

(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2007-526341

(P2007-526341A)

(43) 公表日 平成19年9月13日(2007.9.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

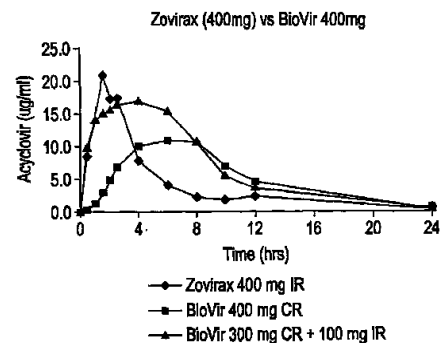
(21) 出願番号	特願2007-502109 (P2007-502109)	(71) 出願人	504230372
(86) (22) 出願日	平成17年3月3日 (2005.3.3)		スフェリックス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年10月30日 (2006.10.30)		アメリカ合衆国 ロード アイランド O
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/007525		2865, リンカーン, ジョージ W
(87) 国際公開番号	W02005/084639		シントン ハイウェイ 701
(87) 国際公開日	平成17年9月15日 (2005.9.15)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/549,777		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成16年3月3日 (2004.3.3)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
(31) 優先権主張番号	60/605,201	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成16年8月27日 (2004.8.27)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ジェイコブ, ジュール エス.
(31) 優先権主張番号	60/650,375		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
(32) 優先日	平成17年2月4日 (2005.2.4)		780, タウントン, レイク リッジ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ドライブ 95

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疎水性薬物のためのポリマー薬物送達システム

(57) 【要約】

水への不溶性およびゆっくりとした溶解動態により、低い経口バイオアベイラビリティを有するクラスII薬物の経口送達系およびそのような薬物送達系を作るための方法が、本明細書中に開示される。処方物は、制御放出処方物であり得るか、または即時放出处方物であり得る。即時放出处方物は、疎水性ポリマー、好ましくは生体付着性ポリマーと一緒にクラスII薬物を含む。1つの実施形態において、薬物およびポリマーは、一般的な溶媒中に共溶解される。この溶液は、任意の都合のよい方法、特に噴霧乾燥により小さな固体粒子内に形成される。生じる粒子は、ポリマー性マトリックス中に、小さな粒子として分散される薬物を含む。粒子は凝集に対して安定であり、そして投与のためにカプセルに封入され得るか、または錠剤化され得る。



	Zovirax	BioVir CR	BioVir CR + IR
AUC (μg/ml*hr-1)	97.7	118.7	168.2
Cmax (μg/ml)	21.0	10.9	17.0
Tmax (hr)	1.5	6.0	4.0

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

クラス I I 薬物および生体付着性ポリマーの混合物を含む経口投薬処方物であって、薬物を含む疎水性の生体付着性ポリマーのマイクロ粒子および薬物を含む生体付着性ポリマーの制御放出処方物からなる群から選択される、処方物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで前記薬物は、抗真菌薬、抗生物質、ステロイド、ホルモンおよび免疫抑制薬からなる群から選択される、処方物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の処方物であって、ここで前記薬物は、イトラコナゾール、フルコナゾール、テルコナゾール、ケトコナゾール、サベルコナゾール、グリセオフルピン、グリセオベルジン、ダナゾール、アトバクオン、シクロスポリン、ジゴキシンおよびスピロノラクトンからなる群から選択される、処方物。 10

【請求項 4】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで前記生体付着性ポリマーは、水に不溶性であり、ポリ無水物、ポリ(メタ)アクリル酸塩、ポリヒドロキシ酸、ポリエステルおよびそのコポリマーまたは混合物、これらポリマーを含むブレンド；ならびにこれらポリマーの単量体を含むコポリマーからなる群から選択される、処方物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで前記ポリマーは、DOPA - 無水ポリマー、DOPA - メタクリル酸ポリマー、DOPA - セルロースベースのポリマー、DOPA - アクリル酸ポリマー、無水オリゴマー、金属酸化物および DOPA グラフト化無水物からなる群から選択される粘膜炎付着性成分を含む、処方物。 20

【請求項 6】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで前記処方物は、マイクロ粒子から胃腸管液または水に、約 60 分もしないうちに薬剤の少なくとも約 40 % を放出する、処方物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで前記組成物は、錠剤、カプセル、小型の錠剤、充填した錠剤、浸透圧性のデバイス、スラリー、分散剤および懸濁剤からなる群から選択される形態である、処方物。 30

【請求項 8】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで前記薬物は、粒子の形態である、処方物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで薬物は、1 ~ 90 % w / w、1 ~ 50 % w / w、20 ~ 70 % w / w、40 ~ 60 % w / w、30 ~ 40 % w / w および好ましくは 20 ~ 30 % w / w の範囲からなる群から選択される充填量でポリマーに組み込まれる、処方物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで前記薬物の 80 % は、インビトロにおいて 90 分のうちに放出される、処方物。 40

【請求項 11】

請求項 1 に記載の処方物であって、さらに浸透促進剤または吸収促進剤を含む、処方物。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここでポリマーマトリックスは多孔性である、処方物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の処方物であって、ここで該処方物は、生体付着性コーティング、腸溶コーティング、糖コーティングおよび水溶性ポリマーコーティングからなる群から選択されるコーティングを含む、処方物。 50

【請求項 14】

請求項 1 に記載の処方物であって、薬物コアおよびその上の粘膜接着性コーティングの層を有する錠剤を含む、処方物。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の処方物であって、ゆっくりと受動マトリックスを溶解することにより分離され、吸湿防止ポリマーでコートされ、そして周囲を粘膜接着性ポリマーの層で密閉される多重のモノリシック層を含む錠剤を含む、処方物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の処方物であって、生体付着性の外層ブレンド、内部のコアブレンドおよび生体付着性の外層ブレンドを含む三層錠剤を含む、処方物。

10

【請求項 17】

薬物の投与方法であって、請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の処方物を、該処方物の投与を必要とする患者に経口的に投与する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本出願は、薬物送達、より具体的には疎水性薬物の送達の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

G. Amidon により最初に開発された生物薬剤学的分類系 (BCS) は、経口投与のための医薬品をそれらの溶解性および吸収性により 4 つのクラスに区別する。BCS 系の「クラス II」の薬物は、胃腸 (GI) 管において溶解性に乏しいが、直ちに溶液から吸収される。そのような薬物は、経口投与で服用する場合、患者が絶食であるのか、ついさっき食事をしたかにより、最終的な吸収に有意な違いを示す傾向にある。これら薬物はまた変化する吸収割合で GI 管を通過し得る。これらの効果がクラス II 薬物の経口処方物を重要かつ難しいものにする。

【0003】

クラス II 薬物のバイオアベイラビリティを改善するために操作され得る 3 つのパラメーターは、(1) 粒子サイズ、(2) 粒子の分散および (3) 放出速度である。特に直径数ミクロン以下の小さな粒子として大きな表面積を有する形態で薬物を提供するために、種々の方法が利用できる。結晶の微細な粉碎に加え、沈澱、噴霧乾燥、凍結乾燥および同様な方法による溶液からのマイクロ粒子の形成は公知である。加えて、この薬物溶液は、例えば Gilis らの特許文献 1 に記載されるように、その分散を得るために、小さな粒子上にコートされ得る。

30

【0004】

微粉末化した薬物そのままでは投与されたとき再凝集する傾向にあり、これは微粉末化により得られる改善した放出動態の利点を減少させる。それゆえ、処方物において薬物の微細粒子が凝集することを防ぐことがまた必要とされる。ポリマーおよび他の賦形剤は、放出されるときに微粉末化した粒子を分離するマトリックスを形成し得る。一般的に、ポリマーであろうと低分子であろうと疎水性原料は、製造中あるいは製造後のいずれかで微細粒子と混合される。乾燥した複合材料は、代表的に錠剤化されるかまたはカプセルに封入される。それから、カプセルまたは錠剤が胃または小腸に入ると、その微細に分散した薬物は凝集することなしに胃腸液に分散される。そのような組成物は時々「即時放出 (immediate release)」と称される。

40

【0005】

即時放出の固体経口投薬形態は、代表的に薬物粒子を、乳糖および微結晶性セルロースのような充填剤；タルクおよび二酸化ケイ素のような流動促進剤 (glidant)；デンプン、クロスボidon (croscrovidone) のような崩壊剤；および/また

50

はステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤とブレンドし；そしてこの混合物を錠剤の形態に圧縮することにより調製される。あるいはこの混合物は、単純な経口投薬形態を提供する標準的なカプセル内に充填され得る。

【0006】

親水性のポリマーはまた、薬物粒子を分離し、ぬれを改善しそして溶解を改善するために疎水性薬物とマトリックスを形成するのに用いられ得る。ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、およびカルボキシメチルセルロース（CMC）のようなポリマーは、この目的のために一般に用いられる。このマトリックスは、ブレンド後の直接圧縮、ホットメルト押出し成形（hot melt extrusion）、噴霧乾燥、噴霧凝結（spray-congealing）

10

【0007】

これらの技術は、理論上は効果的であるが、吸収速度は薬物を服用するとき患者が食事をしたかどうかに依存する。例えば、薬物の吸収は、薬物が食事と共に服用されない場合より薬物が食事と共に服用される場合に有意に高い。これは、水溶性の材料が溶解するときの薬物の溶解と薬物粒子の凝集との間の競合によるものであり得る。後者の効果は、食物の存在で最小化され得る。

【0008】

投与のための別の技術を提唱するBaertらの特許文献2は、先行技術においてこれらの欠点に注目する。この特許は、薬物と親水性ポリマーと一緒に300℃までの温度で融解し、それから融解した組成物を押出し成形することにより、これら問題を解決することを主張する。しかしながら、薬物1部あたりポリマー5部の割合が必要とされ、患者により飲み込まれ得る錠剤またはカプセルを作ることを難しくしている。

20

【0009】

ポリグリコール酸-乳酸（PLGA）またはポリラクチド（PLA）のような他の公知の生物学的に適合性の疎水性のポリマーは微粉末化した薬物を封入し得る。これら材料は代表的に水に溶解しないが、マトリックスシステムから放出される速度を遅らせるコーティングを形成する。そのような材料はしばしば制御放出処方物を提供するために用いられる。しかしながら、多くのクラスII薬物はゆっくりと吸収または溶解するのでこの処方物は、放出される前に小腸の吸収領域を超えて通過し得る。さらに、疎水性ポリマーで形成されるコーティングを含むシステムは、特に胃および小腸のクリアランスの速度に感受性があり得、従って食事のタイミングおよび他の因子によっても影響される。

30

【0010】

BCSクラスII薬物のためにいくつかの制御放出処方物が利用できる。例えば、ニフェジピンの延長放出錠剤はPfizerにより製造される（PROCARDIA XL（登録商標））。しかしながら、これら薬物のバイオアベイラビリティおよびこの処方物の可変性は改善され得る。

【特許文献1】米国特許第5,633,015号明細書

【特許文献2】米国特許第6,509,038号明細書

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

それゆえ、経口投与のためにGI管における吸収を改善した薬物処方物を提供することが本発明の目的である。

【0012】

GI管における吸収を改善した経口薬物処方物を作るための方法を提供することが、本発明のさらなる目的である。

【課題を解決するための手段】

【0013】

（発明の簡単な要旨）

50

水に不溶性でゆっくりとした溶解動態に起因して低い経口バイオアベイラビリティを有するクラスⅠⅠ薬物のための経口送達法およびそのような薬物の送達法を作るための方法が、本明細書に開示される。この処方物は、制御放出处方物または即時放出处方物であり得る。この即時放出处方物は疎水性ポリマー、好ましくは生体付着性ポリマーと一緒にクラスⅠⅠ薬物を含む。１つの実施形態において、この薬物およびポリマーは一般的な溶媒に共に溶解される。この溶液は、任意の都合のよい方法、特に噴霧乾燥により小さな固体粒子中に形成される。結果として生じる粒子は、ポリマー性のマトリックス中に小さな粒子として分散される薬物を含む。この粒子は凝集に対して安定であり、そして投与のためにカプセルに封入され得るかまたは錠剤化され得る。この制御放出处方物は、ＢＣＳクラスⅠⅠ薬物および生体付着性ポリマーを含む。この制御放出处方物は、錠剤、カプセル、小型の錠剤（mini-tablet）、マイクロ粒子、または浸透圧ポンプの形態であり得る。生体付着性ポリマーの使用による薬物の経口取り込みの増強は（１）薬物の安定な微粉化により増大した溶解動態（２）ＧＩ管におけるポリマーからの速やかな薬物の放出；および（３）ポリマーの生体付着性の性質により延長したＧＩ輸送により起こる。これら効果の組合せは、多くのクラスⅠⅠ薬物の経口投与に適したコンパクトで安定な投薬形態の調製を可能にする。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【００１４】

（発明の詳細な説明）

水に不溶性でゆっくりとした溶解動態により低い経口バイオアベイラビリティを有する薬物（例えば、クラスⅠⅠ薬物）のための経口送達組成物ならびに、これら組成物の作成方法ならびに使用方法は本明細書に記載される。

20

【００１５】

（Ⅰ．組成物）

本組成物は、低い水溶解性の薬物および疎水性ポリマー、好ましくは生体付着性ポリマーを含む。必要に応じてこの薬物は、マイクロ粒子またはナノ粒子内にカプセル化されるかまたはマイクロ粒子もしくはナノ粒子の全体にわたって分散される。賦形剤は、代表的に投薬形態に含まれる。広い範囲の公知の賦形剤が組成物に含まれ得る。

【００１６】

１つの実施形態において、この組成物は、即時放出处方物である。本明細書において用いられる場合「即時放出」または「ＩＲ」は、インピットロにおいて（ＢＣＳ分類系で用いられる状態下で）６０分以内に薬物の少なくとも８５％（ｗｔ／ｗｔ）を放出する処方物を称する。

30

【００１７】

第２の実施形態において、この組成物は、「制御放出」処方物である。本明細書において用いられる場合、「制御放出」または「ＣＲ」は、薬物をＩＲ処方物よりゆっくりと放出する処方物を称し、すなわちインピットロにおいて（ＢＣＳ分類系で用いられる状態下で）薬物の少なくとも８５％（ｗｔ／ｗｔ）を放出するのに６０分より多くかかる。

【００１８】

（Ａ．薬物）

40

ＢＣＳによれば、薬物物質は以下のように分類される：

クラスⅠ - 高浸透性、高溶解性

クラスⅠⅠ - 高浸透性、低溶解性

クラスⅠⅠⅠ - 低浸透性、高溶解性

クラスⅠⅤ - 低浸透性、低溶解性。

【００１９】

この分類系における関心は、初期の薬物開発におけるその適用およびライフサイクルを通じた製品変化の管理におけるその適用に大きく由来する。薬物開発の初期のステージにおいて、粒子薬物のクラスについての知識は、その開発を継続するかやめるかの決定に影響を与える重要な要因である。

50

【0020】

この溶解性クラスの境界は、即時放出（「IR」）処方物の最高用量の効力および1～7.5のpH範囲の水溶性溶媒における試験薬物のpH-溶解性プロフィールをベースにする。溶解性は、振盪フラスコまたは滴定法あるいは有効な安定性表示アッセイにより確認される分析により測定され得る。最高用量効力が1～7.5のpH範囲にわたる水溶性媒体250ml以下に溶解するとき、薬物物質は非常に溶解性であると考えられる。250mlの容量の見積もりは、絶食のヒトボランティアに1杯（約8オンス）の水で薬物製品を投与することを規定する代表的な生物学的同等性（BE）研究プロトコールに由来する。胃腸管における不安定性を示唆する証拠が欠如するので、薬物は、質量決定をベースにして、または静脈内参考投与量と比較して、投与した用量の90%以上が溶解され場合に非常に溶解性であると考えられる。

10

【0021】

クラスII薬物は特に不溶性であるか溶解が遅いが、胃および/または小腸の内層によって容易に溶液から吸収される。GI管の内層への長期の曝露が吸収を達成するのに必要とされる。そのような薬物が、多くの治療クラスで見いだされている。特に関心のあるクラスは、イトラコナゾールのような抗真菌薬剤である。

【0022】

BCSに基づく、低い溶解性の化合物は、最高用量が37でpH1.2～7.5の水溶性媒体250ml以下に溶解しない化合物である。Cynthia K. Brownら、「Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds」、Pharmaceutical Technology（2004年、12月）を参照せよ。

20

【0023】

浸透性クラスの境界は、直接的には、ヒト小腸膜を横切る物質輸送速度の測定をベースにし、そして間接的には、ヒトにおける薬物物質の吸収の程度（吸収される用量の一部、全身バイオアベイラビリティではない）をベースにする。ヒトにおける吸収の程度は、質量バランス薬剤動態学的研究；絶対バイオアベイラビリティ研究；小腸透過性測定法；ヒトにおけるインビボ小腸灌流研究；および動物におけるインビボまたはインサイチュ小腸灌流研究を用いて測定される。インビトロの透過実験は摘出したヒトの小腸組織または摘出した動物の小腸組織を用いて行われ得、そしてインビトロの透過実験は上皮細胞単層を用いて行われ得る。あるいは、ヒトにおける薬物吸収の程度を予測できる非ヒト系が用いられ得る（例えば、インビトロの上皮細胞培養法）。質量バランスをベースにして、または静脈内参考投与量と比較して、ヒトにおける吸収の程度が投与した用量の90%より大きいと決定される場合、薬物物質は非常に透過性であると考えられる。質量バランスをベースにしてまたは静脈内参照投与量と比較して、ヒトにおける吸収の程度が投与した用量の90%より小さいと決定される場合、薬物物質は低い透過性を有すると考えられる。以下の媒体：（1）0.1N HClまたは酵素を含まない刺激した胃溶液USP；（2）pH4.5の緩衝液；および（3）pH6.8の緩衝液または酵素を含まない刺激した小腸溶液USPを各900ml以下の容量において100rpmで米国薬局方（USP）Apparatus I（または50rpmでApparatus II）を用いて、ラベル化した薬物物質の量の少なくとも85%もが30分以内に溶解する場合、IR薬物製品は急速に溶解すると考えられる。

30

40

【0024】

多くの公知のクラスII薬物は疎水性であり、歴史的に投与が難しかった。さらに、その疎水性に起因して、患者が薬剤を服用する時点で、食事をしたかあるいは絶食であるかによって吸収において有意な差がある傾向にある。これは次いで血清濃度の最高レベル、投与量の計算およびより複雑な投薬レジメンに影響を与え得る。多くのこれら薬物はまた、比較的安価であるので、単純な処方方法が必要とされ、収率におけるある程度の効率の悪さは受容可能である。

50

【 0 0 2 5 】

好ましい実施形態において、薬物はイトラコナゾールまたはフルコナゾール、テルコナゾール、ケトコナゾールおよびサペルコナゾール (s a p e r c o n a z o l e) などの関連薬物である。イトラコナゾールは真菌感染を処置するために用いられるクラス I I 薬剤でありそして、皮膚糸状菌 (白癬感染)、カンジダ、マラセジアおよびクロモブラストミコーシスを含む真菌の広いスペクトルに対して効果的である。イトラコナゾールは酵母の細胞壁および重要な酵素ならびに他の真菌感染物質を破壊することにより働く。イトラコナゾールはまたテストステロンレベルを減少させ得、これは前立腺癌の処置においてこの薬物を有用にし、過剰な副腎コルチコステロイドホルモンの産生を減少させ得、この薬物をクッシング症候群に有用にする。イトラコナゾールはカプセルおよび経口溶液形態で入手可能である。真菌感染のための経口カプセルの推奨用量は 1 日 1 回 2 0 0 ~ 4 0 0 m g である。

10

【 0 0 2 6 】

イトラコナゾールは、1992 年よりカプセルの形態が、1997 年より経口溶液の形態が、1999 年より静脈内投与の形態が入手可能である。イトラコナゾールは高度に親油性の化合物であるので、脂肪組織および化膿滲出液中で高濃度に達する。しかしながら、水溶性溶液への浸透には非常に制限されている。胃の酸性度および食物は、経口処方物の吸収に非常に影響を与える (B a i l e y ら、P h a r m a c o t h e r a p y , 1 0 : 1 4 6 ~ 1 5 3 (1 9 9 0 年))。イトラコナゾールの経口カプセルの吸収は、55% のバイオアベイラビリティを有するにも関わらず、変化しやすく予想できない。

20

【 0 0 2 7 】

他の適した薬物はグリセオフルビンならびにグリセオベリジン；いくつかの抗マラリア薬 (例えば、アトバクオン)；免疫系調節物質 (例えば、シクロスポリン)；および心血管性薬物 (例えば、ジゴキシンおよびスピロノラクトン)；およびイブプロフェンのような関連した化合物のようなクラス I I 抗感染性薬物を含む。加えて、ステロールまたはステロイドが用いられ得る。ダナゾール、カルバマゼピンおよびアシクロビルのような薬物がまた、組成物中で用いられ得る。

【 0 0 2 8 】

ダナゾールは、エチステロンから誘導される合成ステロイドである。ダナゾールは 1 7 a - プレグナ (P r e g n a) - 2 , 4 - ジエン - 2 0 - イノ [2 , 3 - d] - イソキサゾール - 1 7 - オールとして表され、式 $C_{22}H_{27}NO_2$ および分子量 337.46 を有する。ダナゾールは、生体内で認められるある群の天然のホルモン (アンドロゲン) に似た合成ステロイドホルモンである。ダナゾールは、子宮内膜症の処置に用いられる。また、線維性嚢胞の胸部疾患および遺伝性の血管性浮腫の処置に有用である。ダナゾールは、ゴナドトロピンと呼ばれるホルモンの下垂体による産生を阻害することにより、エストロゲンレベルの低下を引き起こす。ゴナドトロピンは通常エストロゲンおよびプロゲステゲンのような性ホルモンの産生を刺激し、月経や排卵のような生体プロセスを担っている。

30

【 0 0 2 9 】

ダナゾールは経口的に投与され、直接的には用量関連性でないバイオアベイラビリティと、4 ~ 5 時間の半減期とを有する。ダナゾールの投与量の増加は血漿中濃度の増加に比例しない。投与量の倍増は、血漿中濃度の 30 ~ 40 % だけの増加を生じ得ることが示されている。ダナゾールのピーク濃度は 2 時間以内に起こるが、この治療効果は通常 1 日量を服用してから、おおよそ 6 ~ 8 週間の間生じない。

40

【 0 0 3 0 】

アシクロビルは、抗ウイルス薬剤として作用する合成ヌクレオシドアナログである。アシクロビルは、カプセル、錠剤および懸濁剤の形態で経口投与で利用できる。白い結晶性の粉末は、2 - アミノ - 1 , 9 - ジヒドロ - 9 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) メチル] - 6 H - プリン - 6 - オンとして表され、実験式 $C_8H_{11}N_5O_3$ および分子量 225 を有する。

50

【 0 0 3 1 】

アシクロビルは4時間ごとに与えられる用量が200mgのとき、半減期2.5～3.3時間で、20%の絶対バイオアベイラビリティを有する。加えて、このバイオアベイラビリティは用量の増加とともに減少する。この低いバイオアベイラビリティにもかかわらず、アシクロビルはチミジンキナーゼ(TK)(ウイルスによりコードされる)に対する高親和性に起因して、ウイルスの阻害活性において非常に特異的である。TKは、アシクロビルをヌクレオチドアナログに変換し、ウイルスのDNAポリメラーゼの阻害および/または不活性化により、ならびにウイルスのDNA鎖の増大の停止を介してウイルスDNAの複製を妨げる。

【 0 0 3 2 】

カルバマゼピンは、精神運動てんかんの処置に用いられ、部分てんかんの処置において補助として用いられる。また三叉神経痛に関連する痛みを和らげ得るかまたは減少させ得る。単剤療法としてまたはリチウムもしくは抗精神病薬との組合せで与えられるカルバマゼピンはまた、急性の躁病の処置および双極性障害の予防治療に有用であることが見いだされている。

【 0 0 3 3 】

カルバマゼピンは、白からオフホワイトの粉末であり、5H-ジベンズ[b,f]アゼピン-5-カルボキサミドとして表され、分子量236.77を有する。実質的に水に不溶であり、アルコールおよびアセトンに可溶である。カルバマゼピンの吸収は、錠剤の形態で89%のバイオアベイラビリティがあるにもかかわらず比較的緩徐である。単回経口投与で服用される場合、カルバマゼピンの錠剤およびチュアブル錠は、4～24時間以内に未変化のカルバマゼピンの最高血漿濃度を生じる。カルバマゼピンの定常状態の血漿濃度の治療域は、一般に4mcg/mLと10mcg/mLの間である。

【 0 0 3 4 】

(B. 生体付着性ポリマー)

生体付着性ポリマーは、GI管壁に対する処方物の付着を介して胃腸内貯留を改善するために処方物に含まれる。本明細書において用いられる場合「生体付着」は一般的に長時間生体表面に付着する材料の能力を称する。生体付着は、生体付着材料と表面(例えば、組織および/または細胞)の間の接触を必要とする。従って、生体付着力の程度はポリマーのような生体付着材料の性質および周辺媒体の性質両方により影響される。生体付着性ポリマーは、粘膜組織に対して少なくとも接触面積1m²あたり約110N(11mN/cm²)の付着を有するポリマーとして定義され得る。適した測定方法は、Mathiowitzらの米国特許第6,235,313号に明記される。適したポリマーとしては、ポリラクチド(分子量2kDa、SE型およびHM型)、ポリスチレン、ポリ(ビスカルボキフェノキシプロパン-co-無水セバシン酸)(20:80)(ポリ(CCP:SA))、アルギン酸塩(新しく調製された);およびポリ(無水フマル酸-co-無水セバシン酸)(20:80)(ポリ(FA:SA))、A型(スダンレッド色素を含む)およびB型(色素のない)が挙げられる。他の高付着性ポリマーとしてはp(FA:SA)(50:50)および非水溶性ポリアクリレートおよびポリアクリルアミドが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

好ましい実施形態において、生体付着性ポリマーは、代表的に非水溶性であるために十分疎水性であるが、付着を促進するために十分な量の外側表面のカルボキシル基を含む。これらとしては、中でも非水溶性のポリアクリレートおよびポリメタアクリレート;ポリラクチドおよびポリグリコリドのようなヒドロキシ酸のポリマー;ポリ無水物;ポリオルトエステル;これらポリマーを含むブレンド;ならびにこれらポリマーの単量体を含むコポリマーが挙げられる。ある程度の疎水性の性質を提供するために十分なブレンドまたは共重合は、材料のぬれ性を改善するのに有用であり得る。例えば、約5%～約20%のモノマーは、親水性モノマーであり得る。ポリ無水物は好ましいタイプの生体付着性ポリマーである。

【 0 0 3 6 】

好ましくは、ポリマーは、1000～15,000kDaの範囲の好ましい分子量、最も好ましくは2000～5000Daの分子量を有する生体侵食性物質(bioerodable)である。

【0037】

ポリ無水物は、好ましいタイプの粘膜付着性ポリマーである。ある生体付着性ポリマー、特にポリ無水物の使用は、1つのポリマー添加物が同時にいくつかの機能を発揮することを可能にし、経口取り込みを増強させる。適したポリ無水物としては、ポリ無水アジピン酸(p(AA))、ポリ無水フマル酸、ポリ無水セバシン酸、ポリ無水マレイン酸、ポリ無水リンゴ酸、ポリ無水フタル酸、ポリ無水イソフタル酸、ポリ無水アスパラギン酸、ポリ無水テトラフタル酸、ポリ無水イソフタル酸、ポリ無水カルボキシフェノキシプロパンおよび異なるモル比での他のポリ無水物とのコポリマーが挙げられる。

10

【0038】

p(AA)は、生体侵食可能かつ生体適合性のポリマーのポリ無水物ファミリーに属する表面侵食性ポリマーである。このポリマーは、生理的pHで24時間のうちにアジピン酸モノマーと無水アジピン酸(この両方は食物適用のためのGRASと考えられる)に急速に分解される低分子量(2～8kDa)の熱可塑性ポリマーである。

【0039】

必要に応じて、このポリマーは親水性ポリマーの混合物および生体付着性疎水性ポリマーブレンドである。適した親水性ポリマーとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびポリエチレングリコールが挙げられる。この疎水性ポリマーは、Eudragit E100のような胃内容物に溶解する胃溶解性ポリマーを含み得る。

20

【0040】

他の粘膜付着性ポリマーとしては、DOPA-無水リンゴ酸コポリマー、無水イソフタル酸ポリマー、DOPA-メタクリル酸ポリマー、DOPA-セルロースベースのポリマーおよびDOPA-アクリル酸ポリマーが挙げられる。

【0041】

Spherics, Inc., Lincoln, RIから入手可能な粘膜付着性材料は、SpheromerTM I (Mathiowitzらの米国特許第5,955,096号に記載されるポリ(フマル酸:セバシン酸)または「FASA」、SpheromerTM II (Jacobらの米国特許第5,985,312号に記載される無水フマル酸オリゴマーのような無水オリゴマーおよびCaO、酸化第二鉄、酸化マグネシウム、酸化チタンのような金属酸化物)およびSpheromerTM III (95%置換効率でブタジエン無水マレイン酸にグラフトされるL-DOPA(L-DOPA-BMA))。

30

【0042】

SpheromerTM IIは、メチルメタクリレート、セルロールおよび置換されたセルロース、ポリビニルピロリドン、PEG、ポリ(ビニルアルコール)とブレンドされ得る。あるいは、Spheromer IIは、p(FA:SA)、p(AA)およびL-DOPA-BMAを含む他の生体付着性ポリマーとブレンドされ得る。

40

【0043】

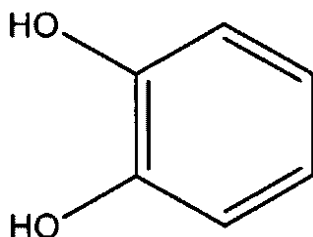
ポリラクチドをベースとした生体付着性ポリマー処方物の設計において、高濃度のカルボン酸を有するポリマーが好まれる。低分子量ポリマーは末端基で高濃度のカルボン酸を含むので、このポリラクチドをベースとした生体付着性ポリマー処方物の設計は、低分子量ポリマー(Mw2000)の使用により達成され得る。

【0044】

加えて、カテコール官能性を含むポリマーはまた生体付着性である。「カテコール」はC₆H₆O₂の分子式および以下の構造を持つ化合物を称する：

【0045】

【化 1】



これらの芳香族基は、適したポリマーの骨格においてモノマーと置き換わる。この置換の程度は、所望された付着の強さをベースに変化する。10%、25%、50%ほど低いかまたは100%までの置換であり得る。平均して、適したポリマー骨格において、モノマーの少なくとも50%は、少なくとも1つの芳香族基に置換される。これらポリマーは、Spherics, Inc., RIから入手可能である。

10

【0046】

賦形剤はまた生体付着性を改善するために加えられ得る。適した賦形剤としては、FeO/Fe₂O₃、無水フマル酸プレポリマー(FAPP)、L-DOPA-L-DOPAダイマーおよび無水アジピン酸プレポリマー(AAP)が挙げられる。

【0047】

BCSクラス2薬物は、粒子サイズを減少させ、そして溶解性を増加させるために、必要に応じてポリマーに封入され得るかまたはポリマーに分子的に分散され得る。このポリマーは、ポリ(乳酸)またはP(LA)、ポリカプリラクトン、ポリラクチド-co-グリコリドまたはP(LGA)、ポリヒドロキシ酪酸ポリリンゴ酸のようなポリエステル；ポリ無水(アジピン酸)またはP(AA)、ポリ無水(フマル酸-co-セバシン酸)またはP(FA:SA)、ポリ無水(セバシン酸)またはP(SA)のようなポリ無水物；エチルセルロース、酢酸セルロース、フタル酸酢酸セルロースなどのようなセルロースポリマー；アクリル酸塩およびEudragit RS100、RL100、E100PO、L100-55、L100、S100(Rohm Americaにより流通される)のようなアクリル酸ポリマーおよびメタクリル酸ポリマー、または一般的に薬学的目的のための封入に用いられ、そして当業者に公知である他のポリマーが、挙げられ得る。またポリイミドのような疎水性ポリマーが適している。

20

30

【0048】

p(AA)は、噴霧乾燥製品内での薬物領域の癒着を防ぎ、結果として溶解に利用可能な薬物表面積を増加させる。付加的に、ポリマー分解中に生成されたアジピン酸モノマーは、噴霧乾燥薬物粒子の微細環境において酸性を上昇させる。pHを変えることによりいくつかの薬物はより可溶になる。

【0049】

ある程度の親水性の性質を提供するのに十分なブレンドまたは共重合化は、材料のぬれ性を改善するのに有用であり得る。例えば、約5%~約20%のモノマーは親水性モノマーであり得る。ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)のような親水性ポリマーは、一般的にこの目的のために用いられる。

40

【0050】

このシステムはまた、ポリマーに対する薬物の割合を増加させることにより放出のための時間を延ばすように設計され得、90分で80%まで引き伸ばされた放出を有する(インビトロ)。増加した相対薬物濃度は、ポリマーマトリックス内での有効薬物領域サイズを増加させる効果を有し；そして増加した薬物領域サイズは結果として薬物の溶解をより遅くすると考えられる。あるタイプの疎水性ポリマーを含むポリマーマトリックスの場合、このポリマーは粘膜付着性材料として作用し、そして胃腸管での製剤の貯留時間を増加させる。粘膜付着性特性を兼ね備えたポリマーマトリックスの増加した薬物溶出速度は、結果として(1)薬物の取り込みの増加、および(2)大多数のこれらクラスII化合物

50

に対して食事ありの状態および絶食の状態において見いだされる差異の減少を生じる。

【0051】

(C. 賦形剤および添加物)

処方物は、1つ以上の賦形剤を含み得る。適した賦形剤としては、溶媒、共溶媒、乳化剤、可塑剤、界面活性剤、濃縮剤、pH修飾物質、軟化剤、抗酸化剤およびキレート剤、湿潤剤および吸水剤が挙げられる。処方物はまた、1つ以上の添加物、例えば色素、有色色素、真珠光沢剤、脱臭剤および臭気遮断剤を含み得る。

【0052】

処方物は、安全かつ効果的であると考えられる材料からなる薬学的に受容可能なキャリアを用いて調製され得、そして所望されない生物学的副作用または好ましくない相互作用を起こすことなしに個人に投与され得る。一般的に本明細書中に用いられる場合、「キャリア」は、活性成分または成分以外の薬学的処方物中に存在する全ての構成成分を称する。一般的に本明細書中に用いられる場合、「キャリア」としては希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、安定剤、界面活性剤、着色料および充填剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0053】

希釈剤はまた、本明細書中に「充填剤」と称され、代表的に粒子サイズが錠剤の圧縮またはビーズおよび顆粒の形成のために規定されるように、固体投薬形態の大きさ(bulk)を増加させる必要がある。適した希釈剤としては、リン酸二カルシウム二水和物、硫酸カルシウム、乳糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、加水分解したデンプン、二酸化ケイ素、酸化チタン、ケイ酸アルミニウムマグネシウムおよび粉砂糖が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0054】

分散剤としては、とりわけ水、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、生理食塩水、グルコース、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレングリコール(PEG)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)が挙げられる。

【0055】

結合剤は、固体投薬処方物に粘着特性を与え、従って錠剤、ビーズまたは顆粒が投薬形態を形成後にそのままの形であることを保証するために用いられる。適した結合剤の材料は、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、砂糖(ショ糖、グルコース、デキストロース、乳糖およびソルビトールを含む)、ポリエチレングリコール、ワックス、アカシア、トラガカントのような天然ゴムおよび合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース(「HPMC」)、微結晶性セルロース(「MCC」)、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースおよびビーゴム(veegum)を含むセルロースならびにアクリル酸およびメタクリル酸のコポリマー、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/ポリメタクリル酸およびポリビニルピロリドン(PVP)のような合成ポリマーが挙げられるがこれらに限定はされない。

30

40

【0056】

滑沢剤は錠剤の製造を促進するために用いられる。適した滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセロール、ポリエチレングリコール、タルクおよび鉱油が挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

崩壊剤は、投与後の投薬形態の崩壊または「分割」を促進するために用いられ、一般的にデンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、カルボキシメチルデンプンナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、プレゼラチン化デンプン、粘土、セルロース、アルギニン、ゴム、または架橋PVP(POLYPLASDONE(登録商標)XL, GAF Chemical Corp.)のような架橋ポ

50

リマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

安定剤は、例として酸化反応を含む薬物の分解反応を阻害するかまたは遅らせるために用いられる。

【0059】

界面活性剤は、陰イオン性、陽イオン性、両イオン性または非イオン性の表面活性薬剤であり得る。適した陰イオン性界面活性剤としては、カルボン酸イオン、スルホン酸イオンおよび硫酸イオンを含むものが挙げられるが、これらに限定されない。陰イオン性界面活性剤の例としては、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムのような長鎖アルキルスルホン酸およびアルキルアールスルホン酸のナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩；ドデシルスルホン酸ナトリウムのようなスルホコハク酸ジアルキルナトリウム；ビス-（2-エチルチオキシル）-スルホサクシネートナトリウムのようなスルホコハク酸ジアルキルナトリウム；およびラウリル硫酸ナトリウムのようなアルキル硫酸塩が挙げられる。陽イオン性界面活性剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化セトリモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、ポリオキシエチレンおよびココナッツアミンのような4級アンモニウム化合物が挙げられるがこれらに限定されない。非イオン性界面活性剤の例としては、モノステアリン酸エチレングリコール、ミリスチン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸グリセリン、ポリグリセリル-4-オレイン酸、アシル化ソルピタン、アシル化ショ糖、PEG-150ラウレート、PEG-400モノラウレート、ポリオキシエチレンモノラウレート、ポリソルベート、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、PEG-1000セチルエーテル、ポリオキシエチレントリデシルエーテル、ポリプロピレングリコールブチルエーテル、Poloxamer（登録商標）401、ステアリン酸モノイソプロパノルアミドおよびポリオキシエチレン水素化タロウアミドが挙げられる。両イオン性界面活性剤の例としては、N-ドデシル- -アラニンナトリウム、N-ラウリル- -イミノジプロピオン酸ミリスト両性アセテートナトリウム、ラウリルベタインおよびラウリルスルホベタインが挙げられる。

10

20

【0060】

必要に応じて、錠剤、ビーズ、顆粒または粒子はまた、湿潤剤または乳化剤、色素、pH緩衝剤または保存料のような非毒性の補助物質を少量含み得る。

30

【0061】

BCSクラスII薬物は、粒子サイズを減少させるために必要に応じてポリマー内に封入され得るかまたはポリマーに分子的に分散され得る。このポリマーとしては、ポリ（乳酸）、ポリカプリラクトン、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）、ポリヒドロキシ酪酸ポリ（リンゴ酸）のようなポリエステル；ポリ無水（アジピン酸）（「P(AA)」）、ポリ無水（フマル酸-co-セバシン酸）（「P(FA:SA)」）、ポリ無水セバシン酸（「P(SA)」）のようなポリ無水物；エチルセルロース、酢酸セルロース、およびフタル酸酢酸セルロースのようなセルロース性のポリマー；EUDRAGIT（登録商標）RS100、RL100、E100PO、L100-55、L100、S100（Roehm Americaにより流通される）のようなアクリル酸ポリマーおよびメタクリル酸ポリマー、または一般的に薬学的目的のための封入に用いられ、そして当業者に公知である他のポリマーが挙げられる。

40

【0062】

（D．処方物）

薬物の処方物は、例えばHoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975) および Liberman, H. A. および Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y. (1980) において議論される。処方物は、錠剤、カプセル、小型の錠剤、充填した錠剤、

50

浸透圧性のデバイス、スラリー、分散剤および懸濁剤の形態であり得る。好ましい実施形態において、処方物は錠剤、多微粒子状組成物、またはカプセルのような固体経口投薬処方物である。

【0063】

薬物は、1～90%w/w、1～50%w/w、20～70%w/w、40～60%w/w、30～40%w/wおよび好ましくは20～30%w/wの範囲のような任意の適切な充填量でポリマーマトリックスに組み込まれ得る。

【0064】

薬物（または薬学的に受容可能なその塩）は、薬物が1つ以上の薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤と混合されている処方物で投与され得る。薬学的処方物は、

10

【0065】

薬物は、処方物の一部として他の物質と複合体化され得る。薬学的組成物は、例えば結合剤（例えば、アカシア、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、PVP（ポビドン）、HPMC、ショ糖、デンプンおよびエチルセルロース）；充填剤（例えば、トウモロコシデンプン、ゼラチン、乳糖、アカシア、ショ糖、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸ニカルシウム、炭酸カルシウム、塩化ナトリウムまたはアルギン酸）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリコン溶液、タルク、ワックス、油およびコロイド状シリカ）；および崩壊剤（例えば、微結晶性セルロース、トウモロコシデンプン、グリコール酸ナトリウムデンプンおよびアルギン酸）のような薬学的に受容可能な賦形剤を用いて、従来の方法により調製される錠剤またはカプセルの形態で服用され得る。水溶性の場合、そのように処方された複合体は、適切な緩衝液（例えばリン酸緩衝生理食塩水または他の生理学的適合性溶液）中に溶解され得る。あるいは、結果として生じる複合体が水溶性の溶媒への可溶性に乏しい場合、TWEEENTTMまたはポリエチレングリコールのような非イオン性界面活性剤を用いて処方され得る。従って、化合物およびその生理学的に受容可能な溶媒が、投与のために処方され得る。

20

【0066】

遅延放出組成物および長時間放出組成物が、調製され得る。遅延放出薬学的組成物/長時間放出薬学的組成物は、薬学的に受容可能なイオン交換樹脂を複合体化し、そして、このような複合体をコートすることにより得られ得る。処方物は、胃腸液中で処方物のコア複合体から薬物の拡散を制御するバリアとして働く物質でコートされる。必要に応じて、処方物は、胃内において10%より少ない薬物投与量を放出する最終的な投薬形態を得るために、胃の酸性環境において不溶性でかつ下部GI管の塩基性環境において可溶性であるポリマーのフィルムでコートされる。

30

【0067】

（コーティング剤）

適切なコーティング材料の例としては、フタル酸酢酸セルロース、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、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびコハク酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロースポリマー；フタル酸酢酸ポリビニル、アクリル酸ポリマーおよびアクリル酸コポリマー、ならびに商標名EUDRAGIT（登録商標）（Roth Pharma, Westerstadt, Germany）で商業的に入手可能なメタクリル樹脂、ゼイン、シェラックおよびポリサッカライドが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0068】

加えて、コーティング材料は、可塑剤、色素、着色料、潤滑剤、安定剤、ポアフォーマー（pore former）および界面活性剤のような従来のキャリアを含み得る。

【0069】

（即時放出处方物）

1つの実施形態において、組成物は、即時放出处方物中に含まれる。好ましくは、薬物

50

はナノ粒子またはマイクロ粒子の形態である。ナノ粒子またはマイクロ粒子は疎水性ポリマーによる凝集に対して安定であり；それゆえ標準的な経口投薬形態のいずれかに用いられ得る。胃および/または腸で溶解するコーティングにおいて好ましい形態は、マイクロスフィアの封入体 (encapsulation) である。ナノ粒子またはマイクロ粒子は、さらに経口投与のために錠剤、スラリーまたは分散剤に処方され得るか、または、ゼラチンカプセルもしくはHPMCカプセルのようなカプセル内に配置され得る。

【0070】

B C S クラス I I 薬物は、ポリマー性マトリックス内に封入され得る。ポリマーのマトリックスは好ましくは多孔性であるか、そうでなければ胃腸管液での薬物の溶解を容易にさせる。これは、溶解されない粒子の凝集による有効粒子面積を減少させることなく急速に薬物を溶解させる。生体付着性であるマトリックスは、さらに薬物が吸収される間、胃または小腸上部において粒子を貯留させるようにすることにより吸収を増加させる。これらの特徴の組合せは、薬物の取り込みを、食事の摂取またはそのタイミングに比較的非依存的にさせる。

10

【0071】

(制御放出处方物)

別の実施形態において、組成物は制御放出处方物に含まれる。この制御放出处方物は、インピット口で90分、4時間、12時間のうちに、または24時間までに、薬物の少なくとも80%を放出し得る。この処方物は、インピット口において30分で充填した薬物の少なくとも40%、および60分で充填した薬物の少なくとも70%を放出するように設計され得る。制御放出处方物は、拍動性の様式で薬物を放出するように設計され得る。

20

【0072】

制御放出处方物は、錠剤、カプセル、押出しチューピングに含まれる錠剤、小型の錠剤、微粒子、または浸透圧ポンプの形態であり得る。好ましくは、錠剤は3重層錠剤のような多重層錠剤である。好ましい実施形態において、この生体付着性ポリマーは、縦方向に圧縮した錠剤におけるコーティングであり、そしてB C S クラス I I 薬物は、錠剤のコア内部にある。

【0073】

1つの好ましい制御放出处方物は、Eudragit E100およびMCCのような少なくとも1つの結合剤を含むB C S クラス I I 顆粒を含む。この顆粒は、速度制御ポリマー、結合剤および滑沢剤のような賦形剤とブレンドされる。この顆粒は、錠剤を形成するために圧縮される。この好ましい生体付着性層は、p (FA : SA) (20 : 80)、速度制御ポリマーおよび滑沢剤を含む。必要に応じて、生体付着性層はまた、孔を形成する薬剤を含む。

30

【0074】

好ましい実施形態において、顆粒は33.3% (w/w) のイトラコナゾール、33.3% (w/w) のEudragit E100および33.3%の微結晶性セルロース、NFを含む。この顆粒は、38.9% (w/w) の顆粒；15.5% (w/w) の噴霧乾燥乳糖，NF；33.9% (w/w) のMethocel Premium LV E5，NF；11.3% (w/w) のHypromellose 2208 100 cps，NF；および0.3%のステアリン酸マグネシウム，NFを含むコアブレンドを形成するために賦形剤とブレンドされる。1つの好ましい生体付着性層は、76.2% (w/w) のp (FA : SA) (20 : 80)、22.8%のEudragit RS PO，NFおよび1%のステアリン酸マグネシウムを含む。2番目に好ましい生体付着性層は、61.3% (w/w) のp (FA : SA) (20 : 80)、22.8%のEudragit RS PO，NF、14.9% (w/w) の無水クエン酸，USPおよび1% (w/w) のステアリン酸マグネシウム，NFを含む。好ましい錠剤は、42% (w/w) の生体付着性層および58% (w/w) のコアブレンドを含む。

40

【0075】

(I I . 処方物の作成方法)

50

固体経口投薬形態は、代表的に粉末薬物または薬物粒子（すなわち、マイクロ粒子またはナノ粒子中の薬物）を上記で考察したような賦形剤とブレンドし、そして錠剤の形態に混合物を圧縮することにより調製される。あるいは、混合物はゼラチンカプセルおよび錠剤のような標準的な薬学的投薬形態に封入され得る。ゼラチンカプセルは、製造業者から 000、00、0、1、2、3、4 および 5 のサイズで入手可能（例えば、Capsugel（登録商標））であり、混合物が充填され、そして経口的に投与され得る。同様に、マクロスフィアは微結晶性セルロース、乳糖、カボシル（cabosil）のような希釈剤および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、カルボキシメチルセルロースのような結合剤と共にドライブレンド（dry blend）されるかまたは、湿式造粒されて、錠剤を形成するために直接圧縮され得る。錠剤の寸法は、打錠機で得られるダイス加工によってのみ制限される。1～20mmの範囲のサイズで、円、長円、凸状、平面および弾丸状のデザインの錠剤を形成するダイスが、入手可能である。この結果生じる錠剤は、1mg～5,000mgの重量であり得、1%w/w～80%w/wの充填量でマクロスフィアを有し得る。

10

【0076】

この結果生じる錠剤は、錠剤の溶解を変える糖、腸溶ポリマーまたはゼラチンでコートされ得る。口内での錠剤の早すぎる溶解は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはゼラチンのような疎水性ポリマーでコートすることにより防御され得、その結果、胃内での溶解をもたらし得る。

【0077】

20

この錠剤経口投薬形態または固体経口投薬形態は必要に応じて吸収促進剤を含み得る。吸収促進剤としては、以下：カプリル酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸、ラウロイルカルニチン、パルミチン酸カルニチン、酒石酸、ピタミンETPGSおよび接着結合の完全性に影響を与えることによりGI透過性を増加させることが公知である他の物質が挙げられる。

【0078】

薬物の放出速度は、処方物を調製するのに用いられる溶液中での薬物のキャリアに対する割合を変化することにより制御され得る。例えば、いくつかの処方物において、薬物-ポリ無水物系は、30分で充填した薬物の少なくとも40%、および60分で充填した薬物の少なくとも70%（インピトロ）で、薬剤を急速に放出し得る。薬物は、1%w/w～50%w/wの充填量および最も好ましくは20%w/w～30%w/wの範囲の充填量でポリマーマトリックス中に封入される。

30

【0079】

この組成物は、またキャリアに対する薬物の割合を増加させることにより放出の時間を延ばすように設計され得、放出は、90分で80%まで下げられる（インピトロ）。増加した相対薬物濃度は、ポリマーマトリックス内の有効薬物領域サイズを増加させる効果を有すると考えられ；そして増加した薬物領域サイズは結果として薬物の溶解を遅らせる。あるタイプの疎水性ポリマーを含むポリマーマトリックスの場合、ポリマーは粘膜付着性材料として働き、そして胃腸管における薬物の貯留時間を増加させる。増加した薬物溶解速度は、ポリマーマトリックスの粘膜付着性特性と組み合わせられると、結果として（1）薬物の取り込みを増加させ、そして（2）BSCクラスII薬物の食事ありの状態および絶食の状態において見られる違いを減少させる。

40

【0080】

（A．薬物粒子の処方）

薬物-ポリマーマトリックスは当業者に公知の充填方法のいずれかを用いて製作され得る。この封入方法としては、以下：溶媒の気化、溶媒の除去、噴霧乾燥、位相反転封入、自然乳化、コアセルベーション、ホットメルト封入（hot melt encapsulation）、ホットメルト押出し（hot melt extrusion）、噴霧凝固、小球化（prilling）および研磨が挙げられるが、これらに限定されるものではない。薬物-ポリマー製品はさらに、多微粒子状投薬形態およびカプセル充填のため

50

の任意の標準的な製剤的技術（錠剤化、押出し・球状化および流動床コーティングが挙げられるがこれらに限定されない）を用いて経口投薬形態に加工され得ることが理解される。

【0081】

付着性の主要な供給源および凝集防止の主要な供給源は、マイクロスフィアを形成するポリマーの性質であるので、正確な調製の方法は、重要ではない。好ましい方法は、ポリマーおよび薬物のその単純さに起因して、溶解される溶液の噴霧乾燥である。他の適切な方法としては、溶解したポリマーおよび分散した薬物の細かい粒子を含む溶液の噴霧乾燥、または溶解したポリマーおよび溶解もしくは懸濁した薬物を含む溶液の凍結乾燥が挙げられる。別の方法は、ポリマーを溶解させ、そして、薬物を溶解または懸濁させ、次いで大きな容量（例えば、5倍～20倍）のポリマーおよび薬物のための非溶媒で希釈することを必要とし、ここで溶媒は非溶媒と実質的に混和性である（20倍、少なくとも約8%～10%可溶性）。溶媒および非溶媒の好ましい組合せにおいて、溶媒と非溶媒との間の溶解度パラメーター「デルタ」における差の絶対値は、約6より小さい（デルタは $[\text{カロリー} / \text{cm}^3]$ の平方根の単位を有する）。

10

【0082】

1つの実施形態において、組成物は、共通の溶媒に共溶解され、次いで直径 $2\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ の範囲でマイクロ粒子を形成するために噴霧乾燥された薬物/ポリマー混合物を含む。薬物の充填量は、ポリマーにより、薬物が0.5%（w/w）～60%（w/w）と変動し得るが、代表的に約30%～40%の範囲である。ポリマー系は、生体付着性の性質をもつポリマーを含み、そして、好ましい実施形態において、純粋なポリ無水ポリマーかまたはポリ無水物と他の生体適合性ポリマー（例えば、メタクリレート、ポリエステル、ポリサッカライド）との混合物のいずれかを含み得る。このポリマー系は、微粉末化した薬物の粒子サイズを維持することによる表面積の増加に起因して、薬物のより急速な溶解のためのマトリックスとして働く。噴霧乾燥ポリマー製品/噴霧乾燥薬物製品は、次いで経口投薬形態としてカプセルを形成するために適切な薬学的賦形剤と共に組み込まれる。

20

【0083】

（1．噴霧乾燥）

1つの実施形態において、組成物は、共通の溶媒に共溶解され、次いで直径 $2\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ の範囲でマイクロ粒子を形成するために噴霧乾燥された薬物/ポリマーを含む。薬物の充填量は、ポリマーにより、1% w/w～90% w/w、1% w/w～50% w/w、20% w/w～70% w/w、40% w/w～60% w/w、30% w/w～40% w/wおよび好ましくは20% w/w～30% w/wの範囲で変動し得る。ポリマー系は、生体付着性の質をもつポリマーを含み、そして好ましい実施形態において、純粋なポリ無水ポリマーかまたはポリ無水物と他の生体融合性ポリマー（例えば、メタクリレート、ポリエステル、ポリサッカライド）の混合物のいずれかを含み得る。このポリマー系は、微粉末化した薬物の粒子サイズを維持することによる表面積の増加に起因して、薬物のより急速な溶解のためのマトリックスとして働く。噴霧乾燥ポリマー製品/噴霧乾燥薬物製品は、次いで経口投薬形態としてカプセルを形成するために適切な薬学的賦形剤と組み込まれる。

30

40

【0084】

（2．溶媒気化）

本方法においてポリマーは、塩化メチレンのような揮発性有機溶媒中に溶解される。この薬物（溶解性であるかまたは微細粒子として分散するかのいずれか）は、溶液に加えられ、そして混合物はポリ（ビニルアルコール）のような表面活性薬剤を含む水溶性溶液に懸濁される。この結果として生じる乳濁液は、ほとんどの有機溶媒が気化され、固体粒子が残るまでかき混ぜられる。いくつかの異なるポリマー濃度（0.05 g/ml～0.20 g/mlの範囲の濃度を含む）が用いられ得る。この溶液は薬物が充填され、1%（w/w）ポリ（ビニルアルコール）（Sigma）を含む激しくかき混ぜた蒸留水（200

50

m L) に懸濁される。かき混ぜてから 4 時間後、ポリマーから有機溶媒が気化し、そして結果として生じる粒子は水で洗浄されそして凍結乾燥機で一晩乾燥される。異なるサイズ (1 ~ 1000 ミクロン) および形態の粒子が、本方法で得られ得る。本方法は、ポリエステルおよびポリスチレンのような比較的安定なポリマーに有用である。

【0085】

しかしながら、ポリ無水物のような不安定なポリマーは、水の存在により製造工程の間に分解し得る。これらポリマーのために、完全に無水の有機溶媒中で行われる以下の二つの方法がより有用である。

【0086】

(3. ホットメルトマイクロカプセル化)

本方法において、ポリマーはまず融解され、そして次いで 50 ミクロンより小さくふるいにかけられた色素または薬物の固体粒子またはと混合される。この混合物は、非混和性の溶媒 (シリコンオイルのような) に懸濁され、そして継続的にかき混ぜながらポリマーの融点より 5 上まで加熱される。一度乳濁液が安定化されると、ポリマー粒子が凝固するまで冷却される。この結果生じる粒子は、自由に流れる粉末を与えるために石油エーテルでデカンテーションにより洗浄される。1 ミクロン ~ 1000 ミクロンの間のサイズをもつ粒子は本方法で得られる。本技術で調製されるスフェアの外側表面は、通常滑らかかつ密である。本手順は、ポリエステルおよびポリ無水物からなる粒子を調製するのに用いられる。しかしながら、本方法は、1000 Da と 50,000 Da の間の分子量をもつポリマーに限定される。

10

20

【0087】

(4. 溶媒除去)

本技術は、主にポリ無水物のために設計される。本方法において、薬物は塩化メチレンのような揮発性有機溶媒中の選択されたポリマー溶液に分散されるかまたは溶解される。本混合物は、有機オイル (シリコンオイルのような) 中で攪拌することにより懸濁されて、乳濁液を形成する。溶媒気化とは違い、本方法は、高い融点および異なる分子量をもつポリマーから粒子を作るのに用いられ得る。1 ミクロン ~ 300 ミクロンの間で変動する粒子は、本手順により得られ得る。本技術で作られるスフェアの外部形態は、用いられるポリマーのタイプに大いに依存する。

【0088】

(5. 押し出し - スフェロ化 (Extrusion - Spheronization))

コア粒子は、造粒 - 押し出し - スフェロ化のプロセスにより調製され得る。本プロセスにおいて、微粒子化された薬物は、微結晶性セルロース、結合剤、希釈剤および水と混合され、そして篩を通して湿った塊として押し出される。この結果生じるものは押し出し篩の開口部に等しい直径、代表的には 0.1 mm ~ 5 mm の範囲のサイズの直径をもつ棒である。この棒は、次いで回転ブレードでおおよそ等しい長さの断片に切られ、そしてスフェロナイザーに移される。このスフェロナイザーは、急速に回転する、ざらつきのあるプレートからなり、装置の静止した壁に対して棒の断片を押し進める。スフェロ化の 1 分 ~ 10 分の間に、棒は剥離により、ゆっくりと球状の形に変形される。結果として生じるスフェロイドのコアは次いで機械から外に出され、そしてトレイ - ドライヤーまたは流動床ドライヤーを用いて 24 時間 ~ 48 時間、40 ~ 50 で乾燥される。このコアは次いでパン - コーティングデバイスあるいは流動床コーティングデバイスのいずれかを用いて遅延放出ポリマー、腸溶性ポリマーまたは粘膜付着性ポリマーでコートされ得る。

30

40

【0089】

(B. 好ましい制御放出処方物)

好ましい実施形態において、固体経口投薬形態は、錠剤、好ましくは、充填剤または結合剤のような賦形剤を含む中心マトリックス 12 に BCS クラス II 薬物を含む 3 層錠剤 10 である (図 1)。内部コアは、粘膜付着性ポリマーまたは粘膜付着性ポリマーの混合物 14 で 2 つの側面を囲まれる。必要に応じて、錠剤は腸溶性コーティング 16 でコートされる。

50

【0090】

別の実施形態において、固体経口投薬形態は、BCSクラスII薬物、賦形剤および溶解促進剤を含み、単一のモノリシック層21で構成される、縦方向に圧縮された錠剤20である。錠剤は、粘膜付着性ポリマーの層22で周囲を密閉されているが、錠剤の上側および下側23は、薬物放出のために利用可能なままである。1次放出プロフィールおよびより有利に0次放出プロフィールは本錠剤設計で達成することができる。コアマトリックスの組成を変えることにより、薬物の異なる放出速度を作り出すことが可能である。本投薬形態の断面図は図2に示される。

【0091】

別の実施形態において、固体経口投薬形態は、BCSクラスII薬物、賦形剤および溶解促進剤を含み、単一モノリシック層または多重モノリシック層31～33から構成される、縦方向に圧縮された錠剤30であり、粘膜付着性ポリマーの層34で周囲を密閉されているが、錠剤の上側35Aおよび下側35Bは、薬物放出のために利用可能なままである。1次放出プロフィールおよびより有利に0次放出プロフィールは本錠剤設計で達成することができる。この錠剤は、コアマトリックスの組成を変えることにより、またはそれぞれの層の構成を変えることにより、薬物の即時放出および/または薬物の遅延放出を提供するように設計され得る。この投薬形態の断面図は図3に示される。

【0092】

別の実施形態において、固体経口投薬形態は、BCSクラスII薬物、賦形剤および溶解促進剤を含み、2つまたは3つのモノリシック層41～43から構成され、ゆっくりと溶解する受動マトリックス(passive matrix)(また本明細書中で「プラグ」と称す)44～46により隔てられる、縦方向に圧縮された錠剤40である。この錠剤は、完全に吸湿防止ポリマー47でコートされ、そして次いで、粘膜付着性ポリマーの層48で周囲を密閉されているが、錠剤の上側49は、薬物放出のために利用可能なままである。1次放出プロフィールおよびより有利に0次放出プロフィールは本錠剤設計で達成することができる。この錠剤は、薬物層の組成または薬物層の構成を変えることによりまたはプラグの処方またはプラグの構成を変えることにより、2-パルス様式または3-パルス様式において異なる薬物の即時放出または異なる薬物の遅延放出を提供するように設計され得る。この投薬形態の断面図は図4に示される。

【0093】

別の実施形態において、BCSクラスII薬物は、浸透圧送達系から送達される。図5は、(1)BCSクラスII薬物、賦形剤および溶解促進剤を含む、浸透圧制御送達をベースにした縦方向に圧縮した錠剤50の断面を示し、単一のコアマトリックス51で構成される。この錠剤は、半透膜52でコートされる。錠剤の片側または両側は、マイクロメートルサイズ開口部53を作るために、マイクロドリルまたはレーザービームを用いることなどにより穴を開けられ得る。この錠剤は、粘膜付着性ポリマーのマトリックス54で周囲を密閉されているが錠剤の開口部および上側55Aおよび/または下側55Bは、薬物放出のために利用可能なままである。半透膜は、マトリックスへ水を浸透させ、薬物の溶解を導きそして浸透圧を生じさせる。浸透圧の増加は、制御された速度で1つ以上の開口部および膜を通してデバイスの外側に薬物を押し出す。0次放出プロフィールは、この錠剤設計で達成できる。

【0094】

「プッシュ-プル」設計の浸透圧送達系の断面図は、図6に示される。浸透圧性送達系は、「プッシュ-プル」設計60であり、微粉末化されたBCSクラスII薬物および浸透圧性物質61を含み、半透膜および膨潤性ポリマー63を越えて水をくみ出し、制御された速度でデバイスの外に薬物を押し出す。腸溶デバイスは粘膜付着性ポリマー65でコートされるか、またはカプセルのマトリックス内にポリマー66を含む。この錠剤は開口部67を含み、ここを通して薬物が送達される。

【0095】

図7に示されるさらに別の実施形態において、(1)薬物および賦形剤74、ならびに

10

20

30

40

50

(2) 浸透促進剤および賦形剤 72 のあらかじめ圧縮された挿入物を含む縦方向に圧縮された錠剤 70 は、粘膜付着性ポリマーのマトリックス内に包埋される。薬物は、錠剤の縁でのみ放出され、そして薬剤放出の動態は、挿入物の幾何学により制御される。0 次放出プロフィールおよび 1 次放出プロフィールは、この錠剤設計で達成でき、そしてそれぞれの挿入物の構成を変えることにより浸透促進剤および薬物について異なる放出速度を有することが可能である。

【0096】

別の実施形態は、図 8 に示される。図 8 において、BCS クラス II 薬物は、単一マトリックス 81 で構成され、1 つ以上の円柱状のあらかじめ圧縮された挿入物 82 ~ 84 を包埋し、薬剤および賦形剤、必要に応じて溶解促進剤からなる、縦方向に圧縮された錠剤 80 から送達される。この錠剤は、粘膜付着性ポリマーの層 85 で周囲を密閉されているが、錠剤の上側および下側 86 は、薬物放出のために利用可能なままである。この錠剤は、挿入物の処方または構成を変えることにより継続モードおよび / またはパルスモードで、薬物の異なる制御放出速度または異なる持続放出速度を提供するように設計され得る。

10

【0097】

図 9 に示される実施形態において、固体経口投薬形態は、BCS クラス II 薬物および賦形剤、必要に応じて溶解促進剤を含み、2 つまたは 3 つのモノリシック層 91 で構成され、1 つ以上の短時間 (fast) - 溶解受動マトリックス 92 で隔てられた、縦方向に圧縮された錠剤 90 である。この錠剤は、粘膜付着性ポリマー 93 で周囲をコートされ、薬物層は密閉されるが受動マトリックスは密閉されないままである。この錠剤の上側および下側 94 は、薬物放出のために利用可能である。この錠剤は、受動マトリックス 92 が完全に溶解すると、2 つ以上の断片に分割され、溶解のための新しい表面を作り出し、それによって薬物放出速度を上昇させる。

20

【0098】

図 10 に示されるさらなる実施形態において、従来の錠剤 100 は、1 つ以上の BCS クラス II 薬物および疎水性賦形剤、ならびに必要に応じて溶解促進剤 101 ~ 103 を含む。この錠剤は、まず、1 つの疎水性ポリマーの層 104 で全体がコートされ、そして第 2 に 1 つの粘膜付着性ポリマーの層 105 で全体がコートされる。必要に応じて、スリット、溝、切れ込みなどを備える 1 つ以上の排出通路 106 が、片側または 2 つの対向する側において錠剤の長軸に沿って、各薬物層に作られる。

30

【0099】

(III. BCS クラス II 処方物の使用)

本明細書に記載される経口投薬処方物は、さまざまな疾患や障害の処置に用いられ得る。これらの処方物は、生体付着性ポリマーを含まない処方物を上回る、改善されたバイオアベイラビリティを有する。この処方物は薬物の小腸組織内への拡散を促進するように設計される。この処方物は、ゆっくりと、瞬時にまたは漸次的 (パルス状) 様式で薬物を放出するように設計され得る。

【0100】

本発明は、以下の非限定的実施例を参照して、さらに理解され得る。

【実施例】

40

【0101】

(実施例 1. 噴霧乾燥により製造されるポリ (アジピン酸無水物) コーティングされた組成物における異なる充填量のイトラコナゾールの放出)

イトラコナゾールバルク粉末および p (AA) をさまざまな割合で塩化メチレン中に共溶解し、約 8 % の総固体含量を得た。この溶液を、700 lpm のガス流速、10 mL / 分の溶液流速、および 30 °C のノズル温度を用いて Buchi Spray Dryer Model B - 191 で噴霧乾燥した。イトラコナゾールの充填量は、通常 10 % ずつの増分で、総乾燥成分重量 (p [AA] + イトラコナゾール) の 10 % (w / w) ~ 60 % (w / w) の範囲であった。

【0102】

50

処方物から約 1 % Tween 80 を含む pH 1 . 2 に緩衝化された水溶性溶液へのイトラコナゾールの 37 での放出速度を図 1 1 に示す。放出速度は、イトラコナゾールのパーセント充填量が増加するにつれ、特に約 40 % より上ではより緩やかであることが分かった。

【 0 1 0 3 】

(実施例 2 . 食餌ありの状態および絶食の状態の雌性ビーグル犬における 30 % (w / w) イトラコナゾール / p (A A) 投薬形態 (d o s e f o r m) 対 40 % (w / w) イトラコナゾール / p (A A) 投薬形態の血漿レベル)

4 つの実験を、30 % イトラコナゾール / p (A A) 処方物および 40 % イトラコナゾール / p (A A) 処方物に構成された経口投薬形態を与えられた、繁殖を終えた (r e t i r e d) 雌性ビーグル犬を用いて行った。イヌを最低 14 時間、一晩絶食し ; 「食餌あり」の状態のイヌには、用量投与 1 . 5 時間前に食物を与え ; 「絶食」のイヌには、投与後 4 時間で食餌を戻した。各コホートは n = 6 のイヌを含んだ。処方物は、100 mg のイトラコナゾールを含み ; イトラコナゾール / p (A A) 製剤の総量は、総投薬形態の 70 % (w / w) を占めた。残りの 30 % は、1 : 1 : 1 の重炭酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびデンプンからなった。投与量を 00 ゲルカプセルに詰め、そして意識のある状態のイヌに投与した。1 mL の血液サンプルを、0 . 5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、24 時間、48 時間および 72 時間で採取し、予めヘパリン処理したチューブに入れ、そしてスピンドウンして血漿を回収した。血漿を LC : MS : MS でイトラコナゾール含有量について分析した。この結果を図 1 2 に示す。

【 0 1 0 4 】

図 1 2 に示されるこの結果の AUC、Cmax および Tmax を、表 1 に列挙する。

【 0 1 0 5 】

【 表 1 】

表 1

処方 / 状態	AUC (ng* 時間/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (時間)
30% 食餌あり	14,830	766	2
30% 絶食	12,463	383	6
40% 食餌あり	11,404	328	4
40% 絶食	5,499	140	2

結果は (1) 30 % イトラコナゾール / p (A A) 処方物での食餌 / 絶食の違いは、現在商業的に入手可能なイトラコナゾールの形態 (すなわち、Sporanox (登録商標)、Janssen Pharmaceutica) について文献で報告されるより 2 ~ 3 倍有意に低く、(2) 40 % 処方物に比べ 30 % 処方物の増加した放出速度は、イヌにおいて観察されるインビボの結果に直接関連することを示す。

【 0 1 0 6 】

(実施例 3 : MCC コア上へのイトラコナゾール / PPA / HPMC E5 のトップスプレー薬物層状化 (l a y e r i n g) (L o t 407 ~ 028))

以下に列挙される組成を含む顆粒を、流動床を用いて調製した。この流動床を、10 mL / 分のポンプスピードおよび 20 psi の噴霧圧における 100 ° F の設定乾燥温度で作動させた。乾燥気流を、このプロセスの始めで 1 秒あたり 50 フィート (f p s) に設定し、そしてプロセスの終わりまでに 70 f p s まで徐々に上昇させた。実験の全体を通じて、出口の温度は 70 ° F から 82 ° F へと変動した。

【0107】

この顆粒は33.3%w/w イトラコナゾール、21.7%w/w p(AA)、11.7%w/w Methocel Premium LV E5(HPMC E5)および33.3%w/w 微結晶性セルロースEmocel 90M(MCC)を含んだ。

【0108】

この結果生じる顆粒を、100 RPMのパドルスピードをもつUSP II溶解浴における放出速度について試験した(n=2)。質量312mgの顆粒サンプルを、HCl 0.14N溶解浴に入れた。およそ98%のイトラコナゾールが、60分以内に放出された。

【0109】

10

(実施例4: 50mg イトラコナゾールを含む錠剤)

(実施例3に記載されるように)MCC上にトップスプレーされた33.3%(w/w)イトラコナゾール/p(AA)/HPMC E5、19.7%w/w MCC Avicel(登録商標)102(FMC Corporation)、20.0%w/w AcDisolおよび0.3%w/w ステアリン酸マグネシウムの60%w/wを含む250mg錠剤を形成した。この錠剤を、直径0.2618の錠剤ダイおよび#91028錠剤パンチを用いてEnerpac Minipressで圧迫した。この錠剤を、100 RPMのパドルスピードでUSP II溶解浴における放出速度について試験した(n=6)。

【0110】

20

図13は、経時的な錠剤の平均放出速度をグラフで示す。この錠剤は、ほぼ線形の放出プロフィールを有した。約1時間後、約36%のイトラコナゾールが放出された。

【0111】

(実施例5: 50mg イトラコナゾールを含む錠剤(Lot 408-046))

(実施例3に記載されるように)MCC上にトップスプレーされた33.3%(w/w)イトラコナゾール/p(AA)/HPMC E5、19.7%w/w 噴霧乾燥乳糖、20.0%w/w AcDisolおよび0.3%w/w ステアリン酸マグネシウムの60%w/wを含む250mg錠剤を形成した。錠剤を、実施例4に記載されるように調製した。錠剤をまた、サイズ「0」のゼラチンカプセルに入れた。各カプセルは2錠含んだ。

30

【0112】

この錠剤およびカプセルを、USP II溶解浴中100 RPMのパドルスピードで試験した(n=3)。溶解溶媒は、0.75% TWEEEN(登録商標)20と一緒にHCl 0.14Nを含んだ。

【0113】

図14は、錠剤(黒菱形)およびゼラチンカプセル(黒四角)の経時的な平均放出速度をグラフで示す。溶解溶媒において約10分後、ゼラチンカプセルは錠剤より速くイトラコナゾールを放出した。1時間後、ゼラチンカプセルはイトラコナゾール約55%を放出したが、これに対して、錠剤は約37%を放出した。

【0114】

40

(実施例6: 33% イトラコナゾール/pAA/HPMC E5/PEG 600(Lot 409-030)でのMCCのウルスター(Wurster)コーティング)

顆粒を、流動床/造粒機においてウルスターコーティング法を用いて調製した。流動床を30の設定乾燥温度および20psiの噴霧圧で作動させた。乾燥気流を、プロセスを始めるためのfpsに設定し、終わりまでに徐々に80fpsまで増加させた。ポンプスピードは35~45rpmであり、出口温度はプロセスの全体を通じて、16.5から21.3へと変化した。

【0115】

33.0%w/w イトラコナゾール、19.8%w/w ポリアジピン酸、11.6%w/w Methocel Premium LV E5、10.0%w/w ポリエ

50

チレングリコール 600 および 25.6% w/w 微結晶性セルロース E m o c e l 9 0 M を含んだ。

【0116】

結果として生じる顆粒を、USPII 溶解浴中 100 RPM のパドルスピードで放出速度について試験した (n = 6)。283 mg の質量をもつ顆粒サンプル (100 mg イトラコナゾール) を、HCl 0.14 N を含むか、または 0.75% TWEE N (登録商標) 20 と一緒に HCl 0.14 N を含む溶解浴に入れた。HCl 0.14 N に入れたサンプルは 60 分後、イトラコナゾール約 64% を放出した。0.75% TWEE N (登録商標) 20 を含む HCl 0.14 N に入れたサンプルは、同じ時間でイトラコナゾール約 32 ~ 34% のみを放出した。

10

【0117】

(実施例 7: 100 mg イトラコナゾールを含むゼラチンカプセル (Lot 409 - 123))

顆粒を、トップスプレー流動床を用いて調製した。イトラコナゾール、PAA および HPMC E5 を MCC コア上にトップスプレーした。結果として生じる顆粒は、33.3% w/w イトラコナゾール、21.7% w/w ポリアジピン酸、11.7% w/w HPMC E5 および 33.3% w/w MCC Cellphere を含んだ。最終の顆粒を 2.0% w/w Opadry White でコートした。この顆粒を、次いでサイズ「0」のゼラチンカプセルに入れた。

【0118】

このゼラチンカプセル (286 mg) を、0.14 N HCl を含む USPII 溶解浴中 100 RPM のパドルスピードで放出速度について試験した (n = 3)。図 15 は、経時的なカプセルの平均放出速度をグラフで示している。1 時間後、ゼラチンカプセルは、約 45% のイトラコナゾールを放出した。

20

【0119】

(実施例 8: 100 mg イトラコナゾールを含む HPMC カプセル (Lot 410 - 153))

顆粒を、実施例 9 に記載されるようにして、トップスプレー流動床を用いて調製した。この顆粒を、次いでサイズ「0」の HPMC カプセルに入れた。

【0120】

このゼラチンカプセル (286 mg) を、0.14 N HCl を含む USPII 溶解浴中 100 RPM のパドルスピードで放出速度について試験した (n = 3)。図 16 は、経時的なカプセルの平均放出速度をグラフで示している。1 時間後、カプセルは、約 78% のイトラコナゾールを放出した。

30

【0121】

(実施例 9: 健常なヒトボランティアにおける、Sporanox (登録商標) に対する SpherazoleTM IR 処方物の単回投与バイオアベイラビリティ試験)

商業的に入手可能なイトラコナゾールの錠剤は、商標名 Sporanox (登録商標) を用いて Janssen Pharmaceutica から市販されている。Sporanox (登録商標) は、胃溶性のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) トップコートにより重層された、非実質糖上にコーティングされた 100 mg のイトラコナゾールを含む。Sporanox (登録商標) は、用量間で広範な PK および AUC の違いを有することが公知であり、そしてまた食餌あり - 絶食の間でのかなりの変動性を示す。

40

【0122】

試験即時放出处方物 (「SpherazoleTM IR」として本明細書において称される) は、活性薬学的成分 (API) および用量レベルに関して類似していた。SpherazoleTM IR は、噴霧乾燥 p (AA) 内に封入された 100 mg のイトラコナゾールを含んだ。このイトラコナゾール/p (AA) 複合体を、次いで微結晶性セルロース (MCC)、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよびクロカルメロースナトリウムのような一般的な錠剤用賦形剤を用いて乾燥造粒し、そして次いで、0.375 x 0.745

50

インチの改変した楕円形器具を用いて錠剤に圧縮した。

【 0 1 2 3 】

【 表 2 】

表 2 : Spherazole™ IRの組成

組成	mg/ 錠剤	%w/w
イトラコナゾール、USP	100	11.1%
HPMC E5, USP	99.9	11.1%
ポリ無水アジピン酸 (PAA)	133.2	14.8%
微結晶性セルロース、NF	362.7	40.3%
タルク, USP	17.6	2.0%
クロスカルメロース ナトリウム、NF	177.7	19.7%
ステアリン酸マグネシウム、NF	8.9	1.0%
総計	900	100.0%

10

20

Sporanox (登録商標) と Spherazole™ IR との間の主要な違いは、p (AA) の包含であった。

【 0 1 2 4 】

以下に記載されるヒトでの研究のために、p (AA) をマトリックスポリマーとして用い、p (AA) と一緒に噴霧乾燥することにより薬剤粒子を微粉末した。p (AA) は、噴霧乾燥製剤内での薬物領域の融合を防ぎ、結果として溶解が可能な薬物の表面領域を増加させる。加えて、ポリマーの分解の間に生じるアジピン酸モノマーは、噴霧乾燥薬物粒子の微小環境下において酸性度を増加させ、イトラコナゾールの溶解を増加させる。薬物の溶解は、pH 4 より上ではごくわずかである。

30

【 0 1 2 5 】

これら処方物の目的は、食事ありの消化状態および絶食下の消化状態における薬物の吸収の違いを減らすことにあった。この処方物の別の目的は、用量間の変動性を減少させること、および最高血漿レベル (Cmax) を減少させることであった。

【 0 1 2 6 】

16 のボランティアに食事ありの状態ですべて単回投与した後、Spherazole™ IR 処方物を Sporano x (登録商標) と比較した。錠剤を、朝食完了から 20 分後にボランティアに投与した。本研究の結果を、図 17 にグラフで示す。図 17 は、処置 A (Spherazole™ IR) の単回投与後または処置 C (Sporano x (登録商標) 100 mg カプセル、Janssen、USA) の単回投与後の、時間に対する平均イトラコナゾール血漿濃度のグラフである。

40

【 0 1 2 7 】

本研究において得られるデータの統計解析の結果を、表 3 に提供する。

【 0 1 2 8 】

【表 3】

表 3 : Spherazole™ IR (A) および Sporanox (登録商標) (C) の イトラコナゾール血漿データの統計解析

変数	算術平均±SD		最小値		最大値	
	A	C	A	C	A	C
C_{max} (ng/mL)	128.28 ±62.10	110.93 ±54.84	48.60	26.20	266.00	209.00
AUC_{0-1} (ng/mL.h)	1449.64 ±646.19	1097.28 ±676.50	307.32	193.59	2765.85	2296.11
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL.h)	1818.79 ±849.16	1515.11 ±952.65	403.93	224.24	3668.88	3460.03
変数	幾何平均		90% 信頼限界 (CI)		推定値 (%)	
	A	C				
C_{max} (ng/mL)	115.09	97.16	89.66% - 156.50%		118.46%	
AUC_{0-1} (ng/mL.h)*	1467.94	1014.22	103.03% - 149.96%		121.28%	
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL.h)*	1809.10	1569.91	92.21% - 133.39%		115.15%	
変数	個体内 CV%		個体間 CV%			
C_{max} (ng/mL)	47.06%				48.74%	
AUC_{0-1} (ng/mL.h)	NC				53.00%	
$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL.h)	NC				54.05%	

* ノンパラメトリック、NC = 計算されなかった

Spherazole™ IR ($AUC = 1449.64 \pm 646.19 \text{ ng/mL} \cdot \text{h}$) は、Sporanox (登録商標) ($AUC = 1097.28 \pm 676.50 \text{ ng/mL} \cdot \text{h}$) より大きなバイオアベイラビリティを有した。log変換したデータの試験は、 C_{max} 値で示されるように、最大血漿濃度の変動における有意な減少を示し、そして

10

20

30

40

50

120時間または無限大をとったときの曲線下面積により示されるようにSporanox（登録商標）に比較してSpherazoleTMは有意なバイオアベイラビリティを示した。

【0129】

（実施例10：粘膜付着ポリマー外層を有するバリウム浸漬させた三層錠剤の蛍光透視研究）

三層錠剤を、以下のブレンド333mgを、0.3287×0.8937インチの「00」カプセルダイ（NatoLi Engineering）に連続的に充填することにより調製した：粘膜付着性外層ブレンド、続いて内部コアブレンドそして最終的に粘膜付着性外層ブレンド。この錠剤を、Globepharm Manual Tablet Compaction Machine（MTCM-1）を用いて1秒間2000psiで圧縮した。外層は、ポリ（フマル酸：セバシン酸 20：80）（p[FA：SA 20：80]）（また「Spheromer ITM」として本明細書において称される）または95%置換効率でブタジエンマレイン酸無水物上にグラフトされるL-DOPA（L-DOPA-BMA）（また「Spheromer IIITM」として本明細書において称される）のいずれか333mgを含んだ。内部コアは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）4000cpsのブレンド233mgおよび硫酸バリウム100mgを含んだ。

【0130】

錠剤を、24時間絶食した雌性ビーグル犬に投与した。錠剤をまた、投与前30分に食餌を与えた、絶食ビーグル犬（食餌あり）に投与した。錠剤を、自由にしたイヌにおいて、6時間の経過にわたり蛍光透視で連続的に画像化した。粘膜付着層内にSpheromer ITMまたはSpheromer IIITMを含む三層錠剤は、3.5時間まで絶食したイヌの胃に残り、そして6時間を越えて食餌を与えたイヌの胃に存在した。錠剤は食物内容物と混合せず、そして小腸へと通過するまで同じ場所で胃粘膜と接触したままであった。

【0131】

（実施例11：Sporanox（登録商標）錠、SpherazoleTM IR錠およびSpherazoleTM CR錠の比較）

「SpherazoleTM IR」は、イトラコナゾールの即時放出処方物である。イトラコナゾールは、薬物粒子サイズを減少させるために、ポリ（フマル酸-co-セバシン酸）無水物（20：80）（また「Spheromer I」として本明細書において称される）を用いて噴霧乾燥し、そしてクロカルメロースナトリウム、NF、タルクUSPおよびステアリン酸マグネシウムNFを含む賦形剤と、8qt V シェル混合機でブレンドした。ブレンドをスラッキングにより乾燥造粒し、かさ密度を上昇させた。ブレンドをStokes B2 プレスで0.5906インチの円形器具で圧縮し、少なくとも3kpの硬さを有するスラッグを生成した。このスラッグを#30メッシュ篩に通してスラッグを押し出すことにより一定の大きさにした。粉碎したスラッグを、微結晶性セルロース、クロカルメロースナトリウム、タルクおよびステアリン酸マグネシウムとブレンドした。最終ブレンドを、少なくとも8kpの硬さの900mg錠剤を生成するためにStokes B2 器具を用いて0.375×0.745インチの改変した楕円形器具で圧縮した。この最終生成物は100mgのイトラコナゾールを含む900mg楕円形錠剤であり、Sporanox（登録商標）の用量と同じ重量である。この錠剤の組成は、11%（w/w）イトラコナゾール；14.8%（w/w）ポリ（アジピン酸無水物）、11.1%（w/w）HPMC 5cps（E5）、2%（w/w）タルク、19.7%（w/w）架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（AcDiSOL）、1%（w/w）ステアリン酸マグネシウムおよび40.3%（w/w）微結晶性セルロース（MCC）であった。

【0132】

比較として、SpherazoleTM CRを三層錠剤として処方する。イトラコナゾ

ールをEudragit E100を含むジクロロメタンに溶解し、MCCコアに噴霧乾燥させるか(SD)またはMCCコアに薬物層をつくり、薬物放出を制御するために異なる粘度(5cps、50cps、100cpsまたは4000cps)のHPMCおよび他の賦形剤(トウモロコシデンプン、乳糖、微結晶性セルロースまたはMCC)とブレンドした。放出制御をする内部薬物層を、次いでSpheromer Iまたはポリ(ブタジエン無水マレイン酸)グラフトL-DOPA(本明細書において「Spheromer III」として称する)、および必要に応じて生体付着性層の機構的特性を改善するためにEudragit RS POから構成される外部付着層の間に挟む。多数の異なるSpherazoleTM CR処方を試験し、詳細を以下の実施例12~20に記載する。

10

【0133】

Sporanox(登録商標)、SpherazoleTM IRおよびSpherazoleTM CRを、実施例10に記載される「食餌ありの(fed)」ビーグルモデルで試験した。Sporanox(登録商標)およびSpherazoleTM IRをまた、実施例10に記載される「絶食(fasted)」ビーグルモデルで試験した。イトラコナゾールの血漿濃度(ng/mL)を異なる時間点で測定し、そして平均値をプロットした。図18はSpherazoleTM IR(100mg)およびSporanox(登録商標)(100mg)のPKプロファイルを提供する。図19は、SpherazoleTM IRおよび代表的なSpherazoleTM CR処方物のPKプロファイルを提供する(n=6)。血漿濃度対時間曲線下面積(AUC)、最大血漿濃度(Cmax)および最大血漿濃度時間(Tmax)を算出した。SpherazoleTM IRは、20,000±2000 ng/mL*時間⁻¹の範囲のAUC、1200±300 ng/mLのCmax、2±1時間のTmaxを有する。この成績は、食餌ありのイヌモデルにおけるSporanox(登録商標)の成績と等しく、新しい製品より変動しにくい。

20

【0134】

試験したSpherazoleTM CR処方物は、速度制御コアの特定の組成に依存して、20,000±2000 ng/mL*時間⁻¹の範囲のAUC、600±200 ng/mLのCmax、8~20時間のTmaxを有する。SpherazoleTM CR処方物の成績は、AUCに関してSpherazoleTM IRおよびSporanox(登録商標)と類似している。しかしながら、Cmaxは50%低く、これは副作用および薬物の毒性を減少させるという点で重要な利点である。延長したTmaxは、Sporanox(登録商標)および他の即時放出製剤の1日2回投与(twice daily dosing(bid dosing))に比べて、1日1回投与(once daily dosing(qd dosing))を容易にする。

30

【0135】

(実施例12:100mg噴霧乾燥(SD)イトラコナゾールを含む生体付着性三層錠剤(Lot 406-069))

三層錠剤を以下に列挙される処方に従って調製し、そして食餌ありのビーグルモデルで2度試験した(n=6/試験)。異なる時間でのイトラコナゾール血漿濃度を測定し、そして平均値をグラフにプロットした(図20Aおよび図20Bを参照せよ)。この処方物のAUCは、同じモデルにおいて、SpherazoleTM IRおよびSporanox(登録商標)のAUC範囲より優れていた(実施例11を参照せよ)。

40

内部コア:(700mg)

46%w/w 30%イトラコナゾール/E100 SD

40%w/w HPMC 4000 cps

13.7%w/w トウモロコシデンプン 1500

0.7%w/w ステアリン酸マグネシウム

外部層:(200mg×2)

75%w/w Spheromer I

24%w/w Eudragit RS PO

50

1 % w / w ステアリン酸マグネシウム。

【 0 1 3 6 】

(実施例 1 3 : 1 0 0 m g 噴霧乾燥 (S D) イトラコナゾールを含む生体付着性三層錠剤 (L o t 4 0 6 - 0 8 7))

内部コアの 4 0 % w / w H P M C 4 0 0 0 c p s を、 2 0 % w / w H P M C 4 0 0 0 c p s および 2 0 % w / w H P M C 5 c p s で置き換えたことを除き、三層錠剤を、実施例 1 2 の処方と同じ処方に従って調製した。外部コアは、同じ組成を含むが、総量は実施例 3 より多かった (2 5 0 m g × 2) 。これらの錠剤を、食餌ありのビーグルモデルで 2 回試験した (n = 6 / 試験) 。異なる時点でのイトラコナゾール血漿濃度を測定し、そしてその平均値をグラフにプロットした (図 2 1 A および 2 1 B を参照せよ) 。 C R 処方物の A U C は、同じモデルにおける S p h e r a z o l e ^{T M} I R および S p o r a n o x (登録商標) の A U C 範囲を上回っていた。この処方物の A U C および C m a x は、実施例 1 2 の A U C および C m a x と類似した。 T m a x は、実施例 1 2 の T m a x より長かった。

10

【 0 1 3 7 】

(実施例 1 4 : 1 0 0 m g 噴霧乾燥イトラコナゾールの非付着性三層錠剤 (L o t 4 0 6 - 0 8 9))

三層錠剤を調製し、そして食餌ありのビーグルモデルにおいて 1 度試験した (n = 6 / 試験) 。この処方物は、非付着性ポリマーである、 E t h o c e l 2 0 c p s で S p h e r o m e r I を置換したことを除き、実施例 1 3 で試験した L o t 4 0 6 - 0 8 7 と同じである。異なる時点でのイトラコナゾールの血漿濃度を測定し、そして平均値をグラフにプロットした (図 2 2 を参照せよ) 。非付着性処方物の A U C は、 T m a x が非付着性処方物において 1 6 時間および 1 9 時間から 8 時間に減少したことを除き、付着性の L o t 4 0 6 - 0 8 7 (実施例 4 を参照) の A U C に類似しており、付着性処方の L o t 4 0 6 - 0 8 7 の C m a x 6 1 5 n g / m l および 6 9 1 n g / m l (実施例 1 3 を参照せよ) に比べ、非付着性処方の C m a x は、 1 0 4 9 n g / m l であった。外層に非付着性ポリマーを用いると、インビボでの成績が変化したので、 S p h e r a z o l e ^{T M} I R に非常に似た (実施例 1 1 および図 1 9 を参照せよ) 。

20

【 0 1 3 8 】

(実施例 1 5 : 1 0 0 m g 噴霧乾燥イトラコナゾールの生体付着性三層錠剤)

30

三層錠剤を、イトラコナゾールを M C C コアに層状にしたことを除いて、実施例 1 3 の処方に従い調製した (3 0 % イトラコナゾール / E 1 0 0 M C C コア) 。これらの錠剤を食餌ありのビーグルモデルにおいて 1 度試験した (n = 6 / 試験) 。異なる時点でのイトラコナゾールの血漿濃度を測定し、そして平均値をグラフにプロットした (図 2 3 を参照せよ) 。 C R 処方物の A U C は、同じモデルにおける S p h e r a z o l e ^{T M} I R および S p o r a n o x (登録商標) の A U C 範囲に類似していた。 C m a x は、実施例 1 2 および実施例 1 3 (L o t 4 0 6 - 0 6 9 および L o t 4 0 6 - 0 8 7) に似ており、 T m a x は、 1 0 時間であった。

【 0 1 3 9 】

(実施例 1 6 : 1 0 0 m g イトラコナゾールの噴霧乾燥イトラコナゾールの生体付着性三層錠剤 (L o t 4 0 4 - 1 0 9))

40

三層錠剤を、 2 つの H P M C 構成要素の割合を、内部コアが 1 0 % w / w H P M C 4 0 0 0 c p s および 3 0 % w / w H P M C 5 c p s を含むように改変したことを除き、実施例 1 3 の処方に従って調製した。これらの錠剤を食餌ありのビーグルモデルにおいて 1 度試験した (n = 6 / 試験) 。異なる時点でのイトラコナゾール血漿濃度を測定し、そして平均値をグラフにプロットした (図 2 4 を参照せよ) 。 C R 処方物の A U C は同じモデルにおける S p h e r a z o l e ^{T M} I R および S p o r a n o x (登録商標) の A U C 範囲と同じであった。 C m a x は実施例 1 2 および 1 3 (L o t 4 0 6 - 0 6 9 および L o t 4 0 6 - 0 8 7) に比べわずかに大きく、 T m a x は 8 時間であった。

【 0 1 4 0 】

50

(実施例 17 : ゼラチンカプセル内に 100 mg イトラコナゾールの噴霧乾燥イトラコナゾールを含む生体付着性顆粒 (Lot 404-062))

イトラコナゾールを、40% w/w イトラコナゾールを充填した粒子を生成するためにジクロロメタン溶液に共溶解させた生体付着ポリ[アジピン酸無水物]で噴霧乾燥させた。用いられた噴霧乾燥条件は：入口温度 40、流量 10 ml/分、噴霧圧 40 psi であった。噴霧乾燥粒子を HPMC 4000 cps でブレンドし、結合剤として 3% HPMC E5 を用いて流動床で造粒した。この顆粒を「000」ゲルカプセルに入れ、そして食餌ありのビーグルモデルで 1 度試験した (n = 6 / 試験)。異なる時点でのイトラコナゾール血漿濃度を測定し、平均値をグラフにプロットした (図 25 を参照せよ)。この処方物の AUC は、同じモデルにおける SpherazoleTM IR および Sporano^x (登録商標) の AUC 範囲を上回っていた。Cmax は実施例 12 および 13 (Lot 406-069 および Lot 406-087) に類似し、Tmax は 8 時間であった。

10

【0141】

(実施例 18 : 100 mg イトラコナゾールの噴霧乾燥イトラコナゾールの生体付着性三層錠剤 (Lot 404-096))

三層錠剤を以下に列挙される処方に従って調製し、そして食餌ありのビーグルモデルで 1 度試験した (n = 6 / 試験)。異なる時間でのイトラコナゾール血漿濃度を測定し、そして平均値をグラフにプロットした (図 26 を参照せよ)。この CR 処方物の AUC は、同じモデルにおける SpherazoleTM IR および Sporano^x (登録商標) の AUC 範囲と類似した。Cmax は、実施例 12 および 13 (Lot 406-069 および 406-087) と類似し、Tmax は 29 時間であった。

20

内部コア : (333 mg)

100% w/w 30% イトラコナゾール / E100 噴霧乾燥

外部層 : (333 mg x 2)

66% w/w Spheromer III

33% w/w Polypladone XL (クロスボビドン)

1% w/w ステアリン酸マグネシウム。

【0142】

(実施例 19 : 100 mg イトラコナゾールの噴霧乾燥イトラコナゾールの生体付着性三層錠剤 (Lot 404-108))

三層錠剤を、イトラコナゾールを Eudragit E100 で噴霧乾燥にしたことを除いて、実施例 16 の処方に従い調製した (30% イトラコナゾール / E100 SD)。これらの錠剤を食餌ありのビーグルモデルにおいて 1 度試験した (n = 6 / 試験)。異なる時点でのイトラコナゾールの血漿濃度を測定し、そして平均値をグラフにプロットした (図 27 を参照せよ)。本処方物の AUC は、同じモデルにおける SpherazoleTM IR および Sporano^x (登録商標) の AUC 範囲に類似していた。Cmax は、実施例 12 および実施例 13 に類似しており (Lot 406-069 および Lot 406-087)、Tmax は、8 時間であった。

30

【0143】

(実施例 20 : 食餌ありのイヌモデルにおける 100 mg の噴霧乾燥イトラコナゾールの生体付着性三層錠剤の成績)

上記に列挙される実施例に記載される処方物を含む 22 の SpherazoleTM CR 処方物を、食餌ありのイヌモデルにおいて試験し、そして実施例 16 および実施例 18 を含む 4 つを、図 28 A および図 28 B に示されるように、Sporano^x (登録商標) に比べ AUC および Cmax においてかなり低い変動性を有するとして同定した。

40

【0144】

図 28 A および図 28 B は、実施例 16 および実施例 19 を含む、4 つの SpherazoleTM CR と Sporano^x (登録商標) について得られる AUC 値 (図 28 A) および Cmax 値 (図 28 B) の個々のデータ点の範囲を示しているボックスプロット

50

である。4つの各処方物のAUC値およびCmax値は、Sporanox（登録商標）のAUC値およびCmax値より変動が少なかった。

【0145】

（実施例21：Zovirax（登録商標）400mgのインビトロ溶解能およびPK成績）

Zovirax（登録商標）（GlaxoSmithKline）（アシクロビル）400mg、即時放出（IR）錠剤を、100rpmのUSP2パドル機器において、pH1.2、SGFでの溶解について試験した。100%の薬物が10分で放出された。単回400mgの用量を「食餌ありの」状態のビーグル犬に投与し、そして以下のPKプロフィールの結果となった：このデータを図29A（黒四角）に含め、表4に列挙する。

10

【0146】

【表4】

表4：Zovirax（登録商標）（400mg）錠のインビトロ溶解性

時間 (hrs)	平均 (% 放出)	SD	SE
1	0.0	0.0	0.0
0.5	8.6	5.3	2.4
1	14.2	4.5	2.0
1.5	21.0	8.0	3.6
2	17.4	5.2	2.3
2.5	17.5	8.8	3.9
4	7.9	2.5	1.1
6	4.1	1.5	0.7
8	2.3	0.7	0.3
10	2.0	1.3	0.6
12	2.6	2.9	1.3
24	0.2	0.2	0.2
AUC	97.7	30.3	13.6
Cmax	22.6	7.7	3.4
Tmax	1.6	0.8	0.4

20

30

40

（実施例22：BioVirTMI（400mg）（Lot 404-093）のインビトロ溶解能およびPK成績）

三層錠剤（本明細書においてまた「BioVirTMI」として称する）を以下の処方を用いて調製した：

内部コア：（539mg）

74% w/w アシクロビル

12.4% w/w HPMC 100cps

50

6 . 2 % w / w H P M C 5 c p s

3 . 1 % w / w グルタミン酸 (酸味料)

3 . 1 % w / w トウモロコシデンプン 1 5 0 0

0 . 7 % w / w ステアリン酸マグネシウム

外部コア : (2 5 0 m g × 2)

9 9 % w / w S p h e r o m e r ^{T M} I I I

1 % w / w ステアリン酸マグネシウム。 B i o V i r ^{T M} I (4 0 0 m g アシクロビル) 錠剤を、 1 0 0 r p m の U S P 2 パドル機器において、 p H 1 . 2 、 S G F での溶解について試験した。

【 0 1 4 7 】

10

【表 5】

表 5 : BioVirTM I (400mg) 錠のインビトロ溶解性

時間(分)	404-093 (% 放出)
0	0
10	5.3
30	12.9
60	29.3
120	55.4
180	75.4
270	90.5

20

S p h e r o m e r ^{T M} I I I を非生体付着性ポリエチレンに置き換えたことを除いて、 B i o V i r ^{T M} I と同一であるコントロール処方物を形成した。 B i o V i r ^{T M} I の単回用量およびコントロールの単回用量を「食餌ありの」状態のビーグル犬に投与した。この結果生じるこれら処方物の P K プロフィールを図 2 9 B で提供する。

30

【 0 1 4 8 】

【表 6】

表 6 : BioVir™ I (400mg) 錠の投与後の
アシクロビルの血漿濃度

時間	平均 (μg/ml)	SD	SE
0	0.0	0.0	0.0
0.5	2.1	1.4	0.7
1	6.6	2.2	1.1
1.5	8.5	2.6	1.3
2	10.4	3.2	1.6
2.5	12.3	3.1	1.5
4	12.7	4.7	2.3
6	9.0	3.9	2.0
8	5.0	1.9	1.0
10	2.6	1.1	0.5
12	2.2	1.2	0.6
24	0.2	0.1	0.0
AUC	98.0	28.8	14.4
Cmax	13.9	3.6	1.8
Tmax	3.7	0.7	0.3

10

20

30

BioVir™ I の AUC は、Zovirax (登録商標) の AUC と同一であり、Cmax は、Zovirax (登録商標) の 62% であり、そして Tmax は、Zovirax (登録商標) の 1.6 時間から BioVir™ I の 3.7 時間へとシフトした (図 29 A および図 29 B を参照せよ)。非生体付着性の錠剤の AUC は、Zovirax (登録商標) より低く、Cmax は Zovirax (登録商標) の 69% であった。

【0149】

(実施例 23 : BioVir™ II 400mg (Lot 404-093) のインビトロ溶解能および PK 成績)

40

三層錠剤 (本明細書においてまた BioVir™ II として称する) を以下の処方を用いて調製した :

内部コア : (600mg)

67.6% w/w アシクロビル

16.9% w/w Ethocel 10 Standard FP

11.3% w/w グルタミン酸 (酸味料)

2.7% w/w タルク

0.5% w/w Aerosil 200

1.0% w/w ステアリン酸マグネシウム

外部コア : (300mg × 2)

50

99% w/w Spheromer III
1% w/w ステアリン酸マグネシウム。

【0150】

BioVirTM II 400mgの制御放出(CR)錠を、100rpmのUSP2パドル機器において、pH1.2、SGFでの溶解について試験した。このデータを表7に列挙して示す。

【0151】

【表7】

表7：BioVirTM II (400mg) 錠のインビトロ溶解性

時間(分)	404-134 (% 放出)
0	0
10	3.3
30	7.1
60	11.3
120	20.3
180	27.3
270	37.8

10

20

単回400mgの用量を、「食餌ありの」状態のビーグル犬に投与し、そしてアシクロビル血漿濃度を異なる時間点で測定した。各時間点の平均血漿濃度を、図29Aに提供する。

【0152】

【表 8】

表 8 : BioVir™ II (400mg) 錠投与後の
アシクロビル血漿濃度

時間 (hrs)	平均 (µg/mL)	SD	SE
0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.3	0.2	0.1
1	1.5	0.8	0.4
1.5	3.5	2.5	1.2
2	5.8	3.9	2.0
2.5	8.2	4.3	2.1
4	11.8	4.1	2.0
6	12.1	4.6	2.3
8	10.4	4.8	2.4
10	6.0	3.9	2.0
12	4.1	3.5	1.8
24	0.2	0.2	0.1

10

20

BioVir™ II の AUC は 118.7 ± 20.1 であり、Cmax は 13.1 ± 1.8 (mg/mL) であり、そして Tmax は 5.1 ± 1.0 (時間) であった。BioVir™ II の AUC は Zovirax (登録商標) より高く、Cmax は Zovirax (登録商標) の 59% であり、そして Tmax は Zovirax (登録商標) の 1.6 時間から BioVir™ II の 4.5 時間へとシフトした (図 29A を参照せよ)。

30

【0153】

(実施例 24 : Zovirax (登録商標)、BioVir™ II および BioVir™ II + 即時型処方物の PK 成績の比較)

上記の実施例 3 に記載される組成を有し、300mg のアシクロビルを含む制御放出 (CR) の三層錠剤を、3000psi で 5 秒間、直接圧縮することにより生成した。内部コアは 444mg の重量であり、各外部コアは 225mg の重量であった。

40

【0154】

アシクロビル 100mg を含む即時放出 (IR) 錠剤を以下の組成物で調製し、2000psi で 1 秒間、直接圧縮した。

IR 錠の組成：

600mg

33% Zovirax (登録商標) 顆粒

25% 噴霧乾燥乳糖

25% 微結晶性セルロース

16.6% クロカルメロースナトリウム、NF

50

0.4%ステアリン酸マグネシウム、NF

CR処方物1錠およびIR処方物1錠を食餌ありのビーグル犬に投薬し、そして血液サンプルを異なる適切な時間間隔で採取した。

【0155】

Zovirax (登録商標) (400mgアシクロビル)、BioVirTM II (400mgアシクロビル) および BioVirTM II (300mgアシクロビル) + 即時放出 (100mgアシクロビル) (「IR+CR」) のPKプロファイルを図29Cに表す。IR+CR投薬のAUCは、Zovirax (登録商標) の $97.7 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{時間}$ に比べ $168.2 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{時間}$ であり、これはAUCにおいて72%の改善を示している。IR+CR投薬のC_{max}は、Zovirax (登録商標) の $21 \mu\text{g}/\text{ml}$ に比べ $17.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、T_{max}はZovirax (登録商標) の1.5時間に比べ4時間であった。

10

【0156】

当業者においては慣用的な実験法だけを用いれば、本明細書に記載される発明の特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するかまたは確かめることができる。そのような等価物は上記の特許請求の範囲により包含されることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0157】

【図1】図1は、疎水性の速度制御ポリマーの中心マトリックスにBCS II薬物を含む3層錠剤の断面図である。この内部コアは粘膜付着性のポリマー層で2側面を囲まれており、必要に応じて腸溶コーティングにより囲まれる。

20

【図2】図2は、BCSクラスII薬物および賦形剤、必要に応じて溶解促進剤を含む縦方向に圧縮した錠剤の断面図であり、粘膜付着性ポリマーで周囲をコートされる一重モノリシック層で構成される。

【図3】図3は、BCSクラスII薬物および賦形剤、必要に応じて溶解促進剤を含む縦方向に圧縮した錠剤の断面図であり、粘膜付着性ポリマーで周囲をコートされる一重モノリシック層または多重モノリシック層で構成される。

【図4】図4は、BCSクラスII薬物および賦形剤、必要に応じて溶解促進剤を含む縦方向に圧縮した錠剤の断面図であり、二重または三重モノリシック層で構成され、1つ以上のプラグで分離される。この錠剤は必要に応じて吸湿防止ポリマーで全体がコートされ、それから粘膜付着性ポリマーの層で周囲を密閉される。

30

【図5】図5は、浸透圧性送達系として機能する縦方向に圧縮した錠剤の断面図である。BCSクラスII薬物および賦形剤は必要に応じて溶解促進剤を含み、一重コアマトリックスで構成される。

【図6】図6は、プッシュブルの浸透圧性送達系として機能する縦方向に圧縮した錠剤の断面図である。このコアは、薬物の1つの層および制御された速度で薬物を錠剤の外に押し出す膨張するポリマーの別の層を含む。

【図7】図7は、粘膜付着性ポリマーのマトリックスに埋め込まれた、薬物、賦形剤および必要に応じて浸透増強剤のあらかじめ圧縮した挿入物を含む、縦方向に圧縮した錠剤の断面図である。

40

【図8】図8は、BCSクラスII薬物および賦形剤、必要に応じて溶解促進剤を含む縦方向に圧縮した錠剤の断面図であり、1つ以上の円柱状のあらかじめ圧縮した薬物のリザーバーが埋め込まれる一重マトリックスで構成される。この錠剤は、周囲を粘膜付着性ポリマーでコートされる。

【図9】図9は、BCSクラスII薬物および賦形剤、必要に応じて溶解促進剤を含む縦方向に圧縮した錠剤の断面図であり、2重または3重のモノリシック層を構成し、1つ以上の速溶性の受動マトリックス (passive matrix) により分離される。この錠剤は、薬物層を密閉するために粘膜付着性のポリマーで周囲をコートされるが、受動マトリックスは非密閉のままである。

【図10】図10は、疎水性の速度制御ポリマーの一重層または多重層内にBCSクラス

50

II 薬物を含む三重層の錠剤の断面図である。この錠剤は1つの疎水性ポリマーの内部層および1つの粘膜付着性ポリマーの外部層で全体がコートされる。

【図11】図11は、処方物のさまざまなイトラコナゾールの充填量レベルにおける、処方物からのイトラコナゾールの放出速度を時間の関数として示すグラフである。

【図12】図12は、食事をした状態および絶食の状態において、2つの薬物充填量レベルでイトラコナゾールの血清レベルを比較するグラフである。

【図13】図13は、100RPMのパドルスピードでUSP II溶解浴における、MCCにトップスプレーされた33.3% (w/w) イトラコナゾール/p(AA)/HPMC E5、19.7% w/w MCC、20.0% w/w AcDisolおよび0.3% w/w ステアリン酸マグネシウムの60.0% w/wを含む250mg錠剤の時間(分) 10
対放出されるイトラコナゾールの平均%のグラフ(n=6)である。

【図14】図14は、100RPMのパドルスピードでUSP II溶解浴に入れたとき (n=3)、錠剤(黒菱形)およびゼラチンカプセル(黒四角)から放出されるイトラコナゾールの経時的(分)な平均%のグラフである。錠剤は、MCCにトップスプレーされた33.3% (w/w) イトラコナゾール/p(AA)/HPMC E5、19.7% w/w 乾燥噴霧乳糖、20.0% w/w AcDisolおよび0.3% w/w ステアリン酸マグネシウムの60.0% w/wを含み;そして各カプセルは2つの錠剤を含んだ。

【図15】図15は、100RPMのパドルスピードでUSP II溶解浴に入れたとき (n=3)、ゼラチンカプセルから放出されるイトラコナゾールの経時的(分)な平均% 20
のグラフである。ゼラチンカプセルは、MCCにトップスプレーされた33.3% (w/w) イトラコナゾール/p(AA)/HPMC E5、21.7% w/w ポリアジピン酸、11.7% w/w HPMC E5および33.3% w/w MCC セルフェアを含む顆粒を含んだ。

【図16】図16は、100RPMのパドルスピードでUSP II溶解浴に入れたとき (n=3)、HPMCカプセルから放出されるイトラコナゾールの経時的(分)な平均% 30
のグラフである。HPMCカプセルは、MCCにトップスプレーされた33.3% (w/w) イトラコナゾール/p(AA)/HPMC E5、21.7% w/w ポリアジピン酸、11.7% w/w HPMC E5および33.3% w/w MCC セルフェアを含む顆粒を含んだ。

【図17】図17は、処置A (SpherazoleTM、USA)の単回投与または処置C (Sporanox (登録商標) 100mgカプセル、Janssen、USA)の単回投与後の時間(hr)対イトラコナゾールの平均血漿濃度のグラフである。

【図18】図18は、食餌ありの状態のイヌおよび絶食状態のイヌに投与したSporanox (登録商標) (黒四角は食餌ありの状態、黒丸は絶食状態)およびSpherazoleTM IR (白四角は食餌ありの状態、白丸は絶食状態) (n=6)の時間(hr) 40
対イトラコナゾールの平均血漿濃度(ng/mL)のグラフである。

【図19】図19は、食餌ありの状態のイヌに投与したSpherazoleTM IR (黒菱形)およびSpherazoleTM CR (黒四角) (n=6)の時間(hr)対イトラコナゾールの平均血漿濃度(ng/mL)のグラフである。 40

【図20A】図20Aは、食餌ありのビーグル犬に投薬したSpherazoleTM CR Lot 406-069の時間(hr)対イトラコナゾールの平均血漿濃度(ng/mL)のグラフである。

【図20B】図20Bは、食餌ありのビーグル犬に投薬したSpherazoleTM CR Lot 406-069の時間(hr)対イトラコナゾールの平均血漿濃度(ng/mL)のグラフである。

【図21A】図21Aは、食餌ありのビーグル犬に投薬したSpherazoleTM CR Lot 406-087の時間(hr)対イトラコナゾールの平均血漿濃度(ng/mL)のグラフである。

【図21B】図21Bは、食餌ありのビーグル犬に投薬したSpherazoleTM C 50

R L o t 4 0 6 - 0 8 7 の時間 (h r) 対イトラコナゾールの平均血漿濃度 (n g / m L) のグラフである。

【図 2 2】図 2 2 は、食餌ありのビーグル犬に投薬した S p h e r a z o l e ^{T M} C R L o t 4 0 6 - 0 8 9 の時間 (h r) 対イトラコナゾールの平均血漿濃度 (n g / m L) のグラフである。

【図 2 3】図 2 3 は、食餌ありのビーグル犬に投薬した S p h e r a z o l e ^{T M} C R L o t 4 0 7 - 0 0 7 の時間 (h r) 対イトラコナゾールの平均血漿濃度 (n g / m L) のグラフである。

【図 2 4】図 2 4 は、食餌ありのビーグル犬に投薬した S p h e r a z o l e ^{T M} C R L o t 4 0 4 - 1 0 9 の時間 (h r) 対イトラコナゾールの平均血漿濃度 (n g / m L) のグラフである。 10

【図 2 5】図 2 5 は、食餌ありのビーグル犬に投薬した S p h e r a z o l e ^{T M} C R L o t 4 0 3 - 0 6 2 の時間 (h r) 対イトラコナゾールの平均血漿濃度 (n g / m L) のグラフである。

【図 2 6】図 2 6 は、食餌ありのビーグル犬に投薬した S p h e r a z o l e ^{T M} C R L o t 4 0 4 - 0 9 6 の時間 (h r) 対イトラコナゾールの平均血漿濃度 (n g / m L) のグラフである。

【図 2 7】図 2 7 は、食餌ありのビーグル犬に投薬した S p h e r a z o l e ^{T M} C R L o t 4 0 4 - 1 0 8 の時間 (h r) 対イトラコナゾールの平均血漿濃度 (n g / m L) のグラフである。 20

【図 2 8 A】図 2 8 A は、4 つの S p h e r a z o l e ^{T M} C R 処方物対 S p o r a n o x (登録商標) の A U C 値の比較を示すボックスプロットである。

【図 2 8 B】図 2 8 B は、4 つの S p h e r a z o l e ^{T M} C R 処方物対 S p o r a n o x (登録商標) の C m a x 値の比較を示すボックスプロットである。

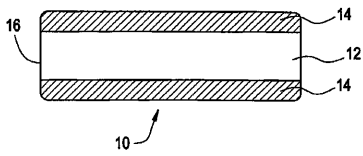
【図 2 9 A】図 2 9 A は、アシクロビルの経時的 (時間) 血漿濃度 (μ g / m L) と、B i o V i r ^{T M} I I および Z o v i r a x (登録商標) の相当する A U C 値、C m a x 値および T m a x 値との比較を示すグラフである。

【図 2 9 B】図 2 9 B は、アシクロビルの経時的 (時間) 血漿濃度 (μ g / m L) と、B i o V i r ^{T M} および非付着性コントロールの相当する A U C 値、C m a x 値および T m a x 値との比較を示すグラフである。 30

【図 2 9 C】図 2 9 C は、アシクロビルの経時的 (時間) 血漿濃度 (μ g / m L) と、B i o V i r ^{T M}、B i o V i r ^{T M} + I R 処方物および Z o v i r a x (登録商標) の相当する A U C 値、C m a x 値および T m a x 値との比較を示すグラフである。

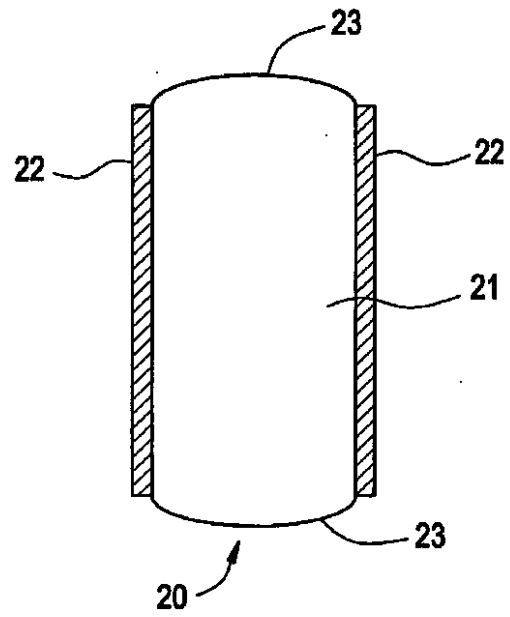
【図 1】

FIG. 1



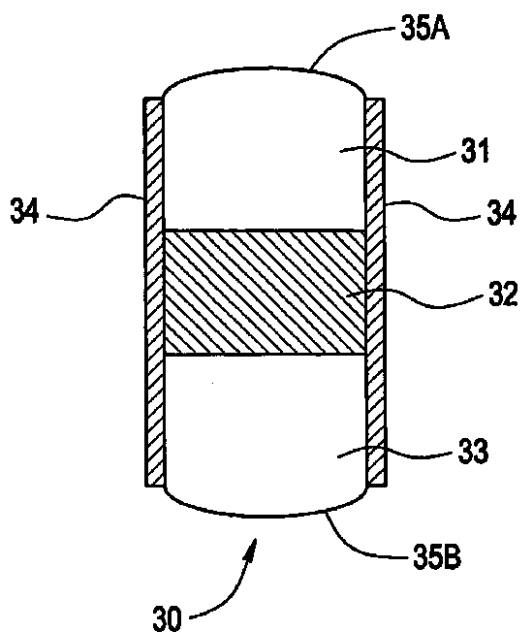
【図 2】

FIG. 2



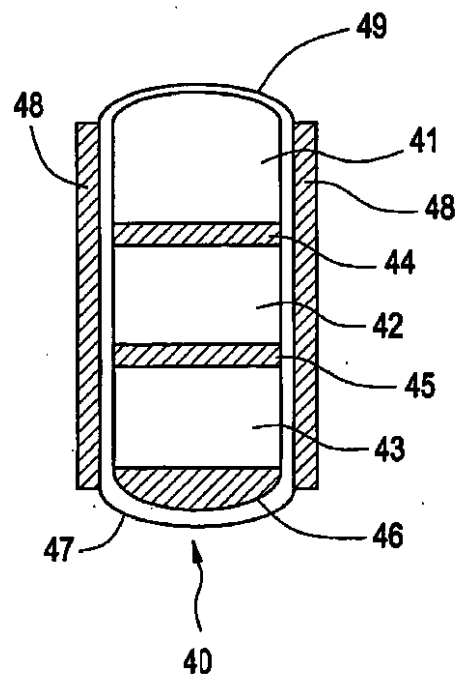
【図 3】

FIG. 3



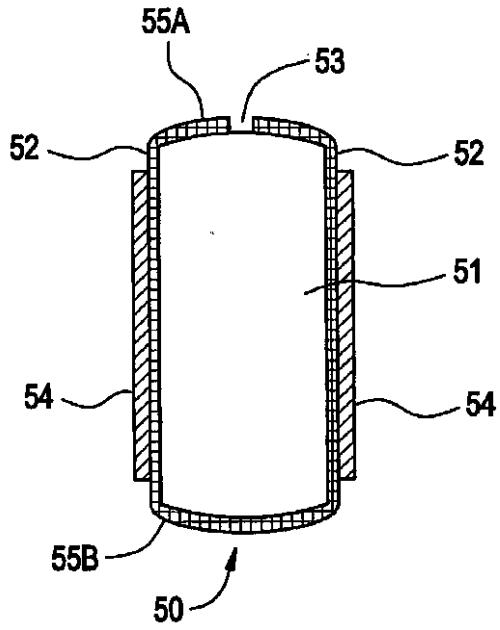
【図 4】

FIG. 4



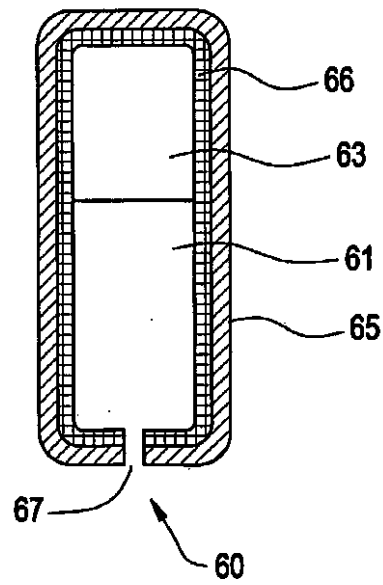
【 図 5 】

FIG. 5



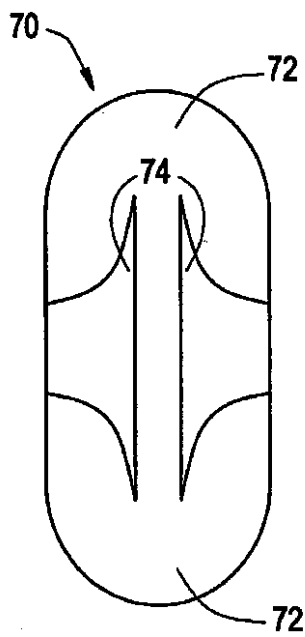
【 図 6 】

FIG. 6



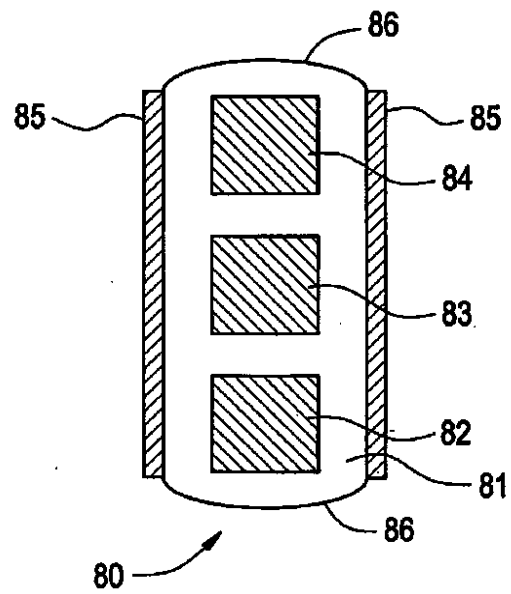
【 図 7 】

FIG. 7



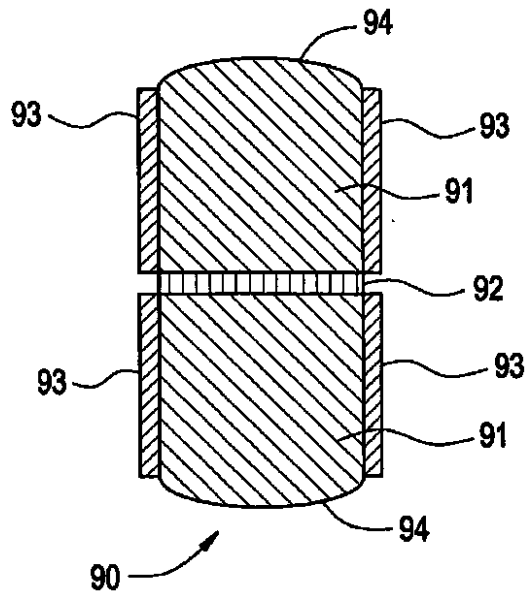
【 図 8 】

FIG. 8



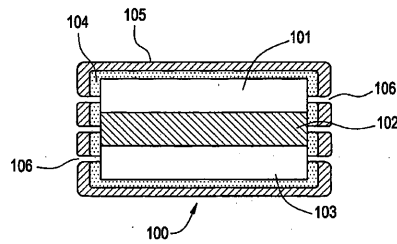
【図 9】

FIG. 9



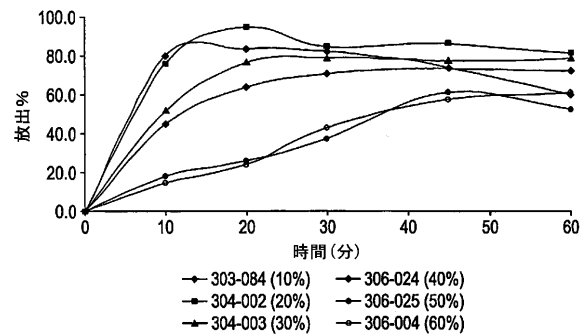
【図 10】

FIG. 10



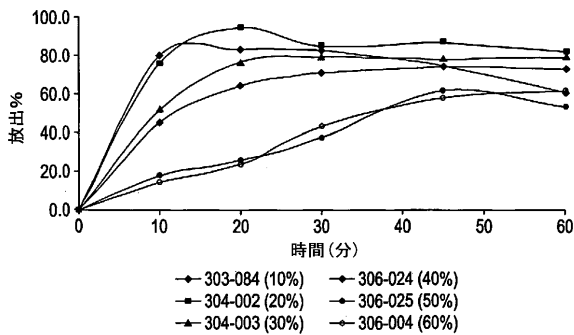
【図 11】

FIG. 11



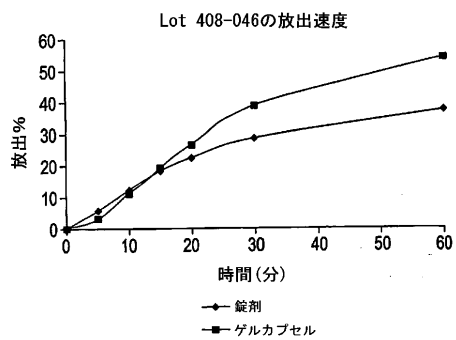
【図 12】

FIG. 12



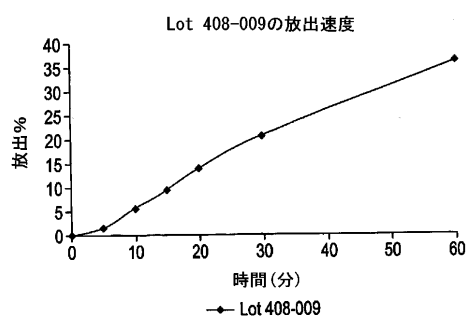
【図 14】

FIG. 14



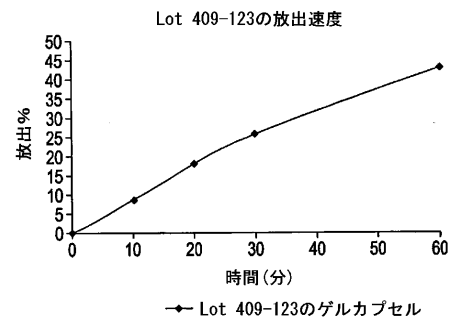
【図 13】

FIG. 13



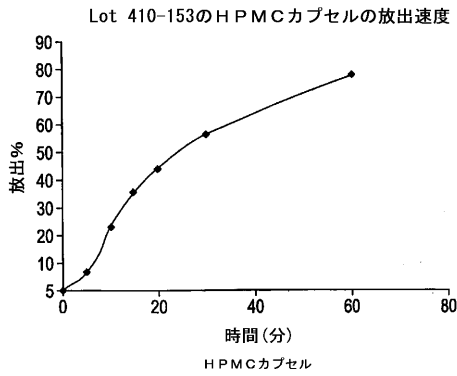
【図 15】

FIG. 15



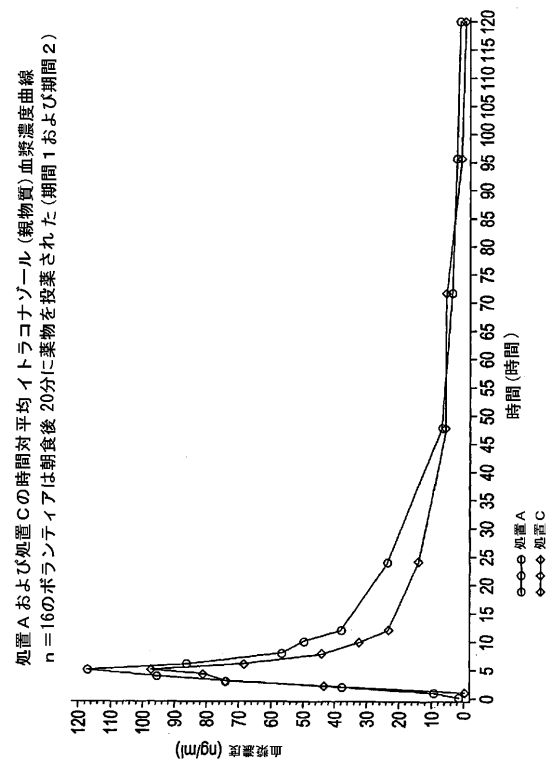
【図 16】

FIG. 16



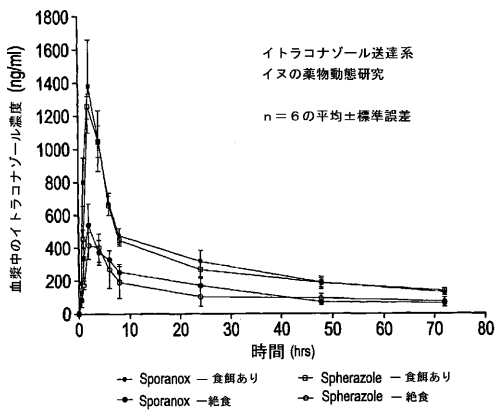
【図 17】

FIG. 17



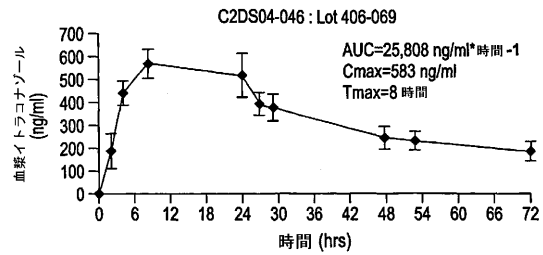
【図 18】

FIG. 18



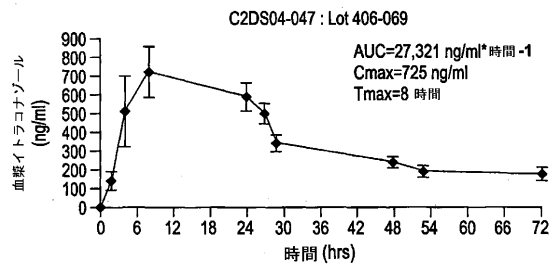
【図 20 A】

FIG. 20A



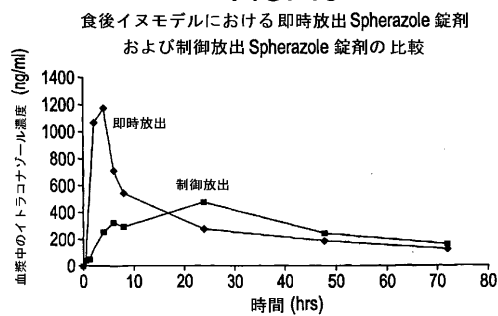
【図 20 B】

FIG. 20B



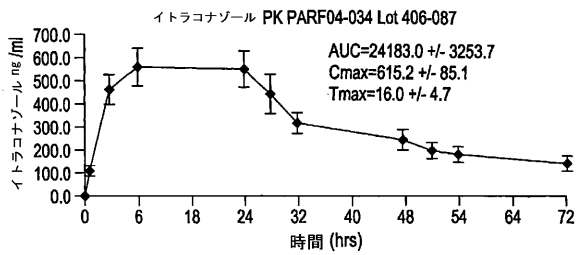
【図 19】

FIG. 19



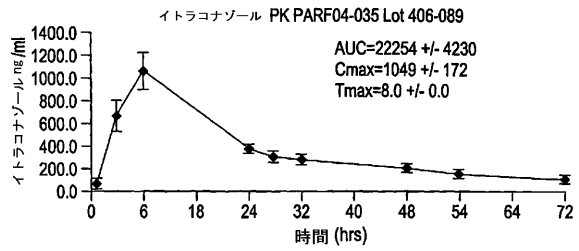
【 図 2 1 A 】

FIG. 21A



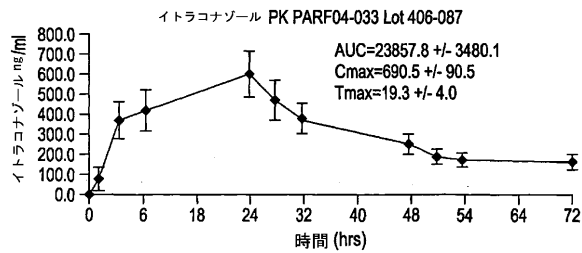
【 図 2 2 】

FIG. 22



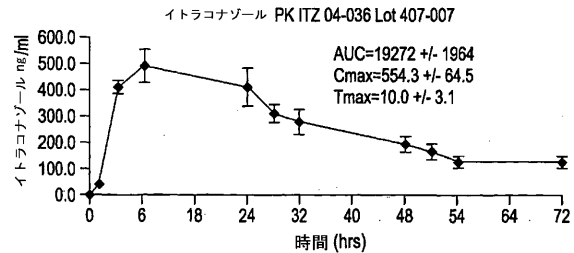
【 図 2 1 B 】

FIG. 21B



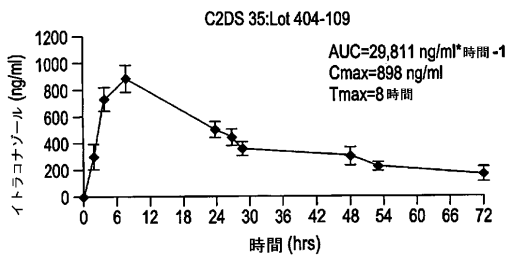
【 図 2 3 】

FIG. 23



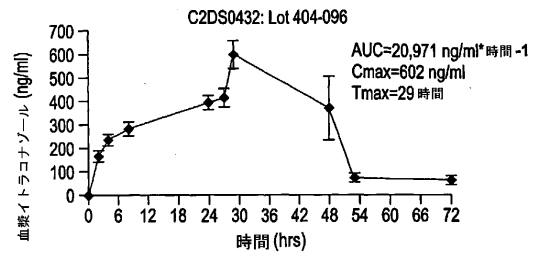
【 図 2 4 】

FIG. 24



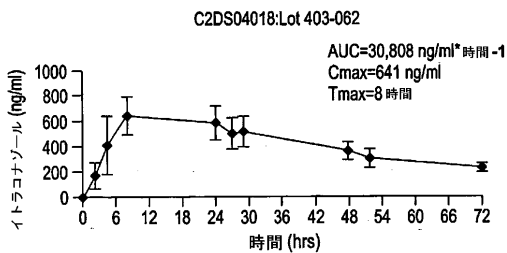
【 図 2 6 】

FIG. 26



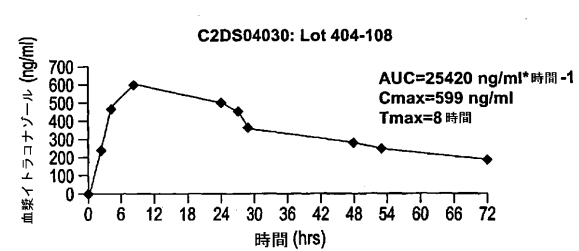
【 図 2 5 】

FIG. 25

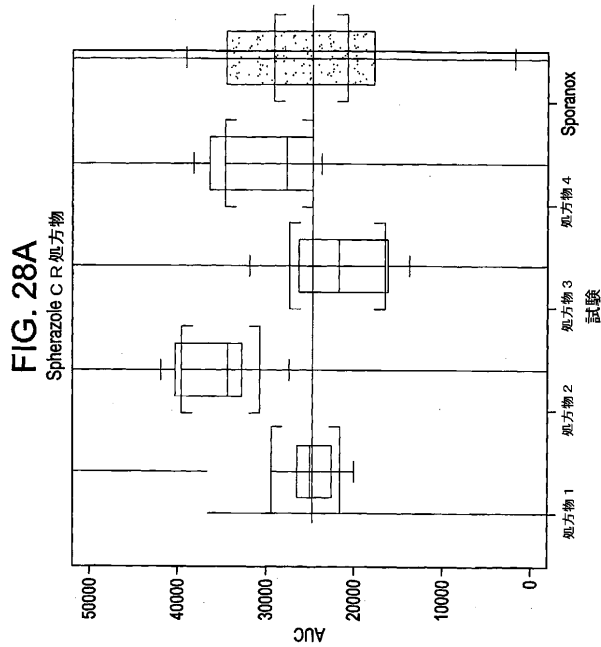


【 図 2 7 】

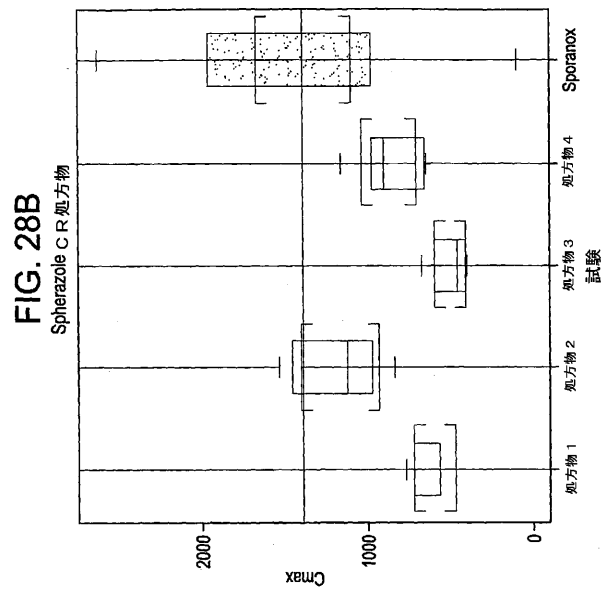
FIG. 27



【図 28 A】

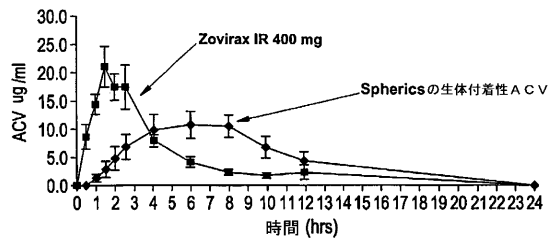


【図 28 B】



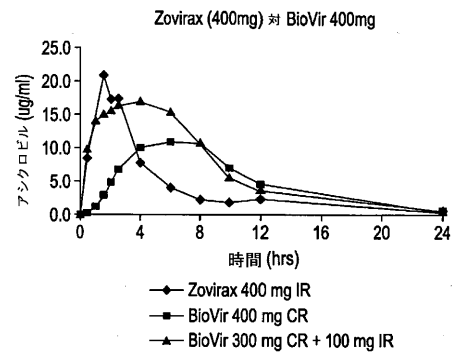
【図 29 A】

FIG. 29A



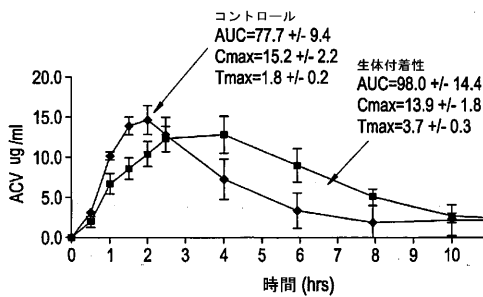
【図 29 C】

FIG. 29C



【図 29 B】

FIG. 29B



	Zovirax	BioVir CR	BioVir CR + IR
AUC (μg/ml*時間-1)	97.7	118.7	168.2
Cmax (μg/ml)	21.0	10.9	17.0
Tmax (時間)	1.5	6.0	4.0

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US2005/007525
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/20		
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) IPC 7 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, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 4 795 436 A (ROBINSON ET AL) 3 January 1989 (1989-01-03) column 6, lines 4-41; claim 1; example 5	1-4,6, 8-14,17 5,7,15, 16
X A	US 2002/028241 A1 (FOREMAN PAUL B ET AL) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraphs '0017! - '0021!; claims 1-20; example 3	1,2,4,6, 9-13,17 3,5,7,8, 14-16
X A	US 5 750 136 A (SCHOLZ ET AL) 12 May 1998 (1998-05-12) claims 1,14,20,40; examples 2-4	1-4,6, 8-14,17 5,7,15, 16
X	US 2003/096012 A1 (BESSE JEROME ET AL) 22 May 2003 (2003-05-22) paragraph '0022!; claims 1-5,16	1-4,17
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 "T" 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
26 August 2005		05/09/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Uhl, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/007525

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/018241 A1 (HOUZE DAVID ET AL) 29 January 2004 (2004-01-29) paragraphs '0062!, '0068!, '0069!, '0155!, '0158!, '0162!, '0264!, '0201! -----	1,2,4,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2005/007525

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4795436	A	03-01-1989	US 4983392 A	08-01-1991
			US 5225196 A	06-07-1993
			AT 82667 T	15-12-1992
			AT 151286 T	15-04-1997
			AU 565354 B2	10-09-1987
			AU 3618484 A	03-06-1985
			DE 3485995 D1	07-01-1993
			DE 3485995 T2	09-06-1993
			DE 3486448 D1	15-05-1997
			DE 3486448 T2	09-10-1997
			EP 0163696 A1	11-12-1985
			EP 0501523 A1	02-09-1992
			HK 121497 A	12-09-1997
			JP 8030004 B	27-03-1996
			JP 61500612 T	03-04-1986
			WO 8502092 A1	23-05-1985
			US 4615697 A	07-10-1986
US 2002028241	A1	07-03-2002	US 6284235 B1	04-09-2001
			AU 3690501 A	20-08-2001
			EP 1257258 A1	20-11-2002
			WO 0158430 A1	16-08-2001
US 5750136	A	12-05-1998	US 5750134 A	12-05-1998
			AT 135905 T	15-04-1996
			AU 634598 B2	25-02-1993
			AU 6643090 A	31-05-1991
			CA 2072623 A1	04-05-1991
			DE 69026269 D1	02-05-1996
			DE 69026269 T2	19-12-1996
			DK 498841 T3	29-07-1996
			EP 0498841 A1	19-08-1992
			ES 2084709 T3	16-05-1996
			HK 1006276 A1	19-02-1999
			JP 2950613 B2	20-09-1999
			JP 5501261 T	11-03-1993
			KR 186037 B1	01-05-1999
			SG 59962 A1	22-02-1999
			WO 9106290 A1	16-05-1991
US 2003096012	A1	22-05-2003	FR 2832311 A1	23-05-2003
			AU 2002365961 A1	10-06-2003
			BR 0214254 A	14-12-2004
			CA 2468018 A1	30-05-2003
			EP 1450772 A1	01-09-2004
			WO 03043612 A1	30-05-2003
			JP 2005515185 T	26-05-2005
			US 2005042173 A1	24-02-2005
US 2004018241	A1	29-01-2004	US 6562363 B1	13-05-2003
			AU 750809 B2	25-07-2002
			AU 9581398 A	12-04-1999
			CA 2304958 A1	01-04-1999
			EP 1021204 A2	26-07-2000
			JP 2001517493 T	09-10-2001
			NO 20001567 A	25-05-2000
			NZ 504108 A	28-06-2002
			TW 541183 B	11-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/007525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004018241	A1	WO 9915210 A2	01-04-1999

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 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 5/38 (2006.01)	A 6 1 P 5/38	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 5/24 (2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	

(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, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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 バセット, マイケル
 アメリカ合衆国 ロードアイランド 0 2 9 1 6, ラムフォード, ノース ブロードウェイ
 1 1 1 - ディー, アpartment 2 0 7
- (72)発明者 シェストボル, マーカス エー.
 アメリカ合衆国 ロードアイランド 0 2 9 0 6, プロビデンス, ジェンクス ストリート
 4 1, アpartment 2
- (72)発明者 マシオウィッツ, エディス
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 5, ブルックライン, ローソン ロード 1 8
 4
- (72)発明者 ナンジア, アピナッシュ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 9 3, レンサム, シーザー チェラー ドライブ
 8 0
- (72)発明者 カーター, ベネット
 アメリカ合衆国 ロードアイランド 0 2 8 6 4, カンバーランド, マンビル ヒル ロード
 2 0 0, アpartment 8 2 ディー
- (72)発明者 モスレミー, ペイマン
 アメリカ合衆国 ロードアイランド 0 2 9 0 3, プロビデンス, プロビデンス プレイス
 1 0 0 0, アpartment 3 0 9
- (72)発明者 シャケッド, ズィーブ
 アメリカ合衆国 テキサス 7 8 2 5 7, サン アントニオ, アーノルド パルマー ドライ
 ブ 2 0
- (72)発明者 エンスコア, デイビッド

アメリカ合衆国 ジョージア 3 0 0 2 2 , アルファレッタ , トラバータイン トレイル 1
0 5

(72)発明者 サイクス , コートニー

アメリカ合衆国 ロードアイランド 0 2 9 0 6 , プロビデンス , プロスペクト ストリート
1 3 5 , アpartment 3

F ターム(参考) 4C076 AA16 AA36 AA40 AA53 BB01 BB04 BB05 CC07 CC17 CC29
CC30 CC31 DD28A DD29A DD41C EE09A EE11A EE24A EE31A EE32A
FF03 FF06 FF22 FF23 FF24 FF25 FF26 FF31 FF34 FF68
4C084 AA02 AA03 BA01 BA09 BA18 BA24 CA05 DA11 MA05 MA21
MA23 MA35 MA37 MA52 NA11 NA13 ZB081 ZB082
4C086 AA01 AA02 BA05 BC50 BC60 DA12 DA13 EA19 GA02 GA07
GA12 MA02 MA05 MA07 MA08 MA21 MA23 MA35 MA37 MA52
NA11 NA13 ZA83 ZB08 ZB35 ZC03
4C206 AA01 AA02 CB24 KA04 MA02 MA05 MA11 MA13 MA14 MA21
MA28 MA29 MA41 MA43 MA55 MA57 MA72 NA11 NA13 ZA81
ZA83