

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6909809号
(P6909809)

(45) 発行日 令和3年7月28日 (2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月7日 (2021.7.7)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 J 1/05 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 9/10 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 J 1/05 3 5 1 A
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 45/00

請求項の数 13 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2018-557320 (P2018-557320)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月2日 (2016.5.2)
 (65) 公表番号 特表2019-514573 (P2019-514573A)
 (43) 公表日 令和1年6月6日 (2019.6.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/052488
 (87) 国際公開番号 WO2017/191485
 (87) 国際公開日 平成29年11月9日 (2017.11.9)
 審査請求日 平成31年4月25日 (2019.4.25)

(73) 特許権者 503422000

サン ファーマシューティカル インダス
 トリーズ リミテッド
 SUN PHARMACEUTICAL
 INDUSTRIES LTD.
 インド国 マハラシュトラ州 400 0
 63, ムンバイ, グレガオン (イー), ウ
 ェスタン エクスプレス ハイウェイ, サ
 ン ハウス, プロット No. 201 ビ
 ー/1

(74) 代理人 110000659

特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物用のデュアルチャンバーパック

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

デュアルチャンバーパックであって、

(a) 薬学的に許容される媒体がプレフィルドされている容器を含む第1のチャンバーと、

(b) 有効成分である固体組成物がプレフィルドされているリザーバー、二相性コネクター、プランジャー、及び破壊可能な高分子膜を有するプラグを含む第2のチャンバーと、

を含み、

前記二相性コネクターは、前記第2のチャンバーの前記リザーバーと前記第1のチャンバーの前記容器とを接続し、

前記デュアルチャンバーパックは、プランジャーが破壊可能な高分子膜の周囲を部分的に破裂させるように、リザーバーを回転することによりアクティベーションされ、

前記第2のチャンバーは、キャップと取り替え可能であり、

(i) 前記破壊可能な高分子膜は、前記プラグに張り付けられ、且つ前記第1のチャンバーと前記第2のチャンバーとを隔て、

(ii) 前記プランジャーは頂部及び底部で開かれており、

(iii) 前記プランジャーは完全に前記二相性コネクター及びプラグ内に位置し、且つ前記リザーバー内にはなく、並びに

(iv) 前記リザーバー、二相性コネクター、プランジャー、及びプラグは、前記デュ

10

20

アルチャンバークパックの部分形成するために組み立てられることができる独立した構成要素である、デュアルチャンバークパック。

【請求項 2】

薬学的に許容される媒体が、デュアルチャンバークパックをアクティベーションさせると、固体組成物と混合されて液体医薬組成物を形成する、請求項 1 に記載のデュアルチャンバークパック。

【請求項 3】

液体医薬組成物が溶液又は懸濁液である、請求項 2 に記載のデュアルチャンバークパック。

【請求項 4】

液体医薬組成物が安定な組成物である、請求項 2 に記載のデュアルチャンバークパック。

【請求項 5】

第 2 のチャンバーのリザーバーには、30 cc より多い体積の固体組成物がプレフィルドされている、請求項 1 に記載のデュアルチャンバークパック。

【請求項 6】

第 2 のチャンバーのリザーバーには、30 cc ~ 500 cc の範囲の体積の固体組成物がプレフィルドされている、請求項 5 に記載のデュアルチャンバークパック。

【請求項 7】

破壊可能な高分子膜が、アクティベーション中にプラグに張り付いたままである、請求項 1 に記載のデュアルチャンバークパック。

【請求項 8】

プランジャーは、前記破壊可能な高分子膜と対向する端部側に 1 以上の鋭い突起部を含む、請求項 1 に記載のデュアルチャンバークパック。

【請求項 9】

プラグは、1 種以上の防湿添加剤を有する層を含む、請求項 1 に記載のデュアルチャンバークパック。

【請求項 10】

デュアルチャンバークパックであって、

a) 薬学的に許容される媒体がプレフィルドされており、且つ上端に開口部が設けられた容器の形態の第 1 のチャンバーと、

b) (I) 有効成分である固体組成物がプレフィルドされ、且つ二相性コネクタに嵌合するように適合されたりザーバー、及び前記二相性コネクタ内に固定するように適合されたプランジャー、並びに、

(II) 前記二相性コネクタに嵌合するよう適合された、破壊可能な高分子膜を有するプラグ

を含み、前記プランジャーは更に、上部平面を有するプラグに嵌合するように適合されている第 2 のチャンバーと、

を含み、

前記第 2 のチャンバーは前記第 1 のチャンバーから取り外し可能であり、

(i) 前記二相性コネクタは、前記第 2 のチャンバーのリザーバーと前記第 1 のチャンバーの容器とを接続し、

(ii) 前記破壊可能な高分子膜は、前記プラグに張り付けられ、且つ前記第 1 のチャンバーと前記第 2 のチャンバーとを隔て、

(iii) 前記プランジャーは頂部及び底部で開かれており、

(iv) 前記プランジャーは完全に前記二相性コネクタ及び前記プラグ内に位置し、且つ前記リザーバー内にはなく、及び

(v) 前記リザーバー、前記二相性コネクタ、前記プランジャー、及び前記プラグは、前記デュアルチャンバークパックの部分形成するために組み立てられることができる独立した構成要素であり、

前記第 2 のチャンバーの上部の前記リザーバーは、前記プラグの前記破壊可能な高分子

10

20

30

40

50

膜の周囲を部分的に破裂させて前記固体組成物を前記容器の薬学的に許容される媒体に送達するように、前記プランジャーに圧力を印加する手段を有し；前記第2のチャンバーは、前記第1のチャンバーから取り外されてキャップと取り替えられ、

前記固体組成物は、前記薬学的に許容される媒体と混合されて液体医薬組成物を形成する、デュアルチャンバーパック。

【請求項11】

第2のチャンバーのリザーバーには、30ccより高い体積の固体組成物がプレフィルドされている、請求項10に記載のデュアルチャンバーパック。

【請求項12】

第2のチャンバーのリザーバーには、30cc～500ccの範囲の体積の固体組成物がプレフィルドされている、請求項11に記載のデュアルチャンバーパック。

10

【請求項13】

前記二相性コネクタは、前記第1のチャンバーの前記容器への接続側に開封明示バンドを含む、請求項10に記載のデュアルチャンバーパック。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、容器を含む第1のチャンバーと、リザーバー、二相性コネクタ、プランジャー、及び破壊可能な高分子膜を有するプラグを含む第2のチャンバーとを有するデュアルチャンバーパック(dual-chamber pack)に関する。第1のチャンバーの容器には、薬学的に許容される媒体がプレフィルドされており、且つ第2のチャンバーのリザーバーには、有効成分の固体組成物がプレフィルドされており、ここで、有効成分の固体組成物は、デュアルチャンバーパックをアクティベーションさせると、薬学的に許容される媒体と混合されて液体医薬組成物を形成する。

20

【背景技術】

【0002】

液体医薬組成物は、固体剤形、例えば錠剤及びカプセル剤と比較して、特に老人患者及び小児患者への経口投与のための好適な剤形である。それらは投与し易く、患者コンプライアンスの向上につながる。更に、液体医薬組成物は、柔軟な投薬計画を有する独自の利点を提供する。液体医薬組成物は、一般に、薬学的に許容される媒体、例えば水に有効成分が溶解又は分散した形態のまま存在する溶液又は懸濁液の形態をとる。

30

【0003】

しかしながら、いくつかの有効成分は、長期間貯蔵したときに、薬学的に許容される媒体、例えば水の存在下で不安定のままである。これを克服するために、有効成分は、主に乾燥粉末として製剤化され、これが投与時に薬学的に許容される媒体で再構成されることになる。再構成は、エンドユーザーによって行われ、ここで、乾燥粉末は、家庭で予め煮沸して冷却した水に溶解又は懸濁されて液体医薬組成物を形成する。あるいは、薬学的に許容される媒体又は精製水が、乾燥粉末を有するボトルと一緒に別々に供給される。この従来のパックは、患者コンプライアンスに欠けており、不相応な水質に基づきコンタミを招く可能性がある。更に、薬学的に許容される媒体又は水が、マークされた基準線にまで加えられない場合、投与過誤が起こる可能性が依然としてある。

40

【0004】

米国特許第3156369号明細書；米国特許第3603469号明細書；米国特許第3840136号明細書；及び米国特許第4982875号明細書は、2つの組成物を2つのコンパートメントに別々に貯蔵して該組成物を使用時に混合することができるデュアルチャンバーパックの使用を開示している。この2つのコンパートメントは、一方の組成物が他方の組成物中に放出して混合されるように、プランジャーを押し下げることにより破裂させられる破壊可能な膜によって隔てられている。しかしながら、膜の破片が分離して最終製品に入り込む可能性が依然としてある。このことは、望ましくないコンタミを招く可能性があり、且つ重大な健康災害をもたらすおそれがある。更に、先行技術に開示さ

50

れているデュアルチャンバーパックは、コンパートメントの容量が限られていることから、高用量薬物又は慢性投与が必要な薬物には適していないことがある。また、液体組成物は、貯蔵中に膜を横切って固体組成物に浸透することがあり、これが固体組成物の凝集を招くおそれがある。この結果、固体組成物の流動性が低下し、かくして最終製品の含量均一性に影響を及ぼすことになる。また、液体組成物が浸透すると、湿分感受性薬物の安定性に影響を及ぼすおそれがある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第3156369号明細書

10

【特許文献2】米国特許第3603469号明細書

【特許文献3】米国特許第3840136号明細書

【特許文献4】米国特許第4982875号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、先行技術に対して有意な改善を伴い、且つ様々な薬物を組み込むという未だ対処されていない要求を満たす患者適合型のデュアルチャンバーパックを提供する。本発明のデュアルチャンバーパックは、高用量薬物、慢性投与が必要な薬物又は湿分感受性薬物を含む任意の種類の薬物に適切であり得る。このパックを用いて、反復用量(multi-dose)液体組成物を好適に投与することができる。更に、本発明のパック中で用いられるブランジャーは、破壊可能な膜がアクティベーション時にプラグに接着し続け、膜の破片が最終製品に入り込まないように設計されている。アクティベーション中、パックは、最終製品が患者の使用に安全であり続けることを保証する。パックはまた、固体組成物が液体組成物中に完全に放出され、そうして最終製品の含量均一性が維持されることを保証する。パックは更に、有効成分を含む固体組成物を有するチャンバー内への湿分の浸透が一切なく、且つ貯蔵中に有効成分の安定性が影響を受けないままであることを保証する。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

30

本発明は、容器を含む第1のチャンバーと、リザーバー、二相性コネクタ、ブランジャー、及び破壊可能な高分子膜を有するプラグを含む第2のチャンバーとを有するデュアルチャンバーパックに関する。第1のチャンバーの容器には、薬学的に許容される媒体がプレフィルドされており、且つ第2のチャンバーのリザーバーには、有効成分の固体組成物がプレフィルドされており、ここで、有効成分の固体組成物は、デュアルチャンバーパックをアクティベーションさせると、薬学的に許容される媒体と混合されて液体医薬組成物を形成する。このパックにより、エンドユーザーは、再構成に必要なほんのわずかの単純なステップにより簡単に調剤することができる。このパックは、慢性投与に必要な薬物、高用量薬物、及び湿分感受性薬物に適している。このパックは、固体組成物が薬学的に許容される媒体に完全に入り込み、そうして含量均一性を維持することを保証する。このパックはまた、最終製品がパックコンポーネントによるいかなるコンタミからも免れ続け、且つエンドユーザーにとって安全であることを保証する。このパックは更に、貯蔵中の有効成分の安定性を保証する。

40

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】デュアルチャンバーパックのコンポーネントの概略図である。

【図2】二相性コネクタの概略図 - 上面図及び正面図である。

【図3】デュアルチャンバーパックのアセンブリを表す概略図である。

【図4】デュアルチャンバーパックの機能性を表す概略図である。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 0 9 】

本発明の第 1 の態様は、

(a) 容器を含む第 1 のチャンバーと、

(b) リザーバー、二相性コネクタ、プランジャー、及び破壊可能な高分子膜を有するプラグを含む第 2 のチャンバーと、
を含むデュアルチャンバーパックを提供する。

【 0 0 1 0 】

上記態様の 1 つの実施形態によれば、第 1 のチャンバーの容器には、薬学的に許容される媒体がプレフィルドされており、且つ第 2 のチャンバーのリザーバーには、有効成分の固体組成物がプレフィルドされている。あるいは、第 2 のチャンバーのリザーバーには、有効成分の液体濃縮組成物がプレフィルドされている。

10

【 0 0 1 1 】

上記態様の別の実施形態によれば、固体組成物は、デュアルチャンバーパックをアクティベーションさせると、薬学的に許容される媒体と混合されて液体医薬組成物を形成する。

【 0 0 1 2 】

上記態様の別の実施形態によれば、液体医薬組成物は溶液又は懸濁液である。

【 0 0 1 3 】

上記態様の別の実施形態によれば、デュアルチャンバーパックは、液体医薬組成物の反復用量投与に用いられる。

20

【 0 0 1 4 】

上記態様の別の実施形態によれば、第 2 のチャンバーのリザーバーには、約 3 0 c c より高い体積の固体組成物がプレフィルドされている。上記態様の好ましい実施形態では、第 2 のチャンバーのリザーバーには、約 3 0 c c ~ 約 5 0 0 c c の範囲の体積の固体組成物がプレフィルドされている。

【 0 0 1 5 】

上記態様の別の実施形態によれば、第 2 のチャンバーの二相性コネクタは、リザーバーを第 1 のチャンバーの容器に接続する。

【 0 0 1 6 】

上記態様の別の実施形態によれば、プランジャーは、破壊可能な高分子膜がアクティベーション中にプラグに張り付いたままであることを保証する。

30

【 0 0 1 7 】

上記態様の別の実施形態によれば、プランジャーは、実質的に尖っていない連続領域と共に 1 以上の鋭い突起部で構成される。好ましい実施形態では、プランジャーは、実質的に尖っていない連続領域と共に 1 つの鋭い突起部で構成される。プランジャーは更に、1 以上の溝を有することもできる。プランジャー本体は、シリンダー又は漏斗の形態をとることもできる。

【 0 0 1 8 】

上記態様の別の実施形態によれば、プラグは、ポリオレフィン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、環状オレフィンポリマー、環状オレフィンコポリマー、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート - G、ポリプロピレン、及びポリカーボネートを含む群から選択される高分子材料で構成されている。好ましい実施形態では、プラグは、ポリエチレンで構成されている。

40

【 0 0 1 9 】

上記態様の別の実施形態によれば、プラグは更に、1 種以上の防湿添加剤を含む。

【 0 0 2 0 】

上記態様の別の実施形態によれば、防湿添加剤は、重合プロセスにより活性化されて効果的な有機化学物質を形成するモノマー及びコポリマーを含むプラスチック添加剤の群から選択される。

【 0 0 2 1 】

50

上記態様の別の実施形態によれば、防湿添加剤は、防湿特性を最大50%改善する。防湿添加剤は特に、防湿特性を最大30%改善する。

【0022】

上記態様の別の実施形態によれば、破壊可能な高分子膜を有するプラグは、第1のチャンバーから第2のチャンバー内への透湿を防止する。

【0023】

上記態様の別の実施形態によれば、液体医薬組成物は、安定な組成物である。

【0024】

上記態様の別の実施形態によれば、液体医薬組成物は、味覚マスキング組成物である。

【0025】

本発明の第2の態様は、

a) 薬学的に許容される媒体がプレフィルドされており、且つ上端に開口部(7)が設けられた容器(8)の形態の第1のチャンバーと、

b) (i) 有効成分の固体組成物がプレフィルドされた、プランジャー(2)に嵌合するように適合されたリザーバー(1)と、

(ii) 任意に開封明示バンド(6)を有する二相性コネクタ(5)に嵌合するように適合された、破壊可能な高分子膜(4)を有するプラグ(3)と

を含み、プランジャー(2)は更に、上部平面を有するプラグ(3)に嵌合するように適合されており、且つ該二相性コネクタ(5)は更に、下端から容器(8)の開口部(7)に接続されている第2のチャンバーと

を含むデュアルチャンバーパックを提供し、第2のチャンバーの上部のリザーバー(1)は、プラグの破壊可能な高分子膜(4)を部分的に破裂させて固体組成物を容器(8)の薬学的に許容される媒体に送達するように、プランジャー(2)に圧力を印加する手段を有し；第2のチャンバーは、キャップ(9)と取り替えられ、固体組成物は、薬学的に許容される媒体と混合されて液体医薬組成物を形成する。

【0026】

上記態様の1つの実施形態によれば、第2のチャンバーのリザーバーには、約30ccより高い体積の固体組成物がプレフィルドされている。上記態様の好ましい実施形態では、第2のチャンバーのリザーバーには、約30cc～約500ccの範囲の体積の固体組成物がプレフィルドされている。

【0027】

上記態様の別の実施形態によれば、キャップは、従来のキャップ又は小児用安全キャップである。

【0028】

上記態様の別の実施形態によれば、二相性コネクタは、第1のチャンバーの容器への接続側に開封明示バンドを有し、且つ他方の側には第2のチャンバーのリザーバーと締結するための溝を有する。

【0029】

上記態様の別の実施形態によれば、プランジャーは、両端が開かれている。

【0030】

上記態様の別の実施形態によれば、リザーバーは、それがねじ込まれると、デュアルチャンバーパックのアクティベーション中にプランジャーに圧力を印加する。

【0031】

本発明の第三の態様は、以下の工程：

(a) 容器(8)を含む第1のチャンバーと、リザーバー(1)、プランジャー(2)、破壊可能な高分子膜(4)を有するプラグ(3)、及び二相性コネクタ(5)を含む第2のチャンバーとを準備する工程；

(b) 第1のチャンバーの容器(8)に薬学的に許容される媒体をプレフィルして第1のチャンバーを形成する工程；

(c) 第2のチャンバーのリザーバー(1)に固体組成物をプレフィルする工程；

10

20

30

40

50

(d) 二相性コネクタ(5)をリザーバー(1)に固定する工程；
(e) ブランジャー(2)を二相性コネクタ(5)に固定するステップ；
(f) プラグ(3)を二相性コネクタ(5)のブランジャーに取り付けて第2のチャンバーを形成する工程；
(g) 第2のチャンバーを第1のチャンバーの容器(8)の開口部(7)に取り付ける工程；
(h) ブランジャーが破壊可能な高分子膜の周囲を部分的に破裂させるように、第2のチャンバーのリザーバー(1)をねじ込むことによってデュアルチャンバーパックをアクティベーションさせる工程；及び
(i) 第2のチャンバーを取り外して、それをキャップ(9)と取り替える工程；及び
(j) 容器(8)を振ることで、固体組成物と薬学的に許容される媒体とを混合させて液体医薬組成物を得る工程
を含む、デュアルチャンバーパックに貯蔵された液体医薬組成物を提供する方法を提供する。

10

【0032】

上記態様の1つの実施形態によれば、第2のチャンバーのリザーバーには、約30ccより高い体積の固体組成物がプレフィルドされている。上記態様の好ましい実施形態では、第2のチャンバーのリザーバーには、約30cc～約500ccの範囲の体積の固体組成物がプレフィルドされている。

【0033】

20

上記態様の別の実施形態によれば、二相性コネクタは、第1のチャンバーの容器への接続側に開封明示バンドを有し、且つ他方の側には第2のチャンバーのリザーバーと締結するための溝を有する。開封明示バンドは、アクティベーションプロセスを開始させるために最初に取り外される。

【0034】

本発明の固体組成物を形成するために用いられる有効成分は、即時放出又は持続放出を提供する形態で存在し得る。固体組成物は、1種以上の薬学的に許容される医薬品添加物(excipients)と直接混合された有効成分を含むことができる。あるいは、固体組成物は、任意に1種以上の薬学的に許容される医薬品添加物と混合された有効成分のコアを含むこともできる。コアは、即時放出又は持続放出コーティングでコーティングされていてもよい。即時放出コーティングは、苦味のある有効成分の味覚をマスキングするため又は安定性を改善するために皮膜形成剤を含むことができる。前記コーティングは、貯蔵中に再構成された液体医薬組成物中に不溶性であり続け、一度摂取されただけで有効成分を放出する。皮膜形成剤は、再構成された組成物中で高モル濃度の溶質を用いることによって有効成分の放出が防止される水溶性ポリマーであってよく、ここで、溶質は、水に対してより高い親和性を有する。高モル濃度の溶質により、高浸透圧をもたらす高張条件を生じさせ、かくしてコーティングされたコアからの有効成分の浸出を防止する。これは、苦い有効成分の味覚をマスキングするため又は有効成分の安定性を改善するために役立つだろう。皮膜形成剤は更に、該皮膜形成剤が再構成された組成物中で溶解せず、生理的条件下に曝されると溶解するように、再構成された組成物の予め調整されたpHを用いることによって有効成分の放出が防止されるpH依存性の溶解性を有することができる。あるいは、固体組成物は、任意に1種以上の薬学的に許容される医薬品添加物と混合された、イオン交換樹脂複合体又はシクロデキストリン複合体のような複合体の形態の有効成分からなる。この場合、摂取されて生理的条件下に曝されると有効成分が放出される。持続放出コーティングは、pH依存性の放出制御剤、pH非依存性の放出制御剤、又はそれらの混合物を含み得る。

30

40

【0035】

pH依存性の放出制御剤の適切な例は、アクリル酸コポリマー、例えばメタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、例えばEudragit(登録商標)L 100及びEudragit(登録商標)S 100、メタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポ

50

リマー、例えばEudragit（登録商標）L 100-55及びEudragit（登録商標）L 30 D-55、メタクリル酸ジメチルアミノエチルとメタクリル酸ブチルとメタクリル酸メチルとのコポリマー、例えばEudragit（登録商標）E 100、Eudragit（登録商標）E PO、アクリル酸メチルとメタクリル酸とアクリル酸オクチルとのコポリマー、スチレンとアクリル酸とのコポリマー、アクリル酸ブチルとスチレンとアクリル酸とのコポリマー、及びアクリル酸エチル-メタクリル酸コポリマー；酢酸フタル酸セルロース；酢酸コハク酸セルロース；フタル酸ヒドロキシアルキルセルロース、例えばフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；酢酸コハク酸ヒドロキシアルキルセルロース、例えば酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；酢酸フタル酸ビニル；酢酸コハク酸ビニル；トリメリット酸酢酸セルロース(cellulose acetate trimellitate)；ポリビニル誘導体、例えばポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、及びポリビニルアセトアセタールフタレート；ゼイン；シェラック；並びにそれらの混合物を含む群から選択される。

10

【0036】

pH非依存性の放出制御剤の適切な例は、セルロースポリマー、例えばエチルセルロース、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、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロース；アクリル酸コポリマー、例えばメタクリル酸コポリマー、例えばEudragit（登録商標）RS、Eudragit（登録商標）RL、Eudragit（登録商標）NE 30D；酢酸セルロース；ポリエチレン誘導体、例えばポリエチレングリコール及びポリエチレンオキシド；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル；ガム、例えばグアールガム、ローカストビーンガム、トラガカントガム、カラギーナン、アルギン酸、アカシアガム、アラビアガム、ジェランガム、及びキサンタンガム；トリグリセリド；ワックス、例えばCompritol（登録商標）、Lubritab（登録商標）及びGelucires（登録商標）；脂質；脂肪酸又はその塩／誘導体；ポリ酢酸ビニルとポリビニルピロリドンとの混合物、例えばKollidon（登録商標）SR；並びにそれらの混合物を含む群から選択される。

20

【0037】

本明細書中で用いられる「液体濃縮組成物」という用語は、再構成されると所望の力価を与える有効成分を含む濃縮液体組成物を指す。

30

【0038】

上記態様の別の実施形態によれば、コアは、ビーズ、ペレット、顆粒、回転楕円体等の形態をとる。

【0039】

上記態様の別の実施形態によれば、有効成分は、不活性粒子上に積層されてコアを形成する。

【0040】

本発明のデュアルチャンバーパックは、有効成分の反復用量投与に適している。本発明の液体医薬組成物は、懸濁液又は溶液の形態をとる。

40

【0041】

本発明の薬学的に許容される媒体は、精製水、1種以上の適切な有機溶媒、及びそれらの混合物を含み得る。有機溶媒は、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、及びそれらの混合物から成る群から選択することができる。薬学的に許容される媒体は、任意に1種以上の薬学的に許容される医薬品添加物を有していてもよい。

【0042】

本明細書中で用いられる「アクティベーション」という用語は、薬学的に許容される媒体で固体組成物を再構成して液体医薬組成物を形成するプロセスを意味する。アクティベーションは、患者又は薬剤師又は介護者等のエンドユーザーによって行われることができ

50

る。アクティベーションプロセスは、リザーバーをねじ込むことによって開始される。

【 0 0 4 3 】

本明細書中で用いられる「反復用量」という用語は、液体医薬組成物が、再構成後に、例えば7日を超える期間、又は1ヶ月を超える期間、又は3ヶ月を超える期間にわたり多回用量で投与されることを意味する。

【 0 0 4 4 】

本明細書中で用いられる「約」という用語は、値の $\pm 10\%$ までの変動によって定義される範囲内にある任意の値を指す。

【 0 0 4 5 】

本明細書中で用いられる「安定」という用語は、化学的安定性を指し、ここで、 $5\% w/w$ 以下の関連物質全体が、少なくとも3ヶ月～組成物の販売及び使用に必要な範囲までの期間にわたる 40% 及び 75% の相対湿度(R.H.)又は 25% 及び 60% のR.H.での貯蔵時に形成される。

【 0 0 4 6 】

本明細書中で用いられる「薬学的に許容される医薬品添加物」という用語は、医薬組成物において日常的に用いられる医薬品添加物を指す。薬学的に許容される医薬品添加物は、流動化剤、甘味剤、沈殿防止剤、固結防止剤、湿潤剤、防腐剤、緩衝剤、香味剤、酸化防止剤、キレート剤、溶質、及びそれらの組合せを含み得る。

【 0 0 4 7 】

コーティングされたコアの平均直径は、約 $10\mu m$ ～約 $2000\mu m$ 、特に約 $50\mu m$ ～約 $1000\mu m$ 、より具体的には約 $150\mu m$ ～約 $500\mu m$ の範囲である。コアのサイズがより微細であると、口内のざらつき感を回避するのに役立ち、ひいてはより許容され得る。

【 0 0 4 8 】

デュアルチャンバーパックは、可溶性、水不溶性、又は難溶性の有効成分のために用いることができる。有効成分は、投与時に薬学的に許容される媒体を用いて該有効成分が再構成されることに基づき安定性の問題を有することがある。このデュアルチャンバーパックは、有効成分、例えばパラシクロピル、メトホルミン、アジスロマイシン、クロキサシリン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、アモキシシリン単剤又はクラブラン酸との合剤、セフジニル、セフロキシムアキセチル、セフィキシム、セファドロキシル、セフボドキシム、セファクロール、セフプロジル、フルコナゾール、ポリコナゾール、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース、レパグリニド、ナテグリニド、グリベンクラミド、グリメブリド、グリピジド、グリクラジド、クロロプロパミド、トルブタミド、フェンホルミン、アログリプチン、シタグリプチン、リナグリプチン、サクサグリプチン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ファルグリタザール(faraglitazar)、エングリタゾン、ダルグリタゾン、イサグリタゾン、ソルグリタゾン、リラグルチド、ムラグリタザール、ペリグリタザール、テサグリタザール、カナグリフロジン、ダバグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、ベラバミル、アルブテロール、サルメテロール、アセブトロール、ソタロール、ペニシラミン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、トロバフロキサシン、ガチフロキサシン、テトラサイクリン、塩酸デメクロサイクリン、ロサルタン、イルベサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、ジルチアゼム、一硝酸イソソルビド、ラノラジン、プロパフェノン、ヒドロキシ尿素、ヒドロコドン、デラビルジン、ペントサンポリサルフェート、アバカビル、アマンタジン、アシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ラミブジン、ジダノシン、ジドブジン、ナブメトン、セレコキシブ、メフェナム酸、ナプロキセン、プロボキシフェン、シメチジン、ラニチジン、アルベンダゾール、メベンダゾール、チオベンダゾール、ピラジナミド、プラジカンテル、クロルプロマジン、スマトリプタン、ブプロピオン、アミノベンゾエート、臭化ピリドスチグミン、塩化カリウム、ナイアシン、トカイニド、クエチアピン、フェキソフェナジン、セルトラリン、クロルフェニラミン、リファ

10

20

30

40

50

ンピン、メテナミン、ネファゾドン、モダフィニル、メタキサロン、モルヒネ、セベラマー、炭酸リチウム、酢酸フレカイニド、シメチコン、メチルドーパ、クロロチアジド、メチロシン、プロカインアミド、エンタカポン、メトプロロール、塩酸プロパノロール、クロルゾキサゾン、トルメチン、トラマドール、ベプリジル、フェニトイン、ガバペンチン、テルピナフィン、アトルバスタチン、ドキシピン、リファブチン、メサラミン、エチドロネート、ニトロフラントイン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、テオフィリン、ニザチジン、メトカルバモール、ミコフェノール酸モフェチル、トルカポン、チクロピジン、カベシタピン、オルリスタット、コルセベラム、メペリジン、ヒドロキシクロロキン、グアイフェネシン、グアンファシン、アミオダロン、キニジン、アトモキセチン、フェルバメート、ブソイドエフェドリン、カリソプロドール、ベンラファキシン、エトドラク、コンドロイチン、ランソプラゾール、パントプラゾール、エソメプラゾール、デクスランソプラゾール、デクスメチルフェニデート、メチルフェニデート、ナトリウムオキシベート、バルプロ酸又はその塩、ジバルプロエクス、トピラメート、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、イソトレチノイン、オセルタミビル、コレスチラミン、ナイスタチン、アルテメテル、ルメファントリン、又はそれらの合剤のために用いることができる。

【0049】

本発明の液体医薬組成物は、2種以上の異なる有効成分又は不適合性の有効成分から成っていてもよい。

【0050】

適切な皮膜形成剤には、セルロースポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン、アクリル酸ポリマー、例えばEudragit（登録商標）E及びEudragit（登録商標）EPOの商標で市販されているもの、脂質コーティング物質、例えばステアリン酸、パルミチン酸、及びモノステアリン酸グリセロール；親水性コロイド、例えばアルギン酸塩、キトサン、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシビニルポリマー、Carbomer（登録商標）94、ポリリジン、ゼラチン；並びにそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0051】

イオン交換樹脂、例えばカチオン交換マトリックス及びアニオン交換マトリックスは当該技術分野において周知である。本発明に従って用いることができるいくつかの例示的な樹脂粒子の例には、Dowex（登録商標）樹脂及びDow Chemical製の他の樹脂；Rohm and Haas製のAmberlite（登録商標）、Amberlyst（登録商標）及び他の樹脂；Ion Exchange, Ltd（インド）製のIndion（登録商標）樹脂、三菱によるDiaion（登録商標）樹脂；BioRadによるAG（登録商標）タイプ及び他の樹脂；Amersham製のSephadex（登録商標）及びSepharose（登録商標）；Flukaにより販売されているLewatit樹脂；東ソー株式会社によるToyopearl（登録商標）樹脂；VWRにより販売されているIONAC（登録商標）及びWhatman（登録商標）樹脂；並びにJT Bakerにより販売されているBaker Bond（登録商標）樹脂；Rohm and Haas（フィラデルフィア）から入手可能なDUOLITE（商標）AP143の商品名で販売されている、スチレン-ジビニルベンゼンコポリマーを含み、且つペンダントアンモニウム官能基又はペンダントテトラアルキルアンモニウム官能基を有するポリマー骨格を有する樹脂が含まれるが、これらに限定されない。

【0052】

適切な沈殿防止剤は、セルロース誘導体、例えば微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、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、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩／誘導体との同時処理された噴霧乾燥形態及び微晶質セルロース；カルボマー；ガム、例えばローカストビーンガム、キサンタンガム、トラガカントガム、アラビノガラクタンガム、アガーガム、ジェランガム、グアールガム、アブリコットガム、カラヤガ

10

20

30

40

50

ム、アラヤガム、アカシアガム、アラビアガム、及びカラギーナン；ペクチン；デキストラン；ゼラチン；ポリエチレングリコール；ポリビニル化合物、例えばポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、及びポリビニルピロリドン；糖アルコール、例えばキシリトール及びマンニトール；コロイド状シリカ；並びにそれらの混合物を含む群から選択される。微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの同時処理された噴霧乾燥形態は、Avicel（登録商標）RC-501、Avicel（登録商標）RC-581、Avicel（登録商標）RC-591、及びAvicel（登録商標）CL-611の商品名で市販されている。

【0053】

適切な流動化剤は、シリカ、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、コロイド状二酸化ケイ素、コーンスターチ、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、ステアリルフマル酸ナトリウム、水素化植物油、及びそれらの混合物を含む群から選択される。

10

【0054】

適切な甘味剤は、サッカリン又はナトリウム、カリウム又はカルシウム等のその塩、シクラミン酸又はその塩、アスパルテーム、アリテーム、アセスルファム又はその塩、ステビオシド、グリシルリジン又はその誘導体、スクラロース、及びそれらの混合物を含む群から選択される。

【0055】

適切な固結防止剤は、コロイド状二酸化ケイ素、三塩基性リン酸カルシウム、粉末セルロース、三ケイ酸マグネシウム、デンプン、及びそれらの混合物を含む群から選択される。

20

【0056】

適切な湿潤剤は、アニオン性、カチオン性、非イオン性、若しくは双性イオン性界面活性剤、又はそれらの組合せを含む群から選択される。湿潤剤の適切な例は、ラウリル硫酸ナトリウム；セトリミド；ポリエチレングリコール；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、例えばポロキサマー；ポリグリセリン脂肪酸エステル、例えばモノラウリン酸デカグリセリル及びモノミリスチン酸デカグリセリル；ソルビタン脂肪酸エステル、例えばモノステアリン酸ソルビタン；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン；ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、例えばモノステアリン酸ポリオキシエチレン；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油；並びにそれらの混合物である。

30

【0057】

適切な防腐剤は、パラベン、例えばメチルパラベン及びプロピルパラベン；安息香酸ナトリウム；並びにそれらの混合物を含む群から選択される。

【0058】

適切な緩衝剤は、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸緩衝液、及びそれらの混合物を含む群から選択される。

【0059】

40

適切な香味剤は、ペパーミント、グレープフルーツ、オレンジ、ライム、レモン、マンダリン、パイナップル、ストロベリー、ラズベリー、マンゴー、パッションフルーツ、キーウィ、アップル、ナシ、ピーチ、アプリコット、チェリー、グレープ、バナナ、クランベリー、ブルーベリー、クロスグリ、フサスグリ、グーズベリー、コケモモ、クミン、タイム、バジル、カミール、バレリアン、フェネル、パセリ、カモミール、タラゴン、ラベンダー、ディル、ベルガモット、サルビア、アロエベラバルサム、スペアミント、ユーカリ、及びそれらの組合せからなる群から選択される。

【0060】

適切な酸化防止剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、没食子酸プロピル、チ

50

オ尿素、トコフェロール、 β -カロチン、及びそれらの混合物を含む群から選択される。

【0061】

適切なキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸又はその誘導体/塩、例えばエデト酸二ナトリウム；ジヒドロキシエチルグリシン；グルカミン；酸、例えばクエン酸、酒石酸、グルコン酸及びリン酸；並びにそれらの混合物を含む群から選択される。

【0062】

本明細書中で用いられる「溶質」(solute)という用語は、薬学的に許容される媒体に対して高い親和性を有する薬学的に許容される不活性薬剤を指す。溶質は、高浸透圧をもたらす高張条件を生じさせ、かくしてコーティングされたコアからの有効成分の浸出を防止する。溶質は、薬学的に許容される媒体若しくは固体組成物又は両方の中に存在していてもよい。適切な溶質は、炭水化物、例えばキシリトール、マンニトール、ソルビトール、アラビノース、リボース、キシロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、スクロース、マルトース、ラクトース、デキストロース、及びラフィノース；無機酸の水溶性塩、例えば塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素リチウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、リン酸二水素リチウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、及び三塩基性リン酸ナトリウム；有機酸の水溶性塩、例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、コハク酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、及びアスコルビン酸ナトリウム；水溶性アミノ酸、例えばグリシン、ロイシン、アラニン、メチオニン；尿素又はその誘導体；プロピレングリコール；グリセリン；ポリエチレンオキシド；キサンタンガム；ヒドロキシプロピルメチルセルロース；及びそれらの混合物を含む群から選択される。特に、用いられる溶質は、キシリトール、マンニトール、グルコース、ラクトース、スクロース、及び塩化ナトリウムである。

【0063】

有効成分を含む本発明のコアは、当該技術分野で公知の任意の方法、例えば押出-球形化、湿式造粒、乾式造粒、ホットメルト押出造粒、噴霧乾燥、及び噴霧凝結によって調製することができる。あるいは、有効成分を不活性粒子上に積層してコアを形成することもできる。更に、有効成分粒子を皮膜形成層で直接コーティングして、微粒子又はマイクロカプセルを形成することもできる。微粒子又はマイクロカプセルは、均質化、溶媒蒸発、コアセルベーション相分離、噴霧乾燥、噴霧凝結、ポリマー沈殿、又は超臨界流体抽出のプロセスによって調製することができる。イオン交換樹脂は、複数の樹脂粒子に有効成分を負荷して薬物-樹脂コアを形成することを含む。有効成分を樹脂粒子上に負荷する方法は、当該技術分野において一般的に知られている。

【0064】

第1のチャンバーは、ガラス又はプラスチック又は金属製ボトルの形態をとる容器を含む。第2のチャンバーのリザーバーは、プラスチック、金属、又はガラスで構成されていてもよい；リザーバーは特に、プラスチックボトルである。第2のチャンバーのリザーバーは更に、滑りやすいコーティング又は金型研磨を有することができる。このコーティング又は研磨は、アクティベーション中の固体組成物の流動特性を改善するのに役立つ。

【0065】

デュアルチャンバーパックは、約30ccより高い体積の固体組成物を組み込むのに適している。デュアルチャンバーパックにおいて、プランジャーは両端が開かれている。二相性コネクターは、強度を与えるクロスブリッジを構成している。このブリッジは、粉末の堆積を例外なく回避するためにエッジ部が先細りに成っていてよい。更に、リザーバーは、エンドユーザーがより良好なグリップ感を得られるように、刻み目を有することができる。二相性コネクターは、第1のチャンバーの容器への接続側に開封明示バンドを有し、これはアクティベーションプロセスを開始させるために最初に取り外される。二相性コネクターは、他方の側にはリザーバーと締結するための溝を有している。この側には、パックをアクティベーションさせるための時計回りの回転といった回転の方向に関するエンドユーザーへの指示がある。

【 0 0 6 6 】

本明細書中で用いられる「開封明示バンド」という用語は、二相性コネクタと同軸に張り付いたバンドを指す。バンドは、引き離すと簡単に破れる。開封明示バンドは、アクティベーションまで製品の全体的な保全性を保証する。

【 0 0 6 7 】

本発明のプランジャーは、実質的に尖っていない連続領域と共に 1 以上の鋭い突起部で構成されていてもよい。プランジャーは特に、実質的に尖っていない連続領域と共に 1 つの鋭い突起部で構成される。あるいは、プランジャーは、単独の連続した突起部を、残りの尖っていない連続領域と共に有することができ、これはフルート形プランジャーと呼ばれることもある。プランジャーは更に、1 以上の溝を有することができる。プランジャー本体は、シリンダー又は漏斗の形態をとることもできる。漏斗形プランジャーは、高用量有効成分又は慢性投与が必要な有効成分を貯蔵するための追加の容量を提供する。

10

【 0 0 6 8 】

本発明において用いられるプランジャーは、破壊可能な高分子膜がアクティベーション中にプラグに張り付いたままであることを保証する。プラグ及びプランジャーは、ポリオレフィン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、環状オレフィンポリマー、環状オレフィンコポリマー、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート - G、ポリプロピレン、及びポリカーボネートを含む群から選択される高分子材料で構成されていてもよい。プラグ及びプランジャーは特に、ポリエチレンで構成されている。より具体的には、プラグ及びプランジャーは、直鎖低密度ポリエチレン (L L D P E) で構成されている。

20

【 0 0 6 9 】

容器の第 1 のチャンバーの組成物と第 2 のチャンバーの組成物とは、プラグの破壊可能な高分子膜によって隔てられている。本発明において用いられるプランジャーは、ねじ込み式機構により圧力を印加して破壊可能な高分子膜を破裂させるのに役立つ。リザーバーに圧力が印加されると、破壊可能な高分子膜は、プランジャーによって破裂させられる。破裂させられていない高分子膜は、プラグの周囲に張り付いたままである。第 1 のチャンバーと第 2 のチャンバーとの間にボトルライナーが存在する場合、プランジャーは、破壊可能な高分子膜を破裂させるのと同じようにボトルライナーを破壊する。ボトルライナーの破裂させられていない部分は、容器の開口部に張り付いたままである。破壊可能な高分子膜を有するプラグは、第 1 のチャンバーから第 2 のチャンバー内への透湿を防止する。

30

【 0 0 7 0 】

プラグを作製するために用いられる材料はまた、重合プロセスにより活性化されて効果的な有機化学物質を形成するモノマー及びコポリマーを含むプラスチック添加剤の群から選択される防湿添加剤も含み得る。本発明において用いられる防湿添加剤は、透湿を防止することができる任意の材料を含み得る。防湿添加剤は、プラグ内部に層の形態で存在してよい。防湿添加剤は、プラグを作製するために用いられる材料の全重量を基準として、0.1% ~ 10% w / w、特に 0.5% ~ 5% w / w の量で存在し得る。

【 0 0 7 1 】

リザーバーの作製のために用いられる材料もまた、防湿添加剤を含み得る。この防湿添加剤は、リザーバー内部に層の形態で存在してよい。

40

【 0 0 7 2 】

透湿試験は、U S P (3 7) - 6 7 1 の容器性能試験に従って、防湿添加剤を有するデュアルチャンバーパック及び防湿添加剤を有さないデュアルチャンバーパックにより実施した。本発明において用いられる防湿添加剤は、防湿特性を最大 50% 改善する。防湿添加剤は特に、防湿特性を最大 30% 改善する。

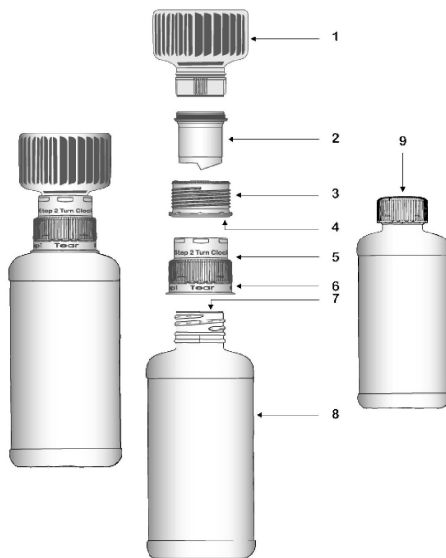
【 0 0 7 3 】

従って、防湿添加剤の使用は、貯蔵中の薬学的に許容される媒体から有効成分を含む固体組成物中への透湿を防止するのに役立つ。従って、有効成分、特に湿分感受性有効成分は、貯蔵中安定し続ける。

50

【図 1】

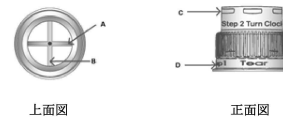
デュアルチャンバーバックのコンポーネントの概略図



リザーバー 1、プランジャー 2、プラグ 3、破壊可能な高分子膜 4、二相性コネクタ 5、開封明示バンド 6、容器の開口部 7、容器 8、キャップ 9

【図 2】

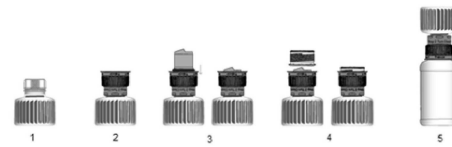
二相性コネクタの概略図—上面図および正面図



製品を保持しない先細りのデザイン A、コンポーネントに強度を付与する断面リブ B、締結機構 C、開封明示バンド D

【図 3】

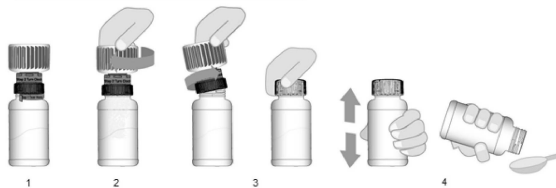
デュアルチャンバーバックのアセンブリを表す概略図



1. リザーバーに固体組成物をプレフィルする。
2. 二相性コネクタの外部ケーシングをリザーバーに装着する。
3. プランジャーを、二相性コネクタの内側に配置する。
4. プランジャーを、二相性コネクタに固定して第 2 のチャンバーを完成させる。
5. 第 2 のチャンバーを逆さまにし、薬学的に許容される賦形剤がプレフィルドされた第 1 のチャンバーの容器の上に配置する。

【図 4】

デュアルチャンバーバックの機能性を表す概略図



1. 開封バンドを取り外す。
2. 上部チャンバーを時計回りにねじ込んでプラグ内の高分子膜を破壊し、これにより固体組成物を、薬学的に許容される賦形剤がプレフィルドされた第 1 のチャンバーの容器に入れ込む。
3. 第 1 のチャンバーの容器のネック部から第 2 のチャンバーを取り外し、それを小児用安全キャップと取り替える。
4. 投与前によく振り混ぜる。

フロントページの続き

(72)発明者 バルガヴァ, ラーフル

インド共和国 デリー 110076, ニューデリー, サリータ ビハール, ジー - 73

(72)発明者 ミッタル, プーペシュ, クマール

インド共和国 ラージャスターン州 301001, アルワル, ハウジング ボード, カラ クア
, ハウス No. 1 / 439

審査官 段 吉享

(56)参考文献 特開平10-316176(JP, A)

特開平04-267746(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61J 1/05

A61K 9/08

A61K 9/10

A61K 45/00