリプタミン受容体アゴニストのスマトリプタンスクシネート (sumatriptan succinate) 50 mg、ハイポリピデミック (hypolipidemic) のプラバスタチンナトリウム 40 mg、例えばネルフィナビル、サキナビル、インジナビル若しくはリトナビルのような抗 HIV プロテイナーゼ阻害剤、例えばジドブジン (zidovudine)、ジダノシン若しくはラミブジンのような抗 HIV、例えばロビリド (loviride) のような逆転写酵素阻害剤、例えばフムシクロビル若しくはガンシドビルのような抗ウイルス性ヘルペス (antiviral herpes) 500 mg、骨粗しょう症を治療するためのアレンドロネートナトリウム (alendronate sodium) 10 mg、並びに閉経に関連した血管運動神経症候群、萎縮性膣炎及び骨量の骨粗しょう症損失の治療のために指定される抱合エストロゲン 2.5 mg から成る群から選択される。

実施例 5

生物学的薬物受容体への薬物の均一で変化しない経口放出のための投与形を次のように製造する：最初に、アンギーナと高血圧の治療のために指定される、1 ミクロン ~ 900 ミクロンの不均一な粒度分布を有するベラパミル塩酸 6000 g と、300,000 の数平均分子量を有し、250 ミクロンより大きい粒子 25% を有するポリ (エチレンオキシド) 3047 g と、塩化ナトリウム 500 g と、40,000 の数平均分子量を有するポリ (ビニルピロリドン) 100 g とを Freund Flo-Coater のボウル、流動床グラニューレーターに加える。このボウルを Flo-Coater に取り付けて、造粒プロセスを開始する。次に、この乾燥粉末をエアサスペンションさせ (airsuspended)、5 分間混合する。次に、40,000 の数平均分子量を有するポリ (ビニルピロリドン) 300 g を 4500 g の水中に溶解することによって製造された溶液を 2 個のノズルから粉末上に噴霧する。ポリ (ビニルピロリドン) 溶液の噴霧中のコーティング条件を次のよう

10

20

30

40

50

にモニターする：各ノズルからの240 g /分の総噴霧速度、45 の入口温度、1000 c f mの空気流。コーティングプロセスをコンピューター化し、サイクルとして (in cycles) 自動化する。各サイクルは30秒間の溶液噴霧と、その後の2秒間の乾燥と、10秒間の、可能な粉末付着物を剥がすために振動させながらのフィルターバッグ (filter bag) とを含有した。溶液噴霧期間の終了時に、被覆され、造粒された粒子を続いて乾燥プロセスで25分間処理する。装置をオフにして、被覆された顆粒をコーターから取り出す。被覆顆粒を流動エアミル (fluid air mill) を用いて分粒する。顆粒をミキサーに移して、50 g のステアリン酸マグネシウムと混合して、潤滑し、4 g のブチル化ヒドロキシトルエンを混合して、薬物組成物を生成する。

次に、プッシュ - 押し出し組成物 (push-displacement composition) を次のように製造する：最初に、7000, 000の数平均分子量を有するポリ (エチレンオキシド) 7342 g と、塩化ナトリウム2000 g と、11, 200の数平均分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース200 g と、黒色酸化第2鉄100 g とを Freund Flo-Coater のボウルに加える。このボウルを Flo-Coater に取り付けて、造粒プロセスを開始して、このプロセスをおこなう。この乾燥粉末をエアサスペンションさせ、6分間混合する。次に、11, 200の数平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース300 g を4500 g の水中に溶解することによって製造された溶液を2個のノズルから、エアサスペンションされた粉末ミックス上に噴霧する。溶液のヒドロキシプロピルメチルセルロース噴霧中のコーティング条件をモニターする。条件は、25分間未満の乾燥サイクルを除いて、上記薬物造粒プロセスにおいて述べた条件と同じである。顆粒状 (granulated) 粉末をグラニューレーターから取り出し、流動エアミル中で分粒する。顆粒をブレンダーに移して、50 g のステアリン酸マグネシウムと混合して、潤滑し、8 g のブチル化ヒドロキシトルエンを混合して、プッシュ - 押し出し組成物を生成する。次に、薬物組成物とプッシュ組成物とを二層状コアに圧縮成形する。最初に、100 mg のベラパミル塩酸を含む薬物組成物300 mg をパンチに加えて、充填し、次に、100 mg のプッシュ - 押し出し組成物をこのパンチに加え、これらの層を2200ポンドの圧力下でプレスして、13 / 32 インチ (1.032 cm) 直径の接触する二層状配置にする。

次に、この二層状コアをサブコートによって被覆する。サブコートは95%の90, 000数平均分子量のヒドロキシエチルセルロースと5%の3350平均分子量のポリエチレングリコールとを含む。これらの成分を水中に溶解して、5%固体溶液 (solid solution) を製造する。24インチ Vector Hi-Coater 中で、サブコート形成組成物を二層状コア上及び周囲に噴霧する。乾燥したサブコートは79 mg の重量である。次に、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、サブコートされた二層状コアに半透過性組成物をオーバーコートする。オーバーコート膜形成組成物は、39.8%のアセチル含量を有するセルロースアセテート60%と、40, 000の数平均分子量のヒドロキシプロピルセルロース35%と、3350平均分子量のポリエチレングリコール5%とを含む、これを塩化メチレン：メタノール (90 : 10 重量 : 重量) 補助溶媒中に溶解して、4%固体溶液を形成する。半透過性膜形成組成物をサブコートされた二層状コア上及び周囲に噴霧する。半透過性膜は、乾燥後に、43 mg の重量である。次に、2個の27 mil (0.686 mm) の出口通路を外部半透過性膜と内部サブコートとに掘削して、薬物層と投与形の外部とを連結させる。50 及び50%湿度において96時間乾燥させることによって、残留溶媒を除去する。最後に、投与形を50 において2時間乾燥させて、過剰な水分を除去する。

この方法によって製造された投与形は、180 mg のベラパミル塩酸と、91.41 mg の300, 000分子量のポリ (エチレンオキシド) と、12 mg の40, 000分子量のポリ (ビニルピロリドン) と、15 mg の塩化ナトリウムと、0.12 mg のブチル化ヒドロキシトルエンと、1.5 mg のステアリン酸マグネシウムとから成る、300 mg の重量の薬物組成物を含む。100 mg の重量を有するプッシュ - 押し出し組成物は73.5 mg の7, 000, 000分子量のポリ (エチレンオキシド) と、20 mg の塩化ナト

10

20

30

40

50

リウムと、5 mg の 11,200 分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、0.92 mg の黒色酸化第 2 鉄と、0.08 mg のブチル化ヒドロキシトルエンと、0.5 mg のステアリン酸マグネシウムとから成る。投与形サブコートは 78.8 mg の重量であり、74.86 mg の 90,000 分子量のヒドロキシエチルセルロースと、3.94 mg の 3350 分子量のポリエチレングリコールとから成る。外部壁は 42.6 mg の重量であり、25.56 mg の 39.8% アセチル含量のセルロースアセテートと、14.90 mg の 40,000 分子量のヒドロキシプロピルセルロースと、2.13 mg の 3350 分子量のポリエチレングリコールとから成る。この投与形は第 4 時間から第 9 時間までに $18.6 \text{ mg} / \text{時}$ の $(dm/dt)_i$ 平均放出速度を有した。

この実施例によって製造された投与形の投与パターンは図 1 に示す。図 1 において、零から出発して、図の右側に達する定常部分に比べて、不均一な変動放出速度が見られる。この放出速度変化は、250 ミクロンより大きい粒子を 25% より多く有する親水性ポリマーの存在下で放出する 1~900 ミクロン粒度を有する薬物に関するものである。実線は総平均放出速度からの偏り%を示す。ある一定の投与形の平均放出速度は零から出発する線に沿った数字によって表現される。図 No. 1 において、この投与形は限定された範囲の均一な粒子を有さないのので、不規則な挙動が見られる。この不規則な挙動は、平均(投与形)の定常状態放出速度性能からの個々の系の実質的な偏りを特徴とする。この不規則な挙動現象は、親水性ポリマー、ポリ(エチレンオキシド)が大きな薬物粒子(ペラパミル塩酸)を支えて、懸濁させることができないこと、大きい薬物粒子と小さい薬物粒子との間の水和時間の差異、並びに薬物組成物層の水和と薬物懸濁特性(drug suspending properties)とを有意に変化させて、 $(dm/dt)_i$ において

$(dm/dt)_i$ からの大きな負の偏り%を生じる、250 ミクロンより大きい親水性ポリマー粒子に帰せられる。 $(dm/dt)_i$ なる表現は、零部分におけるあらゆる投与形の総平均放出速度を意味し、 $(dm/dt)_i$ は 4~9 時間における個々の投与形の平均放出速度を意味し、 $(\%dev)_i$ は個々の投与形の平均放出速度(4~9 時間)の、総平均放出速度からの偏り%を意味する。図は下記式から得られた結果を報告する：

$$(\%dev) = \frac{(dm/dt)_i - (dm/dt)_t}{(dm/dt)_t}$$

実施例 6

ヒトに薬物を経口投与するための投与形を次のように製造する：最初に、150 ミクロン未満の粒度を有するペラパミル塩酸 6000 g と、300,000 の数平均分子量を有し、250 ミクロンより大きい粒子 25% を有するポリ(エチレンオキシド) 3047 g と、塩化ナトリウム 500 g と、40,000 の数平均分子量を有するポリ(ビニルピロリドン) 100 g とを流動床グラニューレーターのボウルに加える。造粒を 7~10 分間実施する。次に、40,000 の数平均分子量を有するポリ(ビニルピロリドン) 300 g を 4500 g の蒸留水中に溶解することによって製造された溶液を 2 個のノズルから乾燥粉末上に噴霧する。噴霧中のコーティング条件を次のようにモニターする：各ノズルからの 240 g/分の総噴霧速度、45 の入口温度、及び 1000 cfm のプロセス空気流。被覆プロセスをサイクルとして自動化する。各サイクルは 30 秒間の溶液噴霧と、その後の 2 秒間の乾燥と、10 秒間の、可能な粉末付着物を剥がすためのフィルターバッグ振動とから成る。溶液噴霧時間の終了時に、被覆され、造粒された粒子を続いて乾燥プロセスで 25 分間処理する。装置をオフにして、被覆された顆粒をコーターから取り出す。被覆顆粒を流動エアミルを用いて分粒する。顆粒をミキサーに移して、50 g のステアリン酸マグネシウムと混合して、潤滑し、4 g のブチル化ヒドロキシトルエンを混合して、二層状コアの層を形成するために用いられる薬物組成物を生成する。

次に、プッシュ組成物を次のように製造する：最初に、7,000,000 の数平均分子量を有するポリ(エチレンオキシド) 7342 g と、塩化ナトリウム 2000 g と、11,200 の数平均分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース 200 g と、黒色酸化第 2 鉄 100 g とを流動床グラニューレーターのボウルに加える。造粒プロセスを開始して、

この乾燥粉末をエアサスペンションさせ、6分間混合する。次に、11,200の数平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース300gを4500gの水中に溶解することによって溶液を製造して、この溶液をエアサスペンションされた粉末ミックス上に噴霧する。噴霧中のコーティング条件をモニターするが、物理的条件は、乾燥サイクルが25分間未満であることを除いて、上記薬物造粒に関して述べた条件と同じである。顆粒状粉末をグラニューレーターから取り出す。顆粒を流動エアミル中で分粒し、次にブレンダーに移して、50gのステアリン酸マグネシウムと8gのブチル化ヒドロキシトルエンを混合しながら潤滑して、プッシュ-組成物を生成する。

次に、薬物組成物とプッシュ組成物とを、接触する配置の層を有する二層状コアにプレス成形する。最初に、240mgのベラパミル塩酸を含む薬物組成物400mgを錠剤パンチに加えて、充填し、次に、135mgのプッシュ組成物をこのパンチに加え、これらの層を2300ポンドの加圧ヘッド (pressurehead) 下でプレスして、7/16インチ (1.11cm) 直径の接触する二層状配置にする。この二層状コア錠剤をサブコートによって被覆する。サブコートは、水中に溶解されて、5%固体溶液を形成する、95%のヒドロキシアルキルセルロース、90,000分子量の (ヒドロキシエチルセルロース) と5%の3350平均分子量のポリエチレングリコールとを含む。サブコート形成組成物をコーター中で、二層状コア上及び周囲に噴霧する。乾燥したサブコートは93mgの重量であった。

次に、外部コートはこの投与形に適用する。サブコートされた二層状コア錠剤を半透過性膜壁によって被覆する。膜形成組成物は、39.8%のアセチル含量を有するセルロースアセテート60%と、40,000分子量のヒドロキシプロピルセルロース35%と、3350分子量のポリエチレングリコール5%とを含む。この壁形成組成物を塩化メチレン:メタノール (90:10 重量:重量) 補助溶媒中に溶解して、4%固体溶液を形成する。半透過性-膜壁形成組成物をコーター中で、サブコートされた二層状コア上及び周囲に噴霧して、二重被覆 (two-coated) 投与形を形成する。半透過性膜は、51mgの乾燥重量を有した。

次に、2個の27mil (0.686mm) の出口通路を外部コートと内部コートとに掘削して、薬物層と投与形の外部とを連結させる。50%及び50%湿度において96時間乾燥させることによって、残留溶媒を除去する。次に、浸透圧投与形 (osmotic dosage form) を50%において2時間乾燥させて、過剰な水分を除去する。

この方法によって製造された投与形は、240mgのベラパミル塩酸と、121.88mgの300,000分子量のポリエチレンオキッドと、16mgの40,000分子量のポリ (ビニルピロリドン) と、20mgの塩化ナトリウムと、2mgのステアリン酸マグネシウムと、0.16mgのブチル化ヒドロキシトルエンとから成る、400mgの重量の薬物組成物を含む。投与形のプッシュ組成物は135mgの重量を有し、99.23mgのポリ (アルキレンオキッド)、7,000,000分子量のポリ (エチレンオキッド) と、27mgの塩化ナトリウムと、6.75mgの11,200分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロースと、1.24mgの酸化第2鉄と、0.675mgのステアリン酸マグネシウムと、0.108mgのブチル化ヒドロキシトルエンとから成る。内部サブコートは93.1mgの重量であり、88.45mgのヒドロアルキルセルロース、90,000分子量のヒドロキシエチルセルロースと、46.55mgの3350分子量のポリエチレングリコールとから成る。外部コートは51.1mgの重量であり、30.66mgの39.8%アセチル含量のセルロースアセテートと、17.89mgの40,000分子量のヒドロキシプロピルセルロースと、2.57mgの3350分子量のポリエチレングリコールとから成る。この実施例によって製造された投与形は4~9時間中に27mg/時の (dm/dt)₁ 平均放出速度を有した。

本発明によって製造された投与形の薬物投与パターンは図面の図2に示す。図2では、この投与形に関して不均一な変動が示される。不規則な放出挙動は、平均の投与形の定常状態速度性能からの個々の投与形の実質的で、顕著な偏りを特徴とする。この図は、250ミクロンより大きいポリマー粒子が薬物組成物の水和及び薬物支持能力 (drug carrying

10

20

30

40

50

ability) と、懸濁特性 (suspension properties) とを有意に変化させることを示す。このことは表現 (dm/dt)₁ において表現 (dm/dt)₂ からの大きな負の偏り%を生じる。

実施例 7

薬物療法を必要とするヒトの胃腸管に薬物を経口投与するための投与形を次のように製造する：最初に、150ミクロン以下の粒度を有するベラパミル塩酸6000gと、300,000分子量を有し、250ミクロン以下の粒子を有するポリ(エチレンオキシド)3047gと、塩化ナトリウム500gと、40,000分子量を有するポリ(ビニルピロリドン)100gとをコーターに加えて、5分間造粒する。次に、40,000分子量を有するポリ(ビニルピロリドン)300gを4,500gの水中に溶解することによって溶液を製造して、粉末上に噴霧する。噴霧速度は45の入口温度かつ1000cfmの空気流において240g/分である。噴霧は、30秒間の溶液噴霧と、その後の2秒間の乾燥と、10秒間の、可能な粉末付着物を剥がすための振動とから成るサイクルの2サイクルでおこなわれる。溶液噴霧期間の終了時に、被覆された顆粒状粒子をさらに25分間乾燥させる。次に、被覆顆粒を流動エアミル中で分粒する。顆粒をミキサーに移して、50gのステアリン酸マグネシウムと4gのブチル化ヒドロキシトルエンとによって潤滑して、薬物組成物を生成する。

次に、プッシュ-押し出し組成物を次のように製造する：最初に、7,000,000分子量のポリ(エチレンオキシド)7342gと、塩化ナトリウム2000gと、11,200分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース2000gと、黒色酸化第2鉄100g(グラム)とを流動床グラニューレーターのポウルに加える。造粒を開始して、粉末を6分間混合する。次に、11,200分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース300gを水中に溶解することによって溶液を製造して、この溶液をエアサスペンションされた粒子上に噴霧する。このコーティングプロセスは上述した通りである。顆粒を流動エアミル中で分粒して、ブレンダーに移して、50gのステアリン酸マグネシウムと8gのブチル化ヒドロキシトルエンとによって潤滑して、プッシュ-押し出し組成物を生成する。

次に、薬物組成物とプッシュ組成物とを、次のように、二層状錠剤に圧縮成形する：最初に、240mgのベラパミル塩酸を含む薬物組成物400mgを加えて、充填し、次に、これを135mgのプッシュ組成物によって被覆し、これらの2種類の組成物を2300ポンド下でプレスして、7/16インチ(1.11cm)直径の接触する二層状配置にする。

次に、圧縮成形された二層状錠剤をサブコートラミネートによって被覆する。このサブコートは、蒸留水中に溶解されて、5%固体溶液を形成する、95%の90,000分子量の(ヒドロキシエチルセルロース)と5%の3350分子量のポリエチレングリコールとを含む。サブコート形成組成物をコーター中で、二層状錠剤上及び周囲に噴霧して、周囲ラミネート(encompassing laminate)を形成する。乾燥したサブコートは93mgの重量であった。

次に、サブコートを半透過性壁によって被覆する。半透過性組成物は、39.8%のアセチル含量を有するセルロースアセテート60%と、40,000分子量のヒドロキシプロピルセルロース35%と、3350平均分子量のポリエチレングリコール5%とを含む。この壁形成組成物を塩化メチレン：メタノール(90:10重量：重量)補助溶媒中に溶解して、4%固体溶液を形成する。半透過性オーバーコートを上部及び周囲に噴霧して、サブコートを被覆する。この半透過性壁は51mgの重量であった。

次に、2個の27mil(0.686mm)の出口通路を二重コートに掘削して、薬物層と投与形の外部とを連結させる。50及び50%湿度において96時間乾燥させることによって、残留溶媒を除去する。次に、浸透圧流体吸収性投与形(osmotic fluid imbibing dosage form)を50において2時間乾燥させて、過剰な水分を除去する。

この実施例によって製造された投与形は、薬物組成物中の制御された薬物粒度と制御された親水性ポリマー粒度とを除いて、直前の実施例と同じ組成物を包含する。この二重粒子制御は投薬パターン(dose dispensing pattern)の広範囲な変化が実質的に無い、実質

10

20

30

40

50

的に均一な投薬を生じる。添付の図3はこの実施例の薬物投与パターンを示す。この図は、4～9時間中の27.9mg/時に等しい $(dm/dt)_t$ の放出速度を示す。この図は、この実施例で形成された投与形では不均一な変動が観察されないことを説明する。

実施例8

投与形中の薬物がイ斯拉ジピン(isradipine)、ニルバジピン、フルナリジン(flunarizine)、ニモジピン、ジルチアゼム、ニカルジピン、ニトレジピン、ニソルジピン、フィロジピン、アムロジピン、シンナリジン(cinnarizine)、及びフェンジリンから成る群から選択されるカルシウムチャンネル遮断薬である投与形を、実施例8にしたがって製造する。

実施例9

この実施例では、上記で述べた方法を既述したプロセス条件によって繰り返したが、この実施例では薬物はアラシプリル、ベナゼプリル、シアルゼプリル、カプトロプリル、デラプリル、エナラプリル、フォシノプリル(fosinopril)、リシノプリル、モベルチプリル(moveltypril)、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル及びゾフェノプリルから成る群から選択されるアンギオテンシン変換酵素阻害剤である。

実施例10

この実施例では、薬物を添加して、上記実施例の方法に従うが、加工薬物組成物にd-トコフェロール、dl-トコフェロール、d-トコフェロールアセテート、d-トコフェロール酸スクシネート(d-tocopherolacid succinate)、dl-トコフェロール酸スクシネート、dl-トコフェロールパルミテート、アスコルビン酸、アスコルビルオレエート、アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、及び没食子酸プロピル安定剤から成る群から選択される酸化防止剤0.05ng~7mgを加えることによって、薬物は酸化作用及び酸化から保護される。

実施例11

この実施例では、上記実施例に従う、薬物組成物への添加は酸化防止剤安定剤0.05ng~7mgと、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸マグネシウム、コーンスターチ、ジャガイモ澱粉、ベントナイト、シトラスパルプ(citrus pulp)、及びステアリン酸から成る群から選択される滑沢剤0.05ng~7mgとを含む、薬物組成物中の全ての成分は、重量%で表現した場合に、100重量%に等しい。

実施例12

この実施例では、上記実施例に従う、薬物組成物への添加は日光と紫外線からの薬物の保護を意味し、添加は薬物組成物にジアルキルナトリウムスルホスクシネート、ポリオキシエチレングリセロール、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、プロポキシ-エトキシコポリマー、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、エトキシ化水素化ひまし油、及びブトキシ化水素化ひまし油を包含する、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤及び非イオン界面活性剤から選択される界面活性剤0.01mg~10mgを加えることと、薬物を光に対して安定化するためにリポフラビン0.01mg~10mgを加えることを含む。

発明の付加的開示

明細書と添付請求の範囲では、有効剤なる用語は薬物も包含する。薬物なる用語は、温血動物、ヒト及び霊長類；鳥類、家庭内動物、スポーツ用動物及び飼育場動物；実験動物；魚類；爬虫類；及び動物園動物を包含する動物において、局所効果又は全身効果を生じる、任意の生理学的又は薬理的に活性な物質を包含する。本明細書で用いるかぎり、“生理学的に”なる用語は一般に、一般に標準的な薬物レベル及び機能を生じる薬物の投与を意味する。“薬理的に”なる用語は一般に、宿主に投与された薬物量に対する反応の変化を意味する。薬物は例えば、未変化分子、分子錯体、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ラウリン酸塩、パルミチン酸塩、リン酸塩、亜硝酸塩、硝酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、タルチエート(tartiate)、オレイン酸塩、サリチル酸塩等のような、

10

20

30

40

50

薬理的に受容される塩のような、種々な形で存在することができる。酸性薬物に関して、金属、アミン又は有機カチオンの塩、例えば第4級アンモニウム塩を用いることができる。例えば塩基、エステル及びアミドのような、薬物の誘導体を用いることができる。水不溶性である薬物は、その水溶性誘導体である形で又はその塩基誘導体 (base derivative) として用いられることができ、いずれの場合にも又は浸透圧系によるその投与の場合にも薬物は酵素によって変換されるか、又は身体 pH によって若しくは他の代謝プロセスによって加水分解されて、その本来の治療有効な形になる。投与形中の、即ち、薬物組成物中の薬物量は 25 ng ~ 750 mg である。薬物を含む投与形は、1日に1回、2回又は3回投与されることができる。

投与されることができる活性薬物は限定せずに無機塩と有機塩を含み、末梢神経、アドレナリン受容体、コリン作動性受容体 (cholinergic receptor)、神経系、骨格筋、心臓血管系、平滑筋、血液循環系、シナプス部位 (synaptic site)、ノイロエフェクター接合部位 (neuroeffector junctional site)、内分泌系、ホルモン系、免疫系、器官系、生殖系、骨格系、オータコイド系、消化及び排出系、オータコイド及びヒスタミン系の阻害、並びに生理的系に対して作用する薬物を包含する。これらの動物系に作用するために投与されることができる活性薬物は、抑制薬、遮断薬、催眠薬、鎮静薬、精神賦活剤、トランクライザー、抗痙攣薬、筋弛緩薬、ステロイド、抗パーキンソン病薬、鎮痛薬、抗炎症薬、ポリペプチド、局部麻酔薬、筋収縮薬、抗微生物薬、抗マラリア薬、ホルモン剤、避妊薬、交感神経興奮薬、利尿薬、駆虫薬、腫瘍薬 (neoplastics)、血糖降下薬 (hypoglycemics)、眼科用薬 (ophthalmics)、電解質、診断薬、心臓血管薬、カルシウムチャンネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤等を包含する。

本発明の投与形から投与されることができる薬物の具体例は、アミフォスチン、プロクロルペラジンエジシレート、硫酸第1鉄、アミノカプロン酸 (aminocaproic acid)、塩化カリウム、メカミラミン塩酸、プロカインアミド塩酸、アンフェタミンスルフェート、ペンズフェタミン塩酸、イソプロテルナルスルフェート (isoproterenol sulfate)、メタアンフェタミン塩酸、フェンメトラジン塩酸、ベタネコールクロリド、メタコリンクロリド、ピロカルピン塩酸、アントロピンスルフェート、メタスコポラミンプロミド、イソプロパミドヨージド、トリジヘキセチルクロリド、フェンホルミン塩酸、メチルフェニデート塩酸、オクスプレノロール塩酸 (oxprenolol hydrochloride)、メトロプロロールタルトレート、シメチジン塩酸、ジフェニドール、メシジン塩酸、プロクロルペラジンマレエート、フェノキシベンズアミン、チエチルベルジン (thiethylperazine)、マレエート、アニシドン、ジフェナジオンエリトリチルテラニトレート (diphenadion erythryl teranitate)、ジゾジン、イソフロフェート、レゼルピン、アセタゾルアミド、メタゾルアミド、ベンドロフルメンチアジド、クロルプロパミド、トラザミド、クロルマジノンアセテート、フェナグリコドール、アロプリノール、アルミニウムアスピリン、メトトレキセート、アセチルスルフィソキサゾール、エリトロマイシン、プロゲスチン、エストロゲンニックプログレスティショナル (estrogenic progestational)、コルチコステロイド、ヒドロコルチゾンアセテート、コルチゾンアセテート、トリアンシノロン、メチルテストロン、17 β -エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール 3-メチルエーテル、プレドニゾロン、17 β -ヒドロキシプロゲステロンアセテート、19-ノル-プロゲステロン、ノルゲストレル、ノルエチンドン、ノルエチデロン、プロゲステロン、ノルゲストロン、オレチノドレイ (orethynodrei)、アスピリン、インドメタシン、アプロキシエン、フェンプロフェン、スリンダク (sulindac)、ジクロフェナク、インドプロフェン、ニトログリセリン、プロプラノロール、メトロプロロール、バルプロエート、オキシプレノロール、チモロール、アテノロール、アルブレホロール、シメチジン、クロニジン、イミプラミン、レボドーパ、クロロプロブマジン、レスペリン、メチルドーパ、ジヒドロキシフェニルアラニン、メチルドーパ塩酸のピバロイルオキシエチルエステル、テオフィリン、グルコン酸カルシウム乳酸第1鉄、ケトプロフェン、イブプロフェン、セファレキシム、エリトロマイシン、ハロペリドール、ゾメピラク、ビンカマイン (vincamine)、ジアゼパム、フェノキシベンズアミン、遮断薬；例えば、

10

20

30

40

50

ニフェジピン、ジルチアゼム、イスラジピン、ニルバジピン、ベラパミル、フルナリジン、ニモジピン、フェロジピン、アムロジピン、シンナリジン及びフェンジリンのようなカルシウムチャンネル遮断薬；硫黄を本質的に含まないアンギオテンシン変換酵素阻害剤、スルフヒドリル基を含有するアンギオテンシン変換酵素阻害剤、線状スルフィドを含有するアンギオテンシン変換酵素阻害剤、環状スルフィドを含有するアンギオテンシン変換酵素阻害剤、メチルスルホニル基を含有するアンギオテンシン変換酵素阻害剤、並びにラミプリル、フォシノプリル、アルチオプリル、ベナゼプリル、リベンザプリル、アラセプリル、シタザプリル、シラザプリラート、ペリンドプリル、ゾフェノプリル、エナラプリル、リシノプリル、イミダプリル、スピラプリル、レントラプリル、カプトプリル、デラプリル、アリンダプリル、インドラプリル及びキナプリル；プロプラノロール、ナプロキセン、フェニルプロパノールアミン、グリピジド、ベンラファキシン及び、Pharmaceutical Sciences, 1990, Remington編集, 第18版, Mack Publishing Co. Easton, PAによって発行；Physicians' Desk Reference, 第50版, (1996), Medical Economics Co. Montvale, NJ.によって発行；, USP Dictionary, 1995, 合衆国 Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Marylandによって発行において投薬技術分野に公知の有効薬物から成る群から選択される要素によって代表されるアンギオテンシン変換酵素阻害剤から成る群から選択されるアンギオテンシン変換酵素阻害剤から成る群から選択される薬物を包含する。

本発明の投与形は少なくとも1つの出口が備えられる。この出口手段は投与形からの均一で、実質的に変化の無い薬物投与量放出のために薬物コアと協同する。この出口手段は投与形の製造中に備えられることができる、又は出口手段は使用の流体環境における投与形による薬物投与中に形成されることができる。本発明の目的のために用いられるかぎり、出口手段なる表現は、通路、開口、オリフィス、穴、孔、微細孔、薬物がそれを通して取り出される、又は拡散する、又は進む、又は移動することができる孔質要素、中空繊維、毛管、孔質インサート、孔質オーバーレイ、微孔質要素及び孔質組成物から選択される要素を包含した。この表現は、外部コート若しくは壁から又は内部コートから腐食する、溶解する若しくは浸出されて、少なくとも1個の出口又は複数個の出口を形成する化合物又はポリマーをも包含する。これらの化合物又はポリマーは、外部コート又は内部コート中の腐食性ポリグリコール酸 (poly(glycolic)acid) 又はポリ乳酸 (poly(lactic)acid)、ゼラチン質フィラメント、水除去可能な (water-removable) ポリ (ビニルアルコール)、例えば、無機の (inorganic)、有機の (organic)、酸、塩、酸化物、及び炭水化物から成る群から選択される流体除去可能な (fluid-removable) 孔形成剤のような浸出可能な化合物を包含する。出口又は複数個の出口は、ソルビトール、ラクトース、フルクトース、グルコース、マンノース、ガラクトース、タロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウム及びマンニトールから成る群から選択される要素を浸出させて、均一放出するように寸法を定められた (uniform-release dimensioned) 孔 - 出口手段を与えることによって、形成することができる。出口手段は、投与形から薬物を均一な計量された量で放出するために例えば円形、三角形、方形、楕円形等のような、任意の形状を有することができる。投与形は1個又はそれ以上の出口を間隔を置いた関係で又は投与形の1面に又は1面より多くに有するように構築することができる。出口手段は外部コート又は内部コートを通して、又は両方のコートを通して機械的掘削及びレーザー掘削を含む掘削によって設けることができる。出口と、出口を形成する装置は米国特許第3,845,770号と第3,916,899号にTheeuwesとHiguchiによって；米国特許第4,063,064号にSaunders等によって；米国特許第4,088,864号にTheeuwes等によって開示されている。寸法を含み、寸法を定められ、形状を定められ、水性浸出によって形成されて薬物放出孔を与える放出孔として適合する出口手段は米国特許第4,200,098号と第4,285,987号にAyerとTheeuwesによって開示されている。

10

20

30

40

50

本発明の目的のために用いられる粒子は、本発明のモード (mode) 及び方法に従って用いられる、薬物のサイズと付随する親水性ポリマーのサイズとを生じる微粉碎 (comminution) によって製造される。粒子製造手段は予定のミクロン粒度を得るために噴霧乾燥、ふるい分け、凍結乾燥、ふるい分け、粉碎、磨砕、ジェット微粉碎、超微粉碎及びチョッピング (chopping) を包含する。この方法は例えば超微粉碎ミル、流体エネルギー磨砕ミル、磨砕ミル、ローラーミル、ハンマーミル、アトリッションミル、チェイサーミル (chaser mill)、ボールミル、振動ミル、衝撃微粉碎ミル、遠心微粉碎機、粗大クラッシャー及び微細クラッシャーのようなサイズ縮小装置によっておこなうことができる。グリズリスクリーン (grizzly screen)、フラットスクリーン、振動スクリーン、回転スクリーン、振とうスクリーン、揺動スクリーン及び往復スクリーンを含む選別 (screening) によって粒子のサイズを確認することができる。粒子を製造するための方法と装置は、Remingtonによる Pharmaceutical Sciences, 第17版, 1585~1594 (1985) と; Perryによる Chemical Engineers Handbook, 第6版, 21~13頁から21~19頁と; Parrotによる Journal of Pharmaceutical Sciences, 61巻, 6号, 813~829頁 (1974) と; Hixonによる Chemical Engineer, 94~103頁 (1990) に開示されている。

本発明の実施によると、本発明の目的のために外部コートとしても同定される半透過性壁によって、投与量が投与されることが今回発見されている。この半透過性壁は例えば水及び生物学的流体の通過に対しては透過性であるが、有効剤、オスモゲント (osmogent)、オスモポリマー等の通過に対しては実質的に不透過性である。壁を形成するために用いられる選択的半透過性組成物は本質的に非腐食性であり、投与形の寿命中に生物学的流体に不溶性である。

この壁を形成するための代表的なポリマーは半透過性ホモポリマー、半透過性コポリマー等を含む。1つの現在好ましい実施態様では、組成物はセルロースエステル、セルロースエーテル及びセルロースエステル-エーテルを含む。セルロースポリマーは、0より大きく3まで (3を含む) の、それらのアンヒドログルコース単位の置換度 (D.S.) を有する。置換度とは、置換基によって置換される、又は他の基に転化される、アンヒドログルコース単位の本来存在するヒドロキシル基の平均数を意味する。アンヒドログルコース単位は部分的に又は完全に、例えばアシル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、アルキル、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、半透過性ポリマー形成基等のような基によって置換されることができる。

半透過性組成物は典型的に、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、セルローストリアセテート、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-及びトリ-セルロースアルカニレート、モノ-、ジ-及びトリ-アルケニレート、モノ-、ジ-及びトリ-アロイレート等から成る群から選択される要素を包含する。典型的なポリマーは、1.8~2.3のD.S.と32~39.9%のアセチル含量とを有するセルロースアセテート; 1~2のD.S.と21~35%のアセチル含量とを有するセルロースジアセテート; 2~3のD.S.と34~44.8%のアセチル含量とを有するセルローストリアセテート; 等を包含する。さらに特定のセルロースポリマーは、1.8のD.S.と38.5%のプロピオニル含量とを有するセルロースプロピオネート; 1.5~7%のアセチル含量と39~42%のアセチル含量とを有するセルロースアセテートプロピオネート; 2.5~3%のアセチル含量と39.2~45%の平均プロピオニル含量と2.8~5.4%のヒドロキシル含量と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.と13~15%のアセチル含量と34~39%のブチリル含量とを有するセルロースアセテートブチレート; 2~29%のアセチル含量と17~53%のブチリル含量と0.5~4.7%のヒドロキシル含量とを有するセルロースアセテートブチレート; 例えばセルローストリバレレート、セルローストリラメート、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

10

20

30

40

50

ト及びセルローストリプロピオネートのような、2.6~3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、セルロースジカルピレート (cellulose dicarpylate) 等のような、2.2~2.16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トネート等のような、混合セルロースエステルを包含する。半透過性ポリマーは米国特許第4,077,407号において公知であり、これらは、Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 3巻, 325~354頁, 1964, Interscience Publishers, Inc., New Yorkによって出版に述べられている方法によって合成されることができる。

外壁を形成するための他の半透過性ポリマーは、セルロースアセトアルデヒドジメチルアセテート；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；半透過性スルホン化ポリスチレン；米国特許第3,173,876号、第3,276,586号、第3,541,005号、第3,541,006号、及び第3,546,142号に開示されているように、ポリアニオンとポリカチオンとの共沈によって形成される、架橋した選択的半透過性ポリマー；Loeb等によって米国特許第3,133,132号に開示されているような半透過性ポリマー；半透過性ポリスチレン誘導体；半透過性ポリ(スチレンスルホン酸ナトリウム)；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)；半透過性壁を横切る静水圧又は浸透圧差の雰囲気に対して表現して10⁻⁵~10⁻²(cc.mil/cm.時.atm)の流体透過性を示す半透過性ポリマーを含む。これらのポリマーは米国特許第3,845,770号、第3,916,899号及び第4,160,020号と、Scott, J.R.とRoff, W.J.によるHandbook of Common Polymers, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio出版とにおいて当該技術分野に公知である。

本発明のサブコートは半透過性壁の内面と接触した状態であり、外部半透過性壁は内部サブコートを囲み、包む。内部サブコートは0.01mm~3mm厚さであり、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシイソプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース及びヒドロキシフェニルセルロースから成る群から選択される要素を含む。ヒドロキシアルキルセルロースは9,500~1,250,000数平均分子量を含む。

薬物組成物は薬物組成物中に、均一で、変化しない薬物投与パターンに寄与する親水性ポリマー粒子を与えるために親水性ポリマーを含むものであった。これらのポリマーの代表的なものは、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(メチレンオキシド)、ポリ(ブチレンオキシド)及びポリ(ヘキシレンオキシド)を含めた、100,000~750,000数平均分子量のポリ(アルキレンオキシド)と；ポリ(アルカリカルボキシメチルセルロース)、ポリ(ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリ(カリウムカルボキシメチルセルロース)及びポリ(リチウムカルボキシメチルセルロース)によって代表される40,000~400,000数平均分子量のポリ(カルボキシメチルセルロース)とから成る群から選択される要素を含む。薬物組成物は投与形の投与特性(delivery properties)を強化するための、ヒドロキシブチルエチルセルロース、ヒドロキシブチルメチルセルロース、ヒドロキシブチルブチルセルロース及びヒドロキシブチルペンチルセルロースによって代表される、9,200~125,000数平均分子量のヒドロキシブチルアルキルセルロースと、投与形の流動特性(flow properties)を強化するための、7,000~75,000数平均分子量のポリ(ビニルピロリドン)とを含むことができる。

接触する層状配置のプッシュ-押し組成物は、水性又は生物学的流体を吸収して、膨張して、投与形から出口手段を通して薬物組成物をプッシュするポリマーを含むものであ

10

20

30

40

50

た。流体吸収性押し出しポリマーの代表的なものは、ポリ(エチレンオキシド)によって代表される、1,000,000~15,000,000数平均分子量のポリ(アルキレンオキシド)と、アルカリがナトリウム、カリウム又はリチウムである、500,000~3500,000数平均分子量のポリ(アルカリカルボキシメチルセルロース)とから成る群から選択される要素を含む。製剤、プッシュ-押し組成物のための他のポリマーの例は、例えばCarbopol(登録商標)酸性カルボキシポリマー、分子量250,000~4,000,000を有するカルボキシポリメチレン及びカルボキシビニルポリマーとしても知られる、ポリアリルスクロースによって架橋された、アクリルポリマー; Cyanamer(登録商標)ポリアクリルアミド; 架橋した水膨潤性無水インデンマレイン酸ポリマー; 分子量80,000~200,000を有するGood-rite(登録商標)ポリアクリル酸; 例えばジエステル架橋ポリグルラン(polygluran)のような縮合グルコース単位を含むAqua-Keeps(登録商標)アクリレートポリマー多糖; 等のような、ヒドロゲルを形成するポリマーを含む。ヒドロゲルを形成する代表的なポリマーは、Hartopに発行された米国特許第3,865,108号; Manningに発行された米国特許第4,002,173号; Michaelsに発行された米国特許第4,207,893号; 及びScottとRoffによるHandbook of Common Polymers, Chemical Rubber Co. Cleveland, Ohio出版において当該技術分野に公知である。

外部壁とサブコートとを横切る浸透圧勾配を示し、浸透性溶質及び浸透圧的有効剤としても知られる、オスマгентは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、酸性リン酸カリウム、マンニトール、尿素、イノシトール(inosital)、コハク酸マグネシウム、酒石酸ラフィノール、スクロースグルコース、ラクトース、ソルビトール、無機塩、有機塩及び炭水化物から成る群から選択される要素を含む。ヒドロ活性化(hydroactivated)層と壁の製造に適した代表的な溶媒は、材料、カプセル及び最終的な層状の壁ヒドロ活性化層を不利に損傷しない、不活性な無機溶媒を含む。溶媒は広範囲に、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、脂環式溶媒、芳香族溶媒、複素環式溶媒、及びこれらの混合物から成る群から選択される要素を包含する。典型的な溶媒はアセトン、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、メチルアセテート、エチルアセテート、イソプロピルアセテート、n-ブチルアセテート、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チルエーテル(ethylene glycol monoethyl acetate)、二塩化メチレン、二塩化エチレン、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、ジグリム、水、例えば塩化ナトリウム、塩化カルシウム等のような無機塩を含有する水性溶媒、並びに例えばアセトンと水、アセトンとメタノール、アセトンとエチルアルコール、二塩化メチレンとメタノール、及び二塩化エチレンとメタノールのような、これらの混合物を包含する。

投与形の半透過性壁とサブコートとは、エアサスペンション方法を用いて、1つのテクニックで形成することができる。この方法は、いずれの操作でもサブコートと外部壁とが二層状コアを被覆するまで、二層状コアを空気と内部サブコート組成物と外部半透過性壁形成組成物との流れの中で懸濁させ、タンプリングさせることからなる。エアサスペンション方法は投与形の壁を独立的に形成するために良好に適する。エアサスペンション方法は、米国特許第2,799,241号と; J. Am. Pharm. Assoc., 48巻, 451~459頁(1959)と、同誌, 49巻, 82~84頁(1960)とに述べられている。この投与形はWurstar(登録商標)エアサスペンションコーターによって、例えば二塩化メチレン、メタノールを補助溶媒として用いて被覆することもできる。Aeromatic(登録商標)エアサスペンションコーターを補助溶媒と共に用いること

10

20

30

40

50

ができる。他のコーティング方法、例えばパンコーティングを投与形の形成に用いることができる。パンコーティング系では、回転するパン中でのタンプリングを付随する、二層状コアをそれぞれ補整する連続噴霧によって、壁形成組成物上のサブコートが付着させる。パンコーターが商業的規模でのその入手可能性のために用いられる。薬物コアを被覆するために他の方法を用いることもできる。最後に、被覆投与形の壁を40の強制通風炉中で1週間、又は温度と湿度を調節したオープン中で40から50%相対湿度において24時間乾燥させて、投与形から溶媒を除去する。

本発明の投与形は標準方法によって製造される。例えば、1製造方法では、出口手段に面する第1層を構成する有効薬物と他の成分とを混合し、固体層にプレス成形する。この層はこの層が投与形に占める部分の内部寸法に相当する寸法を有し、この層と接触配置を形成する第2層に相当する寸法をも有する。薬物と他の成分とに溶媒を配合して、例えばボールミリング、カレンダーリング、攪拌又はロールミリングのような慣用的方法によって混合して、固体又は半固体にして、次に、予め選択された形状にプレス成形する。次に、オスモポリマー組成物の層を同様な方法で薬物層と接触配置させる。薬物製剤とオスモポリマー層との積層(layering)は慣用的な二層プレス方法によって形成することができる。2つの接触した層を最初にサブコートと外部半透過性壁とによって被覆する。エアサスペンションとエアタンプリング方法は、遅延形成(delayed-forming)組成物を含有する空気流中でプレスされて接触する第1層と第2層とを、第1層と第2層とが壁組成物によって囲まれるまで、懸濁させ、タンプリングさせることを含む。

他の製造方法では、湿式造粒方法によって投与形を製造する。湿式造粒方法では第1層又は薬物組成物を構成する薬物と成分とを、造粒液体としての例えば変性無水エタノールのような有機溶剤を用いて混合する。第1層又は薬物組成物を形成する成分を予め選択されたスクリーンに個別に通して、次にミキサー中で完全に混合する。次に、第1層を構成する他の成分を造粒液体(上記溶媒)の一部に溶解することができる。次に、後者の形成された湿式ブレンドをブレンダー内で絶えず混合しながら薬物ブレンドに徐々に加える。湿式ブレンドが形成されるまで、造粒液体を加えて、湿式ブレンド体(wet mass blend)を次に予め定められたスクリーンに通してオーブントレイ(oven trays)上に押し出す。ブレンドを強制通風炉中で24~35において18~24時間乾燥させる。乾燥した顆粒を次に分粒する。次に、ステアリン酸マグネシウムを薬物顆粒に加えて、ミリングジャー(milling jar)に入れて、ジャーミルで10分間混合する。組成物を例えばM a n e s t y (登録商標)プレスで層にプレス成形する。プレスの速度は20rpmに設定し、最大負荷は2トンに設定した。第1層を第2層形成組成物に対してプレス成形して、二層状錠剤をK i l l i a n (登録商標)乾式C o a t a プレスに供給して、薬物を含まないコートで囲み、その後外部壁溶液(exterior wall solvent)をコーティングする。

コンパートメント形成組成物を製造するために用いることができる他の製造方法は、流動床グラニュレーター中で粉状成分を混合することを含む。粉状成分がグラニュレーター中で乾式混合された後に、造粒液体、例えば水中ポリ(ビニルピロリドン)を粉末上に噴霧する。被覆された粉末をグラニュレーター中で乾燥させる。この方法は造粒液体を加えながら存在する全ての粉末を顆粒化する。顆粒が乾燥した後に、例えばステアリン酸又はステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤をV-ブレンダーを用いて顆粒に混合する。次に、顆粒を上記方法でプレス成形する。

発明の実施方法

本発明は、組成物と、組成物中の投与量の薬物と、組成物中の親水性ポリマーとを含む投与形から薬物を実質的に均一でかつ実質的に変化しない速度で放出する方法であって、(1)該組成物に150ミクロンまで(150ミクロンを含む)の粒度を有する薬物を配合する工程と、(2)該組成物に250ミクロンまで(250ミクロンを含む)の粒度を有する親水性ポリマーを配合する工程とを含み、組成物中の(1)と(2)の同時存在によって、投与形から薬物が実質的に均一でかつ実質的に変化しない放出速度で投与される方法を提供する。

本発明は、組成物と、組成物中の投与量の薬物と、組成物中の親水性ポリマーと、投与形

10

20

30

40

50

から薬物組成物を押し出すための組成物とを含む投与形から薬物を実質的に均一でかつ実質的に変化しない速度で放出する方法であって、(1)該組成物に150ミクロンまで(150ミクロンを含む)の粒度を有する薬物を配合する工程と、(2)該組成物に150ミクロンまで(150ミクロンを含む)の粒度を有する親水性ポリマーを配合する工程とを含み、流体を吸収し、膨張して、薬物組成物を投与形から押し出す、薬物組成物を押し出すための組成物と共に、(1)と(2)が同時存在することによって、ある期間にわたって薬物が実質的に均一でかつ実質的に変化しない放出速度で投与される方法をも提供する。

本発明はまた、薬物を患者に投与する方法であって、(A)(1)コンパートメントを囲み、形成する半透過性壁と；(2)コンパートメント内の薬物組成物と；(3)薬物組成物中の投与量の150までの薬物粒子と；(4)薬物組成物中の250ミクロンまでの親水性ポリマーと；(5)半透過性壁中の出口とを含む投与形を患者に経口投与する工程と；(B)半透過性壁を通して薬物組成物中に流体が吸収されることにより、(2)と(3)の協同作用によって投与形中に分配可能な薬物組成物が形成される工程と；(C)薬物組成物を出口から患者にある期間にわたって実質的に均一でかつ実質的に変化しない投与量で投与する工程とを含む上記方法を含む。

本発明はさらに、半透過性壁の内面に接触し、薬物組成物を囲む、又は薬物組成物とプッシュ組成物の両方を囲むサブコートを投与形に配置することによって無薬物間隔(drug-free interval)を設ける方法であって、2~5時間の無薬物間隔後に、1~15時間の薬物投与期間が続く上記方法を提供する。後者の方法は、患者が活動的でないときに、したがって、安静時又は睡眠時に無薬物間隔を与え、本発明の方法は起床及び覚醒時間中に、主として活動が昼間時間中に最高に達するときに薬物を投与するので、高血圧及びアンギエナの治療に適応される。

本発明の方法は、血圧の管理、全身生理学の管理、及び慢性的療法の管理にも関する、即ち、本発明の態様と方法によって薬物を投与することによる時間療法(timetherapy)に関する。

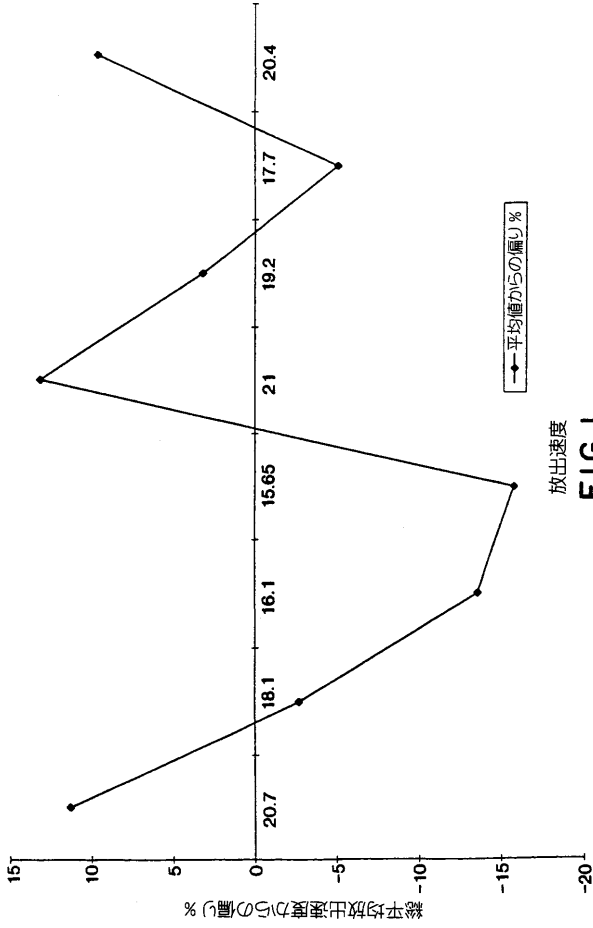
本発明の新規な投与形は、使用環境に投与することが困難である薬物の正確な放出速度を可能にし、同時に系の統合性と特性とを維持するために二重手段を用いる。現在好ましい方法に重点を置きながら、本発明の特徴を述べ、指摘したが、投薬分野に精通した人々は、例示し、説明した系における種々な改良、変化、添加及び削除が本発明の要旨から逸脱せずになされうることを理解するであろう。

10

20

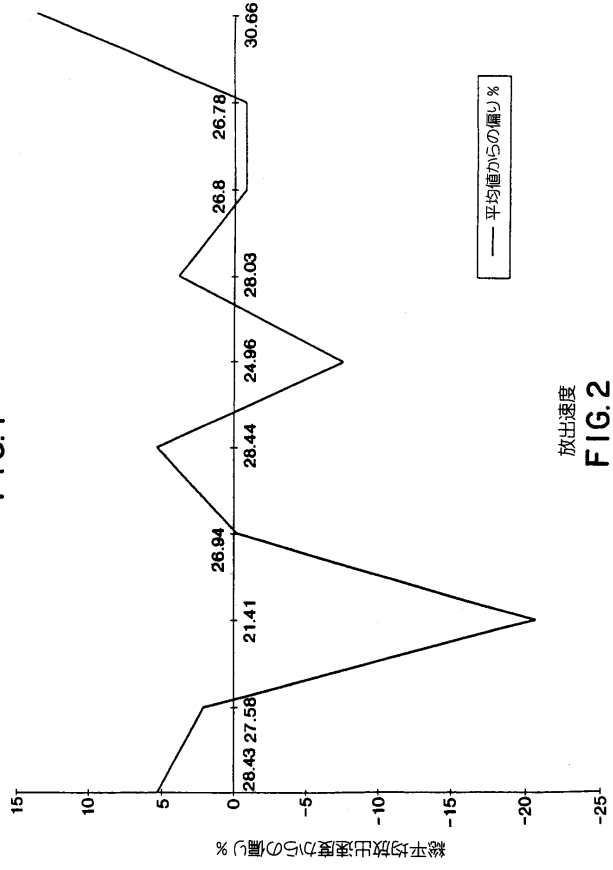
30

【 図 1 】



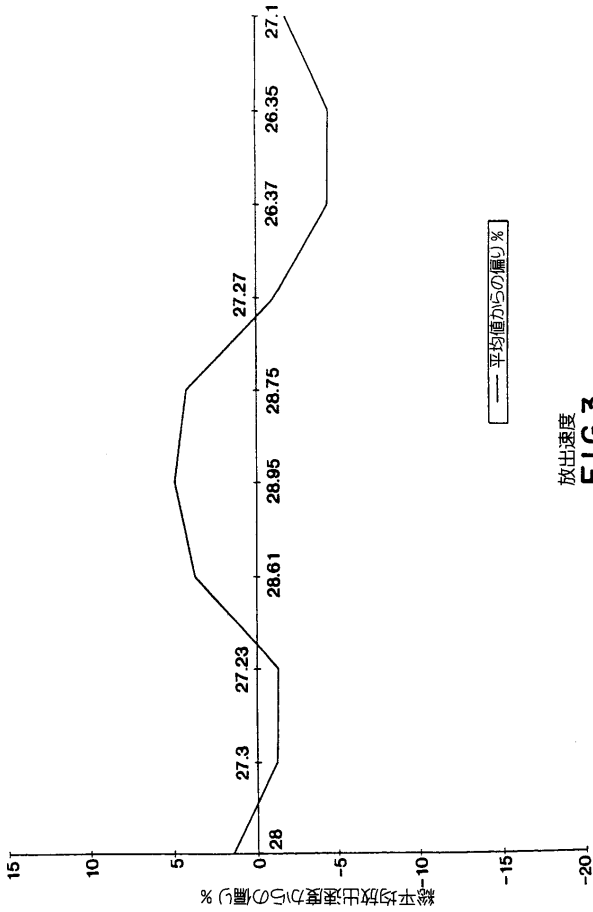
放出速度
FIG.1

【 図 2 】



放出速度
FIG.2

【 図 3 】



放出速度
FIG.3

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/275 (2006.01)		A 6 1 K 31/275
A 6 1 K 31/40 (2006.01)		A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/415 (2006.01)		A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)		A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/44 (2006.01)		A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)		A 6 1 K 31/4412
A 6 1 K 31/455 (2006.01)		A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/675 (2006.01)		A 6 1 K 31/675

(74)代理人

弁理士 小林 泰

(74)代理人

弁理士 戸水 辰男

(72)発明者 エア, アトゥル・デブダット

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 3 0 3, パロ・アルト, パウティスタ・コート 9 3 1

(72)発明者 ラム, アンドリュー

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 1 2 2, サン・フランシスコ, サーティエイス・アベニュー
1 5 0 6

(72)発明者 マグルーダー, ジュディー・エイ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 4 0, マウンテン・ビュー, ワスッチ・ドライブ 1 2 3
3

(72)発明者 ハメル, ローレンス・ジー

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 4 0, マウンテン・ビュー, アーバー・コート 1 2 1 5

(72)発明者 ウォン, パトリック・エス・エル

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 3 0 6, パロ・アルト, コーネル・ストリート 2 0 3 0

審査官 横井 宏理

(56)参考文献 特表平 0 6 - 5 0 0 7 7 4 (J P , A)

特表平 0 6 - 5 0 0 5 7 6 (J P , A)

特開昭 6 3 - 1 1 5 8 1 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 9/00 - 52

A61K 31/00 - 675

A61K 47/00 - 38

CA(STN)

REGISTRY(STN)