

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5161722号

(P5161722)

(45) 発行日 平成25年3月13日(2013.3.13)

(24) 登録日 平成24年12月21日(2012.12.21)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10

請求項の数 16 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2008-258299 (P2008-258299)	(73) 特許権者	594059374
(22) 出願日	平成20年10月3日(2008.10.3)		タロー・ファーマシューティカル・インダ
(62) 分割の表示	特願2000-551754 (P2000-551754)		ストリーズ・リミテッド
原出願日	平成11年6月3日(1999.6.3)		イスラエル国、2 6 1 1 0 ハイファ・ベ
(65) 公開番号	特開2009-79053 (P2009-79053A)	(74) 代理人	100099623
(43) 公開日	平成21年4月16日(2009.4.16)		弁理士 奥山 尚一
審査請求日	平成20年10月3日(2008.10.3)	(74) 代理人	100096769
(31) 優先権主張番号	09/089, 360		弁理士 有原 幸一
(32) 優先日	平成10年6月3日(1998.6.3)	(74) 代理人	100107319
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100125380
			弁理士 中村 綾子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流出耐性医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

増粘剤を含む経口投与のための医薬製剤であって、該増粘剤が、0.25重量%～1重量%の水溶性カルボキシビニルポリマーを含み、該製剤が以下の性質、

初期粘度が、5,000 c p s ～ 12,500 c p s の範囲内の値であることと、

粘度計による半固体の降伏値と、

使用条件下で該成分が分離しない均一性と、

保存安定性と

を有する医薬製剤。

【請求項 2】

温度40℃、湿度75%において3ヶ月の保存後、粘度が7,500 c p s と25,000 c p s との間の値である請求項1に記載の製剤。

【請求項 3】

前記カルボキシビニルポリマーが、0.25重量%～1重量%未満のカルボマーである、請求項1に記載の製剤。

【請求項 4】

前記カルボマーが、カルボボル974Pである、請求項3に記載の製剤。

【請求項 5】

グリセリンをさらに含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 6】

10

20

4 5 重量% ~ 9 5 重量% のグリセリンをさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 7】

3 0 重量% ~ 5 0 重量% のグリセリンをさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 8】

ソルビトールをさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 9】

グリセリンとソルビトールとをさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 10】

鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、去痰薬、気管支拡張薬、抗感染薬、CNS 活性薬、心血管作動薬、抗悪性腫瘍薬、コレステロール降下薬、鎮吐薬、ビタミン、ミネラルサプリメント、緩下薬からなる群から選択される医薬物質を含む、請求項 1 に記載の製剤。

10

【請求項 11】

気管支拡張薬を含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 12】

アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン、デキストロメトルフアン、グアフェネシン、プソイドエフェドリン、カルビドパ、レボドパ、テルフェナジン、ラニチジン、シプロフロキサシン、トリアゾラム、フルコナゾール、プロプラノロール、アシクロビル、フルオキセチン、エナラプリル、ジルチアゼム、ロバスタチン、およびその薬学的に受容可能な塩またはエステルからなる群から選択される医薬物質を含む、請求項 1 に記載の製剤。

20

【請求項 13】

プロピレングリコールをさらに含む請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 14】

2 5 重量% までのプロピレングリコールをさらに含む請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 15】

前記保存安定性が、室温で少なくとも 2 年間の保存性である請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 16】

4 0 で 3 ヶ月の保存後、前記粘度が、初期粘度と比較して 5 0 % の減少から 1 0 0 % の増加の間の値である請求項 1 に記載の製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、流出しない経口投与医薬品用の組成物に関する。より詳細には、本発明は、種々の薬学的生成物を送達させるための賦形剤およびデバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

シロップ、エリキシル、溶液、および懸濁液は、経口用薬物の伝統的な投薬形態である。これらの液体製剤は、典型的には、スプーンに注ぐことによって計量するが、このアプローチには流出するという非常に大きな欠点がある。流出の危険性により、患者はスプーンを満たすことができなくなり、投薬量の不正確さにつながる。高齢者、子供、および虚弱な患者は、液体をスプーンに満たし口に運ぶことが困難であり、薬物を投与するのが非常に困難であり得る。丸剤、錠剤、カプセルなどの固体制剤はまた、子供、高齢者、虚弱な患者が飲み込むのが困難である。

40

【0003】

Tachon 他に付与された米国特許第 5,300,302 号は、計量した投薬量の薬物製剤用のポンプディスペンサを教示している。これは、複雑な機械的デバイスとポンピングに適切な製剤の性質とを必要とする。

【0004】

Gorman 他に付与された米国特許第 5,288,479 号は、ヘキシトールと海藻

50

多糖類とを含む濃縮された薬学的調製物を教示している。このような組成物は、分離しやすく、定量用のディスペンサを必要とする。

【0005】

Rossの米国出願番号第08/114,315号、欧州特許第95939059.2号(この出願を共有し、引用することにより本明細書中の一部をなすものとする)は、半固体製剤および送達システムを教示している。しかし、改良された流体力学的特徴を有するより安定な組成物が必要である。最適な製剤を識別する信頼のおける試験システムもまた必要である。

【発明の開示】

【0006】

10

本発明は、搾り出し可能な容器と、ディスペンサと、半固体医薬製剤との組み合わせを含む薬物送達システムに関する。薬物送達システムのこれらの各要素は、組み合わせにより、(d)所定の流出耐性を持つように設計された(c)便利な、つまり、好ましくは、温度耐性で子供にとって安全な容器から、(b)計量された量の薬物の(a)容易な投与を可能にする一方で、(e)適合性成分を有する適切な保存安定性を有する医薬組成物を提供するような一定の特徴を有する。これらの性質は、容器およびディスペンサと組み合わせで最適化された製剤の種々の物理化学的性質に起因する。

【0007】

本発明の1つの実施形態は、経口投与に適切な体系的な医薬物質と半固体の賦形剤とを組み合わせる工程と、前記製剤について以下の試験、初期粘度の測定、降伏値の測定、容器から1mm~5mmの穴を通した製剤のスプーンへの押し出し、スプーン中の製剤の延展/水平化の観察、スプーンの振動、スプーンの反転、およびスプーンの90°傾斜の少なくとも1つの後の流出開始時間による流出耐性の測定、および高温で少なくとも1ヶ月の保存後の粘性の測定を行う工程とを含む、適切な流出耐性製剤を得る方法である。

20

【0008】

本発明の組成物は、濃度が低い水溶性ゲルで、スプーン型ボウルおよび組成物が接触し得る任意の他の表面から容易に取り除かれる。製剤の表面張力は、適切な所望の流出耐性を有するのに十分である一方で、生成物を自由に流動させることができる。先行技術のRossの出願の実施例では、粘度がより高く、硬い流出耐性生成物であった。本発明では、粘度範囲が低く、自由に流動し、より良好に均一化した生成物であり、流出耐性で容易に投与することがきるが、先行技術の製剤より流出しやすい。従って、先行技術の組成物は流出耐性と考え得るが、本明細書中に記載の組成物は、最適に「流出耐性」であるだけでなく他の優れた特性(例えば、可測性および分配性)を有する。

30

【0009】

製剤の好ましい特徴および方法を以下に記載する。「C」軸を用いたブルックフィールド粘度測定装置によって20rpmで20~25において測定した場合の粘度は、約5,000cpsと50,000cpsとの間、好ましくは25,000cps未満である。驚いたことに、製剤がチューブから搾り出されるのに最も好ましい範囲は、7,000cpsと12,500cpsとの間である。製剤は、約1インチ(0.0254m)までの振幅で、約2~8/秒の振動数で振動させた場合、約30秒後まで流出しない。スプーン反転における流出開始時間は、8cmのプラスチック製のスプーンで少なくとも20~30秒間(これはシロップよりも長時間である)であり、90°でのスプーン傾斜で約1~20秒以内(これはシロップよりもゆっくりである)であるが、先行技術の非流出の製剤より速い。

40

【0010】

好ましい組成物は、良好な保管期限を有し、これは、室温での2年間の保管期間での安定性にあたり米国食品医薬品局で承認されている通常の仮定条件を基礎とした少なくとも約40、湿度70%において、少なくとも3ヵ月後に好ましい特徴を維持していることを意味する。驚いたことに、カルボポル(Carbopol)974などのカルボキシビニルポリマーを用いた好ましい実施形態では、安定性は、製剤由来のナトリウム含有物

50

質を最少にすることによって達成することができる。また、カルボボルは、アセトアミノフェンのような苦味のある薬物の味を隠す驚くべき効果を有する。

【 0 0 1 1 】

好ましい組成物は、従来技術の組成物が 1 % またはそれ以上のカルボボル 9 7 4 を有するのに対して、約 0 . 2 5 % ~ 約 1 % 未満の濃度でカルボボルを有する。他の好ましい組成物は、約 2 . 5 % ~ 3 . 3 % 、より好ましくは、約 2 % 未満のセルロース誘導体を有する。特に好ましい組成物は、約 1 % の微結晶性セルロースおよび約 2 . 0 % 未満のカルボキシメチルセルロースナトリウムを有するのに対して、従来技術の製剤では約 2 . 4 % ~ 2 . 8 % の C M C を有する。

【 0 0 1 2 】

容器、閉鎖デバイス、およびレセプタクルの配置、ならびに製剤の濃度は、通路を閉鎖したデバイスが開けられた時の容器に対する圧力に反応して、予め決定した一回の単位服用量が手の圧力によって、容器から経路を通過してレセプタクルに容易に搾り出され、計量され、任意の組成物が容器またはレセプタクルから流出することなく経口投与することができるように選択される。デバイスは、共有の R o s s の出願に示されているものであり得るか、または当業者が利用可能な他の任意の適切なデバイスであり得る。

【 0 0 1 3 】

本発明は、以前に提供することができなかった、流出耐性医薬製剤の簡単で、安定で、有用なシステムを提供することに成功した。本発明は、首尾の良い流出耐性製剤のために最適化しなければならない流体力学的特定に関して以前から認識されていた問題を解決する。

【 0 0 1 4 】

本発明は、非常に高価で利潤の高い新規の投薬形態が常に模索されている、多くの円熟した経口投与の分野に関する。それにもかかわらず、類似の組成物またはシステムは以前に発見されていなかった。実際、半固体の製剤は、液体または固体投薬形態のいずれかを用いた従来のものよりも良好に流動する。

【 0 0 1 5 】

本発明は、ポンプ、シリンジ、および精密な計量容器などの先行技術で使用していた複雑な機械的要素を、性能を損失せずに省いており、実際、性能が向上している。本発明は、製造、配給、および廃棄物処理、ならびに他の経済活動にも利点を与える。

【 0 0 1 6 】

本発明の薬物送達システムは、直感に反しており、医薬物質の経口投与用の半固体製剤の市販の実施形態では認められないので、進歩性を有する。本発明の耐性薬物送達システムは、液体製剤では流出し、計量スプーンに十分に満たすことができないこのような流体力学的な問題を解決する。本発明の薬物送達システムはまた、例えば、飲み込むことが困難な固体投薬形態の不都合をも克服する。

【 0 0 1 7 】

本発明の製剤は半固体であり、液体でも固体でもない。成分の口当たりのよさ、安定性、（長期保管期間における）適合性、および必要な用量の投与のし易さが提供される。本発明のシステムにより、予め測定した服用量を子供、運動障害を有する患者に流出することなく容易に投与することができる。本発明のシステムは、液体よりも計量しやすく、固体よりも飲み込みやすい。

【 0 0 1 8 】

搾り出し可能な容器からの流出耐性経口投与用医薬製剤は、液体基剤（liquid base）と増粘剤とを含む適切な賦形剤中に、単位服用量あたり有効量の医薬物質を含む。製剤は、相互適合成分からなり、以下の性質を有する。ヘリパス移動（Helipath movement）の「C」軸を備えたブルックフィールド粘度測定装置を用いた 2 0 ~ 2 5 における 2 0 r p m の主軸回転速度での粘度が約 7 , 5 0 0 c p s ~ 約 2 5 , 0 0 0 c p s の範囲内の値であり、粘度計による半固体の降伏値を示し、組成物を約 1 m m ~ 5 m m の通路を軽い手の圧力で搾り出して通過させることができ、正確に計量するのに十分な速度でスプーン

10

20

30

40

50

型ボウルに広げることができ、スプーンの反転およびスプーンの90°の傾斜で約数秒間およびスプーンの振動で少なくとも1分間流出することなくスプーン型ボウルにとどまることができる流出耐性濃度 (spill-resistant consistency) であり、使用条件下で前記成分が分離しないような均一性を有し、前記性質が高温多湿での加速安定性条件下で少なくとも3ヶ月間維持されるような保存安定性を有する。

【0019】

少なくとも約40における3ヶ月の保存後、粘度は、好ましくは、約7,000 cpsと25,000 cpsとの間、より好ましくは約7,500 cpsと12,500 cpsとの間である。

【0020】

製剤は、好ましくは、約0.25%~約1%の水溶性カルボキシビニルポリマーを含み、好ましくは、本質的にナトリウムを含まない。液体基剤は、好ましくは、グリセリンとソルビトールとを含み、増粘剤は、好ましくは約2.5%未満のカルボキシメチルセルロースナトリウムと約0.9%微結晶性セルロースとを含む。製剤は、好ましくは、約70%水溶液としてのグリセリンとソルビトールと、約40%のグリセリンとソルビトール溶液との濃縮物と、約0.9%の微結晶性セルロースと、約0.9%~約2.4%のカルボキシメチルセルロースとを含む。

【0021】

医薬物質は、鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、去痰薬、気管支拡張薬、抗感染薬、CNS活性薬、心血管作動薬、抗悪性腫瘍薬、コレステロール降下薬、鎮吐薬、ビタミン、ミネラルサプリメント、緩下薬からなる群から選択されることが好ましい。医薬物質は、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン、デキストロメトर्फアン、グアフェネシン (guaifenesin)、プソイドエフェドリン、カルビドパ、レボドパ、テルフェナジン、ラニチジン、シプロフロキサシン、トリアゾラム、フルコナゾール、プロプラノロール、アシクロビル、フルオキセチン、エナラプリル、ジルチアゼム、ロバスタチン、およびそれらの薬学的に受容可能な塩またはエステルからなる群から選択され得る。

【0022】

水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、およびそれらの混合物からなる群から選択される口当たりの良い溶媒を含む液体基剤が約45重量%~約95重量%で存在することが好ましく、増粘剤は約1重量%~約55重量%で存在し、且つ約2%未満の量のデンプン、化工デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、1%未満の濃度の微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、その他のセルロース誘導体、アカシア、トラガカンタ、ペクチン、ゼラチン、ポリエチレングリコール、水溶性カルボキシビニルポリマーからなる群から選択され、ナトリウム成分が存在しないことが好ましい。増粘剤は、体積で約0.9~2.5重量% (0.9 to 2.5 weight % by volume) のセルロース誘導体であることが好ましい。

【0023】

本発明は、一回の服用量または複数回の服用量のいずれかの単位用量の製剤を搾り出すことができる搾り出し可能な容器中に本発明の製剤を含む医薬送達システムをさらに含む。本発明のシステムは、容器に取り付け可能なスプーン型ボウルレセプタクルをさらに含む得る。

【0024】

流出耐性医薬組成物用の製剤の製造方法は、単位用量あたり有効量の医薬物質を、液体基剤と増粘剤とを含む適切な賦形剤に組み合わせる工程と、容器から容易にレセプタクルに搾り出し、計量し、前記容器または前記レセプタクルから前記組成物が流出することなく経口投与することができる組成物の合格基準で前記製剤を試験する工程と、合格基準を満たす製剤を承認する工程とを含み、前記合格基準が、ヘリパス移動の「C」軸を備えたブルックフィールド粘度測定装置を用いて、20RPMの主軸回転速度および20~25の時の粘度が約2,500 cps~75,000 cps、好ましくは5,000 cps

10

20

30

40

50

s ~ 約 45, 000 cps と等価の範囲内の粘度と、粘度計による半固体の降伏値と、(a) 容器または代用物 (例えば、5 mm の穴を備えるシリンジ) から軽い手の圧力での押し出し可能性 (extrudability) と、(b) 製剤をスプーンボウルに押し出し、物質をスプーン型ボウルの端まで広げられるかどうかを決定することによって測定されるスプーン型ボウル中での延展性 (spreadability) とを含む投与の容易さと、振動、反転、傾斜のうちの少なくとも 1 つの試験期間中にスプーンから生成物が流出するかどうかを監視する、スプーン型ボウルにおける流出耐性と、成分が分離しないような成分の相互適合性と、高温多湿で 3 ヶ月の加速安定性試験によって示された室温での 2 年間の保管期限とを含む。

【0025】

10

試験スプーンは、プラスチック製であり、振動の試験時間は少なくとも約 5 分間であり、反転の試験時間は少なくとも約 30 秒間であり、傾斜の試験時間は少なくとも約 20 秒間であり得る。延展性は、製剤が数秒間内でスプーンの端まで広がることである。本方法は、好ましくは、薬学的薬物を含まない賦形剤を少なくとも 1 つの合格基準で試験する工程と、医薬物質と賦形剤とを組み合わせる工程と、製剤を全ての合格基準で試験する工程とを包含する。

【0026】

さらなる目的および利点は、説明および図面を考慮することによって明らかとなる。

【0027】

本発明は、添付の図面を参照して以下の詳細な説明を読むことによってより良好に理解される。全体を通して、同じ参照番号は同じエレメントをさす。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

図によって例示した本発明の好ましい実施形態を説明する際、明確にする目的で特定の用語を使用する。しかし、本発明は、選択した特定の用語によって限定されることを意図せず、各特定の要素は類似の目的を達成するために類似の様式で利用される全ての技術的等価物を含むことが理解される。

【0029】

経口薬物送達システムは、典型的に、液体または固体投薬形態である。本発明は、搾り出し可能な容器と半固体経口投薬製剤とを組み合わせた新規のシステムを提供する。このようなシステムが長い間必要とされてきたが、そのような利用可能なシステムは存在しない。本発明のシステムは、以下の一定の物理化学的および流体力学的特徴を有する製剤を含む。(a) 半固体、(b) 流出耐性、(c) 投与および測定が容易、(d) 保存安定性であり、(e) 適合性成分からなり、(f) 特定の範囲内での粘度を有する。これらの用語の意味は、薬物処方経験者には明白であり、本明細書中で定義されている。

30

【0030】

粘度は、ヘリパス移動 (helipath movement) の「C」軸を備えたブルックフィールド粘度測定装置を用いて 20 ~ 25 における 20 RPM の主軸回転速度またはその等価物で測定する。粘度は、温度上昇と共に徐々に減少する。10 rpm で測定された粘度は、20 rpm での測定より顕著に高い (50% ~ 100%) ことが注目されてきた。しかし、いくつかの製剤では、より低い主軸回転速度で粘度を正確に測定するのは不可能である。従って、20 rpm の主軸回転速度が、本発明の製剤の重要な流体力学的性質により良好な影響を与えると決定した。

40

【0031】

半固体の特徴を使用して、例えば、ダイヤル目盛を備えるブルックフィールド粘度測定装置の遮断動作 (shutting off motion) を用いて、相対値として決定された粘度計による半固体の降伏値を有する製剤を示す。

【0032】

投与の容易さは、(a) 容器または代用物 (例えば、5 mm の穴を備えるシリンジ) から軽い手の圧力での押し出し可能性と、(b) 製剤をスプーン型ボウルに押し出し、物質

50

をスプーン型ボウルの端まで広げられるかどうかを決定することによって測定される、スプーン型ボウル中での延展性とを意味することが意図される。

【 0 0 3 3 】

流出耐性は、非流出特徴とはいくらか異なるものを意味する。本発明の流出耐性の製剤は、振動、反転、および傾斜の試験期間にスプーン型ボウルから流出し始めるが、投薬と摂取との間の実際の制限時間より十分に遅く、生成物をスプーン型ボウルから容易に消費することができるのに十分な程速い。

【 0 0 3 4 】

成分の相互適合性は、成分が、室温で2年間に相当する期間の保存期間（40、湿度75%における、3ヶ月の加速安定性試験によって示す）中に調製物中で分離しないことを意味する。保存安定性は、物質がその保存期間中に所望の性質を失わないことを意味する。組成物は、保存期間中に50%を超える粘度の低下または100%を超える粘度の増加を示さないことが好ましい。

10

【 0 0 3 5 】

ある製剤のみを、適切に薬物送達システムに適用させる本明細書中に記載の物理化学的および流体力学的特徴を有するように調製することができる。他の製剤は、重要な特徴を欠き、従って識別可能である。

【 0 0 3 6 】

本発明の製剤の選択基準は、以下を含む。

1. 本発明の製剤は、例えば、ダイアル目盛を備えるブルックフィールド粘度測定装置の遮断動作を用いて、相対値として決定された粘度計による降伏値を有するという点で半固体である。

20

【 0 0 3 7 】

2. 本発明の製剤は、投与が容易である。本発明の製剤は、高齢者または虚弱な患者が利用することができるように、軽い手の圧力でチューブからティースプーンに容易に押し出すことができる。製剤は、スプーンの端まで広げることによってスプーン中に製剤自体が水平になりやすく、ティースプーン用量を正確に計量することができる。製剤は、スプーンが振動、傾斜、反転した場合、すぐには流出しなかった。製剤は、スプーンから口で容易に取り出すことができる（被験体がスプーンを被験体の口に挿入し、口を閉じ、スプーンを取り出した場合）濃度である。

30

【 0 0 3 8 】

3. 製剤は流出耐性である。この特徴は、高齢者、虚弱な患者、および幼児の行動をまねた実験（ティースプーン一杯の製剤のサンプルを振動、傾斜、反転させた）によって定量化した。

【 0 0 3 9 】

4. 製剤は、分離、硬化、または軟化することなく長期間の保存に安定である。製剤は、好ましい粘度範囲を保持する。

【 0 0 4 0 】

5. 製剤は、魅力的な概観、適切なテクスチャー、口当たりを有する。

【 0 0 4 1 】

6. 成分が医薬物質の生物活性または賦形剤の物理的性質に妨げられず、成分が分離せずにその性質を保持するという点で、成分は相互適合性である。

40

【 0 0 4 2 】

7. 製剤は、チューブなどの搾り出し可能な容器およびスプーン型ボウルなどのレセプタクルへの押し出しに適切である。レセプタクルは、単位用量を保持する大きさで、便利に流出せず、快適であり、経口投与用に唇の間の口に良好に適合する。歴史と共に進化してきた典型的な楕円形のティースプーンがこれらの基準を満たし、適切なレセプタクルであるが、他の形状も同様に作用することができる。

【 0 0 4 3 】

これらの性質は、投与および計量が容易で、保存安定で、半固体の、流出耐性経口全身

50

性医薬用の、簡単で好ましい毒物混入防止システムおよび子供に安全な投薬システムの特徴を補足する。

【 0 0 4 4 】

[実施例]

本発明の薬物送達システムと他の技術を比較するために、本発明の製剤の関連する物理学的特徴を識別および定量する目的で実験を行った。これらを、市販または先行技術で開示の他の製剤の特徴と比較した。結果は、本明細書中の医薬組成物の特徴が非流出送達システムに必要な驚くべき利点および重要な特徴を有し、他の試験生成物がこのシステムに不適切であることを示す。

【 0 0 4 5 】

10

[材料と方法]

試験サンプル（実施例 2 1 ~ 実施例 3 1）。医薬製剤の実験室スケール（100 g ~ 500 g）のバッチを、先の R o s s の出願（米国特許出願番号第 0 8 / 1 1 4 , 3 1 5）の実施例 2 ~ 4、7、9、11 ~ 13、15 ~ 16、および 18 に記載の方法および組成物に実質的に従って調製した。これらの組成物を、本明細書中に記載の新規の合格基準について試験した。これらの製剤は、約 4 5 % ~ 約 9 7 % の濃度、1 % の範囲の増粘剤（カルボマー）、2 ~ 3 % のセルロース誘導体、または 4 5 % のポリエチレングリコール（P E G）を有する。

【 0 0 4 6 】

[連続番号 2 1]

20

[実施例 2 : ポリエチレングリコールで粘性を持たせた塩酸プソイドエフェドリン製剤]

[成分]	%
塩酸プソイドエフェドリン	0 . 6
プロピレングリコール	2 5 . 0
ポリエチレングリコール	7 3 . 5
(P E G 4 0 0 : P E G 3 3 5 0 3 : 1)	
メチルパラベン	0 . 2 2
ナトリウムサッカリン	0 . 2 0
ストロベリー香料	0 . 0 5
D & C R e d # 3 3	0 . 0 0 5 7

30

精製水で 1 0 0 % にする。

【 0 0 4 7 】

分子量 8 0 0 未満の P E G は固体で増粘剤として作用し、8 0 0 以上は液体である。従って、連続番号 2 1 では、製剤の約 1 8 % が P E G 3 3 5 0（液体）であり、5 5 . 5 % が P E G 4 0 0（増粘剤）である。

【 0 0 4 8 】

[連続番号 2 2]

[実施例 3 : カルボキシメチルセルロースで粘性を持たせたアセトアミノフェン製剤]

[成分]	%
アセトアミノフェン	3 . 2
グリセリン	4 . 0
プロピレングリコール	2 5 . 0
ナトリウムサッカリン	0 . 2
メチルパラベン	0 . 2 2
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 4

40

精製水で 1 0 0 % にする。

【 0 0 4 9 】

[連続番号 2 3]

[実施例 4 : カルボマーで粘性を持たせた臭化水素酸デキストロメトर्फアン製剤]

[成分]	%
--------	---

50

デキストロメトルフアン H B r	0 . 3
プロピレングリコール	2 5 . 0
グリセリン	4 . 0
カルボマー 9 7 4 P	1 . 0
ストロベリー香料	0 . 0 5
ナトリウムサッカリン	0 . 2
水酸化ナトリウム (1 0 % 溶液)	1 . 7 5
精製水で 1 0 0 % にする。	

【 0 0 5 0 】

[連続番号 2 4]

10

[実施例 7 : カルボキシメチルセルロースナトリウムで粘性を持たせた製剤 (プラシーボ)]

[成分]	%
クエン酸	0 . 2 0 0
E D T A 二ナトリウム	0 . 0 2 0
F D C r e d # 3 3	0 . 0 0 6
グリセリン	2 0 . 0 0 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 4 0 0
安息香酸ナトリウム	0 . 1 0 0
水素付加グルコース (増粘剤)	6 . 5
精製水で 1 0 0 % にする。	

20

【 0 0 5 1 】

[連続番号 2 5]

[実施例 9 : カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースで粘性を持たせた製剤 (プラシーボ)]

[成分]	%
二塩基性リン酸ナトリウム	0 . 0 3 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 4 0 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (F 4 M)	0 . 9 0 0
一塩基性リン酸カリウム	0 . 0 2 0
メチルパラベン	0 . 1 8 0
プロピルパラベン	0 . 5 0 0
塩化ナトリウム	0 . 0 5 0
ソルビトール 7 0 %	3 0 . 0 0 0
精製水で 1 0 0 % にする。	

30

【 0 0 5 2 】

[連続番号 2 6]

[実施例 1 1 : カルボキシメチルセルロースナトリウムで粘性を持たせた製剤 (プラシーボ)]

[成分]	%
安息香酸ナトリウム	0 . 2 5 0
F D C Y e l l o w # 6	0 . 0 0 8
ナトリウムサッカリン	0 . 2 2 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 8 0 0
水素付加グルコース	2 0 . 0 0 0
精製水で 1 0 0 % にする。	

40

【 0 0 5 3 】

[連続番号 2 7]

[実施例 1 2 : カルボキシメチルセルロースナトリウムで粘性を持たせた製剤 (プラシーボ)]

50

[成分]	%
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 4 0 0
F D C R e d # 3 3	0 . 0 0 6
ナトリウムサッカリン	0 . 2 4 0
塩化ナトリウム	0 . 0 5 0
精製水で 1 0 0 % にする。	

【 0 0 5 4 】

[連続番号 2 8]

[実施例 1 3 : カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび微結晶性セルロースで粘性を持たせたアシクロビル製剤 (プラシーボ)]

10

[成分]	%
アシクロビル	4 . 0 0 0
メチルパラベン	0 . 1 0 0
プロピルパラベン	0 . 0 2 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 4 0 0
ペパーミント香料	0 . 1 5 0
グリセリン	2 0 . 0 0 0
微結晶性セルロース	0 . 9 0 0
ソルビトール 7 0 %	2 0 . 0 0 0
ナトリウムサッカリン	0 . 3 0
F D C Y e l l o w # 6	0 . 0 0 8
精製水で 1 0 0 % にする。	

20

【 0 0 5 5 】

[連続番号 2 9]

[実施例 1 5 : カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび微結晶性セルロースで粘性を持たせた製剤 (プラシーボ)]

[成分]	%
F D C R e d # 3 3	0 . 0 0 6
微結晶性セルロース	0 . 9 0 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 4 0 0
メチルパラベン	0 . 2 0 0
プロピルパラベン	0 . 0 5 0
ナトリウムサッカリン	0 . 2 5 0
精製水で 1 0 0 % にする。	

30

【 0 0 5 6 】

[連続番号 3 0]

[実施例 1 6 : カルボキシメチルセルロースナトリウムで粘性を持たせた製剤 (プラシーボ)]

[成分]	%
F D C R e d # 3 3	0 . 0 0 7
ナトリウムサッカリン	0 . 2 5 0
イミテーションチェリー香料	0 . 1 5 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 8 0 0
メチルパラベン	0 . 2 2 0
精製水で 1 0 0 % にする。	

40

【 0 0 5 7 】

[連続番号 3 1]

[実施例 1 8 : カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびポリエチレングリコールで粘性を持たせた製剤 (プラシーボ)]

[成分]	%
--------	---

50

ブチルヒドロキシトルエン	0 . 2 0 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	2 . 5 0 0
ポリエチレングリコール 1 5 0 0	2 5 . 0 0 0
メチルパラベン	0 . 2 0 0

精製水で 1 0 0 % にする。

【 0 0 5 8 】

参照サンプル（連続番号 3 2 ~ 3 7）。以下の市販の製剤（連続番号 3 2 ~ 3 4）を得た。薬学的用途に有用な高い粘性を有する液体の例として選択した。

【 0 0 5 9 】

[連続番号 3 2]

コルシム（C o r s y m）抗ヒスタミン懸濁液（C i b a、C a n a d a 製）は、塩酸フェニルプロパノラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、消泡剤 A、コーンシロップ、エチルセルロース、香料、メチルパラベン、プロピルパラベン、ポリエチレングリコール、ポリソルベート 8 0、デンプン、植物性油脂、キサンタンガム、および水を含む。

【 0 0 6 0 】

[連続番号 3 3]

アガロール（A g a r o l）緩下薬液（W a r n e r L a m b e r t C o .、C a n a d a 製）は、鉱油、グリセリン、フェノールフタレイン、寒天、サイクラミン酸ナトリウム、水を含む。

【 0 0 6 1 】

[連続番号 3 4]

[天然のハチミツ]

以前の特許に開示されているいくつかの市販されていない医薬製剤（連続番号 3 5 ~ 3 7）もまた調製して、製剤の特徴（粘度、半固体特徴、非流出性、投与の容易さ、保存安定性）が本発明の薬物送達システムに適切であるかどうかを決定した。物質がブラシーボ（有効成分を含まない）として調製されたもの以外は特許に記載のとおりであった。製剤の特徴は、有効成分と有意に異なることを期待すべきではない。T a c h o n 他（連続番号 3 6 ~ 3 7）では、選択された 2 つの製剤が、キサンタンガムおよび他の外来性成分を欠くという点で本明細書中の実施例における製剤に最も近かった。

【 0 0 6 2 】

[連続番号 3 5]

[S t e r l i n g 特許（G o r m a n 他、米国特許第 5 , 2 8 8 , 4 7 9 号）、実施例、ブラシーボ]

[成分]	%
P E G - 6 - 3 2	2 0 . 0 0
(P E G 3 0 0 / P E G 1 5 0 0 = 1 : 1)	
プロピレングリコール	5 . 0 0
グリセリン	5 . 0 0
ソルビトール溶液 (7 0 %)	4 0 . 0 0 0
ソルビン酸カリウム	0 . 3 0 0
安息香酸	0 . 1 0 0
F D & C R e d # 3 3	0 . 0 1 0
チェリー/ラズベリー香料	0 . 0 9 4
カルシウムサッカリン	0 . 1 8 0
カラゲナン	1 . 5 0

精製水で 1 0 0 % にする。

【 0 0 6 3 】

[連続番号 3 6]

[N e s t e c 特許（T a c h o n 他、米国特許第 5 , 3 0 0 , 3 0 2 号）、実施例 2 4、ブラシーボ]

10

20

30

40

50

[成分]	%
カルボマー 974P	1.0
グリセロール	15.0
ソルビトール	15.0
メチルパラベン	0.15
ナトリウムサッカリン	0.2
精製水で100%にする。	

【0064】

[連続番号37]

[Nestec特許(Tachon他、米国特許第5,300,302号)、実施例31、プラシーボ] 10

[成分]	%
カルボマー 974P	1.7
水酸化ナトリウム	0.79
安息香酸ナトリウム	0.2
ナトリウムサッカリン	0.2
精製水で100.00%にする。	

【0065】

[粘度]

粘度を測定するために、20で20RPMの主軸回転速度でヘリパス移動の「C」軸を備えたブルックフィールド粘度測定装置を用いた。更なる詳細を、表1に示す。 20

【0066】

[半固体の特徴]

物質が半固体である場合、測定可能な降伏値を有する。降伏値を、ブルックフィールド粘度測定装置(ダイヤル目盛を備える)の遮断動作を用いて、全てのサンプルの相対値として測定した。ゲルまたはその他の半固体形態中の半固体生成物は、有意な降伏値を有する。濃厚な液体または懸濁液では降伏値を有さない。この物質の特徴を、視覚および触覚による観察によって確認することができる。

【0067】

[投与し易さ]

投与し易さは、(a)押し出し可能性および(b)延展性に影響を受ける。8mlの生成物を約5mm以下の穴を備えるシリンジにロードし、生成物を押し穴を通過させることによって、押し出し可能性を測定した。押し出し可能性とは、生成物を搾り出し可能な容器から小さな穴を通過させたスプーン上への押し出し易さである。これらの条件下での押し出しが困難な生成物は、搾り出し可能な容器による投与に適切ではない。押し出し可能性はまた、スプーンを口に挿入し、舌を使用してスプーンからきれいに生成物を取り出す場合の製剤の摂取し易さに影響を受ける。延展性(水平化)を、生成物の重なりが残存しているかまたはスプーンの端まで広がりやすいかどうかを決定するために生成物の動きを5分間以上観察することによって測定した。延展性はまた、製剤の予め決定した用量(典型的には1ティースプーン)を計量および測定する能力として重要である。 40

【0068】

[流出耐性 - 振動]

流出耐性についての3つの[成分](振動、反転、および傾斜)を測定した。振動では、少し改変したラボシェーカーを使用して、スプーン中で振動させた場合の、本発明の生成物の非流出能の程度を定量的に示した。ラボシェーカーを、取り付けたスプーンの水平方向の動きを制御するように改変した。図5Aを参照のこと。

【0069】

[流出耐性 - 反転]

反転(上下反対)した場合の、スプーンからの生成物の流出の比較を示すために、特注の試料台を作製した。 50

〔流出耐性 - 傾斜〕

生成物がスプーンから落ちる時間を決定するために、測定を行った。使用した方法は、スプーンを90°の傾斜で固定し、生成物がスプーンから滑り落ちるのを観察した。図5Bを参照のこと。

【0070】

〔結果〕

上記サンプルから得られた結果を表1および表2に示す。データは、半固体薬物送達システムの重要な性質および利点を強調している。表1は、試験サンプルおよび参照サンプルの物理化学的特徴を示す。表2は、流出耐性データを示す。

【0071】

【表 1】

物理化学的特徴

番号	生成物/基剤の説明 ^ア ラシーホ ^ホ	粘度 (cps)	半固体の特徴	投与し易さ **
A. 試験サンプル(Rossの特許出願から)				
21	PEG/PG基剤w/フ ^ロ ソイト ^エ フト ^リ ン	36,500	あり	+
22	CMC/PG/GI基剤w/APAP	38,500	あり	++
23	カルボマー/NaOH w/DMH Br	13,500	あり	++
24	CMC/Gly/水素付加ケルコース基剤(フ ^ラ シーホ ^ホ)	43,500	あり	++
25	CMC/HPMC/ソルビトール基剤(フ ^ラ シーホ ^ホ)	45,000	あり	++
26	CMC/水素付加ケルコース基剤(フ ^ラ シーホ ^ホ)	48,000	あり	+++
27	CMC基剤(フ ^ラ シーホ ^ホ)	28,000	あり	++
28	CMC/MCC/Gly/ソルビトール基剤 w/アシロヒール	45,000	あり	+++
29	CMC/MCC基剤(フ ^ラ シーホ ^ホ)	24,500	あり	++
30	CMC基剤(フ ^ラ シーホ ^ホ)	38,000	あり	++
31	CMC/PEG基剤(フ ^ラ シーホ ^ホ)	42,500	あり	++
B. 参照サンプル(市販の生成物または特許の実施例)				
32	コルシム懸濁液	3,500	なし	++++
33	アガロール緩下薬液	2,700	なし	++++
34	低温殺菌されていない天然のハチミツ	22,850	なし	++++
35	PEG6-32/カラゲナン基剤(フ ^ラ シーホ ^ホ): Sterling 特許番号 5,200,479	16,500	あり	-(相分離)
36	カルボマー/Glyc/ソルビトール: 実施例24 (フ ^ラ シーホ ^ホ)、 Nestec 特許番号 5,300,302	400	なし	++++
37	カルボマー/Glyc/ソルビトール/NaOH: 実施例31 (フ ^ラ シーホ ^ホ)、 Nestec 特許番号 5,300,302	あり	あり	-

* 粘度測定を、20℃で20rpmの主軸回転速度の、「C」軸を備えたブルックフィールド粘度測定装置(モデルBVI I)によって行った(装置のエラーによって「C」軸を使用することができなかった8および17を除く)。上記に示した粘度の結果は、「D」軸を用いた測定から推測する。

** 投与し易さを、チューブからスプーンへの生成物の押し出し可能性によって示し、スプーン中の生成物の可測性/延展性は、本明細書中で考察されている。グレード「+」～「+++」は、生成物が押し出し可能性/可測性の許容範囲であることを示すが、「++++」をマークされた生成物は、過剰充填によって溢流しやすくなる濃厚な液体のように振舞うことを示す。「-」をマークした生成物は、均一なゲルとして押し出されず、また、延展の特徴を有さない。

【0072】

表1の結果のまとめを以下に示す。

(a) 試験サンプル(連続番号21～31)は全て、20、20rpmで13,500～45,000の範囲内で行った場合、粘性を有した。参照サンプル(連続番号32、33、および36)は全て、非常に低い粘度(3500cps未満)を有した。

【0073】

(b) 試験サンプルは全て、半固体の特徴を有した。参照サンプルの連続番号 32 ~ 34 および 36 は、半固体の特徴を有さない。粘度は降伏値 (半固体の特徴) に依存しないので、同一の粘度を有する生成物を、液体または半固体として区別することができた。

【0074】

(c) 試験サンプルは全て、投与し易さ (押し出し可能性および延展性) について「+」~「+++」で評価した。連続番号 21 ~ 31 のサンプルは、チューブからスプーンに搾り出すことができるゲル様半固体濃度を有する。しかし、それらは濃厚で、水平化するのがいくらか遅い。これは、スプーンの水平化指標による投薬量の計量のしやすさと投与のし易さとの中間のレベルを示す。参照サンプル連続番号 35 および 36 は、投与のし易さを欠いた。投与のし易さはまた、測定されたその他の特徴に依存しないいくつかの特徴

10

【0075】

【表 2】

溢流耐性データ

番号	生成物/基剤の説明	溢流時間 (分)			非溢流の特徴
		振動	反転	90° 傾斜	
A. 試験サンプル(Rossの特許出願から)					
21	PEG/PG基剤w/フソイトエフトリン	15	>20	1:30	あり
22	CMC/PG/Gly基剤w/APAP	>60	2:40	3:51	あり
23	カルボマー/NaOH w/DMH Br	30	20	0:40	あり
24	CMC/Gly/水素付加グルコース基剤(フラーホ)	>60	3:40	0:58	あり
25	CMC/HPMC/ソルビトール基剤(フラーホ)	>60	>20	7	あり
26	CMC/水素付加グルコース基剤(フラーホ)	>60	4:10	0:56	あり
27	CMC基剤(フラーホ)	>60	0:31	0:22	
28	CMC/MCC/Gly/ソルビトール基剤w/アスコビル	>60	>20	>20	あり
29	CMC/MCC基剤(フラーホ)	>60	0:27	0:20	あり
30	CMC基剤(フラーホ)	>60	>1:15	0:45	あり
31	CMC/PEG基剤(フラーホ)	>60	20	>20	あり
B. 参照サンプル(市販の生成物または特許の実施例)					
32	コシム懸濁液	1	直ちに	直ちに	なし
33	アガロ緩下薬液	0.5	直ちに	直ちに	なし
34	低温殺菌されていない天然のハチミツ	31	直ちに	直ちに	なし
35	PEG6-32/カラゲナン基剤(フラーホ): Sterling特許#5,200,479	33	直ちに	0:11	なし
36	カルボマー/Glyc/ソルビトール: 実施例24 (フラーホ) Nestec特許#5,300,302	直ちに	直ちに	直ちに	なし
37	カルボマー/Glyc/ソルビトール/NaOH: 実施例31 (フラーホ) Nestec特許#5,300,302	>60	>20	15	あり、しかし非常に硬い

使用装置：ラボシェーカー、モデル：BURREL WRIST SHAKER (水平方向の振動を得るために改変)

振動数：28回/分

速度設定：振幅：速度#1:0.5”、#2:0.75、#3:1.0、#4:1.25、#5:1.5

振動時間：#2の速度から開始して各速度で10分間

スプーン：白色のプラスチック製丸型、深い(直径1~1/2”(4cm)、深さ7/16”(1.2cm))、8ml容量

反転および傾斜体制を、20分間観察した。

【0076】

表2の結果を以下にまとめる。

Rossの試験サンプルは全て非流出の特徴を有した。参照サンプル(連続番号32~36)は、非流出特徴および流出耐性を欠く。これらの特徴は、表1で報告したものから独立していることが認められた。特に、試験サンプルでは、振動による流出開始時間は15分またはそれ以上であり、反転による流出開始時間は、30秒またはそれ以上であり、90°傾斜による流出開始時間は少なくとも約30秒であった。この非流出特徴に適合する唯一の先行技術の参照サンプルは連続番号37であったが、これは容易に投与するには硬すぎた(上記を参照のこと)。

【0077】

[a) 振動]

R o s s の実施例は、幅振 1 . 5 インチ (0 . 0 3 8 1 m) で振動数 2 8 回 / 秒の振動速度で 1 5 ~ 6 0 分間ほど流出しなかった。それに対して、市販されたコルシム (濃厚な懸濁液) 、アガロール緩下薬 (ゲル様生成物) 、および天然のハチミツのような生成物は、1 秒 ~ 約 3 0 秒未満で溢れ出す。

【 0 0 7 8 】

[b) 反転および傾斜]

R o s s の非流出基剤の試験生成物の多くは、2 0 分間上下を反転させた場合スプーンから溢れ出さなかったが、他の先行技術サンプルのほとんどはすぐに溢れ出した。試験生成物はスプーン上に残る薬物生成物の成分を残さず、口によって摂取したときも残らないようであることもまた認められた。これは、全投薬量の投与の確実さに関連し得る。それに対して、濃厚な液体は、きれいに離れ落ちない。

10

【 0 0 7 9 】

連続番号 3 5 (G o r m a n 他) では、本特許で記載した方法により完成した場合、調製物は、均一なゲルを形成しない。その代わりに、水は、2、3 時間以内の保存で分離し始める。これは、有効成分が組み合わされた場合、生成物が規則的な投薬に適切ではなく、物理的に安定でもないことを示す。また、特に振動および反転に関する流出耐性の質を満たしていない。これが、本発明の非流出製剤が満たす性質と異なるところである。

【 0 0 8 0 】

T a c h o n 他 (連続番号 3 6) は、濃厚な液体であり、半固体ゲルではないことが判明し、ここに要求された流出耐性を欠く。これに反して、連続番号 3 7 は、チューブまたはディスペンサーから容易に搾り出すことができ、流出しない、非常に高い濃度の生成物が得られた。したがって、本生成物とは一致しておらず、服用量を投与または計量するのが容易ではない。

20

【 0 0 8 1 】

[結論]

R o s s の発明による非流出製剤および先行技術の生成物は、器用さを欠く患者への投与用の代用として計量することができる特定の流体力学的性質を示す。本明細書中に記載の試験方法は、製剤が本発明の流出耐性製剤、非流出製剤、またはその他の製剤としての使用に適切であるかどうかを決定する有用な方法である。実施例 2 1 ~ 3 1 は、非常に濃厚で、実施例 3 2 ~ 3 7 は、子供、高齢者、および運動障害患者用の薬送達システムとして不適切である他の性質を有する。これらの患者は、手を静止したままにすることが困難であるため、摂取前にスプーンから薬物生成物を流出させてしまう傾向がある。R o s s の出願による製剤において、非流出基剤および医薬製剤は、反転する可能性があるにもかかわらず、流出しない。

30

【 0 0 8 2 】

[実施例 3 8 ~ 4 5]

これらの実施例では、本発明のセルロース基剤のゲルおよびカルボマー中に臭化水素酸デキストロメトルフアン (D M) 、グアフェネシン (G U) 、アセトアミノフェン (A C) 、または塩酸プソイドエフェドリン (P E) を含む流出耐性製剤を調製した。製剤を、表 3 に示す。

40

【 0 0 8 3 】

【表 3】

	実施例							
成分%	38	39	40	41	42	43	44	45
有効成分	DM 0.30	GU 2.00	AC 3.20	PE 0.60	DM 0.30	GU 2.00	AC 3.20	PE 0.6
カルボキシメチルセル ロースナトリウム	0.90	0.90	0.90	0.90				
微結晶性セルロ ース	0.90	0.90	0.90	0.90				
プロピレングリコ ール					25.00	25.00	25.00	25.00
カルボポール 974					0.50	0.25	0.25	1.00
グリセリン	30.00	30.00	30.00	30.00	50.00	50.00	50.00	50.00
FD&CYellow# 6	0.01	0.01	0.01	0.01				
FD&CRed#40					0.005	0.005	0.005	0.005
ナトリウムサッカリン	0.30	0.30	0.30	0.30				
メチルパラベン	0.20	0.20	0.20	0.20	0.22	0.22	0.22	0.22
70%ソルビトール	10.00	10.00	10.00	10.00				
精製水	57.39	55.69	54.49	57.09	23.975	22.525	21.325	23.175
pH	6.08	6.06	6.08	6.41	6.72	6.63	6.55	6.25
	保存データ							
粘度(初期)	11950	11100	12175	11975	7050	9550	9800	10625
粘度(40℃)	20560	22250	9520	19354	8370	9350	8650	12100

【0084】

これらの各製剤は、粘度、流出耐性、および投与し易さという適切な特徴を有しており、それらは半固体であった。製剤はRossの組成物より自由に流れるゲルであり、全て約6と7との間のpHを有した。実施例42～45は、pHを調整するために使用した少量の水酸化ナトリウム以外には実質的にナトリウムを含まなかった。

【0085】

さらに、製剤を、室温で数ヶ月の安定性試験および高温多湿(40℃、相対湿度75%)での加速安定性試験に供した。全ての場合において、安定性試験の前および後で製剤は均一であった。粘度は好適に一定であった。表3は、高温(40℃)、湿度75%で3ヶ月間の保存後の保存製剤の粘度データを示す。

【0086】

実施例44での予想し得なかった更なる利点は、カルボポールが風味を隠す非常に有効な効果を有し、アセトアミノフェンには苦味があるにもかかわらず口当たりが良くなることであった。この特徴により、他の風味を隠すための物質の使用が回避することができる。

【0087】

【表 4】

番号	活性成分	増粘剤	溢流時間(秒)		延展性	半固体であるか?
			90°	反転		
38	DM	CMC/MCC	3	4	++++	半固体である
39	GU		3	4	++++	半固体である
40	AC		2	3	++++	半固体である
41	PE		2	3	++++	半固体である
42	DM	カルボホル	1	2	++++	半固体である
43	GU		2	3	++++	半固体である
44	AC		2	3	++++	半固体である
45	PE		2	3	++++	半固体である

10

【0088】

延展性を以下のスケールで示す。- は常に硬い半固体、+ はより硬さが少ない半固体を意味し、2 +、3 +、4 +、および5 + と増加するにつれて延展性が増加する。

【0089】

表4に認められるように、本発明の製剤は半固体であり、先行技術の液体製剤とは異なる。本発明の製剤は、非常に延展性が高く、少なくともハチミツより高い。それらは、液体のように傾斜または反転によってすぐにスプーンから流出しないが、数秒以内に滑り落ち、これはRossの非流出性製剤よりもはるかに速い。

20

【0090】

さらに、製剤を、パーキンソン症候群患者の振戦に類似の高振動数の振動で試験した。1 ~ 2 インチ (0.0254 ~ 0.0508 m) の振幅および120 ~ 240 回/分 (4 回/秒) の振動数では、本発明の製剤は流出しない。この流出耐性は、室温のハチミツよりも良好である。

【0091】

本明細書中の各引例は、引用することにより本明細書の一部をなすものとする。本明細書中で例示および考察した実施形態は、本発明を行い使用するために本発明者らが知り得る最良の方法を当業者に教示することのみを意図する。本明細書におけるいかなるものも、本発明の範囲を制限すると考慮されるべきではない。上記技術と照らして、当業者によって認識されるように、本発明から逸脱することなく本発明の上記の実施形態の修正および変形が可能である。従って、請求の範囲およびその等価物の範囲内で、本発明は特記以外のことを実施することができることが理解される。

30

【0092】

(1) 搾り出し可能な容器からの流出耐性の経口投与のための医薬製剤であって、液体基剤と増粘剤とを含む適切な賦形剤中に有効量の医薬物質を含み、該製剤が相互に適合性の成分からなり、ヘリパス移動の「C」軸を備えたブルックフィールド粘度測定装置を用いた20rpmの主軸回転速度で20 ~ 25 における初期粘度が、約7,500 cps ~ 約12,500 cps の範囲内の値であることと、粘度計による半固体の降伏値と、該組成物を、軽い手の圧力で搾り出して約1mm ~ 5mmの通路を通過させることができ、正確に計量するのに十分な速度でスプーン型ボウルに広げることができ、スプーンを反転させても、スプーンを90°の傾斜させても数秒間流出することなくスプーン型ボウルにとどまることができ、約120回/分の振動数でスプーンを振動させても少なくとも約1分間流出することなくスプーン型ボウルにとどまることができる流出耐性濃度と、使用条件下で該成分が分離しないような均一性と、該性質が、高温において少なくとも3ヶ月間の保存しても該初期粘度よりも50% ~ 100%未満の範囲内で粘度が維持されるような保存安定性との性質を有することを特徴とする、流出耐性の経口投与のための医薬製剤。

40

(2) 温度40、湿度75%において3ヶ月の保存後、前記粘度が7500 cps

50

と25,000cpsとの間の値であることを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(3) 保存後の前記粘度が、7500cpsと12,500cpsとの間の値であることを特徴とする、(2)に記載の製剤。

(4) 前記製剤が約0.25%~約1%の水溶性カルボキシビニルポリマーを含むことを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(5) 前記液体基剤がグリセリンとソルビトールとを含むことを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(6) 前記増粘剤が約2.5%未満のカルボキシメチルセルロースナトリウムと約0.9%未満の微結晶性セルロースとを含むことを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(7) 前記製剤が約70%の水溶液としてのグリセリンとソルビトールと、約40%のグリセリンとソルビトール溶液との濃縮液と、約0.9%の微結晶性セルロースと、約0.9%~約2.4%のカルボキシメチルセルロースとを含むことを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(8) 前記増粘剤が、体積で約0.9~2.5重量%のセルロース誘導体であることを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(9) 前記増粘剤が、体積で約2重量%未満のセルロース誘導体であることを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(10) 前記液体基剤が、体積で約10~約85重量%のプロピレングリコールを含むことを特徴とする、(9)に記載の製剤。

(11) 前記医薬物質が、鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬、去痰薬、気管支拡張薬、抗感染薬、CNS活性薬、心血管作動薬、抗悪性腫瘍薬、コレステロール降下薬、鎮吐薬、ビタミン、ミネラルサプリメント、緩下薬からなる群から選択されることを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(12) 前記医薬物質が、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン、デキストロメトर्फアン、グアフェネシン、ブソイドエフェドリン、カルビドパ、レボドパ、テルフェナジン、ラニチジン、シプロフロキサシン、トリアゾラム、フルコナゾール、プロプラノロール、アシクロビル、フルオキセチン、エナラプリル、ジルチアゼム、ロバスタチン、およびその薬学的に受容可能な塩またはエステルからなる群から選択されることを特徴とする、(1)に記載の製剤。

(13) 単位服用量の前記製剤を搾り出すことができる搾り出し可能な容器中に(1)に記載の製剤を含むことを特徴とする、医薬送達システム。

(14) 前記容器に一回の服用量の前記製剤を含むことを特徴とする、(13)に記載のシステム。

(15) 前記容器に複数回の服用量の前記製剤を含むことを特徴とする、(13)に記載のシステム。

(16) 前記容器に取り付け可能なスプーン型ボウルレセプタクルをさらに含むことを特徴とする、(15)に記載のシステム。

(17) 流出耐性医薬組成物のための製剤の製造方法であって、単位服用量あたりの有効量の医薬物質を、液体基剤と増粘剤とを含む適切な賦形剤成分と組み合わせる工程と、容器から容易にレセプタクルに搾り出し、計量し、該容器または該レセプタクルから前記組成物が流出することなく経口投与することができる組成物の合格基準で該製剤を試験する工程と、合格基準を満たす製剤を承認する工程とを含み、該合格基準が、ヘリパス移動の「C」軸を備えたブルックフィールド粘度測定装置を用いて、20RPMの主軸回転速度および20~25における粘度が約5,000cps~約45,000cpsと等価の範囲内の粘度と、粘度計による降伏値と、(a)5mmの穴を備える搾り出し可能な容器からの軽い手の圧力での押し出し可能性と、(b)該製剤をスプーンボウルに押し出し、該物質がスプーン型ボウルの端まで広がるかどうかを決定することによって測定されるスプーン型ボウル中での延展性とを含む投与し易さと、振動、反転、傾斜のうちの少なくとも1つの試験期間中に該スプーンから該生成物が流出するかどうかを監視する、該スプーン型ボウルにおける流出耐性と、該成分が分離しないような該成分の相互適合性と

10

20

30

40

50

、約 40 の高温で湿度 75 % の加速安定性条件下で、3 ヶ月の長期間保存中の保存安定性を含むことを特徴とする、流出耐性医薬組成物のための製剤の製造方法。

(18) 前記試験スプーンがプラスチック製であり、前記振動試験時間が少なくとも約 1 分間であり、前記反転試験時間が少なくとも約 30 秒間であり、前記傾斜試験時間が少なくとも約 20 秒間であることを特徴とする、(17) に記載の方法。

(19) 前記延展性が、前記製剤が約 5 秒以内にスプーンの端まで広がることができる程度のものであることを特徴とする、(17) に記載の方法。

(20) 水、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、およびそれらの混合物からなる群から選択される口当たりの良い溶媒を含む前記液体基剤が約 45 重量% ~ 約 95 重量% で存在し、前記増粘剤が約 1 重量% ~ 約 55 重量% で存在し、且つ約 2 % 未満の量のデンプン、化工デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、1 % 未満の濃度の微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、他のセルロース誘導体、アカシア、トラガカンタ、ペクチン、ゼラチン、ポリエチレングリコール、および水溶性カルボキシビニルポリマーからなる群から選択される、(17) に記載の方法。

10

(21) 前記医薬物質を含まない賦形剤を少なくとも 1 つの前記合格基準で試験する工程と、該医薬物質と該賦形剤とを組み合わせる工程と、前記製剤を全ての合格基準で試験する工程とを包含することを特徴とする、(17) に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0093】

20

図 1 ~ 図 4 は、共有の Ross の出願中に含まれていたものである。

【図 1】図 1 は、本発明の半固体組成物を含む、閉鎖されたチューブを示す図である。

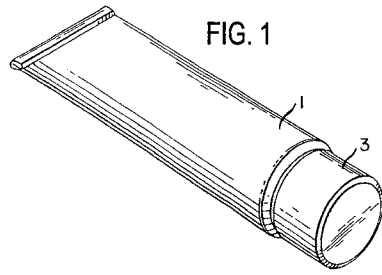
【図 2】図 2 は、本発明の半固体組成物の用量を計量し、投与するためのスプーンを備えた、図 1 に記載のチューブのための本発明の交換用キャップの図である。

【図 3】図 3 は、スプーンを備えた取り付け式の交換キャップを備えた本発明の半固体組成物を含むチューブを示した図である。

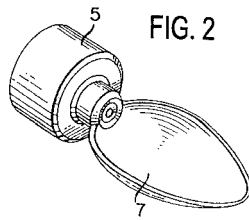
【図 4】図 4 は、図 3 のチューブを 4 - 4 で切断した断面を示す図である。

【図 5】図 5 は、本発明の試験装置を示す図である。図 5 A は、振動に対する流出耐性を測定する装置を示す。図 5 B は、90 ° 傾斜に対する流出耐性を測定する装置を示す。

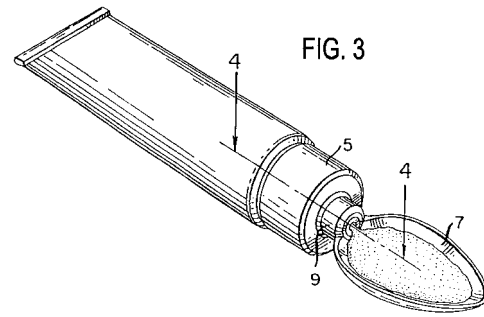
【図 1】



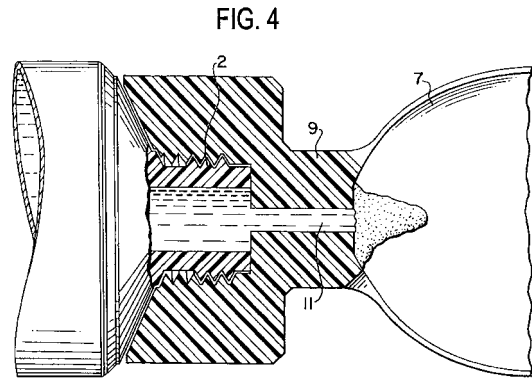
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

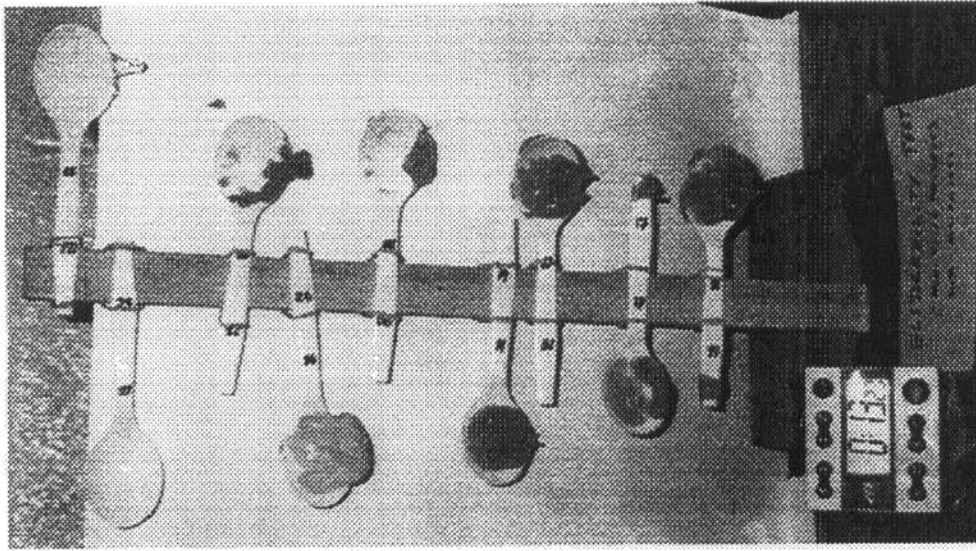


FIG. 5B

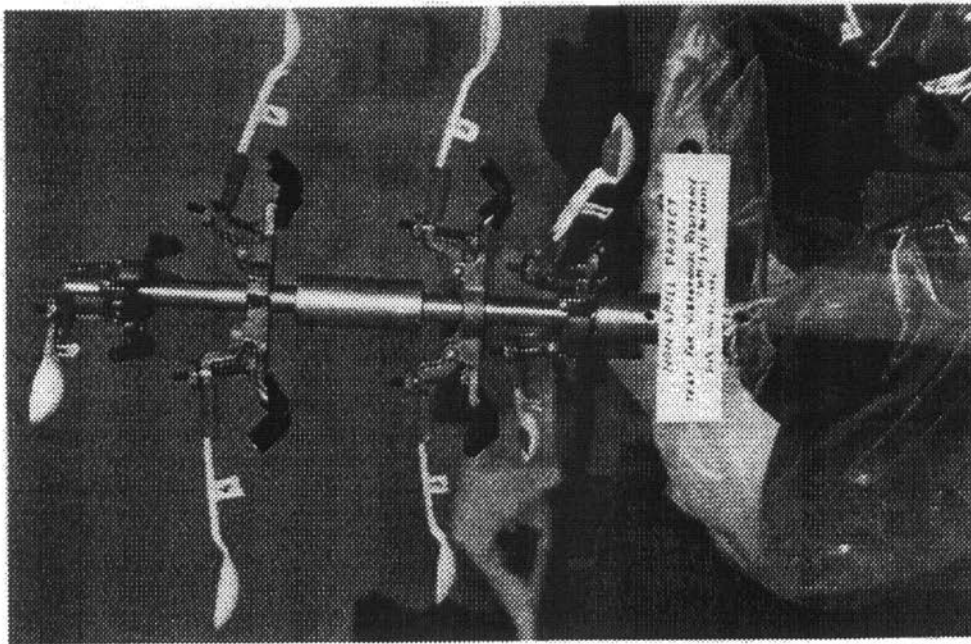


FIG. 5A

フロントページの続き

(72)発明者 メータ, ラケシュ

アメリカ合衆国ニューヨーク州10954, ナヌート, グレイス・ストリート 17

(72)発明者 モロス, ダン

アメリカ合衆国ニューヨーク州10538, ラーチモント, アイスリン・テラス 50

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 特開平07-010743(JP, A)

特開平04-247023(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/00

A61K 9/00

CAPLUS(STN)