

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-75826

(P2005-75826A)

(43) 公開日 平成17年3月24日(2005.3.24)

| | | |
|--------------------------------------|---------------|-------------|
| (51) Int. Cl. ⁷ | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 47/04 | A 6 1 K 47/04 | 4 C O 7 6 |
| A 6 1 K 9/20 | A 6 1 K 9/20 | |
| A 6 1 K 9/48 | A 6 1 K 9/48 | |
| A 6 1 K 9/52 | A 6 1 K 9/52 | |
| A 6 1 K 47/46 | A 6 1 K 47/46 | |
| 審査請求 未請求 請求項の数 14 O L 外国語出願 (全 25 頁) | | |

| | | | |
|------------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2003-346310 (P2003-346310) | (71) 出願人 | 500022029 |
| (22) 出願日 | 平成15年8月29日 (2003. 8. 29) | | ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 デー55216 イン ゲルハイム アム ライン ポストファッ ハ 200 |
| 特許法第30条第1項適用申請有り | | (71) 出願人 | 800000080 タマティーエルオー株式会社 東京都八王子市旭町9番1号 八王子スク エアビル11階 |
| | | (74) 代理人 | 100059959 弁理士 中村 稔 |
| | | (74) 代理人 | 100067013 弁理士 大塚 文昭 |
| 最終頁に続く | | | |

(54) 【発明の名称】 多孔質シリカ担体を含む徐放性製剤

(57) 【要約】

【課題】 多孔質シリカの硬性に関する利点を有しかつ追加の被覆工程の不都合性を避けた、多量の薬剤を装填する医薬用製剤を提供することを課題とする。

【解決手段】 被検者に用いる医薬用放出制御顆粒製剤であって、該製剤が、

a) 薬理学的活性化合物が吸着される多孔質シリカ粒子からなるコア材料、及び

b) 少なくとも一層の放出制御被覆材料

を含むことを特徴とする上記医薬用放出制御顆粒製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検者に用いる医薬用放出制御顆粒製剤であって、該製剤が、
a) 薬理学的活性化合物が吸着されている多孔質シリカ粒子からなるコア材料、及び
b) 少なくとも一層の放出制御被覆材料
を含むことを特徴とする上記医薬用放出制御顆粒製剤。

【請求項 2】

薬理学的活性化合物を含む多孔質シリカコアが、少なくとも一つの生物学的活性化合物を含む溶液、懸濁液又は乳濁液で乾燥多孔質シリカ粒子を浸漬すること及び、次に、得られた薬剤装填多孔質シリカコアを再び乾燥することにより製造される、請求項 1 に記載の製剤。 10

【請求項 3】

製剤が、わずか一つの放出制御層を含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

製剤が、二つの放出制御層を含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 5】

製剤が、二つ以上の放出制御層を含む、請求項 1 又は請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 6】

非被覆薬剤装填多孔質シリカコアの大きさが、約 $10\ \mu\text{m} \sim 5\ \text{mm}$ (平均直径)、好ましくは $100\ \mu\text{m} \sim 2\ \text{mm}$ (平均直径)、より好ましくは、 $200\ \mu\text{m} \sim 0.5\ \text{mm}$ (平均直径) の範囲である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の製剤。 20

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の放出制御顆粒を含む、医薬投与形態。

【請求項 8】

サッシェ、カプセル又は錠剤からなる群より選ばれる、請求項 7 に記載の医薬投与形態。

【請求項 9】

被検者に用いる医薬用放出制御製剤の製造方法であって、該方法が、
a) 薬理学的活性化合物を含む溶液、懸濁液又は乳濁液で乾燥多孔質シリカ粒子を浸漬する工程であって、該薬理学的活性化合物が多孔質シリカ顆粒により吸着される形態で行われる上記工程、
b) 得られた湿潤多孔質シリカコアを乾燥し、溶剤を蒸発させる工程、
c) 得られた薬剤装填コアを少なくとも一つの被覆層で被覆し、薬理学的活性化合物の放出を制御できるようにする工程、
を含むことを特徴とする上記方法。 30

【請求項 10】

薬剤装填浸潤多孔質コアを、棚型乾燥により乾燥させる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

工程 b の多孔質シリカコアが、一つの放出制御層で被覆される、請求項 9 又は請求項 10 に記載の方法。 40

【請求項 12】

工程 b の多孔質シリカコアが、二つの放出制御層で被覆される、請求項 9 又は請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

工程 b の多孔質シリカコアが三つの放出制御層で被覆される、請求項 9 又は請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

非被覆薬剤装填多孔質シリカコアの大きさが、約 $10\ \mu\text{m} \sim 5\ \text{mm}$ (平均直径)、好ましくは $100\ \mu\text{m} \sim 2\ \text{mm}$ (平均直径)、より好ましくは、 $200\ \mu\text{m} \sim 0.5\ \text{mm}$ (平均直径) の範囲である、請求項 9 ~ 13 のいずれか 1 項又はそれ以上に記載の製剤。 50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬用放出制御顆粒であって、該顆粒が薬剤装填多孔質シリカ及び少なくとも一層の放出制御被覆材料を含んでおり、ここで、薬剤装填多孔質シリカコアは、乾燥多孔質シリカ粒子を少なくとも一つの薬理学的活性薬剤を含む溶液、懸濁液又は乳濁液で浸漬すること及び、次に、その得られた浸潤した薬剤装填多孔質シリカコアを再び乾燥させることにより製造することを特徴とする上記医薬用放出制御顆粒に関する。さらに、本発明は、放出制御組成物の製造方法に関する。

本発明による組成物及び方法の有益な効果は、簡素な製造方法、各シリカ粒子の薬剤装填能力の高さ及び放出プロファイルの多様性に基づくものであり、それらは、使用される多孔質シリカの多様性及び放出制御層のパラメータ及び組成により得ることができる。

【背景技術】

【0002】

先行技術において公知のように、多くの疾患の治療において、薬理学的活性化合物を放出制御の形態で提供することが望まれている。これは、可能な限り大腸の近くに薬理学的活性化合物を投与する必要性に起因する可能性があり、あるいは、胃液により化合物が酸性の影響を受けるリスクを排除するためか、又は消化管粘膜の暴露から防御するためか、あるいは消化管下部において治療効果を得るために必要であるかもしれない。さらなる課題は、体内での濃度が高くなりすぎるために副作用を生じる可能性がある初期放出ピークなしに、薬理学的活性化合物の安定な、例えば、線形放出を得て、該化合物の安定した血漿濃度を与えることである。

【0003】

多孔質シリカは、生物学的活性物質の放出制御に関して広く研究されてきた（例えば、アオラ(Ahola, M)ら、2000年、Int. J. Pharm. 195, 219~227頁；バッチャー(Bottcher, H)ら、1998年、J. Sol-Gel Sci. Technol. 13, 277~281頁；アオラ(Ahola, M)ら、2001年、Biomaterials. 22, 2163~2170頁；ニコル(Nicoll, S.B)ら、1997年、Biomaterials 18, 853~859頁参照）。ここで、薬剤は、有機シリケート、例えばテトラエチルオルトシリケートの重縮合の間に、多孔質シリカマトリックスに標準的に加えられている。

基本的に、そのようなゾル-ゲル製品の製造には、二つのアプローチがある。第一の方法は、薬剤含有溶液からのコロイド粒子の分散系のゲル化を含むものである；第二の方法は、薬剤含有溶液における有機シリケートの加水分解及び重縮合、続いて、ゲルの超臨界乾燥又は周囲大気下でのエージング及び乾燥によるものである。

【0004】

重縮合方法の条件、例えばpH値、温度、有機シリケート、添加剤等に依存して、多孔質シリカ粒子からの薬剤の放出速度は大きく影響される。従って、再現可能な放出パターンをもつそのような製剤の製造は、非常に複雑である。さらに、全ての薬剤が、この方法において使用され得るわけではなく、それは、それらが粒子製造に使用される条件下で分解されるからである。

放出制御パターンを有する医薬用製剤を製造する他の可能性としては、薬剤及び放出制御材料の層を用いて、他に匹敵しないシード(non pareille seed)のような粒子を被覆することがあげられる。しかし、そのような被覆フィルムは、被覆された粒子が錠剤に圧縮された場合、しばしば破裂し、放出制御特性が失われる結果となる。被覆フィルムの破裂は、圧縮力によるコアの変形から生じる。このことは、多孔質シリカコアの使用により防ぐことが可能であり、なぜなら、それは、微結晶性セルロース又はショ糖結晶のような従来材料と比較して、非常に硬いからである。

【0005】

ゾル-ゲル製品の製造に関する困難性及び多孔質シリカ粒子の硬性に関する有利性のために、シリカゲルコアを用いて放出制御製剤を製造する他の可能性が詳述されてきた。

WO 01/15751において、シリカゲルコア及び少なくとも二つの被覆層を含む医薬用製

10

20

30

40

50

剤が開示されており、ここで薬剤は、少なくとも一つの被覆層に組み込まれている。

US 4,925,674において、医薬として活性なマイクロカプセルに入れられた顆粒が開示されている。これらの顆粒は、結合剤及び薬剤を含む分散系で被覆された不活性なコア（例えば、シリカゲル）を含む。その顆粒は、味遮蔽被覆剤 (taste mask coating) で好ましく包まれる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、この製剤は、薬剤を含む層でシリカゲルコアを被覆することにより製造されている。その被覆方法は、実行することが比較的困難なので、多孔質シリカの硬性に関する利点を有しかつ、追加の被覆工程という不都合性を避けた、多量の薬剤を装填する医薬用製剤の製造方法が必要とされている。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

従って、一つの態様によると、本発明は、被検者に用いる医薬用放出制御製剤に関し、その製剤が、

a) 薬理学的活性化合物が吸着される多孔質シリカ粒子からなるコア材料、及び

b) 少なくとも一層の放出制御被覆材料

を含み、ここで、薬理学的活性化合物を含む多孔質シリカコアは、少なくとも一つの生物学的活性薬剤を含む溶液、乳濁液又は懸濁液で乾燥多孔質シリカ粒子を浸漬すること及び、次に、得られた薬剤装填多孔質シリカコアを再び乾燥することにより製造することを特徴とする。

20

【0008】

さらなる態様によると、本発明は、被検者に用いる医薬用放出制御製剤の製造方法に関し、以下の工程を含むことを特徴とする；

a) 薬理学的活性化合物を含む溶液、懸濁液又は乳濁液で乾燥多孔質シリカ粒子を浸漬する工程であって、該薬理学的活性化合物が多孔質シリカ顆粒により吸着される方法において行われる該工程、

b) 得られた湿潤多孔質シリカコアを乾燥し、溶剤を蒸発させる工程、

c) 得られた薬剤装填コアを少なくとも一つの被覆材料で被覆し、薬理学的活性化合物の放出を制御できるようにする工程。

30

さらなる態様は、本発明の顆粒を含むサッシェ、カプセル又は錠剤のような医薬投与形態に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明は、医薬用放出制御顆粒であって、1) 薬理学的活性化合物が吸着される多孔質シリカコア及び2) 少なくとも一層の放出制御被覆材料を含む、上記顆粒を提供する。さらに、本発明は、そのような顆粒の製造方法を提供する。

驚くべきことに、乾燥した多孔質シリカ粒子は、硬度、破砕性、薬理学的活性化合物の溶液を吸収する能力に関して、また、乾燥した薬剤装填多孔質シリカコアの吸着した薬剤をほとんど直ちに放出する特性に関して、好都合な特性を有することが見出された。従って、乾燥した多孔質シリカは、放出制御顆粒の製造に、優れて使用することができる。硬性の他に、多孔質シリカ粒子は、それらが本発明により使用される場合、薬剤の多くの量（約500mg/g多孔質シリカまで）を吸着することができるという利点を有する。吸着される薬剤の量は、それが、例えば流動床において噴霧されることにより達成され得る量よりもかなり多い。

40

【0010】

主に、本発明は、放出制御製剤の放出プロフィールが影響されない（又は、ほとんど影響されない）限りは、特定のタイプの多孔質シリカ粒子に制限されない。本発明に適した多孔質シリカ粒子は、被覆方法に関して十分に硬性でありかつ大きく、また、製造方法に

50

依存しない。液相又は気相のいずれかから得られる多孔質シリカを適用することができる。本発明に好適な多孔質シリカは、例えば、標準(regular)、中間又は低い密度の多孔質シリカであってもよい。

【0011】

標準密度の多孔質シリカは、酸性媒体中で作られ、それは、表面積が大きく(例えば $750\text{ m}^2/\text{g}$)、孔の平均の直径が $2.2 \sim 2.6\text{ nm}$ の小さな極限粒子であり、孔の容積が $0.37 \sim 0.40\text{ ml/g}$ である。ゲルは、極性分子に高い選択性を示し、小さな孔を高い割合で有する。

中密度の多孔質シリカは、表面積が小さく($300 \sim 350\text{ m}^2/\text{g}$)、孔の容積が大きく($0.9 \sim 1.1\text{ ml/g}$)、また孔の平均の直径が長い($12 \sim 16\text{ nm}$)大きな極限粒子からなる。孔のサイズが大きいため、中密度多孔質シリカは、高湿度で、水吸収性に関して高い容量を有する。凝集した(又は第二の)粒度及び多孔性を制御することができるので、それは、微粉末としてよく使用される。

低密度多孔質シリカ(例えば、エーロゲル)は、表面積が小さく($100 \sim 200\text{ m}^2/\text{g}$)、孔の平均直径が長く($18 \sim 22\text{ nm}$)、孔の容積が大きいく($1.4 \sim 2.0\text{ ml/g}$)。それは、極めて低密度の非常に微細な粉末として、通常製造される。乾燥中のゲルの縮小は最小化される。

【0012】

「薬剤(drug)」又は「薬理学的活性化化合物」により、それが、in vivoにおける価値ある効果、例えば生理活性効果、治療効果等を生じる薬剤(agent)であると理解されるべきである。薬理学的活性化化合物は、有機、無機又は生体(living)の薬剤のいずれであってもよく、それは、生物学的に活性なものである。それは、タンパク質、ポリペプチド、ポリサッカライド(例えばヘパリン)、オリゴサッカライド、モノ-又はジサッカライド、有機化合物、有機金属化合物又は無機化合物であって、いずれの元素を含むものであり得る。それは、生又は死細胞、バクテリア、ウイルス又はそれらの一部であり得る。それは、生物学的に活性な分子、例えば、ホルモン、成長因子、ウイルス産生成長因子(a growth factor producing virus)、成長因子インヒビター、成長因子レセプター、インテグリンブロッカー(例えば、IIa/IIIbインヒビター)、又はセンス(sense)又はアンチセンス方向において、好適な発現ベクター、又は、治療用活性薬剤の局所送達のために構築される他のいずれの発現ベクターにおける、完全又は部分的な機能遺伝子であり得る。薬理学的活性物質としては、長期間の治療、例えば、ホルモン療法、例えば、避妊及びホルモン置換療法、及び疾患、例えば骨粗鬆症、癌、癩癩、パーキンソン病及び疼痛の治療に、特に有用なものが挙げられる。好適な生物学的活性薬剤は、例えば、抗炎症剤、抗感染症剤(例えば、抗生材料及び抗ウイルス剤)、鎮痛剤及び鎮痛剤配合剤、気管支喘息治療薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、糖尿病治療薬、抗悪性腫瘍剤、抗癌剤、抗精神病薬、循環器疾患用薬剤であってもよい。

【0013】

薬理学的活性化化合物を装填した多孔質シリカコアの製造は、上記及び下記のような乾燥多孔質シリカ粒子を、好適な溶剤/液体において薬理学的活性化化合物の溶液、懸濁液又は乳濁液を用いて浸漬することにより行われる。原則として、多孔質シリカ粒子を壊さない全ての溶剤/液体を使用することができる。好適な溶剤/液体としては、水、アセトン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、クロロホルム、塩化メチレン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、四塩化炭素、ベンゼン及びそれらの組み合わせが挙げられるが、それらに限定されるものではない。もし、溶剤中の薬理学的活性化化合物の十分な溶解性を得ることが困難であるならば、溶剤を加熱し、よりよい溶解性を達成することができる。この場合、多孔質シリカ粒子は、浸漬工程の前に、加熱した溶剤/液体の温度より高い温度まで加熱されなければならず、多孔質シリカ粒子の表面に薬剤が析出するのを防ぐようにされる。すべての薬剤溶液が、浸漬工程において吸収されることが重要であり、多孔質シリカ粒子の吸収容量は、浸漬工程に先だって、測定されなければならない。吸収容量は、多孔質シリカの孔が満たされ、粒子の外面が浸潤するまで、薬剤を含まない溶剤を添

10

20

30

40

50

加することにより調べられる。

【0014】

薬剤装填量の多い製剤が要求される場合、単位容量当たりの表面積が大きい多孔質シリカ粒子を使用してもよい。一方、もし、少ない薬剤装填量が要求されるならば、単位容量当たりの表面積が小さい多孔質シリカ粒子を使用することができる。しかしながら、少ない薬剤装填量のために小さい表面積のものを使用することは必須ではない。また、多孔質シリカ粒子の薬剤装填量は、薬剤溶液の濃度により影響され得る。もし、多孔質シリカ粒子の浸漬に、高濃度の薬剤が使用されるならば、粒子の薬剤装填量は、低濃度のものが使用される場合よりも多くなる。

【0015】

非被覆多孔質シリカ粒子の大きさは、通常10 μm ~ 5 mm (平均直径)の範囲であり、好ましくは100 μm ~ 2 mm (平均直径)の範囲、より好ましくは、200 μm ~ 0.5 mm (平均直径)の範囲である。しかしながら、粒度に関して、被覆機の性能が考慮されなければならない。乾燥多孔質シリカ粒子を薬理的な活性化合物の溶液で浸漬し、すべての溶液を粒子に吸い取らせた後、それらを再び乾燥させなければならない。薬剤装填多孔質シリカコアの乾燥は、当業者に公知の従来の方法により行うことができる。例えば、それは、凍結乾燥、棚型乾燥、対流乾燥、マイクロ波乾燥、接触乾燥、赤外線での乾燥のような好適な方法のいずれにより行ってもよい。乾燥時間、乾燥温度及び乾燥サイクルの回数のようなパラメータは、使用される薬剤及び溶剤、残りの水分許容可能性等に適合されなければならない。方法の詳細は、当業者に公知であり、例えば、Pharmazeutische Technologie, Chapter 13, 414 ~ 443頁 (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1998年)に記載されている。

【0016】

そのように製造された乾燥薬剤装填多孔質シリカコアは、一つ又はそれ以上の放出制御層で被覆される。放出制御被覆について言えば、医薬として許容可能な材料のいずれを使用してもよい。さらに、製剤は、様々な機能の層を分けるシール被覆を含むことができる。また、味又は香りを遮蔽するための層を施してもよい。本発明の製剤は、例えば、第一の内部の制御薬剤放出層(例えば拡散-制御)、第二層(例えば、シール層)により囲まれた薬剤装填多孔質シリカコアから構成されていてもよく、ここで、第二層は、第一層を取り囲み、さらにそれと第三層を隔てており、第三層は、腸溶性-被覆層であってもよい。最終的に、第四層は、例えば、味-遮蔽層を施してもよい。

【0017】

さらなる放出制御製剤の好適な例としては、例えば、以下に記載されている；

Sustained Release Medications, Chemical Technology Review No.177. Ed.J.C.Jhons on.Noyes Data Corporation 1980年。

Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications, 第2版、Eds.J.R.Robinson, V.H.L Lee.Marcel Dekker Inc. ニューヨーク、1987年。

本発明の意味において、「放出制御」という語句は、投与形態から活性物質の放出が修飾され、即時放出製品、例えば従来の嚥下錠又はカプセルからのものよりも遅い速度で生じるようにされるいかなる製剤技術も意味する。「放出制御」という用語は、スローリリース(slow release)、遅放性(delayed release)、徐放性、パルス放出又は比較可能な(comparable)放出プロフィールを示す製剤を含む。

【0018】

放出制御ポリマーとしては、ヒドロゲルポリマー、疎水性ポリマー及び腸溶性、又はpH依存性ポリマーが挙げられる。

ヒドロゲル又は膨潤性(swellable)及び/又はゲル化可能な(gellable)ポリマーの形成に好適な材料は、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレート、ポリメチルメタクリレート、メタクリレート/ジビニルベンゼンコポリマー、カルボキシメチルアミド、ポリオキシアルキレングリコール、ポリビニルピロリドン及びカルボキシメチルセルロースから選択してもよい。特定の膨潤性ポリ

10

20

30

40

50

マー材料は、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、ポリヒドロキシプロピル-メチルセルロース、カルボキシメチルアミド、カルボキシ-メチルスターチ、メタクリル酸カリウム/ジビニルベンゼンコポリマー、架橋ポリビニルピロリドン及びポリビニルアルコールから選択してもよい。

【0019】

特定のゲル化可能なポリマー材料は、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、低分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース、低分子量のポリビニルアルコール、ポリオキシエチレングリコール及び非架橋ポリビニルピロリドンから選択してもよい。特定の膨潤性及びゲル化可能なポリマー材料は、中粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び中粘度ポリビニルアルコールから選択してもよい。

10

疎水性の放出制御ポリマー被覆の形成に好適な材料としては、アルキルセルロース（それは、ラテックス懸濁液の形態において使用されてもよい）、例えばSurelease（登録商標）（Colorcon GmbH、ドイツ）又は酢酸フタル酸セルロース（Aquacoat（登録商標）CPD；FMC、ドイツ）、及びメタクリル酸誘導体（それは、ラテックス懸濁液の形態において使用されてもよい）、例えばEudragit（登録商標）RS、RL及びNE（Rohm Pharma、ドイツ）が挙げられる。

放出制御被覆に好適なワックスとしては、非イオン性蜜蝋誘導体、例えばGelucire（登録商標）62/05、50/02又は50/13（Gattefosse Germany、ドイツ）、グリセリルベヘネート、グリセロールの他の脂肪酸モノ-、ジ-又はトリエステル（trimesters）、例えばPrecircol（登録商標）ato 5（Gattefosse Germany、ドイツ）、微結晶性ワックス、水素化したヒマシ油又は水素化した植物油、長鎖脂肪族アルコール、例えば、ステアリルアルコール及びカルナバ蠟（carnuba wax）が挙げられる。

20

【0020】

また、不溶性膜は、透過性向上化合物を含んでいてもよい。そのような透過性向上化合物としては、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、脂肪酸又はポリビニルピロリドンが挙げられる。

腸溶性又はpH依存性ポリマー被覆の形成に好適な材料としては、メタクリル酸誘導体（それはラテックス懸濁液の形態において使用されてもよい）、例えばEudragit（登録商標）L及びS（Rohm Pharma、ドイツ）、Aquacoat CPD、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸琥珀酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、酢酸トリメリット酸セルロース、カルボキシメチルセルロース、マレイン酸及びフタル酸誘導体のコポリマー及びそれらの混合物が挙げられる。

30

【0021】

さらに、部分的に酸可溶性の成分を、ポリマー、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール及びそれらのモノマー、例えば糖、塩又は有機酸及びそれらの混合物から選択してもよい。

放出制御被覆に加え、本発明の顆粒は、味遮蔽被覆剤で被覆することができる。味遮蔽被覆剤それ自体は、エチルセルロース35質量%～約55質量%及びポリエチレングリコール45質量%～65質量%の混合物である。

40

【0022】

製剤の様々な機能の層、例えば、第一の機能層から薬剤装填コアを分けるため、又は最後の層を製剤の外側に提供するために使用されるシール被覆、フィルム層は、フィルム形成に好適な材料を含んでおり、例えば、アルキルセルロース（それは、ラテックス懸濁液の形態において使用されてもよい）、例えば、Surelease（登録商標）（Colorcon GmbH、ドイツ）又はAquacoat（登録商標）ECD（FMC Germany、ドイツ）、又はEudragit（登録商標）L30D-55及びヒドロキシアリルセルロース、例えばヒドロキシプロピルメチル-セルロース（例えば、Opadry（登録商標）（Colorcon GmbH、ドイツ））であってもよい。

50

【0023】

本発明による薬剤装填多孔質シリカ粒子は、さらに医薬として許容可能な添加剤、製剤補助剤(formulation aids)、例えば懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤又は可塑剤を、コア及び被覆の両方にさらに含み得る。医薬として許容可能な添加剤の例としては、ポリビニルピロリドン、微結晶性セルロース、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、ラクトース、コーンスターチ、タルク、二酸化チタン及びポリエチレングリコール等が挙げられる。

【0024】

可塑剤は、放出制御被覆の物理的安定性を向上するように作用させてもよい。可塑剤は、ポリマーが、高いガラス転移温度を有し、及び/又は相対的に低い分子量のものであるのが、特に好ましい。可塑剤は、好適な有効量のいずれで存在してもよい。可塑剤は、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、クエン酸トリエチル、酢酸クエン酸トリエチル、トリアセチン、クエン酸トリブチル、ポリエチレングリコール、グリセロール又は中鎖(medium chain)トリグリセライド等から選択してもよい。使用される可塑剤は、被覆製剤に使用されるポリマー及び被覆溶液又は分散系との可塑剤の適合性により大きく影響されるかもしれないということが理解されるであろう。酸又は水溶性可塑剤は、また、部分的酸可溶性成分として作用させるために使用され得ることに言及されるべきである。

10

【0025】

その後、被覆を通常の製造方法により、例えば噴霧により施し、例えば、このことは、Remingtons Pharmaceutical Sciences、18版、90章、1671~1675頁(Mack Publishing Company、1990年)に記載されている。所望の薬剤放出特性及び薬剤装填多孔質シリカコアの特性により、被覆を好適な所定の速度及び温度で、コーティングパン又は流動床乾燥機、例えばトップスプレーシステム(top spray system)、ウースターボトムスプレーコーター(the Wurster bottom spray coater)又はタンジェンシャルスプレーコーティングシステム(tangential spray coating system)を使用して行ってもよい。

20

被覆工程の後、使用される被覆材料によっては、硬化工程が必要であるかもしれない。硬化工程は、棚型乾燥、対流式乾燥、マイクロ波乾燥、接触乾燥のような好適な方法のいずれかにより、好ましくは50~100の範囲内で行われる。

しかしながら、最適な工程のパラメータは、使用される薬剤、被覆に使用される材料、所望の放出プロフィール等によるものであり、また、当業者による日常実験により測定されなければならない。

30

【0026】

得られた顆粒は、好適に合わされ、単一の投与単位にされる。このために、それらは、所望の医薬として好適なエンベロープのいずれかに入れられてもよい。顆粒は、好適な医薬としての投与形態のいずれか、例えばカプセル、錠又はサッシェの形態であってもよい。

錠の製剤に関して、放出制御層で被覆された薬剤装填多孔質シリカ粒子を、好適な製剤補助剤、例えば、微結晶性セルロース、ラクトース、二酸化シリコン及びステアリン酸マグネシウムと混合し、次に錠剤に圧縮(顆粒錠(granule tablet))してもよい。そのような錠剤は、すばやく崩壊し、放出制御被覆顆粒を放出する。

40

本発明に記載の製剤を、以下の実施例により説明する。しかしながら、以下の記載は、単なる説明であることが理解されるべきであり、いかなる場合においても上記本発明の一般性を制限するものと解釈されるべきではない。

【実施例1】

【0027】

テオフィリン及び精製水を、薬理的活性化合物及び溶剤として、それぞれ使用した。テオフィリンを水に加え、0.1g/mLにし、80で加熱し、よりよい溶解性を達成するようにした。その後、テオフィリン溶液を、予熱した多孔質シリカに注いだ。すべての薬剤溶液を、この浸漬工程において、シリカコアに吸収させた。注いだ溶液の容量は、1mL/gであり、それは、シリカの所定の吸収容量よりも低かった。この実施例におい

50

て使用した多孔質シリカの具体的な表面積は、約 $300 \text{ m}^2/\text{g}$ であり、その細孔容積は、 1.0 mL/g であった。多孔質シリカの粒度分布範囲は、約 $0.85 \text{ mm} \sim 1.7 \text{ mm}$ であった。薬剤装填多孔質シリカを、一晚、 80°C で、棚型乾燥機で乾燥させた。次の工程において、その薬剤装填多孔質シリカを、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）及びAquacoat（登録商標）ECDを用い、慣用の流動層吹付被覆機により被覆した。クエン酸トリエチルを、可塑剤として、Aquacoat（登録商標）ECDに入れた（エチルセルロース 80 g 当たり、クエン酸トリエチル 20 g ）。所望により、HPMCを第一層として、 $5 \text{ 質量}\%$ で被覆し（乾燥薬剤装填多孔質シリカ粒子 100 g 当たり HPMC 5 g ）、続いて、第二のシール被覆を、Aquacoat（登録商標）ECDを用いて、 $10 \text{ 質量}\%$ 又は $20 \text{ 質量}\%$ で行った。最終工程において、被覆した薬剤装填多孔質シリカの硬化を、 80°C で、棚型乾燥機により、 1 時間行い、平滑なシール被覆フィルムを形成した。

10

【実施例 2】

【0028】

溶解プロファイルを、JP XIV 溶解法 II（パドル法）を用い、一定の温度 37°C で測定した。溶解試験の容量は、 900 mL であり、パドルの回転速度は、 50 rpm であった。溶解サンプルの吸光度を、UVスペクトロメータで、テオフィリンの最大吸光度（ A_{271} ）で測定した。試験液は蒸留したリン酸緩衝液 $\text{pH} 6.8$ であった。この溶液を、 KH_2PO_4 3.40 g 、 Na_2HPO_4 3.55 g 及び水 2000 mL を溶解することにより調製した。

20

【図面の簡単な説明】

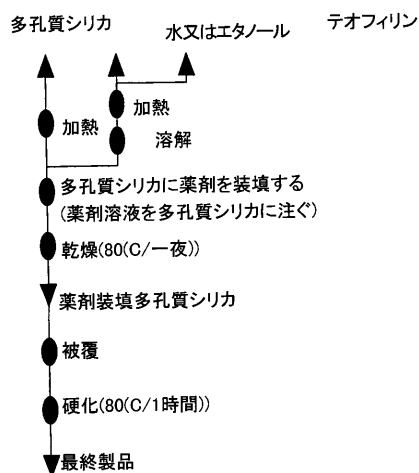
【0029】

【図 1】本発明による放出制御顆粒製造フローチャートである。

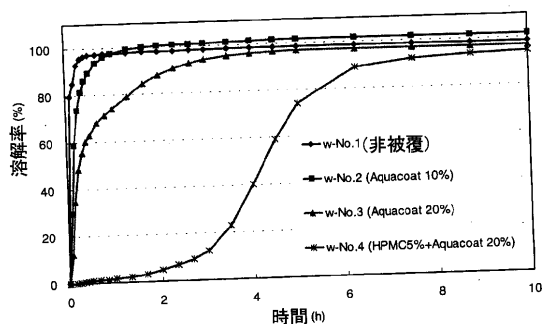
【図 2】本発明による放出制御層により非被覆又は被覆した異なる製剤の薬剤放出プロファイルを示すグラフである。

【図 1】

製造フローチャート



【図 2】



フロントページの続き

(74)代理人 100082005
弁理士 熊倉 禎男

(74)代理人 100065189
弁理士 穴戸 嘉一

(74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫

(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫

(74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜

(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤

(72)発明者 近澤 正敏
東京都武蔵野市境南町 1 - 1 6 - 5

(72)発明者 武井 孝
神奈川県相模原市上溝 1 5 1 7 - 2

(72)発明者 藤 正督
岐阜県多治見市太平町 1 - 4 9 - 1 - 3 B

(72)発明者 豊島 健三
奈良県生駒市東旭ヶ丘 7 - 2 5

(72)発明者 太田 琴恵
兵庫県川西市栄根 2 丁目 1 0 - 4 - 3 0 1

Fターム(参考) 4C076 AA33 AA36 AA53 AA54 AA94 BB01 CC01 CC04 CC11 CC15
CC21 CC27 CC32 CC35 DD29A EE32H FF03 FF31 GG05 GG16

【 外国語明細書 】

3

Controlled Release Granules comprising Porous Silica Core

Field of the Invention

The present invention relates to controlled release granules for medical use comprising a drug loaded porous silica, and at least one layer of a controlled release coating material, characterized in that the drug loaded porous silica core is prepared by immersing dry porous silica particles with a solution, suspension or emulsion comprising at least one pharmacologically active drug and the resulting wet drug loaded porous silica core is subsequently dried again. Furthermore, the invention concerns a method for preparing the controlled release composition.

The beneficial efficacy of the compositions and methods according to the invention are based on the simple method of manufacture, the high possible drug load of each silica particle and the high variety of release profiles which can be achieved by variation of the porous silica used and the parameters and composition of the controlled release layer.

Background of the Invention

As is known in the prior art, it is desirable in the treatment of many diseases to provide the pharmacologically active compound in a controlled release form. This may be due to the necessity to administer the pharmacologically active compound as close as possible to the colon or it may be necessary to eliminate the risk for acidic influence on the compound by the gastric juice, or to prevent from irradiation of the ventricular mucous membranes, or to obtain a therapeutically effect in the lower part of the gastrointestinal tract. A further problem is to obtain a steady, for example, linear release of the pharmacologically active compound in order to give a steady blood plasma level of said compound, without an initial release peak, which may cause side-effects due to too high concentrations in the body.

Porous silica has been widely investigated for controlled release of biologically active substances (see for example Ahola, M. et al., 2000, *Int. J. Pharm.* **195**, 219-227; Böttcher, H. et al., 1998, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **13**, 277- 281; Ahola, M. et al., 2001, *Biomaterials.* **22**, 2163-2170; Nicoll, S.B. et al., 1997, *Biomaterials* **18**, 853-859). For that the drug is normally incorporated into the porous silica matrixes during polycondensation of organic silicate, like tetraethyl ortho silicate.

In principle there are two approaches making such sol-gel products. The first method involves gelation of a dispersion of colloidal particles from a drug containing solution; method two employs hydrolysis and polycondensation of organic silicates in drug containing solution followed by supercritical drying of the gels or by aging and drying under ambient atmospheres.

Dependent on the conditions of the polymerization process like pH-value, temperature, organic silicate, additives etc., the release rate of the drug from the porous silica particle is strongly influenced. Thus, the production of such formulations with a reproducible release pattern is very complicated. Furthermore not all drugs can be used in this methods because they will be decomposed under the conditions used for particle production.

The other possibility to prepare pharmaceutical formulations with controlled release patterns is to coat a particle like a non pareille seed with a drug and with a layer of a controlled release material. But such coating films are often ruptured if the coated particles are compressed into tablets, which results in a loss controlled release properties. The rupture of the coating film results from the deformation of the core by the compaction force. This may be prevented by the use of the porous silica cores because they are very rigid in comparison to conventional materials like microcrystalline cellulose or sucrose crystals.

Because of the difficulties with regard to the preparation of sol-gel products and the advantages with respect to the rigidity of the porous silica particles, other possibilities to produce controlled release formulations with a silica gel core have been elaborated.

In WO 01/15751 a pharmaceutical formulation is disclosed comprising a silica gel core and at least two coating layers wherein the drug is incorporated in at least one of the coating layers.

In US 4,925,674 pharmaceutically active microencapsulated granules are disclosed. These granules comprise an inert core (e.g. silica gel) coated with a dispersion comprising a binder and the drug. The granules are preferably enwrapped with a taste mask coating.

However, this formulations have been prepared by coating the silica gel core with a layer comprising the drug. Because the coating process is relatively difficult to carry out, there is a need for methods for the preparation of pharmaceutical formulations with high drug load taking the advantage of the rigidity of porous silica and avoiding the disadvantage of an additional coating step.

Objective of the Invention

Thus, according to one aspect, this invention concerns a controlled release formulation for medical use in a subject, said formulation comprising

- a) a core material consisting of a porous silica particle in which the pharmacological active compound is absorbed,
- b) and at least one layer of a controlled release coating material,

characterized in that the porous silica core comprising the pharmacological active compound is prepared by immersing dry porous silica particles with a solution , emulsion or suspension comprising at least one biological active agent and subsequently drying the resulting drug loaded porous silica core again.

According to a further aspect, the present invention concerns a method for producing a controlled release formulation for medical use in a subject comprising the steps

6

- a) Immersing dry porous silica particles with a solution, suspension or emulsion comprising the pharmacologically active compound in a way that the pharmacologically active compound is absorbed by the porous silica granule,
- b) drying the resulting wet porous silica cores so that the solvent is evaporated,
- c) coating the resulting drug loaded core with at least one coating material able to control release of the pharmacologically active compound.

A further aspect relates to pharmaceutical dosage forms like sachets, capsules or tablets comprising the granules of the present invention.

Short description of the figures

Fig. 1: Schematic diagram of the production of the controlled release granules according to the present invention.

Fig. 2: Graph showing the drug release profile of different formulations uncoated or coated with a controlled release layer according to the present invention.

Description of the invention

The present invention provides controlled release granules for medical use comprising 1) a porous silica core in which a pharmacologically active compound is absorbed and 2) at least one layer of a controlled release coating material. The invention provides furthermore methods for the manufacture of such granules.

It now has surprisingly been found that dried porous silica particles have advantageous properties with respect to hardness, friability, the ability to absorb solutions of pharmacologically active compounds and with respect to the properties of the dried drug loaded porous silica cores to release the absorbed drugs almost immediately. Therefore, dried porous silica can excellently be used for the manufacture of controlled release granules. Additionally to the rigidity, the porous silica particles have the advantage that they can absorb great quantities of a drug (up to about 500 mg/g of porous silica), if they are used according to the present

7

invention. The quantity of absorbed drug is much higher as it can be achieved, for example, by spraying in fluid bed.

Principally, the present invention is not limited to a certain type of porous silica particles as long as the release profile of the controlled release formulation is not (or almost not) influenced. Porous silica particles suitable according to the present invention are rigid and large enough for coating process and independent of manufacturing process. Porous silica obtained either from liquid phase or vapour phase can be applied. Porous silica suitable according to the present invention can for example be regular, intermediate, or low density porous silica.

Regular density porous silica is made in an acid medium, which gives high (e.g. 750 m²/g) surface area, small ultimate particles having average pore diameters of 2.2 - 2.6 nm, and a pore volume of 0.37 - 0.40 ml/g. The gel exhibits a high selectivity for polar molecules and has a large percentage of small pores.

Intermediate density porous silica consists of larger ultimate particles having a lower (300 - 350 m²/g) surface area, larger (0.9 - 1.1 ml/g) pore volumes, and larger (12 - 16 nm) average pore diameters. Because of the large pore size, intermediate density porous silica has a high capacity for water adsorption at high humidities. It is often used as a fine powder because aggregate (or secondary) particle size and porosity can be controlled.

Low density porous silica (such as an aerogel) has lower (100 - 200 m²/g) surface areas, larger (18 - 22 nm) average pore diameters, and larger (1.4 - 2.0 ml/g) pore volumes. It is usually prepared as a very fine powder of extremely low density. Shrinkage of the gel during drying is minimized.

By "drug" or "pharmacologically active compound" it shall be understood an agent causing a valuable effect in vivo, such as a bioactive effect, a therapeutic effect, or the like. A pharmacologically active compound can be any organic, inorganic or living agent that is biologically active. It can be a protein, a polypeptide, a polysaccharide (e. g. heparin), an oligosaccharide, a mono- or disaccharide, an organic compound, an organometallic compound or an inorganic compound containing any element. It can be a living or dead cell, bacterium, a virus or a part thereof. It can be a

8

biologically active molecule such as a hormone, a growth factor, a growth factor producing virus, a growth factor inhibitor, a growth factor receptor, an integrin blocker (e. g. a IIa/IIIb inhibitor) or a complete or partial functional gene in sense or antisense orientation in a suitable expression vector or in any other expression vector construct for local delivery of therapeutically active agents. Pharmacologically active agents include those especially useful for long-term therapy, such as hormonal treatment, for example contraception and hormone replacement therapy, and for treatment of diseases such as osteoporosis, cancer, epilepsy, Parkinson's disease and pain. The suitable biologically active agents may be, e. g. anti-inflammatory agents, anti-infective (e. g. antibiotics and antiviral agents), analgesics and analgesic combinations, antiasthmatic agents, anticonvulsants, antidepressants, antidiabetic agents, antineoplastics, anticancer agents, antipsychotics, agents used for cardiovascular diseases.

The preparation of the porous silica core loaded with a pharmacologically active compound is carried out by immersing dry porous silica particles as defined above and below with a solution, suspension or emulsion of the pharmacologically active compound in a suitable solvent/liquid. In principle all solvents/liquids which do not destroy the porous silica particles can be used. Suitable solvents/liquids include but are not limited to water, acetone, ethanol, methanol, isopropanol, chloroform, methylene chloride, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, carbon tetrachloride, benzene and combinations thereof. If sufficient solubility of the pharmacologically active compound in the solvent is difficult to achieve, the solvent can be heated in order to achieve better solubility. In this case, the porous silica particles have to be heated to a temperature which is higher as the temperature of the heated solvent/liquid prior to the immersion step to prevent precipitation of the drug on the surface of the porous silica particles. As it is important that all of the drug solution is absorbed in the immersion step, the absorption capability of the porous silica particles has to be determined prior to the immersion step. Absorption capability is checked by adding drug free solvent up to the pores of the porous silica is filled and the outer surface of the particle becomes wet.

If a high drug load of the formulation is desired, porous silica particles with high surface area per unit volume may be used. In contrast, if only a low drug load is

9

desirable, porous silica particles having a low surface area per unit volume can be used. However, it is not essential to use a lower surface area for a low drug load. The drug load of the porous silica particles can be also be influenced by the concentration of the drug solution. If a high drug concentration is used for immersion of the porous silica particles, the drug load of the particles is higher as when a lower concentration is used.

The size the size of the uncoated porous silica particles is normally in the range of 10 μm to 5 mm (average diameter), preferably in the range of 100 μm to 2 mm (average diameter), more preferably in the range of 200 μm to 0.5 mm (average diameter). However with regard to the particle size, the performance of the coating machine has to be taken into account After the dry porous silica particles have been immersed with the solution of the pharmacologically active compound, and all of the solution has been soaked up by the particles, they have to be dried again. Drying of the drug loaded porous silica cores can be performed according to conventional processes known to the person skilled in the art. For example, it may be carried out by any suitable method like lyophilisation, tray drying, convection drying, microwave drying, contact drying, drying with infrared radiation. Parameters like drying time, drying temperature and number of drying cycles have to be adapted to the drug and solvent used, residual moisture acceptable etc.. Details of the process are known to the person skilled in the art and are described, for example, in Pharmazeutische Technologie, Chapter 13, p. 414 - 443 (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1998).

The so prepared dried drug loaded porous silica cores are coated with one ore more controlled release layer(s). With regard to the controlled release coating, any pharmaceutically acceptable material can be used. Furthermore the formulation can comprise seal coatings to separate various functional layers. Also layers for masking taste or odour can be applied. A fomulation according to the present invention can be composed, for example, of a drug loaded porous silica core surrounded by a first inner controlled drug release layer (e.g. diffusion-controlled) a second layer (e.g. a seal layer), surrounding said first layer and separating it from a third layer, which

might be an enteric-coating layer. Finally a fourth layer, for example a taste-masking layer may be applied.

Further suitable examples of controlled release formulations are, for example, described in:

Sustained Release Medications, Chemical Technology Review No. 177. Ed. J. C. Johnson. Noyes Data Corporation 1980.

Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications. 2nd Edition. Eds. J. R. Robinson, V. H. L Lee. Marcel Dekker Inc. New York 1987.

Within the meaning of the present invention the expression "controlled release" means any formulation technique wherein release of the active substance from the dosage form is modified to occur at a slower rate than that from an immediate release product, such as a conventional swallow tablet or capsule. The term "controlled release" includes formulations exhibiting a slow release, delayed release, sustained release, pulsed release or comparable release profiles.

Release controlling polymers include hydrogel polymers, hydrophobic polymers and enteric, or pH dependent polymers.

Suitable materials for the formation of hydrogel or swellable and/or gellable polymers may be selected from alkyl celluloses, hydroxyalkylcelluloses, polyvinyl alcohol, polymethacrylates, polymethylmethacrylates, methacrylate/divinylbenzene copolymers, carboxymethylamide, polyoxyalkylene glycols, polyvinyl pyrrolidone and carboxymethyl cellulose. The swellable polymeric material in particular may be selected from crosslinked sodium carboxymethylcellulose, crosslinked hydroxypropylcellulose, polyhydroxypropyl-methylcellulose, carboxymethylamide, carboxy-methyl starch, potassium methacrylate/divinylbenzene copolymer, crosslinked polyvinylpyrrolidone and polyvinyl alcohol.

The gellable polymeric material in particular may be selected from methylcellulose carboxymethylcellulose, low-molecular weight hydroxypropylmethylcellulose, low-molecular weight polyvinylalcohols, polyoxyethyleneglycols and non-cross-linked

polyvinylpyrrolidone. The swellable and gellable polymeric material in particular may be selected from medium-viscosity hydroxypropylmethylcellulose and medium-viscosity polyvinylalcohols.

Suitable materials for the formation of hydrophobic release controlling polymer coatings include alkyl celluloses, which may be used in the form of latex suspensions such as Surelease® (Colorcon GmbH, Germany) or cellulose acetate phthalate (Aquacoat® CPD; FMC, Germany), and methacrylic acid derivatives, which may be used in the form of latex suspensions such as Eudragit® RS, RL and NE (Röhm Pharma, Germany).

Suitable waxes for release controlling coating include non-ionic beeswax derivatives such as Gelucire® 62/05, 50/02 or 50/13 (Gattefossé Germany, Germany), glyceryl behenate, other fatty acid mono-, di- or trimesters of glycerol such as Precirol® ato 5 (Gattefossé Germany, Germany), microcrystalline wax, hydrogenated castor oil or hydrogenated vegetable oil, long-chain aliphatic alcohols such as stearyl alcohol and carnuba wax.

The insoluble membranes can also contain a permeability improving compound. Such permeability improving compounds are hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, polyethylene glycole, fatty acids, or polyvinylpyrrolidone.

Suitable materials for the formation of enteric or pH dependent polymer coatings include methacrylic acid derivatives, which may be used in the form of latex suspensions such as Eudragit® L and S (Röhm Pharma, Germany), Aquacoat® CPD, hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, shellac, cellulose acetate trimellitate, carboxymethylcellulose, copolymers of maleic acid and phthalic acid derivatives and mixtures thereof.

Furthermore, partially acid-soluble components may be selected from polymers such as polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose,

12

polyethylene glycol, polyvinyl alcohol and monomers therefor such as sugars, salts, or organic acids and mixtures thereof.

In addition to the controlled release coating the granules of the present invention can be coated with a taste mask coating. As such a taste mask coating a mixture of 35 % to about 55 % by weight ethylcellulose and about 45 % to about 65 % by weight of polyethylene glycol.

Seal coats, film layers used to separate the various functional layers of the formulation, the drug loaded core from the first functional layer, or to provide a final layer to the outside of the formulation, contain suitable materials for film forming such as alkylcelluloses, which may be used in the form of latex suspensions such as Surelease[®] (Colorcon GmbH, Germany) or Aquacoat[®] ECD (FMC Germany, Germany), or Eudragit[®] L30D-55 and hydroxyalkylcelluloses such as hydroxypropylmethyl-cellulose (for example Opadry[®] (Colorcon GmbH, Germany)).

The drug loaded porous silica granules according to the invention can additionally contain further pharmaceutically tolerable additives, formulation aids such as suspending agents, stabilizers and/or dispersants or plasticizers both in the core and in the coating. Examples of pharmaceutically tolerable additives include polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose, silica, magnesium stearate, lactose, cornstarch, talc, titanium dioxide and polyethylene glycol etc.

The plasticizers may function to improve the physical stability of the controlled release coating. A plasticizer is particularly preferred where the polymer has a high glass transition temperature and/or is of a relatively low molecular weight. The plasticizer may be present in any suitable effective amount. The plasticizer may be selected from diethyl phthalate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, triethyl citrate, triethyl acetyl citrate, triacetin, tributyl citrate, polyethylene glycol, glycerol, or medium chain triglycerides and the like. It will be understood that the plasticizer used may be largely dictated by the polymer used in the coating formulation, and the compatibility of the plasticizer with coating solution or dispersion. It should be noted that acid or water soluble plasticizers can also be used to function as partially acid soluble component.

The coating is then applied, e.g. sprayed on, according to the usual preparative procedures, for example, as described in Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Chapter 90, p. 1671-1675 (Mack Publishing Company, 1990). Depending on the desired drug release properties and properties of the drug loaded porous silica cores, the coating may be accomplished at a appropriate predetermined rate and temperature using a coating pan or a fluid bed drier, for example, a top spray system, the Wurster bottom spray coater or the tangential spray coating system.

After the coating process a curing step may be necessary, depending on the coating material used. The curing process is conducted by any suitable method like tray drying, convection drying, microwave drying, contact drying, preferably in the range of 50 to 100 °C.

However, the optimal process parameters are depending on, the drug used, the substances used for coating, the release desired profile etc., and have to be determined by a person skilled in the art using routine experimentation.

The resulting granules are suitably combined to give single dose units. For this purpose they can be enclosed by any desired pharmaceutically suitable envelope. The granules can be in the form of any suitable pharmaceutical dosage form like capsules, tablets, or in the form of sachets.

For a tablet formulation the drug loaded porous silica granules coated with the controlled release layer(s) can be blended with suitable formulation aids like microcrystalline cellulose, lactose, silicon dioxide, and magnesium stearate and subsequently compressed to tablets (granule tablet). Such a tablet disintegrates rapidly, releasing the controlled release coated granules.

The formulations described in the present invention are explained by the following examples. However, it should be understood that the following description is illustrative only and should not be taken in any way as restriction on the generality of the invention specified above.

Examples

Example 1

Theophylline and purified water were used as a pharmacologically active compound and solvent, respectively. Theophylline was added into water up to 0.1g/mL and heated at 80°C in order to achieve better solubility. Theophylline solution was then poured into preheated porous silica. All drug solution was absorbed to silica pore in this immersion step. Solution volume poured was 1mL/g which was lower than predetermined absorption capability of silica. Specific surface area of porous silica used in this example was about 300m²/g and its pore volume was 1.0 mL/g. The particle size distribution range of the porous silica was about 0.85 mm to 1.7 mm. Drug loaded porous silica was dried overnight at 80°C by tray drier. In the next step, drug loaded porous silica was coated with HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose) and Aquacoat[®] ECD by conventional fluid bed spray coating machine. Triethyl citrate was incorporated into Aquacoat[®] ECD as a plasticizer (20 g triethyl citrate per 80 g ethylcellulose). Optionally HPMC was coated as the first layer at 5wt% (5 g HPMC per 100 g dried drug loaded porous silica particles) followed by the second seal coating at 10wt% or 20wt% with Aquacoat[®] ECD. In the last step, curing of coated drug loaded porous silica was carried out at 80 °C by tray drier for one hour to form the smooth seal coating film.

Example 2

The dissolution profile was determined using JP XIV dissolution method II (paddle method) at a constant temperature 37 °C. The volume of dissolution test was 900 mL and the paddle rotation speed was 50rpm. The absorbance value of the dissolution sample were measured with a UV spectrometer at the maximum absorbance of theophylline(A₂₇₁). Test fluid was distilled phosphate buffer pH 6.8. This fluid was prepared by dissolving 3.40g of KH₂PO₄, 3.55g of Na₂HPO₄ and water to 2000 mL.

1**Claims**

- 1.** A controlled release granule formulation for medical use in a subject, said formulation comprising
 - a)** a core material consisting of a porous silica particle in which the pharmacological active compound is absorbed,
 - b)** and at least one layer of a controlled release coating material,
- 2.** A formulation according to claim 1 characterized in that the porous silica core comprising the pharmacological active compound is prepared by immersing dry porous silica particles with a solution, suspension or emulsion comprising at least one biological active compound and subsequently drying the resulting drug loaded porous silica core again.
- 3.** The formulation according to claim 1 or 2, wherein the formulation comprises only one controlled release layer.
- 4.** The formulation according to claim 1 or 2, wherein the formulation comprises two controlled release layers.
- 5.** The formulation according to claim 1 or 2, wherein the formulation comprises more than two controlled release layers.
- 6.** The formulation according to one or more of the claims 1 to 5 wherein the size of uncoated drug loaded porous silica core is about 10 μm to 5 mm (average diameter), preferably in the range of 100 μm to 2 mm (average diameter), more preferably in the range of 200 μm to 0.5 mm (average diameter).
- 7.** A pharmaceutical dosage form, which comprises controlled release granules according to one or more of the claims 1 to 6.
- 8.** A pharmaceutical dosage form according to claim 7, selected from the group consisting of a sachet, a capsule or a tablet.

2

9. A method for producing a controlled release formulation for medical use in a subject comprising the steps:
 - a) immersing dry porous silica particles with a solution, suspension or emulsion comprising the pharmacologically active compound in a way that the pharmacologically active compound is absorbed by the porous silica granule,
 - b) drying the resulting wet porous silica cores so that the solvent is evaporated,
 - c) coating the resulting drug loaded core with at least one coating layer able to control release of the pharmacologically active compound.
10. The method according to claim 9 wherein the drug loaded wet porous silica cores are dried by tray drying
11. The method according to claim 9 or 10, wherein the porous silica cores of step b are coated with one controlled release layer.
12. The method according to claim 9 or 10, wherein the porous silica cores of step b are coated with two controlled release layers.
13. The method according to claim 9 or 10, wherein the porous silica cores of step b are coated with three controlled release layers.
14. The method according to one or more of the claims 9 to 13 wherein the size of uncoated drug loaded porous silica core is about 10 μm to 5 mm (average diameter), preferably in the range of 100 μm to 2 mm (average diameter), more preferably in the range of 200 μm to 0.5 mm (average diameter).

Abstract

The present invention relates to controlled release granules for medical use comprising a drug loaded porous silica particle, and at least one layer of a controlled release coating material, characterized in that the drug loaded porous silica core is prepared by immersing dry porous silica particles with a solution, suspension or emulsion comprising at least one pharmacologically active drug and the resulting wet drug loaded porous silica core is subsequently dried again. Furthermore, the invention concerns a method for preparing the controlled release composition.

Manufacturing flow chart

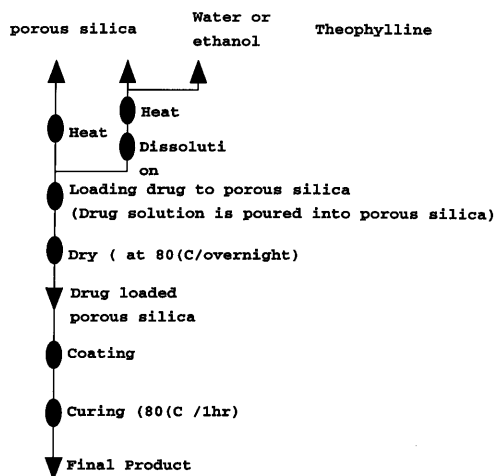


Figure 1

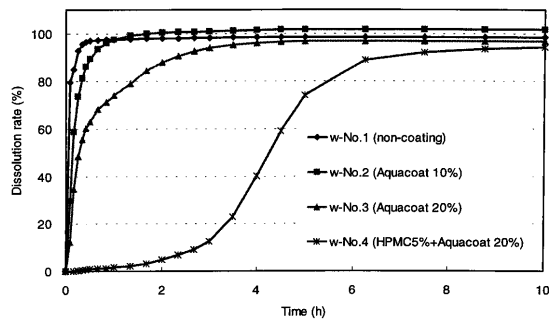


Figure 2