

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4863534号
(P4863534)

(45) 発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)

(24) 登録日 平成23年11月18日(2011.11.18)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 9/22 (2006.01) A 6 1 K 9/22
A 6 1 K 47/02 (2006.01) A 6 1 K 47/02

請求項の数 12 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願平10-520550	(73) 特許権者	506339316
(86) (22) 出願日	平成9年10月22日(1997.10.22)		スパーナス ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2001-503054(P2001-503054A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成13年3月6日(2001.3.6)		アメリカ合衆国, 20850 メリーランド, ロックビル, イースト ギュッド ドライブ 1550
(86) 国際出願番号	PCT/US1997/018912	(74) 代理人	110000796
(87) 国際公開番号	W01998/018452		特許業務法人三枝国際特許事務所
(87) 国際公開日	平成10年5月7日(1998.5.7)	(72) 発明者	ルードニック, エドワード, エム.
審査請求日	平成16年9月24日(2004.9.24)		アメリカ合衆国, 20878 メリーランド, エヌ. ポトマック, グラーベンスティン ウェイ 15103
審判番号	不服2010-20318(P2010-20318/J1)		
審判請求日	平成22年9月9日(2010.9.9)		
(31) 優先権主張番号	60/029,032		
(32) 優先日	平成8年10月25日(1996.10.25)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
早期審理対象出願			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 可溶性浸透用量送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一つの経口投与用浸透薬剤送達システムであって、(a) 薬剤送達の間その完全な状態を維持し、またそれを通して少くとも1個の100~1000ミクロンのサイズの通路を持つ半透壁、および(b) 前記壁内の1つの単一均質組成物を含み、ここでこの組成物は基本的に(i) 薬剤、(ii) 薬剤の溶解度を高める少くとも1個の非膨潤可溶化剤、(iii) 少くとも1個の非膨潤浸透剤、および(iv) 組成物全体に分散されたコロイド状二酸化ケイ素、カオリン、二酸化チタン、フューム二酸化ケイ素及びケイ酸マグネシウムアルミニウムから選択される非膨潤ウィッキング剤から成り、該薬剤が主として可溶化された状態で半透壁の前記少くとも1個の通路を通して送達され、前記組成物が膨潤するポリマーを欠いている、浸透薬剤送達システム。

【請求項2】

請求の範囲第1項記載の薬剤送達システムであって、ここで壁がそれを通る複数の通路を持つことを特徴とする薬剤送達システム。

【請求項3】

請求の範囲第1項記載の薬剤送達システムであって、ここで非膨潤可溶化剤が(i) 錯化剤、(ii) 高HLB(親水性親油性平衡)ミセル形成界面活性剤、とりわけ陰イオン性界面活性剤、(iii) クエン酸エステル、およびその組合せよりなるグループから選択されることを特徴とする薬剤送達システム。

【請求項4】

請求の範囲第3項記載の薬剤送達システムであって、それが少くとも1個の錯化剤および少くとも1個の陰イオン性界面活性剤の組合せを含むことを特徴とする薬剤送達システム。

【請求項5】

請求の範囲第4項記載の薬剤送達システムであって、ここで該組合せが(i)ポリビニルピロリドンとラウリル硫酸ナトリウムおよび(ii)非膨潤ポリエチレングリコールとラウリル硫酸ナトリウムよりなるグループから選択されることを特徴とする薬剤送達システム。

【請求項6】

請求の範囲第1項記載の薬剤送達システムであって、ここで少くとも1個の非膨潤浸透剤が糖であることを特徴とする薬剤送達システム。

10

【請求項7】

請求の範囲第6項記載の薬剤送達システムであって、ここで糖が10個以下の環を有することを特徴とする薬剤送達システム。

【請求項8】

請求の範囲第7項記載の薬剤送達システムであって、ここで糖が5個以下の環を有することを特徴とする薬剤送達システム。

【請求項9】

請求の範囲第8項記載の薬剤送達システムであって、ここで糖が単糖類、二糖類および三糖類よりなるグループから選択されることを特徴とする薬剤送達システム。

20

【請求項10】

請求の範囲第8項記載の薬剤送達システムであって、ここで糖がフルクトース、ラクトース、キシリトール、イノシトールおよびソルビトールよりなるグループから選択されることを特徴とする薬剤送達システム。

【請求項11】

請求の範囲第3項記載の薬剤送達システムであって、ここで錯化剤がポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、及びシクロデキストリンから成る群から選択される少なくとも1種以上であることを特徴とする薬剤送達システム。

【請求項12】

請求の範囲第1項記載の薬剤送達システムであって、ここで非膨潤ウィッキング剤がコロイド状二酸化ケイ素であることを特徴とする薬剤送達システム。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は浸透薬剤用量送達システムおよび製剤、とりわけ径口投与できる製剤の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

シーユーズ他、合衆国特許第3,916,899号は、薬剤が径口摂取される時に、錠剤あるいはカプセル内部の薬剤の濃度と患者の外部体液環境の間で設定される浸透圧差により、錠剤あるいはカプセルの壁の開口部を通じて薬剤を放出すると云われる薬剤送達製剤を開示する。また更に、シーユーズ他、合衆国特許第3,845,770号では、ある薬剤の浸透圧差送達に関する一つの製剤が開示されているので参照されたい。この最初の型のアプローチでは、錠剤の内部は錠剤壁内での親水性層で囲まれた疎水性中心部を有していた。このように、錠剤内に入った水分は親水性層に留まり、そのため事実上放出された薬剤はきわめて僅かのもに過ぎなかった。

40

【0003】

このアプローチは、これまで考えられてきたほどには、完全にあるいは効果的に薬剤を送達しなかったものと考えられた。従って、薬剤を放出する異なるアプローチが開発された。このアプローチにおいては、錠剤あるいはカプセルの内部は、特徴的に2個の層、すな

50

わち一つは薬剤を含み（錠剤あるいはカプセルにある開口部を通じて再び放出され）、も一つは水と接触すると膨潤する物質の層である2個の層より成る。水分あるいは他の生物学的体液に露出されると平衡状態まで膨潤あるいは膨張する物質は、「浸透ポリマー」として引用される。この量の膨張は、製造時に壁、外殻あるいは剤皮に形成された開口部を通じて、薬剤を物理的に押し出すために使用される。この薬剤は主として不溶粒子として放出されるために、生物学的利用能は限定される。これは通常「プッシュ・プル」アプローチとして引用されている。例えば合衆国特許第5,422,123号、第4,783,337号、第4,765,989号、第4,612,008号、および第4,327,725号を参照されたい。この特許文献は、このアプローチが制御された割合でまた長期にわたり広範な薬剤の適切な用量を送達するのに必要であったことを教示している。他の浸透送達システムも記載されている。例えば合衆国特許第4,609,374号、第4,036,228号、第4,992,278号、第4,160,020号、および第4,615,698号を参照されたい。これらの型のシステムに使用される浸透ポリマーは、そのポリマーが水分および水状体液と相互作用するとその機能が膨潤することにある成分である。この膨潤作用は、これらの特許において、通常2乃至50倍の量の増加を示すきわめて高い割合で膨潤する吸収する体液の性質として定義される。

10

【発明の概要】

【0004】

本発明に到達して、錠剤壁内で膨潤あるいは膨張して薬剤粒子を、その意図された使用環境に物理的に押し出すポリマーを必要とすることなく、制御された速度でまた長期にわたり広範な薬剤の治療有効用量を効果的に送達することができることが発見された。ここで使用されるように、「膨潤する」という用語、すなわちこの発明が避けることのできた性質は、前記の各特許で使用されたのと同じ定義を持つように使用される。更にこの発明は、限定された水溶解度を持つ薬剤を送達することを可能にする。

20

【0005】

望ましい発明に従って、治療薬を送達するための浸透ポリマー、あるいは膨潤剤を使用することなく、水あるいは生理的環境で限定された溶解度を持つ治療薬を調合する望ましくは錠剤形態での浸透送達システムが提供される。更に本発明に従って、治療薬は、治療薬を可溶化することができ、これにより治療薬が優れた可溶形態で送達される一つの組成物に組み込まれる。

30

【0006】

望ましい実施例において、本発明は、適切な可溶化剤と、可溶化剤および薬剤を含む組成物全体にわたり、「ウィッキング」剤とを組合せている。この「ウィッキング」剤は可溶化剤により主としてその可溶形態に作られ、なおかつ錠剤あるいはカプセル内に留まる治療薬に対する流出チャンネルを高めるようにする。かくして、この薬剤は、粒子形態で物理的強制によるよりも、その可溶形態で主として真の浸透性により、剤皮壁にある通路を通じて送達されるものとなる。

【0007】

従って一つの見地において、本発明は、(a) 薬剤送達の間その完全な状態を維持し、またそれを通して少くとも1個の通路を持つ半透壁、(b) 前記壁内の単一均質組成物よりなる浸透薬剤送達システムを提供し、ここでこの組成物は(i) 薬剤活性剤、(ii) 薬剤活性剤の溶解度を高める少くとも1個の非膨潤可溶化剤、(iii) 少くとも1個の非膨潤浸透剤、および(iv) 薬剤と流入する水状体液との表面域の接触を高める組成物全体に分散された非膨潤ウィッキング剤を含む。薬剤は、かくして主として可溶形態で放出される。

40

【0008】

望ましい非膨潤可溶化剤は、(i) 薬剤の結晶形成を阻害しあるいはそれとの錯化により作用する助剤、(ii) 高HLB(親水性親油性平衡)ミセル形成界面活性剤、とりわけノニオンおよびもしくはアニオン界面活性剤、(iii) クエン酸エステル、およびそれらの組合せ、とりわけ錯化剤とアニオン界面活性剤との組合せを含む。望ましい非膨潤性

50

浸透剤は、10個あるいはそれ以下の環、望ましくは5個あるいはそれ以下の環、およびもっとも望ましくは2個の環を持つ糖類を含む。その例はフルクトース、ラクトース、キシリトールおよびソルビトールを含む。望ましいウィッキング剤は、コロイド系二酸化ケイ素およびポリビニルピロリドンを含む。

【図面の簡単な説明】

【0009】

本発明は、これから更に添付する各図面の簡単な説明を引用して説明されるであろう。この簡単な説明および図面はこの発明を制約するものではない。

【図1A】先行技術の基本浸透用量送達システムを図で示す。

【図1B】先行技術の浸透用量送達システムを図で示す。

【図2】本発明の浸透用量送達システムを図で示す。

【図3】プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；30mg）と比較した表1で示される製剤1G（30mg）；1C（30mg）を含む本発明の用量形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【図4】プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；30mg）と比較した表2で示される製剤2B（47mg）；2C（47mg）；および2D（47mg）を含む本発明の用量形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【図5】プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；30mg）と比較した表3で示される製剤3C（30mg）；3H（30mg）を含む本発明の用量形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【図6】プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；30mg）と比較した表4で示される製剤4H（30mg）；4C（90mg）を含む本発明の形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【図7】図7は、プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド、ニューヨーク；60mg）と比較した表5で示される製剤5G（60mg）；5H（60mg）を含む本発明の形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【図8】図8は、プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；60mg）と比較した表6で示される製剤6E（60mg）；6F（60mg）を含む本発明の形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【図9】図9は、プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド、ニューヨーク；60mg）と比較した表6で示される1%のエチルセルロース密封剤皮を持つ製剤6F（60mg）を含む本発明の形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【0010】

望ましい実施例の詳細な説明

本発明は、多くの実施例およびそれを支持する例と関連してより詳細に説明されるであろう。

【0011】

基本浸透送達システムの半透壁は、2 - 15%の剤皮重量を与えるために、錠剤に成形あるいはスプレーされたポリマー物質よりなる。ポリマー物質の一つの例は、必ずしもそれに限定されないが、酢酸セルロースである。このようなポリマー物質の使用は、可撓性、耐久性および安定性を増加するために可塑剤を必要とする。酢酸セルロースの場合、適切な可塑剤の例は、クエン酸トリエチル（TEC）、プロピレングリコール（PG）、TEC 25%プラスPG 75%からTEC 75%プラスPG 25%までにわたる比率のTECとPGの混合物、トウィーン80あるいは他のポリオキシエチレンソルビタンエステル、トリアセチン、フタル酸ジエチル、ポリエチレングリコール、鉱油、セバシン酸トリブチル、およびグリセロールである。可塑剤は、生物活性物質の保持を達成するための半透壁を創造し、一方錠剤の中心部に水分の浸透を許すのに適した酢酸セルロースの重量比として含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

錠剤の半透壁は、中心部の内容物をデバイスの外部と連通し、有益な薬剤を基本浸透デバイスから通路を通じて送達する少くとも1個の通路を含むことができる。個々の通路のサイズは100ミクロンから1000ミクロン、より望ましくは300ミクロンから900ミクロン、もっとも望ましくは500ミクロンから850ミクロンになることができる。1個もしくはそれ以上の通路が錠剤の外部に内容物を連通するために存在可能である。

【 0 0 1 3 】

送達デバイスの多孔ネットワークに水を導入する能力を持ついずれかの物質として定義されるウィッキング剤は、この型の錠剤製剤の中心部に含まれる。ウィッキング剤は膨潤ありもしくはなしのいずれでもこれを行うことができるが、この発明で使用されるものは非膨潤ウィッキング剤である。ある物質は水を導入しかつ膨潤できるが、他のものはウィッキング剤のみとして機能できる。ウィッキング剤は、水で物理収着を受け能力を持つことで特徴付けられる。物理収着は、ウィッキング剤の表面と吸着分子の間のファンデルワールス相互作用を介して、溶媒分子がウィッキング剤の表面にゆるく付着できる吸着の一つの形態として定義される。薬剤送達デバイスの場合には、吸着分子は、主として水分あるいは主に水よりなる他の生物学的体液である。水を引きつけるウィッキング剤は、基本的にウィッキング剤の量と、それに引きつけられた水の量よりなる量を最終的に持つことになるであろう。膨潤する物質は、基本的にウィッキング剤/膨潤剤の量、それに引きつけられた水の量、および立体ならびに分子間力により創出された追加の量よりなる量を持つであろう。

【 0 0 1 4 】

本発明に記載された製剤に含まれるウィッキング剤は、錠剤の中心部にチャンネルあるいは細孔を創り出す。これは物理収着により、錠剤の中心部を通じて水分子の流送を容易にする。ウィッキング剤の機能は、錠剤の中心部内部面に水を運ぶことであり、これにより増加した表面域のチャンネルあるいはネットワークを創り出す。本発明の目的のために、これらのウィッキング剤がかなりの程度の大きさにまで膨潤するということはしない。水に溶解度の低い生物活性剤に対して、ウィッキング剤は、半透剤皮の通路を通じて部分的に可溶化された生物活性剤の送達を助ける。ウィッキング剤として作用するのに適した物質は、必ずしもそれに限定されないが、コロイド系二酸化ケイ素、カオリン、二酸化チタン、フューム二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウムアルミニウムを含む。本発明の目的に特に適した物質は非膨潤ウィッキング剤を含み、その例はコロイド系二酸化ケイ素である。

【 0 0 1 5 】

望ましい非膨潤可溶化剤は、(i)薬剤の結晶形成を阻害し、あるいはそれとの錯化により作用する助剤、(ii)高HLB(親水性親油性平衡)ミセル形成界面活性剤、とりわけアニオン界面活性剤、(iii)クエン酸エステル、およびそれらの組合せ、とりわけ錯化剤とアニオン界面活性剤との組合せを含む。薬剤の結晶形成を阻害し、あるいはそれとの錯化により作用する助剤の例は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール(特にPEG8000)、およびシクロデキストリン、ならびに修飾シクロデキストリンを含む。高HLBミセル形成界面活性剤の例は、ノニオンおよびもしくはアニオン界面活性剤、例えばトウィーン20、トウィーン60あるいはトウィーン80など、ポリオキシエチレンあるいはポリエチレン含有界面活性剤、もしくは長鎖アニオン界面活性剤、とりわけラウリル硫酸ナトリウムを含む。望ましいクエン酸エステル誘導体の例は、アルキルエステルとりわけクエン酸トリエチルを含む。これらの型の非膨潤可溶化剤の組合せは特に有効である。このような型の組合せの中で望ましいものは、錯化剤とアニオン界面活性剤の組合せである。このような組合せのとりわけ望ましい例は、ポリビニルピロリドンとラウリル硫酸ナトリウム、およびポリエチレングリコールとラウリル硫酸ナトリウムである。

【 0 0 1 6 】

滑剤が適切な錠剤化を確実にを行うために更に加えられ、それは必ずしもそれに限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ポリエチレ

10

20

30

40

50

ングリコール、ロイシン、ベヘン酸グリセリル、および硬化植物油を含むことができる。これらの滑剤は0.1 - 10% (w/w)、望ましい範囲では0.3 - 3.0% (w/w)の量で存在する必要がある。

【0017】

錠剤化に望ましい滑剤は必ずしもそれに限定されないが、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコールおよび硬化植物油を含む。特に望ましい滑剤は、水あるいは胃液に可溶、すなわち容易に乳化するものである。滑剤の組合せは特に有効である。滑剤の望ましい組合せは、少量の疎水性滑剤とそれより多い量の可溶あるいは乳化可能滑剤である。滑剤使用の割合は0.25乃至10.0%、望ましくは1乃至4%である。

10

【0018】

本発明の送達システムは、広範な治療活性剤のいずれかを徐放（調節放出）するのに使用することができる。その例として下記のものが含まれる。臭化水素酸デキストロメトर्फアンおよびコデインなどの鎮咳薬；マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸プロモフェニラミン、ローラチジン、アステミゾール、ジクロフェナクナトリウムおよびテルフェナジンなどの抗ヒスタミン薬；ブソイドエフェドリンおよびフェニレフリンなどのうっ血除去薬；ニフェジピン、ベラパミル、エナラプリルおよびそれらの塩、メトプロロール、琥珀酸メトプロロール、フマル酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール、などの抗高血圧薬；ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン、ニモジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピンおよびアムロジピンなどのカルシウムチャンネル遮断薬；グリピジドおよびイブメクチンなどの抗糖尿病薬；オメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬；シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ニザチジンなどのH₂レセプター拮抗薬；カルバマゼピン；セレギリン、カルビドーパ/レボドパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、アマンタジン、塩酸トリヘキシフェニジルなどの抗パーキンソン病薬；アシクロビル、ファムシクロビル、フォスカネット、ガンシクロビルなどの抗ヘルペスウイルス薬を含む抗ウイルス薬；ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ジドブジンなどの抗レトロウイルス薬；ならびにアマンタジン、インターフェロンアルファ、リバビリン、リマンタジンなどの他の薬剤、またシメチジン、プロピオマジン、フェニトイン、タクリン、プロピアザム、プロプラザムなど他の治療薬などである。この発明のシステムは生理的pHにおいて、水あるいは水性環境で不溶あるいは殆ど不溶である治療薬に特に適用可能である。

20

30

【0019】

望ましい実施例において、この発明のシステムがニフェジピンを調剤するのに使用される。このような望ましい実施例において、その組成物はI族およびII族金属ならびにそれらの塩などのようなニフェジピンの可溶化を妨げる助剤を欠いている。このような組成物で、望ましい浸透剤は糖である。

【0020】

実施例1 ニフェジピンの造粒/錠剤化/剤皮形成

クエン酸トリエチル(TEC)あるいは他の適切な湿潤剤が十分な水に加えられ霧状化し、十分にくみあげられるいい分散液を生み出す。50乃至100%のPEG8000を加える。次いで50乃至100%のニフェジピンを分散物に加える。最後に25乃至75%のキャボシル(登録商標)(Cab-o-Sil(登録商標))を結合分散液に加える。~20分間噴霧の前に混合する。更に必要に応じて他の成分を分散液に加え、あるいはそれから除去することもできる。分散液は必ずしも必要でなく、結合剤はPVP、PEG、糖あるいは他の結合剤であってもよい。溶液は水性あるいは有機溶剤でもよい。ある場合には、造粒化のホットメルト法が望ましい。この場合は、結合剤は溶融ワックス、ワックス混合物あるいは他の物質である。

40

【0021】

流動床パウルに浸透剤(キシリトール、ソルビトール、ラクトース、フルクトース、イノシトール、等)を充填する。50乃至100%の間のラウリル硫酸ナトリウム(SLS)

50

を加え、残存PEG8000を加え、また50乃至100%の間のPVP K-25を加え、ニフェジピンのすべてあるいは残存量および必要に応じて他の成分を加える。

【0022】

錠剤化のための適切なサイズの顆粒を産出するように、20 - 50 g / 分のスプレー速度で分散液を粉末層に散布する（スプレー速度はバッチサイズで変化する）。流入空気流速および温度は、粉末層が過造粒あるいは過湿化しないように調節される（バッチサイズにもよるが、典型的な範囲は100 - 250 CMHおよび40 - 60 である）。

【0023】

形成顆粒を取り出し、残存ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ポリビニルピロリドン（PVP K-25）、浸透剤、ポリエチレングリコール（PEG）、ニフェジピンおよびキャボシル（登録商標）（コロイド系二酸化ケイ素；キャボット・コーポレーション）を加え、V型ブレンダーあるいは適切なミキサーで2 - 5分間あるいは必要なだけ混合する。ステアリン酸マグネシウムなどの適切な滑剤（約0.5 - 1.5%）を加え、2 - 5分間あるいは必要なだけ混合する。

10

【0024】

最終混合物をミキサーから取り出し、適切な製錠プレスで錠剤化する。30 - 100 g / 分のスプレー速度あるいは（バッチサイズに依存して）それ以上の速度で錠剤をパンコーターあるいは流動床乾燥器で剤皮加工する。剤皮加工液は~5%の酢酸セルロース、NF（全米処方集）をアセトンあるいは他の適切な溶媒に溶解し、次いでTECあるいはPGもしくはそれらの混合物などの可塑剤25 - 45%を加えることで調製される。

20

【0025】

工程はまた直接圧縮、高せん断造粒、乾燥圧縮あるいはスラギング法により行うこともできる。

【0026】

ある場合には、望ましい放出プロファイルを達成するために、浸透剤、可溶化剤、造粒剤あるいは他の成分の溶融特性を変更することが望ましい。

【0027】

放出プロファイルを変更する一つの方法は、疎水性剤皮形成法を使用することである。最初に、薬剤、糖、および可溶化剤が均一に顆粒全体に分散されるように、すべての成分が0 - 20%のPVP K-25あるいはPEG8000もしくは他の結合剤水あるいは有機溶液と共に造粒することができた。この手順に続き、硬化ヒマシ油、硬化植物油、タイプI、酢酸セルロース、モノステアリン酸グリセリル、ゲルサイア（登録商標）すなわちカルナウバろうなどの剤皮形成剤が全製剤の1 - 20%で全顆粒の5 - 50%に適用することができた。剤皮形成剤はトップスプレー、ウルスターカラム剤皮形成（流動カプセル化）、あるいはローター塗工により流動床で適用できる。顆粒剤皮形成用スクリーンを備えたパンコーターも同じく利用できる。疎水性剤は溶融状態で適用できあるいは適切な溶媒に溶解され、そこで顆粒にスプレーされる。即時放出および持続放出の顆粒の両部分は、次いで錠剤化の前にV型ブレンダーを用いて十分に混合することができる。

30

【0028】

選択肢として、前記の方法は製剤の成分あるいは成分の組合せに適用される。1個もしくはそれ以上の浸透剤を、単独あるいは他の浸透剤、可溶化剤あるいは中心部の他の成分と組合せて使用することができる。これらの顆粒は、次いで単独あるいは中心部のいずれか他の成分と組合せて、前記の物質および方法で被覆される。被覆顆粒は、次いで乾燥混合により製剤の残部に加えることができ、あるいはそれは事実上製剤の残りと共に顆粒化されるであろう。

40

【0029】

選択肢として、疎水性造粒法が利用される。この方法では、粉末ろうが（既に述べられた同一の割合の範囲で）被覆される顆粒部分と共に混合される。非粉末ろうは、ろうを微粒子サイズに粉碎して利用することができる。ろう混合物はろうを融解し、望ましい成分を加え、混合物を凝固し、次いでろう混合物をスクリーニングあるいは粉碎して微粒子サイ

50

ズにすることで形成される。粉末ろうあるいはろう混合物は、次いで被覆される顆粒の部分と共に流動床に加えらる。物質は流動床の入口温度を増加し、かつ制御することにより（入口温度～60-80、出口温度～40-60）、造粒工程に含まれる融解/凝固段階を起こすことで造粒される。他の場合では、ジャケットデバイスを造粒のため使用することができる。しかしここでは、温度範囲が蒸気、熱水あるいは水などでデバイスを加熱および冷却する際に使用される物質に適用されるであろう。

【0030】

ろうではない持続放出薬剤に対しては、造粒工程は（既に述べられたのと同じ割合で）水性湿式造粒あるいは溶媒造粒などの標準造粒技術を利用して実行される。持続放出薬剤は、造粒液に溶解あるいは懸濁され、あるいはそれは造粒される粉末と共に分散される。顆粒が形成され、乾燥され、最終的に薬剤の残りに加えられる。

10

【0031】

更に、前記造粒技術は、全薬剤あるいは薬剤内のいずれかの成分もしくは成分の混合物の部分に適用される。持続放出顆粒は、次いでこれまでに議論された技術により薬剤の残りと組合せられる。

【0032】

最後にマトリックス技術が利用される。この技術は、硬化ひまし油、パルミトステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、ゲルサイア（登録商標）、PEG8000、あるいは薬剤に関し従来技術に習熟した人に公知のいずれか他の非膨潤マトリックス形成剤などのような、全薬剤量の5-30%で粉末ろうを加えることを伴う。ろうは、0-20%のPVP K-25あるいはPEG、もしくは他の結合剤溶液を持ついずれかの成分、あるいは成分の組合せで造粒され、あるいはローラー圧縮固化もしくはスラッキング法が顆粒の形成に使用される。顆粒は次いで前に述べた方法を用いて薬剤の残りに加えられる。

20

【0033】

修飾放出浸透剤、可溶化剤あるいは形成顆粒は、次いで適切な滑剤の追加の後に錠剤化される。単層錠剤は、一緒に混合され圧縮された薬剤のすべての成分を持つことになる。適当な放出を行えるように、1個もしくはそれ以上の孔が設けられる。最適放出速度が達成されるように、錠剤の両側に孔を持つことが錠剤にとっては有益となる。望ましい放出特性を達成するために、1個もしくはそれ以上の孔が設けられる。

【0034】

錠剤中心部と組合せて、これまでに議論された賦形剤のいずれかで、融点を下げることが可能である。錠剤が水性カラー剤皮形成工程に露出されるべき温度は、中心部を部分的に融解し、溶解性あるいは安定性において錠剤の物理化学的作用を変化させるのに極めて十分（～60）である。この変化を避けるために、溶媒ベースのカラー剤皮がシャイア・ラポラトリーズ、インコーレイトッドで形成され、これはヒドロキシプロピルセルロースおよびHPMCの1:1の混合物、および70:30のIPA:水溶液に分散された着色アルミニウムレーキ1%より成る。カラー剤皮が溶媒ベースであるために、錠剤が剤皮形成工程に露出される温度は著しく低い（～35-40）。

30

【0035】

溶解の開始前1時間乃至2時間の遅れは有益である。この遅れ時間を提供するために、密封剤皮が錠剤に加えらる。密封剤皮は2時間以下の水分不透過障壁を提供する必要がある。この種の型の剤皮形成を提供するいくつかのポリマーは、エチルセルロース、シェラック、ユードラジッドRSを含む。望ましい遅れ時間を達成するための剤皮形成を変更するために、他の成分がポリマーに加えらる可能性がある。1-10%の重量増加が錠剤に加えらるべきである。剤皮形成は、水性あるいは有機溶媒溶液あるいは分散剤として適用される。剤皮形成は、典型的には、コーティングパンあるいはウルスターカラムを備えた流動床内で適用される。

40

【0036】

実施例2 ニフェジピン調合物

下記のもは、この発明の用量形態の錠剤壁内での単一均質組成物の薬剤の例である。

50

【0037】

【表1】

表1

成分	1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H
フルクトース		43.5	21.5	49.6	44.5	37.2	20.5	18.5
ラクトース315	17	18	17	17	17	32	17	17
ソルビトール	43.5		21				21	19
PVPK25	15	15	15	12.7	15	12.5	15	10
PEG8000	10(5*)	10(5*)	10(5*)	8.5 (4.2*)	10(5*)	8.4 (4.2*)	10(5*)	20(10*)
TEC	1*	1*	1*	1.7*	1*	0.84*	1*	1*
SLS	3	3	3	3	3 (1.5*)	1.95 (1.25*)	3	3
キャボシル*	2.0 (0.5*)	1.0 (0.5*)	1 (0.5*)	0.92 (0.42)	1 (0.5*)	1.1 (0.4*)	1(0.5*)	0.5
ニフェジピン	8*	8*	8*	6.8*	8*	8*	8*	8*
ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	3
ソルビン酸 カリウム							3	
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

*は分散内を示す。

【0038】

【表2】

10

20

表 2

成 分	2 A	2 B	2 C	2 D	2 E
フルクトース					
ラクトース 315					
ソルビトール	15.5	15.5	5.5	23.25	12.5
キシリトール	23.25	23.25	23.25	15.5	6.5
マニトール					
P V P K -12 P F					
P V P -K 25	35	35	35	35	50
P E G 8000	10 (5*)	10*	20 (10*)	10 (5*)	10 (5*)
S L S	5	5	5	5	10
キャボシル*	1 (0.5*)	1 (0.5*)	1 (0.5)	1 (0.5*)	
ニフェジピン	8.25*	8.25*	8.25*	8.25*	10*
T E C	1*	1*	1*	1*	
ステアリン酸 マグネシウム	1	1	1	1	1
合 計	100	100	100	100	100

*は分散内を示す。

【 0 0 3 9 】

【 表 3 】

10

20

表3

成分	3A	3B	3C	3D	3E	3F	3G	3H
フルクトース	21.5	20.5	19.5	16.5	18.5	17.5	17.5	16.5
ラクトース315	17	17	17	17	17	17	17	14.5
ソルビトール	23	21	23	21	21	20	20	18.5
PVPK25	15	15	15	15	15	15	15	15
PEG8000	10(5*)	10(5*)	10(5*)	10(5*)	10(5*)	10(5*)	10(5*)	10(5*)
TEC	1*	1*	1*	1*	1*		1*	1*
SLS	3	3	5	5	3	5	5	5
キャボシル®	1(0.5*)	1(0.5*)	1(0.5*)	1(0.5*)	1(0.5*)	1(0.5*)	1(0.5*)	1(0.5*)
ニフェジピン	8*	8*	8*	8*	8*	8*	8*	8*
ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ソルビン酸 カリウム		3		5	5			
グリセロール						5		
クレモフォール EL**							5	
イノシトール								10*
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

*は分散内を示す。

**はポリエチレングリコールひまし油誘導体（ひまし油の他の適切な誘導体はコロンビア特別区、ワシントン、化粧品芳香化粧品用品協会、国際化粧品成分辞典（第5版）（1993年）、例えば479-481ページに開示されている）。

【0040】

【表4】

10

20

30

表4

成分	4 A	4 B	4 C	4 D	4 E	4 F	4 G	4 H
フルクトース	13	13	4.5	17.5	18.5	15.25	15.675	15.675
ラクトース315	10.5	10.5	4	17	17.5	30	16.15	16.15
ソルビトール	16	16	6	20	22		19.95	19.95
PVP K 25	35	15	35	15	15	15	14.25	14.25
PEG 8000	10(5*)	35(5*)	35(5*)	10(5*)	10(5*)	10	9.5(4.75*)	9.5(4.75*)
TEC	1*	1*	1*	6*			0.95*	0.95*
SLS	5	5	5	5	5	5	5	5
キャボシル*	1(0.5*)	1.0 (0.5*)	1.0 (0.5*)	1.0 (0.5*)	1.0 (0.5*)	1	.975 (0.475*)	.975 (0.475*)
ニフェジピン	8*	8*	8*	8*	8*	8.25*	7.6*	7.6*
ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ソルビン酸 カリウム							4.75	4.75
グリセロール					2.5			
クレモフォール EL						10		
イノシトール							5	
硫酸カルシウム								5'
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

*は分散内を示す。

【0041】

【表5】

表5

成分	5 A	5 B	5 C	5 D	5 E	5 F	5 G	5 H
キシリトール	15.5	5	32.5		31.5	24.0	16.9	20
ソルビトール	15.0	5			15.5	15.5	15	18.75
フルクトース		7.6		17.5				
ラクトース		5						
PEG 8000	10	10	20	10		10(5*)		10
PVP K-25	35	35	15	15	35	35	50	35(5*)
TEC	1	1	1	1.0	1*	1*	1*	1*
キャボシル*	1.0	1	1		1(0.5)	2(1*)	1(0.5*)	1(0.5*)
ニフェジピン	17	25	25	50.0	10	10	10.1	8.25
ステアリン酸 マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1
SLS	5.0	5	5	3		5	5	5
ソルビン酸 カリウム				3				
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

*は分散内を示す。

【0042】

【表 6】

表 6
ニフェジピン製剤

成分	6 A	6 B	6 C	6 D	6 E	6 F	6 G	6 H
キシリトール	27.5	27.5	25.5	30.8	28.5	32.5	34.5	25.5
ソルビトール	25	25	26	28.5	29	30	30	26
S L S	5	5	4.5	4.8	5	5	5	4.5
P V P K-25	15(3*)	15(3*)	13.5 (2.7*)	14.2 (2.8*)	15(3*)	15(3*)	5	13.5
ニフェジピン	15	15	18	14.2	20	15	17.5	18
ステアリン酸	1	11	1	1	1	1	2	1
ステアリン酸 マグネシウム	1	1	1	1	1	1	0.5	1
キャボシル®	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ベヘン酸 グリセロール	10							
ステアリン酸 (結合剤)							5.0	
ステアリン酸 被覆キシリトール			10	5				
ステアリン酸 被覆 6 E								10

【 0 0 4 3 】

実施例 3 ニフェジピン放出の比較パーセンテージ

この実施例は、プロカルジア X L (登録商標) (ファイザー、インコーポレイテッド; 30 mg) と比較して本発明の用量送達形態での前記製剤のいくつかのものにより放出されるニフェジピンのパーセンテージを比較した実験を報告する。

材料および方法

この発明の用量送達形態は、酵素不在でのシミュレートされた胃液を含むパンケル溶解装置に置かれ、20乃至24時間溶解される。溶解培地のサンプルが定期的に採取され、ニフェジピン濃度に関し高速液体クロマトグラフィーで分析される。計算された放出パーセントは、時間に対してプロットされる。本発明の用量送達形態およびプロカルジア X L 錠剤は、有効な比較ができるように同じ方法で試験されている。

結果

図 3 は、プロカルジア X L (登録商標) (ファイザー、インコーポレイテッド; 30 mg) と比較した表 1 で示される製剤 1 G (30 mg); 1 C (30 mg) を含む本発明の用量形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【 0 0 4 4 】

図 4 は、プロカルジア X L (登録商標) (ファイザー、インコーポレイテッド; 30 mg) と比較した表 2 で示される製剤 2 B (47 mg); 2 C (47 mg); および 2 D (47 mg) を含む本発明の用量形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【 0 0 4 5 】

図 5 は、プロカルジア X L (登録商標) (ファイザー、インコーポレイテッド; 30 mg

）と比較した表3で示される製剤3C（30mg）；3H（30mg）を含む本発明の用量形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

【0046】

図6は、プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；30mg）と比較した表4で示される製剤4H（30mg）；4C（90mg）を含む本発明の形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

図7は、プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；60mg）と比較した表5で示される製剤5G（60mg）；5H（60mg）を含む本発明の形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

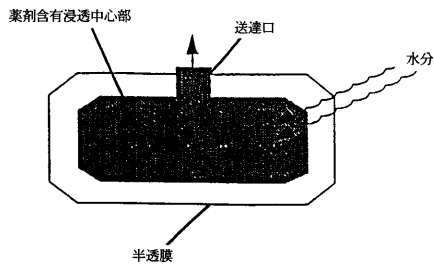
【0047】

図8は、プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；60mg）と比較した表6で示される製剤6E（60mg）；6F（60mg）を含む本発明の形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

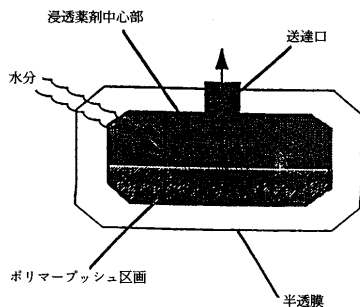
【0048】

図9は、プロカルジアXL（登録商標）（ファイザー，インコーポレイテッド；60mg）と比較した表6で示される1%のエチルセルロース密封剤皮を持つ製剤6F（60mg）を含む本発明の形態により放出されるニフェジピンのパーセントを図で示す。

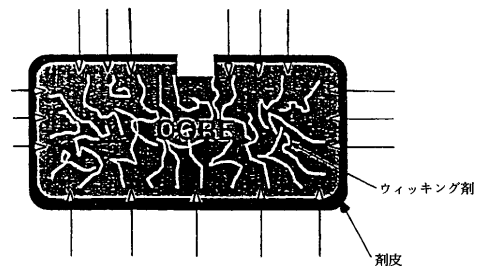
【図1A】
FIG. 1A
先行技術



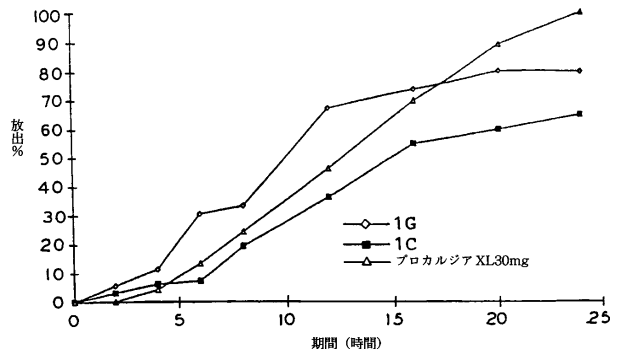
【図1B】
FIG. 1B
先行技術



【図2】
FIG. 2

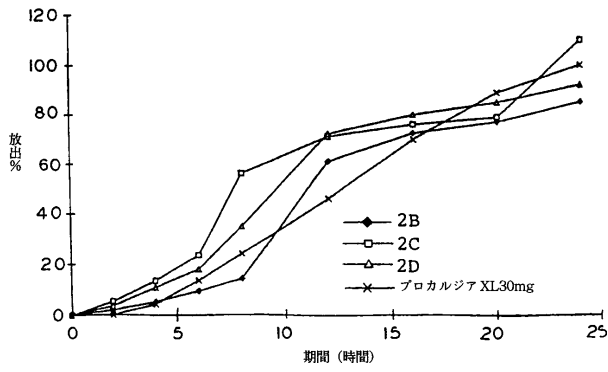


【図3】
FIG. 3



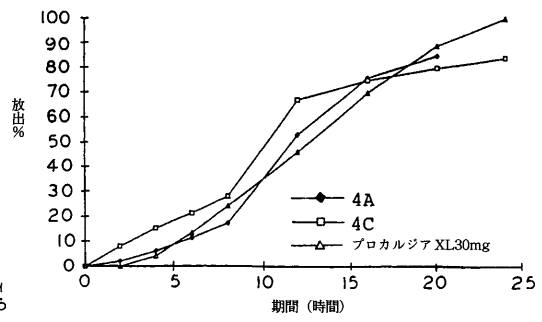
【図4】

FIG. 4



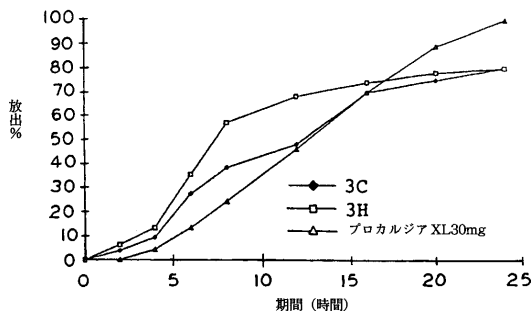
【図6】

FIG. 6



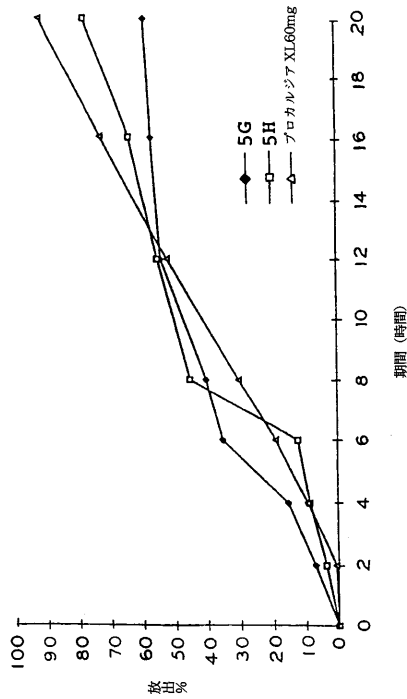
【図5】

FIG. 5



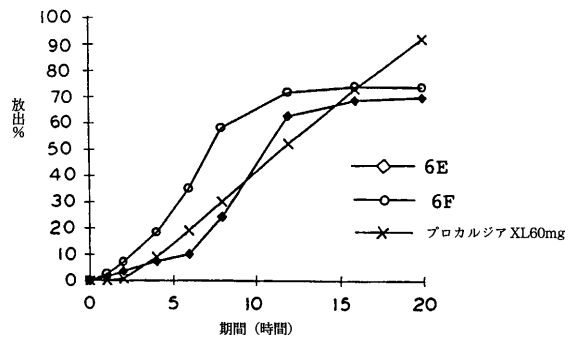
【図7】

FIG. 7



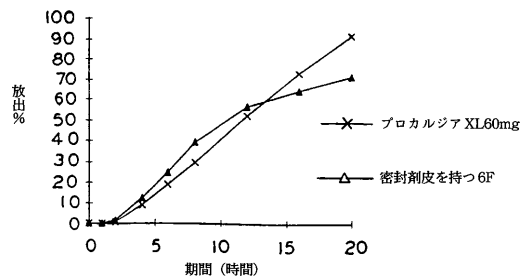
【図8】

FIG. 8



【図9】

FIG. 9



フロントページの続き

- (72)発明者 バーンサイド, ベス, エイ.
アメリカ合衆国, 20905 メリーランド シルバー スプリング, ブリッグス カーニー ロード 1808
- (72)発明者 フランナー, ヘンリー, エイチ.
アメリカ合衆国, 20879 メリーランド, モンゴメリー ビリッジ, コルトフィールド コート 19001
- (72)発明者 ウォッシング, サンドラ, イー.
アメリカ合衆国, 21701 メリーランド, フレデリック, リールズ ミル ロード 5103
- (72)発明者 カウチ, リチャード, エイ.
アメリカ合衆国, 20814 メリーランド, ベセスダ, オールド ジョージタウン ロード 7620, アpartment 1021

合議体

審判長 川上 美秀
審判官 田名部 拓也
審判官 淵野 留香

- (56)参考文献 特開昭49-61325(JP,A)
特開平02-91017(JP,A)
特開昭62-298529(JP,A)
特表平8-507087(JP,A)
特開昭63-174922(JP,A)
特開平3-206030(JP,A)
特開平3-193136(JP,A)
特開平2-91017(JP,A)
特開昭49-61325(JP,A)
特表平5-500668(JP,A)
特表平3-503415(JP,A)
特開平2-229110(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/48