

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-526095

(P2005-526095A)

(43) 公表日 平成17年9月2日(2005.9.2)

(51) Int.Cl.⁷

F 1

テーマコード(参考)

A61K 9/20
A61K 47/26
A61K 47/30
A61K 47/32
A61K 47/36

A 61 K 9/20
A 61 K 47/26
A 61 K 47/30
A 61 K 47/32
A 61 K 47/36

4 C O 7 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2003-577853 (P2003-577853)
(86) (22) 出願日 平成15年3月20日 (2003.3.20)
(85) 翻訳文提出日 平成16年11月10日 (2004.11.10)
(86) 國際出願番号 PCT/US2003/008544
(87) 國際公開番号 WO2003/080023
(87) 國際公開日 平成15年10月2日 (2003.10.2)
(31) 優先権主張番号 60/365,526
(32) 優先日 平成14年3月20日 (2002.3.20)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 500370883
エラン ファーマ インターナショナル,
リミティド
アイルランド国, ダブリン 2, ローワー
グランド カナル ストリート, トレジ
ャリー ビルディング
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 苜輔
(74) 代理人 100096183
弁理士 石井 貞次
(74) 代理人 100118773
弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脆碎性の低い急速溶解投与剤型

(57) 【要約】

少なくとも1種の有効薬剤と少なくとも1種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤とを含む急速崩壊または溶解(急速融解)固体投与剤型であって、該投与剤型が、向かい合った2つの二重凸状表面を有する、上記投与剤型が開示される。この発明の投与剤型は、低い脆碎性を示し、しかも崩壊時間が非常に短いという利点を有する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

向かい合った主面表面を有し、

(a) 少なくとも 1 種の有効薬剤と；

(b) 少なくとも 1 種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤とを含む急速崩壊投与剤型であって、

該投与剤型が、(i) 水性媒質と接触して約 3 分以内に実質的に崩壊または溶解し；(ii) 約 2 % 以下の脆碎性を有し；かつ(iii) 主面表面の各々が二重凸形状を形成する、上記投与剤型。

【請求項 2】

前記投与剤型が、水性媒質と接触して、約 2 分以内、約 1 分以内、約 45 秒以内、約 30 秒以内、約 20 秒以内、約 15 秒以内、約 10 秒以内、並びに約 5 秒以内からなる群より選択される時間内に実質的に崩壊または溶解する、請求項 1 に記載の投与剤型。

【請求項 3】

脆碎性が約 1 % 以下である、請求項 1 または 2 に記載の投与剤型。

【請求項 4】

前記二重凸形状表面が、投与剤型直径の約 100 ~ 約 400 % の長軸カップ半径と、投与剤型直径の約 5 ~ 約 50 % の短軸カップ半径を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の投与剤型。

【請求項 5】

前記長軸カップ半径が、投与剤型直径の約 240 ~ 約 290 % であり、短軸カップ半径が、投与剤型直径の約 16 ~ 約 28 % である、請求項 4 に記載の投与剤型。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 種の有効薬剤の濃度が、約 0.1 % ~ 99.9 % (w/w)、約 5 % ~ 約 70 % (w/w)、並びに約 20 % ~ 約 50 % (w/w) からなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の投与剤型。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤の濃度が、約 99.9 % ~ 約 0.1 % (w/w)、約 95 % ~ 約 30 % (w/w)、並びに約 85 % ~ 約 60 % (w/w) からなる群より選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の投与剤型。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤が、糖、糖アルコール、デンプン、天然ゴム、天然ポリマー、天然ポリマーの合成誘導体、合成ポリマー、及びこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の投与剤型：。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤が、ラクトース、グルコース、マンノース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリトリトール、ラクチトール、マルチトール、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、ゼラチン、カラギーナン、アルギン酸塩、デキストラン、マルトデキストラン、アラビアゴム、キサンタンゴム、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンコポリマー、ポリオキシプロピレンコポリマー、ポリエチレンオキシド、及びこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 8 に記載の投与剤型：。

【請求項 10】

結合剤、滑沢剤、懸濁剤、泡起性薬剤、希釈剤、及び滑剤からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の投与剤型。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 種の有効薬剤が、結晶質粒子、半結晶質粒子、非晶質粒子、半非晶質

10

20

30

40

50

粒子、もしくはこれらの混合物の形態である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の投与剤型。

【請求項 12】

前記結晶質粒子、半結晶質粒子、非晶質粒子、半非晶質粒子、もしくはこれらの混合物がコーティング剤でコーティングされている、請求項 11 に記載の投与剤型。

【請求項 13】

前記コーティング剤が約 5 ~ 約 60% (w/w) の量で存在する、請求項 12 に記載の投与剤型。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 種の有効薬剤が、

10

- (a) 難溶性であり；
- (b) 約 2,000 nm 以下の有効平均粒径を有し、
- (c) 有効薬剤の表面と結合する少なくとも 1 種の表面安定剤を有する、

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の投与剤型。

【請求項 15】

前記組成物が、約 1,900 nm 以下、約 1,800 nm 以下、約 1,700 nm 以下、約 1,600 nm 以下、約 1,500 nm 以下、約 1,400 nm 以下、約 1,300 nm 以下、約 1,200 nm 以下、約 1,100 nm 以下、約 1,000 nm 以下、約 900 nm 以下、約 800 nm 以下、約 700 nm 以下、約 600 nm 以下、約 500 nm 以下、約 400 nm 以下、約 300 nm 以下、約 250 nm 以下、約 200 nm 以下、約 100 nm 以下、約 75 nm 以下、及び約 50 nm 以下からなる群より選択される有効平均粒径を有する、請求項 14 に記載の投与剤型。

20

【請求項 16】

前記表面安定剤が、アニオン表面安定剤、カチオン表面安定剤、イオン性表面安定剤、および双性イオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項 14 または 15 に記載の投与剤型。

【請求項 17】

前記少なくとも 1 種の表面安定剤が、セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アラビアゴム、コレステロール、トライガカルト、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル - セルロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドおよびホルムアルdehydとの 4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電性リン脂質、ジオクチルスルホスクシネット、ナトリウムスルホコハク酸のジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、ステアリン酸ショ糖とジステアリン酸ショ糖の混合物、p-イソノニルフェノキシポリ - (グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド、n-デシル -D-グルコピラノシド、n-デシル -D-マルトピラノシド、n-ドデシル -D-グルコピラノシド、n-ドデシル -D-マルトシド、ヘプタノイル-N-メチルグルカミド、n-ヘプチル -D-グルコピラノシド、n-ヘプチル -D-チオグルコシド、n-ヘキシル -D-グルコピラノシド、ノナノイル-N-メチルグルカミド、n-ノイル -D-グルコピラノシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、n-オクチル -D-グルコピラノシド、オクチル -D-チオグルコピラノシド、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、並びにリゾチームからなる群より選択される、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の投与剤型。

30

40

50

【請求項 18】

前記表面安定剤が、カチオン脂質、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムプロミド、スルホニウム化合物、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ホスホニウム化合物、四級化アンモニウム化合物、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムプロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナツトリメチルアンモニウムプロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、 C_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、 C_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムプロミド、N-アルキル(C_{12-18})ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C_{14-18})ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルメチルベンジルアンモニウムクロリドー水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキルおよび(C_{12-14})ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシリ化アルキアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシリ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリドー水和物、N-アルキル(C_{12-14})ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムプロミド、 C_{12} トリメチルアンモニウムプロミド、 C_{15} トリメチルアンモニウムプロミド、 C_{17} トリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド(DADM AC)、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、POLYQUAT 10(登録商標)、テトラブチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、セチルピリジニウムプロミド、セチルピリジニウムクロリド、第四級ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、MIRAPOL(登録商標)、ALKAQUAT(登録商標)、アルキルピリジニウム塩、アミン、アミン塩、アミンオキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化第四級アクリルアミド、メチル化第四級ポリマー、並びにカチオン性グラーからなる群より選択される、請求項14~16のいずれか1項に記載の投与剤型。

【請求項 19】

前記少なくとも1種の有効薬剤が、タンパク質、ペプチド、栄養剤、カロチノイド、抗肥満薬、コルチコステロイド、エラスターぜ阻害剤、鎮痛薬、抗真菌薬、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛薬、心臓血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗ミコバクテリウム薬、抗新生物薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安鎮静薬、収れん薬、-アドレナリン受容体遮断剤、血液産物および置換物、強心薬、造影剤、咳抑制薬、診断薬、診断用撮像剤、利尿薬、ドーパミン作用薬、止血薬、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経刺激作用薬、上皮小体カルシトニンおよびビホスホネート、プロス

10

20

30

40

50

タグランジン、放射性薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、興奮薬および食欲抑制薬、交感神経刺激作用薬、甲状腺薬、血管拡張薬、キサンチン、ニキビ治療薬、-ヒドロキシ製剤、囊胞性纖維症治療薬、喘息治療薬、気腫治療薬、呼吸窮迫症候群治療薬、慢性気管支炎治療薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、器官移植拒絶治療薬、結核症およびその他の肺感染症の治療薬、並びに後天性免疫不全症候群に関連する呼吸疾患治療薬からなる群より選択される、請求項1～18のいずれか1項に記載の投与剤型。

【請求項20】

(a) 少なくとも1種の有効薬剤と少なくとも1種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤とを含む組成物を用意し、

(b) 固体投与剤型を形成する

10

工程を含む、急速崩壊投与剤型を製造する方法であつて、

該投与剤型が、(i) 水性媒質と接触して約3分以内に実質的に崩壊または溶解し；(ii) 約2%以下の脆碎性を有し；かつ(iii) 上記投与剤型が、各々二重凸形状を形成する、向かい合った主面表面を備える、上記方法。

【請求項21】

前記投与剤型が、水性媒質と接触して、約2分以内、約1分以内、約45秒以内、約30秒以内、約20秒以内、約15秒以内、約10秒以内、及び約5秒以内からなる群より選択される時間内に実質的に崩壊または溶解する、請求項20に記載の方法：。

【請求項22】

前記工程(a)が、組成物のブレンドを含む、請求項20または21に記載の方法。

20

【請求項23】

前記工程(b)が、工程(a)で調製された組成物の圧縮を含む、請求項20～22のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

脆碎性が約1%以下である、請求項20～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項25】

前記表面が、投与剤型直径の約100～約400%の長軸カップ半径と、投与剤型直径の約5～約50%の短軸カップ半径を有する、請求項20～24のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

前記長軸カップ半径が、投与剤型直径の約240～約290%であり、短軸カップ半径が、投与剤型直径の約16～約28%である請求項25に記載の方法。

30

【請求項27】

前記少なくとも1種の有効薬剤の濃度が、約0.1%～約99.9% (w/w)、約5%～約70% (w/w)、並びに約20%～約50% (w/w)からなる群より選択される、請求項20～26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

前記少なくとも1種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤の濃度が、約99.9%～約0.1% (w/w)、約95%～約30% (w/w)、並びに約85%～約60% (w/w)からなる群より選択される、請求項20～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記少なくとも1種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤が、糖、糖アルコール、デンプン、天然ゴム、天然ポリマー、天然ポリマーの合成誘導体、合成ポリマー、及びこれらの混合物からなる群より選択される、請求項20～28のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項30】

前記少なくとも1種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤が、ラクトース、グルコース、マンノース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリトリトール、ラクチトール、マルチトール、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、ゼラチン、カラギーナン、アルギン酸塩、デキストラン、マルトデキストラン、アラビアゴム、キサンタンゴム、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ボ

50

リビニルアルコール、ポリオキシエチレンコポリマー、ポリオキシプロピレンコポリマー、ポリエチレンオキシド、並びにこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

結合剤、潤滑剤、懸濁剤、泡起性薬剤、希釈剤、並びに滑剤からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項 2 0 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記少なくとも 1 種の有効薬剤が、結晶質粒子、半結晶質粒子、非晶質粒子、半非晶質粒子、もしくはこれらの混合物の形態である、請求項 2 0 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 3 3】

前記結晶質粒子、半結晶質粒子、非晶質粒子、半非晶質粒子、もしくはこれらの混合物がコーティング剤でコーティングされている、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記コーティング剤が約 5 % ~ 約 60% (w/w) の量で存在する、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記少なくとも 1 種の有効薬剤が、

- (a) 難溶性であり；
- (b) 約 2,000 nm 以下の有効平均粒径を有し、
- (c) 有効薬剤の表面と結合する少なくとも 1 種の表面安定剤を有する、

請求項 2 0 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記組成物が、約 1,900 nm 以下、約 1,800 nm 以下、約 1,700 nm 以下、約 1,600 nm 以下、約 1,500 nm 以下、約 1,400 nm 以下、約 1,300 nm 以下、約 1,200 nm 以下、約 1,100 nm 以下、約 1,000 nm 以下、約 900 nm 以下、約 800 nm 以下、約 700 nm 以下、約 600 nm 以下、約 500 nm 以下、約 400 nm 以下、約 300 nm 以下、約 250 nm 以下、約 200 nm 以下、約 100 nm 以下、約 75 nm 以下、及び約 50 nm 以下からなる群より選択される有効平均粒径を有する、請求項 3 5 に記載の方法。 20

【請求項 3 7】

前記表面安定剤が、アニオン表面安定剤、カチオン表面安定剤、イオン性表面安定剤、および双性イオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項 3 5 または 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記少なくとも 1 種の表面安定剤が、セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アラビアゴム、コレステロール、トランガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル - セルロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの 4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー、ポロキサマー、ポロキサミン、荷電性リン脂質、ジオクチルスルホスクシネット、ナトリウムスルホコハク酸のジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、ステアリン酸ショ糖とジステアリン酸ショ糖の混 40

合物、p-イソノニルフェノキシポリ-(グリシドール)、デカノイル-N-メチルグルカミド、n-デシル-D-グルコピラノシド、n-デシル-D-マルトピラノシド、n-ドデシル-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド、n-ヘプチル-D-グルコピラノシド、n-ヘプチル-D-チオグルコシド、n-ヘキシル-D-グルコピラノシド、ノナノイル-N-メチルグルカミド、n-ノイル-D-グルコピラノシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、n-オクチル-D-グルコピラノシド、オクチル-D-チオグルコピラノシド、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、並びにリゾチームからなる群より選択される、請求項35～37のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

前記表面安定剤が、カチオン脂質、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムプロミド、スルホニウム化合物、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ホスホニウム化合物、第四級アンモニウム化合物、ベンジル-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムプロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナツトリメチルアンモニウムプロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、C₁₂₋₁₅ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、ココナツジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロミド、N-アルキル(C₁₂₋₁₈)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C₁₄₋₁₈)ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルメチルベンジルアンモニウムクロリド水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキルおよび(C₁₂₋₁₄)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド水和物、N-アルキル(C₁₂₋₁₄)ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムプロミド、C₁₂トリメチルアンモニウムプロミド、C₁₅トリメチルアンモニウムプロミド、C₁₇トリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド(DADM AC)、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、POLYQUAT 10(登録商標)、テトラブチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、セチルピリジニウムプロミド、セチルピリジニウムクロリド、第四級ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、MIRAPOL(登録商標)、ALKAQUAT(登録商標)、アルキルピリジニウム塩、アミン、アミン塩、アミンオキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化第四級アクリルアミド、メチル化第四級ポリマー、並びにカチオン性グレーからなる群より選択される、請求項35～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

10
20
30
40
50

前記少なくとも 1 種の有効薬剤が、タンパク質、ペプチド、栄養剤、カロチノイド、抗肥満薬、コルチコステロイド、エラスター阻害剤、鎮痛薬、抗真菌薬、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛薬、心臓血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗ムスカリン薬、抗ミコバクテリウム薬、抗新生物薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安鎮静薬、收れん薬、 β -アドレナリン受容体遮断剤、血液産物および置換物、強心薬、造影剤、咳抑制薬、診断薬、診断用撮像剤、利尿薬、ドーパミン作用薬、止血薬、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経刺激作用薬、上皮小体カルシトニンおよびビホスホネート、プロスタグランジン、放射性薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、興奮薬および食欲抑制薬、交感神経刺激作用薬、甲状腺薬、血管拡張薬、キサンチン、ニキビ治療薬、 α -ヒドロキシ製剤、囊胞性纖維症治療薬、喘息治療薬、気腫治療薬、呼吸窮迫症候群治療薬、慢性気管支炎治療薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、器官移植拒絶治療薬、結核症およびその他の肺感染の治療薬、並びに後天性免疫不全症候群に関連する呼吸疾患治療薬からなる群より選択される、請求項 35 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 4 1】

有効量の急速崩壊投与剤型を哺乳動物に投与することを含む哺乳動物の治疗方法であって、該投与剤型が、

- (a) 少なくとも 1 種の有効薬剤と少なくとも 1 種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤を含み；
- (b) 水性媒質と接触して約 3 分以内に実質的に崩壊または溶解し；
- (c) 約 1 % 以下の脆碎性を有し；
- (d) 各々二重凸形状を形成する、向かい合った主面表面を備える、上記方法。

20

【請求項 4 2】

前記投与剤型が、水性媒質と接触して、約 2 分以内、約 1 分以内、約 45 秒以内、約 30 秒以内、約 20 秒以内、約 15 秒以内、約 10 秒以内、及び約 5 秒以内からなる群より選択される時間内に、実質的に崩壊または溶解する、請求項 4 1 に記載の方法：。

【請求項 4 3】

脆碎性が約 1 % 以下である、請求項 4 1 または 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記表面が、投与剤型直径の約 100 ~ 約 400 % の長軸カップ半径と、投与剤型直径の約 5 ~ 約 50 % の短軸カップ半径を有する、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 4 5】

前記長軸カップ半径が、投与剤型直径の約 240 ~ 約 290 % であり、短軸カップ半径が、投与剤型直径の約 16 ~ 約 28 % である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記少なくとも 1 種の有効薬剤の濃度が、約 0.1 % ~ 約 99.9 % (w/w)、約 5 % ~ 約 70 % (w/w)、並びに約 20 % ~ 約 50 % (w/w) からなる群より選択される、請求項 4 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤の濃度が、約 99.9 % ~ 約 0.1 % (w/w)、約 95 % ~ 約 30 % (w/w)、並びに約 85 % ~ 約 60 % (w/w) からなる群より選択される、請求項 4 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 4 8】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤が、糖、糖アルコール、デンプン、天然ゴム、天然ポリマー、天然ポリマーの合成誘導体、合成ポリマー、並びにこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 4 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記少なくとも 1 種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤が、ラクトース、グルコース、マンノース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリトリトリー

50

ル、ラクチトール、マルチトール、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、ゼラチン、カラギーナン、アルギン酸塩、デキストラン、マルトデキストラン、アラビアゴム、キサンタンゴム、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンコポリマー、ポリオキシプロピレンコポリマー、ポリエチレンオキシド、及びこれらの混合物からなる群より選択される、請求項4～8に記載の方法。

【請求項50】

結合剤、潤滑剤、懸濁剤、泡起性薬剤、希釈剤、並びに滑剤からなる群より選択される少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項41～49のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項51】

前記少なくとも1種の有効薬剤が、結晶質粒子、半結晶質粒子、非晶質粒子、半非晶質粒子、もしくはこれらの混合物である、請求項41～50のいずれか1項に記載の方法。

【請求項52】

前記結晶質粒子、半結晶質粒子、非晶質粒子、半非晶質粒子、もしくはこれらの混合物がコーティング剤でコーティングされる、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

前記コーティング剤が約5%～約60%(w/w)の量で存在する、請求項52に記載の方法。

20

【請求項54】

前記少なくとも1種の有効薬剤が、

- (a) 難溶性であり；
- (b) 約2,000nm以下の有効平均粒径を有し、
- (c) 有効薬剤の表面に吸着する少なくとも1種の表面安定剤を有する、

請求項41～53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項55】

前記ナノ粒子組成物が、約1,900nm以下、約1,800nm以下、約1,700nm以下、約1,600nm以下、約1,500nm以下、約1,400nm以下、約1,300nm以下、約1,200nm以下、約1,100nm以下、約1,000nm以下、約900nm以下、約800nm以下、約700nm以下、約600nm以下、約500nm以下、約400nm以下、約300nm以下、約250nm以下、約200nm以下、約100nm以下、約75nm以下、及び約50nm以下からなる群より選択される有効平均粒径を有する、請求項54に記載の方法。

30

【請求項56】

前記表面安定剤が、アニオン表面安定剤、カチオン表面安定剤、イオン性表面安定剤、および双性イオン表面安定剤からなる群より選択される、請求項54または55に記載の方法。

【請求項57】

前記少なくとも1種の表面安定剤が、セチルピリジニウムクロリド、ゼラチン、カゼイン、ホスファチド、デキストラン、グリセロール、アラビアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、ドデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノール

40

50

ポリマー、ポロキサマー；ポロキサミン、荷電性リン脂質、ジオクチルスルホスクシネット、ナトリウムスルホコハク酸のジアルキルエステル、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキルアリールポリエーテルスルホネート、ステアリン酸ショ糖とジステアリン酸ショ糖の混合物、p-イソノニルフェノキシポリ-（グリシドール）、デカノイル-N-メチルグルカミド、n-デシル-D-グルコピラノシド、n-デシル-D-マルトピラノシド、n-ドデシル-D-グルコピラノシド、n-ドデシル-D-マルトシド、ヘプタノイル-N-メチルグルカミド、n-ヘプチル-D-グルコピラノシド、n-ヘプチル-D-チオグルコシド、n-ヘキシル-D-グルコピラノシド、ノナノイル-N-メチルグルカミド、n-ノイル-D-グルコピラノシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、n-オクチル-D-グルコピラノシド、オクチル-D-チオグルコピラノシド、酢酸ビニルとビニルピロリドンのランダムコポリマー、並びにリゾームからなる群より選択される、請求項54～56のいずれか1項に記載の方法。
10

【請求項58】

前記表面安定剤が、カチオン脂質、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムプロミド、スルホニウム化合物、ポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムプロミド、ホスホニウム化合物、第四級アンモニウム化合物、ベンジル-ジ（2-クロロエチル）エチルアンモニウムプロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリド、ココナツトリメチルアンモニウムプロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムプロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドプロミド、C₁₂₋₁₅ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムプロミド、ラウリルジメチル（エテノキシ）₄アンモニウムクロリド、ラウリルジメチル（エテノキシ）₄アンモニウムプロミド、N-アルキル（C₁₂₋₁₈）ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル（C₁₄₋₁₈）ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルメチルベンジルアンモニウムクロリドー水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキルおよび（C₁₂₋₁₄）ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-トリメチルアンモニウム塩、ジアルキル-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩、エトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリドー水和物、N-アルキル（C₁₂₋₁₄）ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、C₁₂トリメチルアンモニウムプロミド、C₁₅トリメチルアンモニウムプロミド、C₁₇トリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド（DADM AC）、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジメチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド、POLYQUAT 10（登録商標）、テトラブチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、コリンエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物、セチルピリジニウムプロミド、セチルピリジニウムクロリド、第四級ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、MIRAPOL（登録商標）、ALKAQUAT（登録商標）、アルキルピリジニウム塩、アミン、アミン塩、アミンオキシド、イミドアゾリニウム塩、プロトン化第四級アクリルアミド、メチル化第
20
30
40
50

四級ポリマー、並びにカチオン性グアーカラなる群より選択される、請求項 5 4 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記少なくとも 1 種の有効薬剤が、タンパク質、ペプチド、栄養剤、カロチノイド、抗肥満薬、コルチコステロイド、エラスター阻害剤、鎮痛薬、抗真菌薬、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛薬、心臓血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗ムスカリリン薬、抗ミコバクテリウム薬、抗新生物薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安鎮静薬、收れん薬、-アドレナリン受容体遮断剤、血液産物および置換物、強心薬、造影剤、咳抑制薬、診断薬、診断用撮像剤、利尿薬、ドーパミン作用薬、止血薬、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経刺激作用薬、上皮小体カルシトニンおよびビホスホネート、プロスタグランジン、放射性薬品、性ホルモン、抗アレルギー薬、興奮薬および食欲抑制薬、交感神経刺激作用薬、甲状腺薬、血管拡張薬、キサンチン、ニキビ治療薬、-ヒドロキシ製剤、囊胞性纖維症治療薬、喘息治療薬、気腫治療薬、呼吸窮迫症候群治療薬、慢性気管支炎治療薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬、器官移植拒絶治療薬、結核症およびその他の肺感染症の治療薬、並びに後天性免疫不全症候群に関連する呼吸疾患治療薬からなる群より選択される、請求項 4 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

20

発明の分野

本発明は、脆碎性(friability)が非常に低く、急速に崩壊可能な投与剤型、並びにこのような投与剤型の製造および使用方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

急速に崩壊または溶解する投与剤型(本明細書では、総称的に急速融解投与剤型(fast melt dosage forms)と呼ぶ)は、医薬的に有効な薬剤の急速な吸収、特に口腔吸収に有用である。急速融解投与剤型は、カプレットや錠剤のような典型的固体投与剤型を嚥下するのが困難な患者、例えば、高齢および小児患者に有益である。さらに、急速融解投与剤型では、例えば、噛むことができる投与剤型(この場合、有効薬剤が患者の口内に滞留する時間の長さが、味マスキングの量、並びに患者が有効薬剤による喉のざらざら感をいやがる程度、を決定するのに重要な役割を果たす)に係る欠点も回避される。

30

【0 0 0 3】

このような問題点を解決するために、製造業者らは、多数の急速融解固体経口投与剤を開発した。これらは、Cima Labs、Fuisz Technologies Ltd.、Prographarm、R.P. Scherer、Yamanouchi-Shaklee、およびMcNeil-PPC, Inc.を含む製造業者から入手可能である。これらの製造業者はすべて、様々な種類の急速溶解固体経口投与剤型を市販している。

【0 0 0 4】

Cima Labsは、OraSolv(登録商標)(経口溶解時間が5~30秒の泡起性直接圧縮錠剤である)、およびDuraSolv(登録商標)(味マスキングした有効薬剤を含み、経口溶解時間が15~45秒の直接圧縮錠剤である)を市販している。Cimaの米国特許第5,607,697号" Taste Masking Microparticles for Oral Dosage Forms"には、口内で崩壊するコーティングされたミクロ粒子からなる固体投与剤型が記載されている。Cimaの特許である経口投与剤型のミクロ粒子コアは、医薬剤と、負の溶解熱を有する1種以上の甘味化合物とを含んでおり、その際、該甘味化合物は、マンニトール、ソルビトール、人工甘味料とメントールの混合物、糖とメントールの混合物、もしくはサリチル酸メチルでよい。ミクロ粒子コアは、少なくとも部分的に、口内での溶解を遅延させると共に、医薬剤の味をマスクする材料でコーティングされる。次に、ミクロ粒子を圧縮して錠剤を形成する。Cimaの特許には、この錠剤の製剤にその他の賦形剤も添加すると記載されている。

40

50

【 0 0 0 5 】

Cima Labsに譲渡されたW098/46215 "Rapidly Dissolving Robust Dosage Form" は、硬質で圧縮された急速融解製剤に関するものであり、この製剤は、有効成分と、少なくとも非直接圧縮充填剤および潤沢剤のマトリックスとを含む。非直接圧縮充填剤は、直接圧縮(DCグレード)充填剤とは対照的に、一般的に自由流動性(free-flowing)でなく、通常、自由流動性顆粒を形成するには追加の加工を必要とする。

【 0 0 0 6 】

Cimaはまた、泡起性投与剤型(米国特許第5,503,846号、第5,223,264号および第5,178,878号)、および急速溶解投与剤型のタブレット成形補助剤(米国特許第5,401,513号および第5,219,574号)、並びに水溶性薬剤のための急速溶解投与剤型(W098/14179、"Taste-Masked Microcapsule Composition and Methods of Manufacture")に関する米国特許および国際特許出願も有する。10

【 0 0 0 7 】

Fuisz Technologies(現在、Bio Vailの傘下にある。)は、Flash Dose(登録商標)を市販しているが、これは、Shearform(登録商標)と称する、加工された賦形剤を含む直接圧縮錠剤である。Shearform(登録商標)は、非晶質纖維に変換された混合多糖の綿菓子様物質である。この技術を記載している米国特許として、以下のものがある:米国特許第5,871,781号、"Apparatus for Making Rapidly Dissolving Dosage Units";米国特許第5,869,098号、"Fast-Dissolving Comestible Units Formed Under High-Speed/High-Pressure Conditions";米国特許第5,866,163号、第5,851,553号および第5,622,719号、すべて"Process and Apparatus for Making Rapidly Dissolving Dosage Units and Product Therefrom";米国特許第5,567,439号、"Delivery of Controlled-Release Systems";並びに米国特許第5,587,172号、"Process for Forming Quickly Dispersing Comestible Unit and Product Therefrom"。20

【 0 0 0 8 】

Prographarmは、Flashtab(登録商標)を市販しているが、これは、崩壊剤(例:カルボキシメチルセルロース)、膨潤剤(例:改質デンプン)、並びに味をマスキングした有効薬剤を含む急速融解錠剤である。この錠剤の口内崩壊時間は1分以内である(米国特許第5,464,632号)。30

【 0 0 0 9 】

R.P. Schererは、Zydis(登録商標)を市販しているが、これは、口内溶解時間が2~5秒の凍結乾燥錠剤である。凍結乾燥錠剤は、製造するのにコストがかかり、しかも、湿度および温度に対する感受性の高い錠剤であるためにパッケージングが難しい。米国特許第4,642,903号(R.P. Scherer Corp.)は、凍結乾燥しようとする溶液または懸濁液全体にガスを分散させることにより調製される急速融解投与剤に関する。米国特許第5,188,825号(R.P. Scherer Corp.)は、凍結乾燥した投与剤型に関し、この形態は、水溶性の有効薬剤をイオン交換樹脂と結合、または複合体化されることにより、実質的に水不溶性の複合体を形成し、この複合体を適当な担体と混合した後、凍結乾燥されることにより調製される。米国特許第5,631,023号(R.P. Scherer Corp.)は、凍結乾燥した薬物投与剤型に関し、この形態は、ゼラチンおよび有効薬剤の懸濁液にキサンタンゴムを添加することにより製造される。最後に、米国特許第5,827,541号(R.P. Scherer Corp.)は、疎水性物質の固体医薬投与剤型を製造する方法を開示している。この方法は、非水相中の疎水性有効成分及び界面活性剤と、水相中の担体材料とを含む分散液を凍結乾燥させることを含む。40

【 0 0 1 0 】

Yamanouchi-Shakleeは、Wowtab(登録商標)を市販しているが、これは、成形能の低いサッカライドと成形能の高いサッカリドの組合せを有する錠剤である。この技術を包含する米国特許として以下のものが挙げられる:米国特許第5,576,014号、"Intrabuccally Dissolving Compressed Moldings and Production Process Thereof"、および米国特許第5,446,464号、"Intrabuccally Disintegrating Preparation and Production Thereof"50

。

【 0 0 1 1 】

前記以外に、急速溶解技術を所有する会社にJanssen Pharmaceuticaがある。Janssenに譲渡された米国特許には、2種のポリペプチド（またはゼラチン）成分と増量剤を含む急速溶解錠剤が記載されており、上記2種の成分は、同じ符号の実効電荷を有し、第1の成分は第2の成分より水溶液における溶解度が高い。以下の文献を参照されたい：米国特許第5,807,576号、"Rapidly Dissolving Tablet"；米国特許第5,635,210号、"Method of Making a Rapidly Dissolving Tablet"；米国特許第5,595,761号、"Particulate Support Matrix for Making a Rapidly Dissolving Tablet"；米国特許第5,587,180号、"Process for Making a Particulate Support Matrix for Making a Rapidly Dissolving Tablet"；米国特許第5,776,491号、"Rapidly Dissolving Dosage Form"。
10

【 0 0 1 2 】

Eurand America, Inc.は、急速溶解泡起性組成物に関する米国特許を有するが、この組成物は、重炭酸ナトリウム、クエン酸、およびエチルセルロースの混合物を含む（米国特許第5,639,475号および第5,709,886号）。

【 0 0 1 3 】

L.A.B. Pharmaceutical Researchは、泡起性材料を基剤とする急速溶解製剤に関する米国特許を有するが、この製剤は、医薬的に有効な成分と、泡起性酸および泡起性塩基からなる泡起性対とを含む（米国特許第5,807,578号および第5,807,577号）。

【 0 0 1 4 】

Schering Corporationは、口腔錠剤に関する技術を有し、この錠剤は、有効薬剤、賦形剤（界面活性剤でもよい）または少なくとも1種のスクロース、ラクトース、もしくはソルビトール、並びにステアリン酸マグネシウムまたはドデシル硫酸ナトリウムを含む（米国特許第5,112,616号および第5,073,374号）。

【 0 0 1 5 】

Laboratoire L. LaFonは、水中油型乳化液の凍結乾燥により製造される従来の投与剤型に関する技術を有するが、その際、二つの相のうち少なくともいずれか1つが界面活性剤を有する（米国特許第4,616,047号）。このタイプの製剤の場合、有効薬剤は、凍結した懸濁液状態で維持され、超微粉碎または圧縮なしでタブレット成形されるため、このような方法は、有効薬剤を損なう恐れがある。
30

【 0 0 1 6 】

Takeda Chemicals Inc., Ltd.は、急速溶解錠剤を製造する方法に関する技術を有するが、この方法では、有効薬剤と、加湿した可溶性炭水化物を圧縮成形して錠剤にした後、この錠剤を乾燥させる（米国特許第5,501,861号）。

【 0 0 1 7 】

最後に、Elanの米国特許第6,316,029号、"Rapidly Disintegrating Oral Dosage Form"では、ナノ粒子有効薬剤を含む急速融解投与剤型が開示されている。ナノ粒子組成物はまた、例えば、以下の文献にも記載されている：米国特許第5,145,684号、"Surface Modified Nanoparticles"、第5,298,262号、"Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"；第5,302,401号、"Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization"；第5,318,767号、"X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging"；第5,326,552号、"Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants"；第5,328,404号、"Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates"；第5,336,507号、"Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation"；第5,340,564号、"Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability"；第5,346,702号、"Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization"；第5,349,957号、"Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles"；第5,352,459号、"Use of Purified Surfa
40
50

ce Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization" ; 第5,399,363号および第5,494,683号、両者とも "Surface Modified Anticancer Nanoparticles" ; 第5,401,492号、"Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents" ; 第5,429,824号、"Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer" ; 第5,447,710号、"Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants" ; 第5,451,393号、"X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging" ; 第5,466,440号、"Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays" ; 第5,470,583号、"Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation" ; 第5,472,683号、"Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" ; 第5,500,204号、"Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" ; 第5,518,187号、"Method of Grinding Pharmaceutical Substances" ; 第5,518,738号、"Nanoparticulate NSAID Formulations" ; 第5,521,218号、"Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents" ; 第5,525,328号、"Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" ; 第5,543,133号、"Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles" ; 第5,552,160号、"Surface Modified NSAID Nanoparticles" ; 第5,560,931号、"Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids" ; 第5,565,188号、"Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles" ; 第5,569,448号、"Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions" ; 第5,571,536号、"Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids" ; 第5,573,749号、"Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" ; 第5,573,750号、"Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents" ; 第5,573,783号、"Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats" ; 第5,580,579号、"Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers" ; 第5,585,108号、"Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays" ; 第5,587,143号、"Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions" ; 第5,591,456号、"Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer" ; 第5,593,657号、"Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers" ; 第5,622,938号、"Sugar Based Surfactant for Nanocrystals" ; 第5,628,981号、"Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents" ; 第5,643,552号、"Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging" ; 第5,718,388号、"Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances" ; 第5,718,919号、"Nanoparticles Containing the R(-)-Enantiomer of Ibuprofen" ; 第5,747,001号、"Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions" ; 第5,834,025号、"Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions" ; 第6,045,829号、"Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers" ; 第6,068,858号、"Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers" ; 第6,153,225号、"Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen" 第50

6,165,506号、“New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen”；第6,221,400号、“Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors”；第6,264,922号、“Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions”；第6,267,989号、“Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions”；第6,270,806号、“Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions”；第6,375,986号、“Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate”；第6,428,814号、“Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers”；第6,431,478号、“Small Scale Mill”；並びに第6,432,381号、“Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract”。これらの文献はすべて、特に本明細書に参考として組み込まれる。さらに、2002年1月31日に公開された米国特許出願第20020012675 A1号、“Controlled Release Nanoparticulate Compositions”には、ナノ粒子組成物が記載されており、この文献は、特に本明細書に参考として組み込まれる。10

【0018】

ナノ粒子組成物の製造方法は、例えば、以下に挙げる文献に記載されている：米国特許第5,518,187号および5,862,999号、両者ともに”Method of Grinding Pharmaceutical Substances”；米国特許第5,718,388号、”Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances”；米国特許第5,510,118号、”Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles”（これらはすべて、特に本明細書に参考として組み込まれる）。20

【0019】

非晶質微粒子組成物については、例えば、以下の文献に記載されている：米国特許第4,783,484号、“Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent”；第4,826,689号、“Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds”；第4,997,454号、“Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds”；第5,741,522号、“Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods”；並びに第5,776,496号、“Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter”。30

【0020】

従来技術に記載されている急速融解錠剤は、一般に、例えば、患者の口の水性環境に暴露されたときの崩壊時間が短いという特徴がある。このような短い崩壊時間は一般に、錠剤製剤化の注意深い調整、例えば、多孔度の高い賦形剤を錠剤製剤に用いることにより、達成することができる。さらに、当分野では、急速融解錠剤を圧縮技術により形成する場合、容易に崩壊しうる錠剤が得られるように、低い圧縮力を用いる必要があることは認識されている。残念ながら、このようにして製造された錠剤は、脆碎性が高いという難点があるため、通常の製造、取扱いおよびパッケージング力に十分耐えることができない。

【0021】

反対に、製造中に高い圧縮力を供した錠剤は、一般に低い脆碎性を示すが、崩壊するのにはるかに長い時間を要することから、急速融解錠剤が望ましい状況には適していない。従って、崩壊時間の短い錠剤を製造する従来の方法では、一般に脆碎性が高い錠剤が得られる。その結果、このような場合、従来の方法により製造される急速融解錠剤の破壊または割れを防止するために特別な製造、取扱いおよび／またはパッケージング技術を使用する必要がある。これらのこと考慮すると、製造費が有意に増加する。あるいは、脆碎性が低く、かつ崩壊時間が短い急速融解錠剤を所望する場合、従来の方法では、一般に、このような特性を有する錠剤を取得するために、錠剤製剤化の注意深い選択および調整を必要とする。このような方法および錠剤については、例えば、W099/44580に記載されている。40

【0022】

従来の技術では、錠剤の形状が脆碎性に影響を与えることが示唆されている。Lachman, L.L.ら、The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Lea & Febiger、フィラデルフィア、1986) ; Tabletting Specification Manual (American Pharmaceutical Association、ワシントンD.C.、1990) を参照のこと。例えば、米国特許第6,270,790号の所有者であるMcNeil-PPC, Inc.は、少なくとも1種の有効成分、水崩壊性で圧縮可能な炭水化物、および結合剤を凸形状の錠剤に圧縮して得られる、噛むことができる錠剤を開示している。このようにして調製される錠剤は1%以下の低い脆碎性を示すが、平面面取りされた縁をつけて調製された錠剤は脆碎性が高くなる。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0023】

従来の方法のように錠剤の製剤化を注意深く選択および調整することを必要とせず、脆碎性が非常に低くかつ崩壊時間が短い急速融解錠剤を提供することが望ましい。

【0024】

従って、錠剤を標準的設備で加工し、大量にパッケージングできるように、許容される低い脆碎性を有すると同時に、非常に短い崩壊時間を示す急速融解錠剤が求められる。また、錠剤の製剤化とは無関係に、脆碎性が低くかつ崩壊時間が短い錠剤の製造を規格化することも求められる。本発明は、これらの要求を両方ともに満たすものである。

【課題を解決するための手段】

20

【0025】

発明の概要

本発明は、二重凸形状を有する急速融解投与剤型（錠剤）が非常に低い脆碎性と非常に短い崩壊時間をもたらすという予想外の驚くべき知見に基づく。従って、本発明の錠剤は、従来の製造およびパッケージング技術に適用可能であると共に、急速に溶解または崩壊して、治療に際して有効薬剤の迅速な送達が容易に達成される。

【0026】

本発明の1つの目的は、脆碎性が約2%以下の急速融解固体投与剤を提供することであり、この製剤は、有効薬剤と、少なくとも1種の薬学的に許容される水溶性または分散性賦形剤を含む。上記有効薬剤は、コーティングを施しても施さなくてもよく、結晶質、半結晶質、非晶質、もしくは半非晶質、あるいは、これらの組合せのいずれでもよい。上記有効薬剤は、水溶性または難水溶性のいずれの形態でもよい。上記有効薬剤が難水溶性の場合には、有効薬剤はナノ粒子の粒径を有することができる。

30

【0027】

賦形剤は、唾液と接触すると、有効薬剤周囲の固体マトリックスを急速に崩壊または溶解させる働きをする。急速融解製剤は、向かい合った二重凸状表面を有する錠剤に形成され、長軸カップの半径は錠剤直径の約100～約400%であるのに対し、短軸カップの半径は錠剤直径の約10～約50%である。

【0028】

40

本発明のもうひとつの目的は、脆碎性が低い急速融解固体経口投与剤の製造方法を提供することである。この方法は、(1)有効薬剤と、少なくとも1種の薬学的に許容される水溶性または分散性賦形剤とを合わせる工程、(2)得られた組成物から経口投用の固体投与剤型を形成する工程を含む。さらに、1種以上の薬学的に許容される賦形剤を、投与用組成物に添加することもできる。

【0029】

本発明のさらに別の目的は、本発明の急速融解投与剤型を投与することにより、治療活性の迅速な開始を必要とする哺乳動物（ヒトを含む）を治療する方法を提供することである。

【0030】

50

以上の概略的説明と以下の詳細な説明は、例示的なものであり、特許請求の範囲に記載

した本発明をさらに詳しく説明しようとするものであることは理解されよう。その他の目的、利点および新しい特徴は、以下に示す本発明の詳細な説明から当業者には容易に明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

好ましい実施形態の詳細な説明

A . 急速融解投与剤型

本発明は、低い脆碎性を示す新規の急速融解固体投与剤型の予想外の驚くべき知見に関する。固体投与剤型は、約2～17キロポンド(KP)の目的硬度および約2%以下の脆碎性を達成するように、二重凸形状の錠剤として提供される。本発明の急速融解固体投与剤型は、患者の口腔における有効薬剤の速やかな提示および急速な溶解という利点を提供する。
10

【0032】

本発明の急速融解組成物は、急速な崩壊と急速な溶解を併せ持ち、難溶性有効薬剤の従来の公知の急速溶解投与剤型に関連する治療作用の開始の遅延を低減する。さらに、本発明によって難溶性有効薬剤の口腔吸収の機会が高まる。本発明の急速融解投与剤型のさらに別の利点は、ナノ粒子状有効薬剤粒子の使用により、難溶性有効薬剤の従来の急速融解製剤で認められるざらざらした感触を排除、もしくは最小限にすることである。

【0033】

急速融解投与剤型は、嚥まずに、もしくは水を必要とせずに、短い時間内に患者の口内で急速に溶解または崩壊する。投与が容易であるため、このような組成物は、小児科、老年医学、並びに嚥下困難を有する患者の特定の要求に特に有用である。急速溶解投与剤型は、投与が容易であること、利便性、および患者に優しい性質であることから、有益となりうる。人口の35%～50%、特に、小児および老年患者は、錠剤および硬質ゼラチンカプセルを嚥下するのが困難であると推定される。急速融解投与剤型は、錠剤またはカプセルを嚥下する必要がない。さらに、急速融解投与剤型は、水の添加や、嚥むことを必要としない。

【0034】

急速融解投与剤型に典型的に関連する利点の一つは、ある用量の有効成分の投与とその物理的提示との間の時間のずれを低減することである。この遅延時間は、通常、投与剤型の崩壊と、その後の有効成分の分布に関連する。急速融解投与剤型の第2の利点は、投与時の口内における有効薬剤の急速な提示により、口腔吸収を促進して有効薬剤が血流に直接受けるため、単位用量からの有効成分の全生物利用率に対する肝臓の第1通過作用を低下させると考えられる。本発明の急速融解製剤は、有効薬剤が水溶性である、または難水溶性の有効薬剤の場合には、ナノ粒子サイズの難水溶性有効薬剤が口腔内での急速な溶解を可能にするため、前記第2の利点が劇的に促進される。
30

【0035】

以下に記載するいくつかの定義を用いて、本発明を説明するが、これらの定義は本明細書全体を通して用いる。

【0036】

本明細書で用いる「約」とは、当業者に理解される通りであり、それが用いられる状況に応じてある程度まで変動しうる。この用語が用いられる所与の状況で、その使用が当業者に不明瞭である場合には、「約」は、特定事項の±10%までを意味するものとする。
40

【0037】

安定なナノ粒子状有効薬剤粒子に関して本明細書で用いる「安定な」とは、有効薬剤粒子が粒子間の引力、もしくは粒径の増大によって、顕著に凝固または凝集しないことを意味する。

【0038】

「ナノ粒子有効薬剤」とは、有効平均粒径が約2ミクロン(すなわち、2,000 nm)以下の有効薬剤を意味する。
50

【0039】

「従来の有効薬剤または医薬」とは、非ナノ粒子状の又は可溶化された有効薬剤または医薬を意味する。非ナノ粒子状有効薬剤の有効平均粒径は約2ミクロンより大きい。

【0040】

1. 崩壊時間、脆碎性、および錠剤形状

驚くことに、本発明の急速融解投与剤型は、比較的高い引張り強度を示す。引張り強度は、固体投与剤型の硬度、大きさおよび形状によって決定される。固体投与剤型（すなわち、錠剤）が脆すぎると、碎けたり破片になったりするため、引張り強度は重要である。このような脆い錠剤はまた、パッケージングするのが難しく、コストもかかる。従って、理想的な急速崩壊固体経口投与剤型は、パッケージングが容易にできると同時に、投与時に急速に崩壊するような程度の引張り強度を有するものである。10

【0041】

本発明の急速融解固体経口投与剤型の崩壊時間は、水性媒質に加えてから約3分以内である。さらに好ましくは、急速融解固体経口投与剤型の水性媒質に加えてから約2分以内、約1分以内、約45秒以内、約30秒以内、約20秒以内、約15秒以内、約10秒以内、もしくは約5秒以内である。

【0042】

本発明の急速融解固体投与剤型は、非常に低い脆碎性(friability)を示す。好ましくは、急速融解錠剤は、約2%以下、好ましくは、約1.5%以下、最も好ましくは約1.0以下の脆碎性を有する。20

【0043】

予想外で、しかも驚くことに、所与の質量および硬度を有する急速融解投与剤型の場合、投与剤型の表面凹状を変えることにより、このような投与剤型の脆碎性を容易に低減できることが見出された。従って、本発明は、低い脆碎性を示す急速融解錠剤を提供し、これは、従来の方法とは対照的に、所望の低い脆碎性を達成するのに製剤成分の注意深い選択に依存しない方法により得られる。

【0044】

本発明の急速融解投与剤型は、向かい合った二重凸形カップ面を有する。図1b、2bおよび3bを参照すると、それぞれの面は2つの曲率半径R₁およびR₂を有する。錠剤の縁に近接する表面部分での曲率半径R₁（短軸カップ半径）は、錠剤直径の約5～約50%であり、好ましくは、錠剤直径の約16～約28%である。錠剤の中心での曲率半径R₂（長軸カップ半径）は、錠剤直径の約100～約400%であり、好ましくは、錠剤直径の約240～約290%である。30

【0045】

外見上の錠剤の形状は、円形に限らず、二重凸形状面の表面が維持されるのであれば、どんな形状も包含する。本発明の好ましい実施形態は、外見上円形を有する錠剤である。本発明の錠剤の直径および質量は、約2%以下の脆碎性および約3分以内の崩壊時間を保持する限り、当業者によって決定される範囲内で変動しうる。

【0046】

2. 有効薬剤の概要

出発組成物（急速融解投与剤型に製剤化する前）は、投与すべき少なくとも1種の有効薬剤と、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤とを含む。2種以上の有効薬剤を組み合わせて用いることもできる。有効薬剤は、薬物、治療薬、医薬または診断薬、例えば、造影剤（例：X線造影剤）、もしくはその他のタイプの診断材料でよい。このような薬剤として、例えば、生物材料（例：タンパク質、ペプチドおよびヌクレオチド）が挙げられる。有効薬剤は、離散した晶相、または非晶相のいずれとして存在するものでもよい。晶相は、沈降技術（欧州特許第275,796号に記載されているものなど）により得られる非結晶または非晶相とは異なる。2種以上の有効薬剤を組み合わせて用いてもよい。40

【0047】

本発明は、非常に多様な有効薬剤について実施することができる。有効薬剤は、実質的50

に純粹な形態で存在するのが好ましい。有効薬剤がナノ粒子の粒径を有する場合、有効薬剤は難溶性であり、少なくとも1種の液体分散媒に分散性であるのが好ましい。「難溶性」とは、液体分散媒における有効薬剤の溶解度が、約30mg/mL以下、約20mg/mL以下、約10mg/mL以下、もしくは1mg/mL以下であることを意味する。有用な液体分散媒としては、限定するものではないが、水、塩水溶液、ベニバナ油、並びにエタノール、t-ブタノール、ヘキサン、およびグリコールのような溶剤が挙げられる。

【0048】

本発明は、非常に多様な有効薬剤について実施することができる。有効薬剤は、コーティングしてもしなくてもよい。有効薬剤は水溶性でもよいが、難水溶性の場合には、有効薬剤はナノ粒子形態をしていることができる。

10

【0049】

有効薬剤は、実質的に純粹な形態で存在するのが好ましく、例えば、以下に挙げるものを含む多様な種類の公知の薬剤から選択することができる：タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド、抗肥満薬、栄養剤（nutraceutical）、栄養補給剤、カロチノイド、コルチコステロイド、エラスター阻害剤、抗真菌薬、腫瘍治療薬、制吐薬、鎮痛薬、心臓血管薬、抗炎症薬、駆虫薬、抗不整脈薬、抗生物質（ペニシリンを含む）、抗凝固薬、抗うつ薬、抗糖尿病薬、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、抗高血圧薬、抗ムスカリントキニン薬、抗ミコバクテリウム薬、抗新生物薬、免疫抑制薬、抗甲状腺薬、抗ウイルス薬、抗不安鎮静薬（催眠薬および神経弛緩薬）、收れん薬、-アドレナリン受容体遮断剤、血液産物および置換物、強心薬、造影剤、コルチコステロイド、咳抑制薬（去痰薬および粘液溶解剤）、診断薬、診断用撮像剤、利尿薬、ドーパミン作用薬（抗パーキンソン病薬）、止血薬、免疫薬、脂質調節薬、筋弛緩薬、副交感神経刺激作用薬、上皮小体カルシトニンおよびビホスホネート、プロスタグランジン、放射性薬品、性ホルモン（ステロイドを含む）、抗アレルギー薬、興奮薬および食欲抑制薬、交感神経刺激作用薬、甲状腺薬、血管拡張薬、並びにキサンチン。

20

【0050】

栄養剤および栄養補給剤の例については、例えば、Robertsら、*Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods* (米国栄養協会 (American Nutraceutical Association)、2001)に記載されており、この文献は、特に参考として本明細書に組み込まれる。植物化学薬品または機能食品としても知られる栄養剤または栄養補給剤は、一般に、身体に医療または薬学的效果をもたらす栄養補給剤、ビタミン類、ミネラル類、薬草、もしくは治療用食品 (healing food) の種類のいずれかである。栄養剤または栄養補給剤の例として、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：ルテイン、葉酸、脂肪酸（例：DHAおよびARA）、果物および野菜エキス、ビタミンおよびミネラル補給剤、ホスファチジルセリン、リポ酸、メラトニン、グルコサミン／コンドロイチン、真性アロエ、グッグル (Guggul)、グルタミン、アミノ酸（例：イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、およびバリン）、緑茶、リコ펜、完全食品、食品添加物、薬草、植物栄養素、抗酸化剤、果物のフラボノイド成分、月見草油、亜麻種子油、魚油および海洋動物油、並びにプロバイオテックス。また、栄養剤および栄養補給剤には、所望の特性を有するよう遺伝子操作された生物工学食品（「ファーマフード (pharmafood)」としても知られる）も含まれる。

30

【0051】

これらの種類の有効薬剤の記載、並びに各種類に属する種の一覧は、Martindale、The Extra Pharmacopeia、第29版 (The Pharmaceutical Press、ロンドン、1989) にみいだすことができ、この文献は特に参考として本明細書に組み込まれる。有効薬剤は、市販のものが入手可能であり、および／または当分野で公知の方法により調製することができる。

40

【0052】

さらに、急速融解組成物は、有効薬剤の不快な味をマスキングするように製剤化することができる。このような味マスキングは、例えば、1種以上の甘味賦形剤を添加するか、

50

有効薬剤粒子を甘味賦形剤でコーティングすることにより達成することができる。このような味マスキングは、例えば、米国特許第5,607,697号に記載されているように当分野ではよく知られている。

【0053】

3. ナノ粒子状有効薬剤

本発明の一実施形態では、有効薬剤はナノ粒子粒径を有する。例えば、米国特許第6,316,029号を参照されたい。ナノ粒子状有効薬剤は、好ましくは、有効平均粒径が約2ミクロン以下であり、有効薬剤の表面に少なくとも1種の表面安定剤を結合させている。

【0054】

最初に米国特許第5,145,684号（「'684特許」）に記載されたナノ粒子状有効薬剤組成物は、その表面に表面安定剤を吸着させた、難溶性の有効薬剤からなる粒子である。¹⁰ '684特許は、ナノ粒子組成物用の様々な表面安定剤の使用について記載している。¹⁰ '684特許はまた、有効薬剤をスクリーニングして、ナノ粒子組成物の生成を可能にする有用な表面安定剤を識別する方法も記載している。すべての表面安定剤が、すべての有効薬剤について、安定した非凝集ナノ粒子組成物を生成するように機能するわけではない。

【0055】

当分野ではよく知られ、「'684特許に記載されている有用な表面安定剤は、有効薬剤の表面に物理的に結合するが、有効薬剤と化学的に結合したり、相互作用することはないと考えられる。表面安定剤は、有効薬剤の有効平均粒径を約2,000 nm以下に維持するのに十分な量で、該有効薬剤の表面と結合する。さらに、表面安定剤の個々の分子は、分子間の架橋結合が実質的ないのが好ましい。²⁰ 2種以上の表面安定剤を本発明の組成物および方法で用いることができる。

【0056】

好適な表面安定剤は、好ましくは、公知の有機および無機の医薬用賦形剤から選択することができる。このような賦形剤として、各種のポリマー、低分子量オリゴマー、天然物、並びに界面活性剤が挙げられる。表面安定剤には、非イオン、カチオン、イオンおよび双性イオン性界面活性剤が含まれる。

【0057】

表面安定剤の代表的例を以下に挙げる：ゼラチン、カゼイン、レシチン（ホスファチド）、デキストラン、アラビアゴム、コレステロール、トラガカント、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセロール、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例：セトマクロゴール1000のようなマクロゴールエーテル）、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例：市販のTween（登録商標）、例えば、Tween 20（登録商標）およびTween 80（登録商標）（ICI Speciality Chemicals））；ポリエチレングリコール（例：Carbowax 3350（登録商標）および934（登録商標）（Union Carbide））、ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロースフタレート、非晶質セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、エチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとの4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー（チロキサポール、スペリオン、およびトリトンとしても知られる）、ポロキサマー（例：エチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーであるPluronic F68（登録商標）およびF108（登録商標））；ポロキサミン（例：Tetronic 908（登録商標）、また、Poloxamine 908（登録商標）としても知られ、エチレンジアミンにプロピレンオキシドおよびエチレンオキシドを順次付加して誘導される四官能性ブロックコポリマーである（BASF Wyandotte Corporation、パーシッパニー、N.J.））；Teronic 1508（登録商標）（T-1508）（BASF Wyandotte Corporation）、ナトリウムスルホハク酸のジアルキル³⁰⁴⁰⁵⁰

エステル（例：Aerosol

OT（登録商標）、これはナトリウムスルホコハク酸のジオクチルエステルである（American Cyanamid）；Duponol P（登録商標）（ラウリル硫酸ナトリウムである）（DuPont）；Triton X-200（登録商標）（アルキルアリールポリエーテルスルホネートである）（Rohm and Haas）；Crodestas F-110（登録商標）（ステアリン酸ショ糖とジステアリン酸ショ糖の混合物である）（Croda Inc.）；p-イソノニルフェノキシポリ-（グリシドール）（Olin-10G（登録商標）またはSurfactant10-G（登録商標）としても知られる）（Olin Chemicals、スタンフォード、CT）；Crodestas SL-40（登録商標）（Croda, Inc.）；およびSA90HCO ($C_{18}H_{37}CH_2CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ である)（Eastman Kodak Co.）；デカノイル-N-メチルグルカミド；n-デシル-D-グルコピラノシド；n-デシル-D-マルトピラノシド；n-ドデシル-D-グルコピラノシド；n-ドデシル-D-マルトシド；ヘプタノイル-N-メチルグルカミド；n-ヘプチル-D-グルコピラノシド；n-ヘプチル-D-チオグルコシド；n-ヘキシル-D-グルコピラノシド；ノナノイル-N-メチルグルカミド；n-ノイル-D-グルコピラノシド；オクタノイル-N-メチルグルカミド；n-オクチル-D-グルコピラノシド；オクチル-D-チオグルコピラノシド；ビニルピロリドンと酢酸ビニルのランダムコポリマー（例：Plasdone（登録商標））、リゾチームなど。

【0058】

有用なカチオン表面安定剤の例を以下に挙げるが、これらに限定されるわけではない：ポリマー、バイオポリマー、多糖、セルロース樹脂、アルギン酸塩、リン脂質、並びに非重合性化合物、例えば、双性イオン安定剤、ポリ-n-メチルピリジニウム、塩化アントリウルピリジニウム、カチオン性リン脂質、キトサン、ポリリシン、ポリビニルイミダゾール、ポリブレン、ポリメチルメタクリレートトリメチルアンモニウムプロミド（PMMTMABr）、ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムプロミド（HDMAB）、およびポリビニルピロリドン-2-ジメチルアミノエチルメタクリレートジメチルスルフェート。

【0059】

前記以外の有用なカチオン安定剤として、限定するものではないが、以下のものが挙げられる：カチオン性脂質、スルホニウム、ホスホニウム、並びに第四級アンモニウム化合物、例えば、ステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジル-D-ジ(2-クロロエチル)エチルアンモニウムプロミド、ココナツトリメチルアンモニウムクロリドまたはプロミド、ココナツメチルジヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはプロミド、デシルトリエチルアンモニウムクロリド、デシルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはプロミド、 C_{12-15} ジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはプロミド、ココナツジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロリドまたはプロミド、ミリスチルトリメチルアンモニウムメチルスルフェート、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリドまたはプロミド、ラウリルジメチル(エテノキシ)₄アンモニウムクロリドまたはプロミド、N-アルキル(C_{12-18})ジメチルベンジルアンモニウムクロリド、N-アルキル(C_{14-18})ジメチル-D-ベンジルアンモニウムクロリド、N-テトラデシリドメチルベンジルアンモニウムクロリドー水和物、ジメチルジデシルアンモニウムクロリド、N-アルキルおよび(C_{12-14})ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化トリメチルアンモニウム、アルキル-D-トリメチルアンモニウム塩およびジアルキル-D-ジメチルアンモニウム塩、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、エトキシ化アルキアミドアルキルジアルキルアンモニウム塩および/またはエトキシ化トリアルキルアンモニウム塩、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、N-ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、N-テトラデシリジメチルベンジルアンモニウムクロリドー水和物、N-アルキル(C_{12-14})ジメチル1-ナフチルメチルアンモニウムクロリドおよびドデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、ジアルキルベンゼンジアルキルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルメチルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウムプロミド、 C_{12}, C_{15}, C_{17} トリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド(DADMAC)、ジメチルアンモニウムクロリド、ハロゲン化アルキルジ50

メチルアンモニウム、トリセチルメチルアンモニウムクロリド、デシルトリメチルアンモニウムプロミド、ドデシルトリエチルアンモニウムプロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムプロミド、メチルトリオクチルアンモニウムクロリド (ALIQUAT 336 (商標))、POLYQUAT 10 (商標) (polyquaternium 10; Buckman Laboratories, TN)、テトラブチルアンモニウムプロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムプロミド、コリンエステル (例えば、脂肪酸のコリンエステル)、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアラルコニウム化合物 (例えば、塩化ステアリルトリモニウムおよび塩化ジステアリルジモニウム)、セチルピリジニウムプロミドまたはクロリド、第四級化ポリオキシエチルアルキルアミンのハロゲン化物塩、MIRAPOL (商標) (第四級アンモニウム塩ポリマー) および ALKAQUAT (商標) (塩化ベンザルコニウム) (Alkaril Chemical Company)、アルキルピリジニウム塩；アミン、例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルカノールアミン、ポリエチレンポリアミン、N,N-ジアルキルアミノアルキルアクリレート、およびビニルピリジン、アミン塩、例えば、酢酸ラウリルアミン、酢酸ステアリルアミン、アルキルピリジニウム塩、およびアルキルイミダゾリウム塩、並びにアミンオキシド；イミドアゾリニウム塩；プロトン化第四級アクリルアミド；メチル化第四級ポリマー、例えば、ポリ [ジアリルジメチルアンモニウムクロリド] およびポリ-[N-メチルビニルピリジニウムクロリド]；並びにカチオン性グラー。

10

【0060】

以上挙げたカチオン表面安定剤の例およびその他の有用なカチオン表面安定剤は下記の文献に記載されている : J. Cross および E. Singer, "Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation" (Marcel Dekker, 1994) ; P. および D. Rubingh (編)、"Cationic Surfactants": Physical Chemistry" (Marcel Dekker, 1991) ; 並びに J. Richmond, "Cationic Surfactants": Organic Chemistry (Marcel Dekker, 1990)。

20

【0061】

非重合性表面安定剤としては、例えば、以下に挙げるような非重合性化合物がある：塩化ベンザルコニウム、カルボニウム化合物、ホスホニウム化合物、オキソニウム化合物、ハロニウム化合物、カチオン性有機金属化合物、第四級リン化合物、ピリジニウム化合物、アニリニウム化合物、アンモニウム化合物、ヒドロキシリルアンモニウム化合物、第一級アンモニウム化合物、第二級アンモニウム化合物、第三級アンモニウム化合物、並びに式 NR₁R₂R₃R₄⁽⁺⁾ の第四級アンモニウム化合物。式 NR₁R₂R₃R₄⁽⁺⁾ の化合物については、

30

- (i) R₁ ~ R₄ のいずれも CH₃ ではない；
- (ii) R₁ ~ R₄ の 1 つが CH₃ である；
- (iii) R₁ ~ R₄ の 3 つが CH₃ である；
- (iv) R₁ ~ R₄ のすべてが CH₃ である；
- (v) R₁ ~ R₄ の 2 つが CH₃ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが C₆H₅CH₂ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが 7 個以下の炭素原子のアルキル鎖である；
- (vi) R₁ ~ R₄ の 2 つが CH₃ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが C₆H₅CH₂ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが 19 個以上の炭素原子のアルキル鎖である；
- (vii) R₁ ~ R₄ の 2 つが CH₃ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが 基 C₆H₅(CH₂)_n であり、ここで n > 1 である；
- (viii) R₁ ~ R₄ の 2 つが CH₃ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが C₆H₅CH₂ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む；
- (ix) R₁ ~ R₄ の 2 つが CH₃ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが C₆H₅CH₂ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが少なくとも 1 個のハロゲンを含む；
- (x) R₁ ~ R₄ の 2 つが CH₃ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが C₆H₅CH₂ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが少なくとも 1 個の環状断片を含む；
- (xi) R₁ ~ R₄ の 2 つが CH₃ であり、R₁ ~ R₄ の 1 つが フェニル環である；あるいは、
- (xii) R₁ ~ R₄ の 2 つが CH₃ であり、R₁ ~ R₄ の 2 つが 純粹に脂肪族断片である。

40

【0062】

このような化合物として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるわけではな

50

い：塩化ベヘナルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベヘントリモニウム、塩化ラウラルコニウム、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、フッ化水素セチルアミン、塩化クロラリルメテナミン(Quaternium-15)、塩化ジステアリルジモニウム(Quaternium-5)、ドデシルジメチルエチルベンジルアンモニウムクロリド(Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18ヘクトライト(hectorite)、ジメチルアミノエチルクロリドヒドロクロリド、塩酸システィン、ジエタノールアンモニウムPOE(10)オレチルエーテルホスフェート、ジエタノールアンモニウムPOE(3)オレイルエーテルホスフェート、獸脂塩化アルコニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムベントナイト、塩化ステアラルコニウム、臭化ドミフェン、安息香酸デナトニウム、塩化ミリスタルコニウム、塩化ラウルトリモニウム、エチレンジアミンジヒドロクロリド、塩酸グアニジン、塩酸ピリドキシン、塩酸イオフェタミン、塩酸メグルミン、塩化メチルベンゼトニウム、臭化ミルトリモニウム、塩化オレイルトリモニウム、ポリクオーターニウム-1、塩酸プロカイン、ココベタイン、ステアラルコニウムベントナイト、ステアラルコニウムヘクトナイト、ステアリルトリヒドロキシエチルプロピレンジアミンジヒドロフルオリド、獸脂塩化トリモニウム、並びにヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド。

10

【0063】

上記表面安定剤は市販されているか、および／または当分野では公知の方法により調製することができる。これら表面安定剤のほとんどが公知の製薬用賦形剤であり、米国製薬協会(American Pharmaceutical Association)および英国製薬協会(The Pharmaceutical Society of Great Britain)により共同で刊行されたHandbook of Pharmaceutical Excipients(The Pharmaceutical Press, 2000)(参考として特に本明細書に組み込まれる)に詳しく記載されている。

20

【0064】

本明細書で用いられる粒径は、当業者にはよく知られる通常の粒径測定方法により測定された重量平均粒径に基づいて決定される。このような方法として、例えば、沈降フィールドフロー分別、光子相關分光測定、光散乱、並びにディスク遠心分離が挙げられる。

20

【0065】

「約2,000nm以下の有効平均粒径」とは、前記方法により測定した際、有効薬剤粒子の少なくとも50重量%が、約2,000nm以下の粒径を有することを意味する。本発明の別の実施形態では、上記粒子の少なくとも約70%、約90%、約95%、もしくは約99%が、有効平均粒径以下、すなわち、約2,000nm、約1,900nm、約1,800nm等々以下の粒径を有する。さらに別の実施形態では、ナノ粒子組成物の有効平均粒径は、約1,900nm以下、約1,800nm以下、約1,700nm以下、約1,600nm以下、約1,500nm以下、約1,400nm以下、約1,300nm以下、約1,200nm以下、約1,100nm以下、約1,000nm以下、約900nm以下、約800nm以下、約700nm以下、約600nm以下、約500nm以下、約400nm以下、約300nm以下、約250nm以下、約200nm以下、約100nm以下、約75nm以下、もしくは約50nm以下である。

30

【0066】

4. 薬学的に許容される水溶性または水分散性賦形剤

薬学的に許容される水溶性または水分散性賦形剤は、典型的には、以下に挙げるものから選択される：糖、例えば、ラクトース、グルコースもしくはマンノース；糖アルコール、例えば、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリトリトール、ラクチトール、もしくはマルチトール；デンプンまたは改質デンプン、例えば、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、もしくはトウモロコシ(maize)デンプン；天然ポリマーまたは天然ポリマーの合成誘導体、例えば、ゼラチン、カラギーナン、アルギン酸塩、デキストラン、もしくはマルトデキストラン；天然ゴム、例えば、アラビアもしくはキサンタンゴム；合成ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンコポリマー、ポリオキシプロピレンコポリマー、もしくはポリエチレンオキシド；あるいは、これら化合物のうちいずれかの混合物。薬学的に許容される水溶性または水分散性賦形剤は、直接圧縮または非直接圧縮崩壊剤のいずれでもよい

40

50

。

【0067】

5. 薬学的に許容される賦形剤

さらに、本発明の医薬組成物は、1種以上の結合剤、充填剤、潤沢剤、懸濁剤、甘味料、香味料、防腐剤、バッファー、湿潤剤、希釈剤、崩壊剤、泡起性剤、滑剤(glidants)、およびその他の賦形剤を含んでいてもよい。このような賦形剤は当分野では公知である。

【0068】

充填剤の例としては、ラクトースー水和物、無水ラクトース、および各種デンプンが挙げられ；結合剤の例としては、各種セルロースおよび架橋ポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、例えば、Avicel(登録商標)PH101およびAvicel(登録商標)PH102、微結晶セルロース、並びにケイ化微結晶セルロース(SMCC)が挙げられる。10

【0069】

好適な潤沢剤(圧縮しようとする粉末の流動性に作用する物質を含む)の例を以下に挙げるが、これらに限定されるわけではない：コロイド状二酸化ケイ素、例えば、Aerosil(登録商標)200；タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ナトリウムステアリル、例えば、PRUV(登録商標)；並びにシリカゲル。

【0070】

甘味料の例としては、あらゆる天然または人工甘味料、例えば、スクロース、キシリトール、ナトリウムサッカリン、シクラメート、アスパルテーム、およびアクスルフェームが挙げられる。20

【0071】

香味料の例としては、Magnasweet(登録商標)(MAFCOの商標)、風船ガム香味料、および果実香味料などがある。

【0072】

防腐剤の例を以下に挙げる：ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸及びその塩、パラヒドロキシ安息香酸のその他のエステル(例：ブチルパラベン)、アルコール(例：エチルまたはベンジルアルコール)、フェノール化合物(例：フェノール)、もしくは第四級化合物(例：塩化ベンザルコニウム)。

【0073】

好適な希釈剤としては、薬学的に許容される不活性充填剤(增量剤)、例えば、微結晶セルロース、ラクトース、二塩基性リン酸カルシウム、サッカリド、および／またはこれらのうちいずれかの混合物がある。希釈剤の例を以下に挙げる：微晶質セルロース、例えば、Avicel(登録商標)PH101およびAvicel(登録商標)PH102；ラクトース、例えば、ラクトースー水和物、無水ラクトース、およびPharmatose(登録商標)DCL21；二塩基性リン酸カルシウム、例えば、Emcompress(登録商標)；マンニトール、例えば、PearlitolSD200(登録商標)；デンプン；ソルビトール；スクロース；並びにグルコース。30

【0074】

好適な崩壊剤としては、以下のものが挙げられる：軽度に架橋したポリビニルピロリドン、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、もしくはトウモロコシ(maize)デンプン、および改質デンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロス-ポビドン、例えば、PVPXL(登録商標)、グリコール酸ナトリウムデンプン、並びにこれらの混合物。40

【0075】

泡起性剤の例としては、泡起性対(effervescent couples)、例えば、有機酸および炭酸塩または重炭酸塩がある。好適な有機酸として、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、アジピン酸、コハク酸、アルギン酸およびこれらの無水物、並びに酸性塩が挙げられる。好適な炭酸塩および重炭酸塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウムグリシン、炭酸L-リシン、並びに炭酸アルギニンが挙げられる。あるいは、泡起性対の酸性成分だけが存在してもよい。

10

30

40

50

【0076】

6. 有効薬剤の量、薬学的に許容される賦形剤

本発明の急速融解製剤における有効薬剤の相対量は、例えば、送達のために選択される化合物、化合物の融点、化合物の水溶性、並びに化合物の水溶液の表面張力に応じて広範囲で変動すると共に、これらに依存しうる。有効薬剤または薬学的に許容されるその塩は、所望の作用を誘発するのに十分な量存在し、適用可能であれば、実質的に、1つの光学的純粋な鏡像異性体の形態、または鏡像異性体の混合物、ラセミ体若しくはその他の形態として存在することができる。

【0077】

有効薬剤は、本発明の急速融解製剤中、乾燥組成物の合計重量に対して、約0.1%～約9.9% (w/w)、好ましくは約5%～約70% (w/w)、最も好ましくは約10%～約50% (w/w) の量で存在することができる。

【0078】

薬学的に許容される水溶性または水分散性賦形剤は、乾燥組成物の合計重量に対する重量として、約99.9%～約0.1% (w/w)、好ましくは約95%～約30% (w/w)、最も好ましくは約85%～約60% (w/w) の量で存在することができる。典型的に、希釈剤は、乾燥組成物の合計重量に対する重量として、約90%～約10% (w/w)；崩壊剤は約20%～約1% (w/w)；潤滑剤は約3%～約1% (w/w)；並びに滑剤が存在する場合には、それは約5%～約0.10% (w/w) の量でそれぞれ存在する。

【0079】

B. 急速融解固体投与組成物の製造方法

本発明の別の実施形態は、低い脆碎性を示す急速融解固体投与組成物の製造方法に関する。この方法は、以下の工程を含む：

- (1) 有効薬剤と少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を用意し；
- (2) この組成物を圧縮に供することにより、必要な形状特徴を有する該組成物の固体投与剤型（例：錠剤）を形成する。

【0080】

1. 有効薬剤組成物

本発明の急速融解固体投与剤型の形成に適した組成物は、まず、所望する量の有効薬剤と少なくとも1種の薬学的に許容される水崩壊性または水溶性賦形剤とを混合することにより調製することができる。例えば、最初に、第1の混合物において有効薬剤と1種以上の薬学的に許容される賦形剤を混合し、次に、残りの薬学的に許容される賦形剤を第2の混合物に添加するが、各々最終ブレンドの前に別々にブレンドするのが望ましい。

【0081】

所望であれば、コーティングした粒子の有効薬剤を本発明で用いて、例えば、有効薬剤の不快な味をマスキングすることができる。有効薬剤の粒子は、厚さが約3～約10ミクロンで、実質的に表面に欠陥のないコーティング剤層でコーティングする必要がある。このようなコーティング剤としては、ナノ粒子有効薬剤用の表面安定剤として以前記載されているものがあり、例えば、通常の流動床コーティング装置を用いて、当業者には公知の通常の技術により実施することができる。コーティングした粒子は、一般に、有効薬剤、賦形剤およびコーティングの合計乾燥重量に対して、約5～約60、好ましくは、約10～40重量%のコーティングを含む。

【0082】

一実施形態では、有効薬剤はナノ粒子粒径を有する。ナノ粒子組成物を製造する方法（機械粉碎、沈殿、均質化、もしくはその他の好適な微粉碎方法を含む）は、当分野では公知であり、例えば、「684特許、米国特許第5,518,187号；第5,862,999号；第5,718,388号、および第5,510,118号に記載されている。

【0083】

1種以上の薬学的に許容される水溶性または水分散性賦形剤は、微粉碎により得られたナノ粒子有効薬剤分散液と混合することができる。得られた組成物をブレンドし、従来の

10

20

30

40

50

粒子と同様の方法で経口投与のための錠剤に製剤化することができる。あるいは、ナノ粒子有効薬剤分散液を噴霧乾燥または噴霧顆粒化した後、1種以上の薬学的に許容される水溶性または水分散性賦形剤とブレンドし、タブレット成形してもよい。ナノ粒子有効薬剤分散液と所望の賦形剤を顆粒化して粉末にした後、錠剤にすることもできる。これらの方法は、米国特許第6,316,029号（参考として特に本明細書に組み込まれる）に記載されているように、当分野では公知である。

【0084】

2. 有効薬剤組成物のブレンド

有効薬剤と1種以上の薬学的に許容される賦形剤をブレンドしてブレンドを形成し、これを直接圧縮して錠剤にすることができる。有効薬剤と賦形剤は、全部一緒にブレンドする必要はなく、別々の混合物としてブレンドした後、これらを合わせてブレンドしてもよい。特定のブレンドのための成分の具体的な選択、別々の混合物をブレンドするか否かの決定は当業者の技能により十分可能である。

【0085】

有効薬剤は、市販されている当分野で公知のブレンド容器を用いて、錠剤用賦形剤とブレンドすることができる。ブレンド容器の例として、V-ブレンダー（登録商標）（Blend Master Lab Blender, Patterson Kelley Co.）または高せん断ミキサー、Bohleビン、PKブレンダー、およびブレンドバッグが挙げられる。特定の急速融解組成物に応じて、ブレンド時間は約1分～20分の間で変動する。

【0086】

またブレンドは、難溶性の有効薬剤と薬学的に許容される賦形剤との分散液を凍結乾燥することにより調製することもできる。好適な凍結乾燥条件は、例えば、下記の文献に記載されているものを含む：欧州特許第0,363,365号（McNeil-PPC Inc.）、米国特許第4,178,695号（A. Erbeia）および米国特許第5,384,124号（Farmalyoc）（これらはすべて、参考として本明細書に組み込まれる）。典型的には、分散液を好適な容器に入れ、約-5～約-100の温度まで凍結する。凍結した分散液を約48時間以下の時間にわたり減圧に供する。温度、圧力、分散媒、並びにバッチサイズなどのパラメーターの組合せが、凍結乾燥工程に必要な時間に影響を与える。低温および減圧の条件下で、凍結した溶剤を昇華によって除去することにより、有効成分が全体に分布する固体および多孔性の急速崩壊固体経口投与剤型が得られる。

【0087】

あるいは、有効薬剤と薬学的に許容される賦形剤を含む混合物を流動床で顆粒化して、顆粒を形成することにより、ブレンドを調製することもできる。この後、顆粒をタブレット成形して、固体経口投与剤型を形成する。

【0088】

3. タブレット成形

本発明の急速融解固体投与製剤は、経口投与のための錠剤の形態でありうる。このような錠剤の調製は、例えば、単一ステーションタブレットプレス機、自動化タブレットプレス機、回転式タブレットプレス機、もしくは高速タブレットプレス機を用いた、当分野では公知の圧縮方法により達成することができる。タブレット成形工程中圧縮に加える外力は、得られる錠剤が2%以下の脆碎性と、約3分以下の崩壊時間を示す限り、当業者によって決定することができる。

【0089】

前述したように、外見上本発明の錠剤の形状は、当分野で知られるどんな形状であってもよい。形状の例として、三角形、四角形、円形、動物の形状、不規則な形状（カブレット）、環状（ドーナツ型）、並びにその他、例えば、Tableting Specification Manual（American Pharmaceutical Association、ワシントンD.C.、1990）（参考として特に本明細書に組み込まれる）に記載されているものなどが挙げられる。

【0090】

好みの実施形態では、円形の錠剤を調製する方法が記載されている。加えて、文字ま

10

20

30

40

50

たは符号を錠剤に印字または施すこともできる。従って、錠剤の向かい合ったカップ表面が二重凸形を保持する限り、タブレット成形方法の圧縮工程で用いられるダイをあらゆる形状に容易に調整することができる。

【0091】

C. 急速融解組成物の投与

本発明は、有効薬剤の迅速な生物利用性が求められる哺乳動物（ヒトを含む）の治療方法を提供する。本発明の急速融解固体投与剤型は投与されると、含有する有効薬剤を急速に放出し、これによって活性の迅速な開始を達成する。

【0092】

一般に、所望の生理学的效果をもたらすのに十分な有効薬剤のレベルを用いて、本発明の組成物を、それが必要な哺乳動物被験者に経口投与する。哺乳動物被験者は、家畜またはペットでもよいが、好ましくはヒトである。所望の生理学的效果をもたらすのに必要な有効薬剤のレベルは、標準的テキスト、例えば、Goodman and Gilman'sおよびPhysician's Desk Referenceを参照することにより、当業者が容易に決定することができる。

【0093】

本発明を説明するために、以下に実施例を挙げる。しかし、本発明が、これら実施例に記載される特定の条件または詳細に限定されるわけではないことは理解すべきである。本明細書全体を通して、一般に入手可能な文献の一部または全部を参照した場合、これらは参考として特に本明細書に組み込まれるものとする。

【実施例】

【0094】

実施例1：錠剤の配合

この実施例の目的は、有効薬剤の急速融解投与組成物を調製することであった。

【0095】

ブレンド容器中で有効薬剤の顆粒をマンニトールおよびクロスボビドンと約10分ブレンドした。フマル酸ナトリウムステアリルとコロイド状二酸化ケイ素を別々の容器中で約5分ブレンドしてから、40メッシュスクリーンで篩い分けた。両方のブレンドを一緒にして約3分ブレンドした。得られた混合物を用いて、表1に示す組成を有する急速融解錠剤を調製した。

【表1】

表1 急速融解錠剤の組成				
成分	% w/w	1錠当たりの組成(mg)	バッチ処方(500錠)(g)	機能性
有効薬剤	40.0	500.00	250.0	有効薬剤成分
マニニトール(Pearlitol SD200™)	42.5	531.25	265.63	希釈剤
クロスボビドン(Plasdone XL™)	15.0	187.50	93.75	超崩壊剤
フマル酸ナトリウムステアリル(PRUV™)	1.5	18.75	9.38	潤滑剤
コロイド状二酸化ケイ素(Cab-O-Sil M5™)	1.0	12.50	6.25	滑剤
合計	100	1250	625.00	

10

20

30

40

【0096】

実施例2：錠剤の調製

この実施例の目的は、表2に示す成形条件下で、回転式タブレットプレス機(Riva Piccola(登録商標))を用いて、実施例1で調製した組成物の錠剤を形成することであった。この実施例で調製した錠剤は、表2に示すように、図1a、1b、2a、2b、3aおよび3bに図示する。比較のために、平坦面と面取りした縁とを有する錠剤も同様の条件下で調製した。このようにして、2つの異なる硬度を示す錠剤と、同じ硬度を示す標準錠剤が得られた。

【表2】

表2 高速融解組成物の圧縮力および圧力								
条件	錠剤1 (図1aおよび1b)		錠剤2 (図2aおよび2b)		錠剤3 (図3aおよび3b)		比較錠剤 5/8"平坦面 面取り縁	
硬度(KP)	3	5	3	5	3	5	3	5
力(KN)	11.3	13.5	10.6	13.5	10.5	13.1	9.4	11.3
加えた圧力(Mpa)	57.07	68.18	53.53	68.18	53.03	66.16	47.47	57.07

【0097】

実施例3：硬度、脆碎性および崩壊時間

この実施例の目的は、実施例2で調製された錠剤の硬度、脆碎性および崩壊時間を評価することであった。

【0098】

50

錠剤 1、2、3、および比較錠剤を 3 KP および 5 KP の硬度で各々調製した。次に、各錠剤を脆碎性および崩壊について評価した。各錠剤形状について 3 つの錠剤をデータに用了た。

【0099】

崩壊を測定するため、710ミクロン篩を含む VanKeI 崩壊試験装置を用いて、錠剤 1 ~ 3 および比較錠剤を 37 の 1,000mL 脱イオン水浴中で試験した。崩壊測定は、USP20 に従つて実施した。脆碎性および崩壊時間の結果を表 3 に示す。

【表 3】

特性	表 3 急速融解組成物の脆碎性および崩壊時間							
	錠剤 1 (図 1)		錠剤 2 (図 2)		錠剤 3 (図 3)		比較錠剤 5/8"平坦面 面取り縁	
硬度(KP)	3	5	3	5	3	5	3	5
100 回の落下での脆碎性(%損失)	5.24	0.92	13.9	1.71	4.62	0.77	26.8	4.1
崩壊時間(秒)	10 12 13	14 15 15	12 12 12	15 16 17	13 14 15	15 15 17	15 16 17	17 19 20

【0100】

錠剤 1 ~ 3 はすべて、14% より低い脆碎性を示した。3 KP の硬度で調製された錠剤 1 ~ 3 では、脆碎性が 4.62% と 13.9% の間で変動し、これは、比較錠剤の脆碎性 26.8% より低い。同様に、5 KP の硬度で調製された錠剤 1 ~ 3 では、脆碎性が 0.77% と 1.71% の間で変動し、これも比較錠剤の脆碎性 4.1% より低い。

【0101】

錠剤 1 ~ 3 はすべて、15 秒以内に崩壊した。これらの結果から、標準錠剤と比較して、本発明の錠剤は、脆碎性を実質的に低下もしくは少なくとも維持しながら、崩壊時間を許容可能な時間に維持できることがわかる。

【0102】

当業者には、本発明の思想または範囲を逸脱することなく、本発明の方法および組成物に様々な変形および変更を為すことができるることは明らかであろう。従つて、本発明は、添付の特許請求の範囲およびそれらの均等物の範囲内にあるかぎり本発明の変形および変更を包含するものとする。

【図面の簡単な説明】

【0103】

【図 1】図 1 a および図 1 b はそれぞれ、1.500 インチ(in)のカップ長軸と 0.175 インチ(in)のカップ短軸を有する二重凸状錠剤の正面図および側面図である。

【図 2】図 2 a および図 2 b はそれぞれ、1.680 インチ(in)のカップ長軸と 0.112 インチ(in)のカップ短軸を有する二重凸状錠剤の正面図および側面図である。

【図 3】図 3 a および 3 b はそれぞれ、1.812 インチ(in)のカップ長軸と 0.100 インチ(in)のカップ短軸を有する二重凸状錠剤の正面図および側面図である。

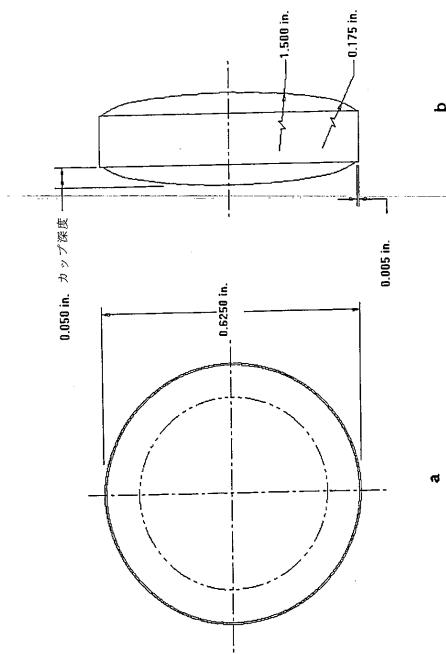
10

20

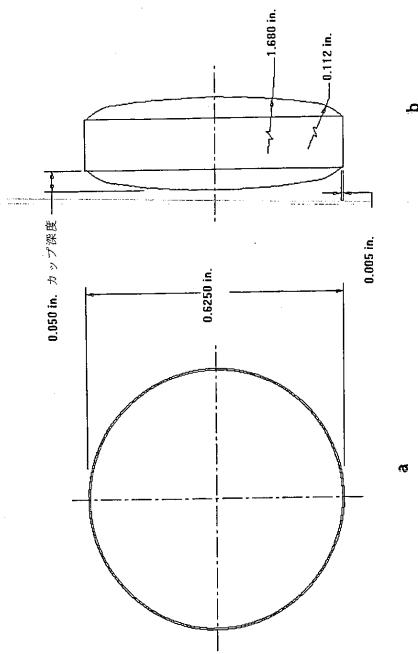
30

40

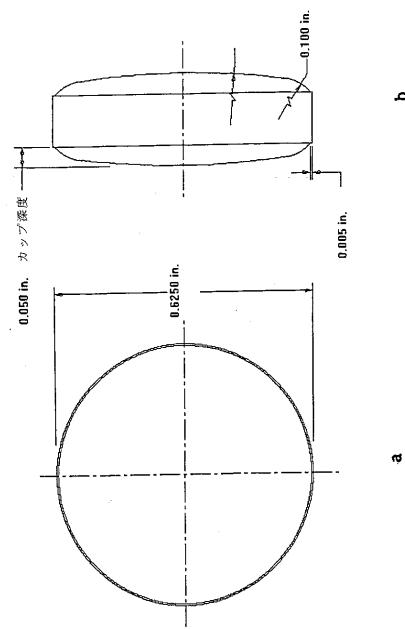
【図1】



【図2】



【図3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/08544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/20 A61K9/00		
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) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 270 790 B1 (R.L.ROBINSON ET AL.) 7 August 2001 (2001-08-07) cited in the application claims figure 1B column 2, line 32 - line 67 column 3, line 9 -column 4, line 54 column 5, line 14 - line 21	1-59
A	US 6 342 248 B1 (J. MIYABE ET AL.,JP) 29 January 2002 (2002-01-29) claims figures 1A,1C,2A,2B,5A,5C,6A,6C,7A,7C,9C	1-59
A	EP 0 070 720 A (WARNER-LAMBERT) 26 January 1983 (1983-01-26) claims figures	1-59
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
26 August 2003	02/09/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Scarpioni, U	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US 03/08544

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 41-59 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/08544

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 6270790	B1	07-08-2001	AU	4456599 A	09-03-2000
			BR	9903736 A	26-09-2000
			CN	1249176 A	05-04-2000
			EP	0997143 A2	03-05-2000
			JP	2000095673 A	04-04-2000
			KR	2000017352 A	25-03-2000
			NZ	337310 A	26-05-2000
			US	2003049316 A1	13-03-2003
			US	2001043947 A1	22-11-2001
US 6342248	B1	29-01-2002	AU	2360699 A	14-10-1999
			CN	1231887 A	20-10-1999
			EP	0947188 A2	06-10-1999
			WO	9951207 A1	14-10-1999
			SG	70678 A1	22-02-2000
			TW	479045 B	11-03-2002
EP 70720	A	26-01-1983	AT	22797 T	15-11-1986
			AU	563670 B2	16-07-1987
			AU	4049885 A	19-09-1985
			AU	8614282 A	12-05-1983
			CA	1195251 A1	15-10-1985
			DE	3273729 D1	20-11-1986
			EP	0070720 A1	26-01-1983
			JP	58024515 A	14-02-1983

フロントページの続き

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

(72)発明者 プラス , カール

アメリカ合衆国 18910 ペンシルヴァニア州 , ベッドミンスター . ピー . オー . ボックス
217

(72)発明者 ウエンデル , スーザン

アメリカ合衆国 19473 ペンシルヴァニア州 , シュウェンクスヴィル , ウェルシュ ロード
834

(72)発明者 ラディ , スティーブン

アメリカ合衆国 19473 ペンシルヴァニア州 , シュウェンクスヴィル , スタリオン レーン
226

F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 DD29 DD38 DD47 EE16 FF06 FF33