

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5143324号
(P5143324)

(45) 発行日 平成25年2月13日 (2013. 2. 13)

(24) 登録日 平成24年11月30日 (2012. 11. 30)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/485	(2006. 01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 K 31/167	(2006. 01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 9/24	(2006. 01)	A 6 1 K 9/24
A 6 1 K 9/36	(2006. 01)	A 6 1 K 9/36
A 6 1 K 47/34	(2006. 01)	A 6 1 K 47/34

請求項の数 6 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-534193 (P2000-534193)
 (86) (22) 出願日 平成11年2月26日 (1999. 2. 26)
 (65) 公表番号 特表2002-505274 (P2002-505274A)
 (43) 公表日 平成14年2月19日 (2002. 2. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/004192
 (87) 国際公開番号 WO1999/044591
 (87) 国際公開日 平成11年9月10日 (1999. 9. 10)
 審査請求日 平成18年2月14日 (2006. 2. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/077, 133
 (32) 優先日 平成10年3月6日 (1998. 3. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598158657
 アルザ・コーポレーション
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 43、マウンテインビュー、ホアキン ロ
 ード 1010
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100111224
 弁理士 田代 攻治
 (72) 発明者 デイビッド・イー・エドグレン
 アメリカ合衆国94018カリフォルニア
 州エル・グラナダ、フランシスコ・ストリ
 ート261番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 長期放出剤形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒドロモルホンおよびその薬学的に許容し得る塩、アセトアミノフェンからなる群から選択される要素および薬学的に許容し得るポリエチレンオキシド担体を含む治療組成物であって、エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む内壁と酢酸セルロースを含む外壁でコーティングされている、長期、非減退放出薬物放出プロフィールを提供するための治療組成物。

【請求項 2】

オピオイド鎮痛薬および非オピオイド鎮痛薬を含む治療組成物であって、該オピオイド鎮痛薬は、ヒドロモルホンおよびその薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される要素 0.1 μg～1000mg を含み、該非オピオイド鎮痛薬はアスピリン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ペノキサプロフェン、プロポキシフェン、サリチルアミド、ゼナゾシンおよびゾメピラックからなる群から選択される要素 1mg～1000mg および薬学的に許容し得るポリ(アルキレンオキシド)担体 10mg～500mg を含み、そして、長期、非減退放出薬物放出プロフィールを提供するためにエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む内壁および酢酸セルロースを含む外壁でコーティングされている、治療組成物。

【請求項 3】

該組成物がポリビニルピロリドンを含む、請求項 2 に記載の治療組成物。

【請求項 4】

10

20

モルヒネおよびその薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される第1鎮痛薬、アセトアミノフェン、アスピリン、ペノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、プロボキシフェン、サリチルアミド、ゼナゾシンおよびゾメピラックからなる群から選択される第2鎮痛薬、および薬学的に許容し得るポリ(アルキレンオキシド)担体を含み、そして、長期、非減退放出薬物放出プロフィールを提供するためにエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む内壁および酢酸セルロースを含む外壁でコーティングされている、治療組成物。

【請求項5】

前記ポリ(アルキレンオキシド)がポリエチレンオキシドである、請求項2から4のいずれかに記載の治療組成物。

10

【請求項6】

前記組成物が錠剤であり、第1鎮痛薬1mg～1000mgおよび第2鎮痛薬1mg～1000mgを含む、請求項4または5に記載の治療組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願との相互参照)

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)に基づいて1998年3月6日に出願された米国仮出願第60,077,133号の利益を享受する。

【0002】

(発明の技術分野)

20

本発明は、治療に有用な新規剤形に関する。より詳細には、本発明は必要とする治療のために一用量の薬物を長期および線状放出プロフィールで投与する剤形に関する。特に、本発明は、2つの壁に覆われた薬物製剤を含み、製剤と壁が作用して、長期、線状—非減退放出薬物送達プロフィールを提供する剤形に関する。本発明はまた、治療のために一用量の薬物を提供する剤形を投与する方法に関する。

【0003】

(発明の背景技術)

薬物療法の効果を高め、起こり得る体系的副作用を減少するために、人間の患者に薬物を制御されたプロフィールで送達する多くの試みがなされた。制御放出剤形の利点は、薬学および医学の両方においてよく知られている。制御放出剤形の治療上の利益には、投与する薬物の予め設定した血中濃度を比較的長時間にわたり維持する薬物動態能力が含まれる。治療上の利益にはまた、患者の順応性を高め、同時に患者に投与する薬物の用量の数が減少することが含まれる。

30

【0004】

先行技術は、治療に必要な血液生理学および時間薬理学的必要条件にあう薬物放出速度プロフィールを提供する制御放出調剤を利用可能にしている。例えば、患者の使用環境へ種々の薬物を送達する浸透性剤形は、特許権者テーウウェス氏とヒグチ氏に発行された米国特許第3,845,770号および同特許権者に発行された米国特許第3,916,899号に示されている。これらの特許に開示された剤形は、薬物を含むコンパートメントを囲む壁を含み、患者に薬物を送達するために壁に出口を有して製造される。米国特許第4,008,719号；第4,014,334号；第4,058,122号；第4,116,241号；および第4,160,452号において、特許権者テーウウェス氏とエイヤ氏は、必要としている患者に一用量の薬物を送達するために、ポリ(セルロースアシレート)でつくられた内壁および外壁を含む利用可能な剤形をつくった。

40

【0005】

先行技術の剤形の変遷は、剤形の科学において予期しない進歩を提供する新規で有用な剤形が非常に必要とされていることを表している。例えば、先行技術の剤形は、不快な味をかくす本能力が欠けており、薬物製剤の安定性を維持せず、剤形は薬物を酸化から保護しなかった。ついで、また、剤形における薬物製剤により薬物放出プロフィールが次第に減退し、よって非治療用量の薬物が投与された。胃腸管に曝される剤形の壁は脂肪親和性で

50

あり、内生脂肪を吸収し、結果として壁のひびや割れ目に見られるように構造的特性が弱まることが明らかになった。さらに、剤形の壁とその薬物製剤は、長時間にわたり制御された線状薬物送達プロファイルを提供するために機能しなかった。同様に、米国特許第5,160,744号に見られるように、先行技術の剤形は、薬物の送達速度を制御するために膜内に水浸出性構成要素を有して製剤化されたが、該水浸出性構成要素は浸透性水流の方向に逆らって膜から放散し、送達速度パターンの再生と制御を困難にした。

【0006】

上記の公開から、壁付き構造と薬物製剤を含む剤形であって、該壁付き構造と薬物製剤がともに作用して、時間とともに制御され、そして持続して放出する薬物送達プロファイルで薬物を経口投与する剤形が非常に必要とされていることが明らかである。感染症、呼吸器疾患、心臓血管系、血液および脾臓、消化器系、代謝障害、内分泌系、泌尿生殖路、性感染症、神経系、運動器官系、精神障害を処置し、徴候に基づく看護をするために、線状プロファイルで薬物を投与するための剤形が必要である。1日に3回または4回投与される即効性用量一括投与の形態に代わる剤形が求められている。ピーク血中濃度とその後の血中濃度の急降下を減少させる手段、副作用を小さくする手段、剤形の構造的特性を製造する手段、および剤形をつくるのに使用する溶媒の数を減らす手段を含む、即効性形態に代わる剤形を求める重要な理由がある。

【0007】

(本発明の目的)

従って、上記の公開を考慮して、本発明の直接目的は、先行技術に関する前記不都合を克服する有用で新規な剤形を提供することである。

【0008】

本発明の別の目的は、長時間にわたって線状プロファイルで薬物を投与する剤形を入手できるようにすることにより、切実な必要性を満たすことである。

【0009】

本発明の別の目的は、薬物と第1壁および第2壁を備えた製剤を含む剤形を提供することであり、その製剤と壁はともに作用して、長時間にわたり線状速度で薬物を送達する。

【0010】

本発明の別の目的は、内壁と外壁を含む剤形を提供することであり、該外壁は内壁を胃腸管の環境から保護する。

【0011】

本発明の別の目的は、薬物を投与する間、物理的および化学的特性を維持する二層壁を提供することである。

【0012】

本発明の別の目的は、標準的製造方法により浸透性薬物送達装置として、薬物送達技術の進歩を表すサイズ、形および構造で製造される剤形を提供することである。

【0013】

本発明の別の目的は、外側に生物保護壁を含む剤形を利用可能にすることであり、該生物保護壁は、胃腸環境において剤形を損傷および／または破壊から保護する。

【0014】

本発明の別の目的は、単一の溶媒システムから形成されるエチルセルロース壁およびヒドロキシルアルキルセルロース壁を含む剤形を提供することである。

【0015】

本発明の別の目的は、ポリ(セルロースアシレート)および他の壁形成成分を含む外壁により保護される、エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルアルキルセルロースを含む内壁を含む剤形を提供することである。

【0016】

本発明の別の目的は、内壁を含む剤形を提供することであり、該内壁は消化器系で不溶性の疎水性ポリマーと消化器系で可溶性の親水性ポリマーを含み、後者のポリマーは、壁から溶解し、それにより壁の有孔度が増加し、液体の流動率が増加する。

【0017】

本発明の別の目的は、輸送メカニズムを提供することであり、それにより剤形が作用する間、内壁内の水溶性流動増強剤が、浸透性水流が二層壁を通過するのと同じ方向に壁から放散することにより輸送される。

【0018】

本発明の別の目的は、薬物を含有する製剤を囲むシームレスの内壁と、内壁を囲むシームレスの外壁を含む剤形を提供することであり、その二層壁は、剤形が構造的特性を保持しつつ、胃腸管で崩壊するのを回避する。

【0019】

本発明の別の目的は、制御放出剤形から投与される薬剤で患者を治療する方法を提供することである。

10

【0020】

本発明の別の目的は、有効量の薬剤を持効性速度で投与する方法を提供して、30分から24時間で薬剤の治療上有効な血中濃度を提供することであり、本発明により提供されるその持効性速度は、胃腸管の環境から誘発される変化に影響を受けない。

【0021】

本発明の別の目的は、持効性剤形から胃腸管へオピオイド薬剤を投与する方法を提供し、従来の非長期的即効性剤形により提供される0～4時間より長い、30分から24時間という長時間、患者の血液中にオピオイド薬物濃度をもたらすことである。

【0022】

20

本発明の他の目的、特徴、態様および利点は、薬物調剤技術の専門家にとって、図面および付随の請求の範囲と共に、下記の詳細な明細書からさらに明らかであろう。

【0023】

(図面の簡単な説明)

図面は一定の比で描かれていないが、本発明の種々の製造物を説明するために示されている。図面は、次の通りである。

【0024】

図面および明細書において、同じ部分と同じ成分は同じ符号で同定される。明細書、図面の記載およびその実施の形態にこれまでに現れた用語は、さらに明細書において記載される。

30

【0025】

(図面の詳細な説明)

次に、詳細に図面に注目すると、図面は本発明により提供される剤形と薬物組成物の例であり、本発明を限定するものではなく、剤形の一つの例を図1に示す。図1において、剤形10は、外壁12を有する本体要素11を含んでいる。図1には示していないが、外壁12は内壁と内部コンパートメントを囲んでいる。剤形10は、人間の患者の胃腸管など、外部環境を剤形内部と接触させる少なくとも一つの出口13を含む。

【0026】

図2の剤形10は、制御放出送達動態を有する剤形を示す。剤形は、薬物、または薬物とその薬学的に許容し得る塩を薬物療法が必要な患者に送達する。制御放出という句は、剤形が時間とともに線状に薬物放出をすることまたは、薬物の零次の送達速度を提供することを意味する。剤形10は内部空間またはコンパートメント15から黒丸14で示す薬物14の送達を制御または抑制する。剤形10は、6時間から24時間という長時間のまたは持効性の時間にわたり、単位時間に対して規則的な速度で薬物14を送達する。

40

【0027】

本発明により提供される剤形は、治療のために、血漿を含む血液中の治療薬物濃度を安定させるのに有用である。付随の図面に見られるように、剤形10は、用量錠剤の形を包含し、キャプレット(caplet)またはバッカル錠または舌下剤形の形を包含し得る。本発明の持効性剤形は、薬物の用量を一時に投与する従来の非制御錠剤または非制御－非持効性錠剤および／またはカプセルより長期間持続する送達を提供する。

50

【0028】

図2の剤形10は、コンパートメント15を囲む外壁12を含む。外壁12は全体的にまたは少なくとも一部に半透過組成物を含む。半透過組成物は、胃腸管に存在する水溶液または水性体液の通過には透過性で、壁12は薬物14の通過には非透過性である。壁12は非毒性であり、薬物14が投薬されている間、その物質的および化学的特性を維持する。物質的および化学的特性を維持するという句は、壁12がその構造を失わず、薬物14の投薬の間、化学的変化を受けないことを意味する。

【0029】

壁12は動物、ヒトまたは剤形の構成要素に不都合に作用しない組成物から成る。壁12を形成する組成物は、一つの実施の形態において、セルロースエステルポリマー、セルロースエーテルポリマー、およびセルロースエステルエーテルポリマーからなる群から選択される要素を含む。これらのセルロースポリマーは、アンヒドログルコースユニットに0以上から3までの置換度DSを有する。“置換度”とは、置換基が置換するセルロースポリマーを含むアンヒドログルコースユニットに元々存在するヒドロキシル基の平均の数である。代表的な壁12のポリマーは、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、酢酸セルロース、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、モノー、ジーおよびトリセルロースアルカニレート(alkanylate)、モノー、ジーおよびトリセルロースアルキニレート(alkinylate)からなる群から選択される要素を含む。典型的なポリマーには、1までの置換度と31重量%までのアセチル含有量を有する酢酸セルロース；1から2までの置換度と21から35%のいずれかのアセチル含有量を有する酢酸セルロース；2～3までの置換度と35～44.8%のアセチル含有量を有する酢酸セルロースなどが含まれる。より具体的なセルロースポリマーは、置換度1.8、プロピル含有量が39.2～45%、ヒドロキシル含有量が2.8～5.4%であるセルロースプロピオネート；置換度1.8、アセチル含有量が13～15%、ブチル含有量が17～53%、ヒドロキシル含有量が0.5～4.7%であるセルロースアセテートブチレート；セルローストリバレート、セルローストリラウレート、セルローストリパルミテート、セルローストリサクシネートおよびセルローストリオクタノエートなど、置換度が2.9～3のセルローストリアシレート；セルロースジサクシネート、セルロースジパルミネート、セルロースジオクタノエート、セルロースジペンタノエート、セルロースアセテートブチレートおよびセルロースアセテートプロピオネートなどのセルロースのコーエステル、および上記の混合物など、置換度2.2～2.6のセルロースジアシレートが含まれる。

【0030】

付加的半透過性ポリマーは、アセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート；セルロースアセテートエチルカルバメート；セルロースアセテートメチルカルバメート；セルロースジアセテートプロピルカルバメート；セルロースアセテートジエチルアミノアセテート；エチルアクリレートメチルメタクリレート；半透過性ポリアミド；半透過性ポリウレタン；半透過性スルホン化ポリスチレン；米国特許第3,173,876号；第3,276,586号；第3,541,005号；第3,541,006号および第3,546,876号に開示されている、ポリアニオンおよびポリカチオンの共沈(coprecipitation)により形成される半透過性選択的架橋ポリマー；ロエブ氏およびスーリヤン氏により米国特許第3,133,132号に開示された半透過性ポリマー；半透過性の軽い架橋ポリスチレン；半透過性架橋ポリ(スルホン酸ナトリウムスチレン)；半透過性架橋ポリ(塩化ビニルベンジルトリメチルアンモニウム)；および半透過性外壁12にかかる静水圧または浸透圧差の気圧で $2.5 \times 10^{-8} \sim 5 \times 10^{-2} (\text{cm}^2/\text{hr}/\text{atm})$ の範囲の液体透過率を有する半透過性ポリマーを含む。前記ポリマーは、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；および第4,160,020号；および1971年オハイオ州クリーブランド、CRCプレス発行のスコット・ジェイ・アールおよびロフ・ダブリュ・ジェイによるハンドブック・オブ・コモン・ポリマーにおけるポリマー業界に知られている。本製造法における壁12は、溶液からコーティングする場合はアセトン、または分散としてコーティングする場合は水などの、実質的に単一の溶媒システムからコーティングされ得る。

10

20

30

40

50

【0031】

剤形10は内壁16を含む。内壁16はコンパートメント15および外壁12に面している。外壁12は使用環境に面している表面を含む。内壁16は100重量%(100wt%)のエチルセルロース、または別の製造法においてエチルセルロース40～99重量%とヒドロキシアルキルセルロース1～60重量%の混合物で、組成物混合物の全重量が100重量%に等しい混合物から成る組成物を含む。内壁に使用されるエチルセルロースは非毒性で、水に不溶性であり、胃腸液に不溶性である。エチルセルロースの内壁は単一の無水溶液からコーティングされるか、または単一の溶媒水を含む分散からコーティングされる。本発明の目的のために使用されるエチルセルロースは、エトキシ含有量15～60重量%、4～200センチポアズまたはそれより高い粘性率、重量平均分子量5,000～1,250,000のものを含む。ヒドロキシアルキルセルロースは、ヒドロキシプロピルセルロースに代表されるように、1～5の炭素を有するアルキルを含む。ヒドロキシプロピルセルロースは、エチルセルロースと均質に混合され、内壁16における波線17で示される。内壁16におけるヒドロキシプロピルセルロース17は、重量平均分子量7,500～1,500,000のものを含み、40℃以下の水とエチルアルコールに可溶性で水に可溶性を示し、浸透圧またはイオン強度に感受性である。

10

【0032】

ヒドロキシプロピルセルロースを含む内壁16は、本発明に予期しない特徴を提供する。例えば、エチルセルロースは、疎水性であり、従って、その液体透過率は低く、広範な送達速度を提供するのに十分な内壁16を通過する水流を妨げる。本発明は、親水性液体流動増強剤を混合することにより壁16の液体透過率を高め、該親水性液体流動増強剤は、第1エチルセルロース壁における細孔形成体として作用する。親水性増強剤は溶解および/または浸出するにつれて、エチルセルロース壁の透過率を高め、液体制御細孔を提供する。しかしながら、剤形がエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースの組成物を含む単一の壁で製造される場合、細孔が形成されるにつれて、細孔により胃腸管に存在する脂質がこの保護されていない壁へ吸着し、この保護されていない単一壁に受け入れがたい変化をもたらす。つまり、脂質がエチルセルロース内で可塑剤として作用するので、疎水性脂質は、保護されていない壁を柔らかく、柔弱に、破れやすくする。吸着された脂質の存在が、多孔壁を再び疎水性にし、それによって、親水性流動増強剤の望ましい効果を逆転させる。セルロースアシレートを含む外壁を提供することより、本発明は予想外にも、外壁は胃腸管の脂質が内壁と接触および到達するのを不可能とし、妨げることを発見した。内部エチルセルロースーヒドロキシプロピルセルロースー外部セルロースアシレート二層壁は、広範な低～高流動を提供する。本発明が提供するさらなる利点は、各壁が単一溶媒からコーティングされ、再生可能な透過性および機械的特徴を有する再生可能な内壁および外壁を提供することである。

20

30

【0033】

図2において、内部のコンパートメント15は単一の均質組成物を含む。コンパートメント15は、黒丸で示す治療剤14を含む。本明細書で使用される用語の治療剤は、薬、薬物、栄養分、ビタミン、食品補助剤、および温血動物、ヒト、家畜動物および飼育動物を含む動物に治療または利益を提供する他の有益な薬剤を含む。代表的な薬物14には、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトルアミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモルアミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジエフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピバノン、エプタゾン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、プロピルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロエニタバス、ヒドロシベチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルフ

40

50

ァノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレツム、ペンタゾシン、フェナドキシソン、フェノモルホン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピルトルアミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロポキシフェン、スフェンタニル、トラマドール、およびチリジンからなる群から選択されるオピオイド鎮痛薬を含む。オピオイド薬物 14 の用量は、0.1 μg から 700 mg である。

【0034】

オピオイド鎮痛薬 14 は、コンパートメント 15 に単独で存在するか、または非オピオイド鎮痛薬 14 と共に存在する。非オピオイド鎮痛薬の例には、アセトアミノフェン、アミノベンゾエートカリウム、アミノベンゾエートナトリウム、アスピリン、ベノキサプロフェン、ベンジダミン、ビシファジン、デシブプロフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブフェナック、インドプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキソール、サリチルアミド、サリチル酸ナトリウム、およびサリチル酸カリウムからなる群から選択される要素を含む。非オピオイド鎮痛薬 14 の用量は、0.5 mg から 600 mg である。コンパートメント 15 中の鎮痛性組成物は、オピオイド鎮痛薬および非オピオイド鎮痛薬の両方で 1.0 mg から 750 mg を含む。

【0035】

オピオイド鎮痛薬および非オピオイド鎮痛薬を含む鎮痛性薬物は、遊離塩基、遊離酸としてまたは治療的に許容し得る誘導体として、または治療的に許容し得る塩として存在する。治療的に許容し得る塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、ムケート、N-酸化物、硫酸塩、酢酸塩、二塩基リン酸塩、一塩基リン酸塩、アセテートトリヒドレート、ビ(ヘプタフルオロブチレート)、ビ(メチルカルバメート)、ビ(ペンタフルオロプロピオネート)、ビ(ピリジン-3-カルボキシレート)、ビ(トリフルオロアセテート)、ビタルトレート、クロルヒドレート、およびスルフェートペンタヒドレート、ベンゼンスルホネート、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、カルシウムエデテート、カンシラート、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、ジヒドロクロリド、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリラルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イセチオネート、乳酸塩、ラクトビオネート、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデレート、メシラート、メチルプロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナブシレート、硝酸塩、パモエート(エンボネート)、パントテン酸塩、リン酸塩/二リン酸塩、ポリガラクトツロネート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、硝石酸塩、テオクレート、トリエチオジド、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、およびプロカイン、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、プロピオン酸ナトリウム、亜鉛などを含む、無機塩、有機塩を含む。

【0036】

コンパートメント 15 中の剤形 10 は、横線で表すような、薬学的に許容し得るポリマーヒドロゲル 18 を含む。代表的なポリマーヒドロゲルは、化学式 $(C_6H_{12}O_5)_\lambda \cdot H_2O$ を含むマルトデキストリンポリマーを含み、式中、 λ は 3 から 7,500 であり、マルトデキストリンポリマーは 500 から 1,250,000 の数平均分子量；ポリ(エチレンオキシド)およびポリ(プロピレンオキシド)で代表され、重量平均分子量 50,000 から 750,000 を有し、特にポリ(エチレンオキシド)に代表され、100,000、200,000、300,000 または 400,000 重量平均分子量の少なくとも一つを有するポリ(アルキレンオキシド)；アルカリがナトリウム、リチウム、カリウムまたはカルシウムであり、アルキルが 100,000 ~ 175,000 の重量平均分子量を有するメチル、エチル、プロピルまたはブチルなどの 1 ~ 5 の炭素であるアルカリカルボキシアルキルセルロース；および 10,000 ~ 1,500,000 数平均分子量を有するメタクリル酸およびエタクリル酸を含むエチレンアクリル酸のコポリマーを含む。治療組成物は、ポリマーヒドロゲル 5 ~ 400 mg を含む。治療組成物は、剤形 10 に製造され、治療効果のために

10

20

30

40

50

治療組成物として使用され得る。ヒドロゲルポリマーは内壁および外壁の二層に浸透圧勾配を示し、それによって液体をコンパートメント15に吸収して薬物14を含む溶液または懸濁液を形成し、該薬物は流体力学的におよび浸透により剤形10からの通路を介して送達される。

【0037】

剤形10は、縦線19で示す結合剤19を含む。結合剤は、結合的特性を組成物に与える。結合剤として本発明に有用な代表的物質には、デンプン、ゼラチン、モラセス、粘性率平均分子量5,000~350,000を含むビニルポリマーで、ポリ-n-ビニルアミド、ポリ-n-ビニルアセトアミド、ポリ(ビニルピロリドン)で代表され、またポリ-n-ビニルピロリドン、ポリ-n-ビニルカプロラクトン、ポリ-n-ビニル-5-メチル-2-ピロリドン、およびポリ-n-ビニルピロリドンコポリマーとして知られ、酢酸ビニル、ビニルアルコール、塩化ビニル、フッ化ビニル、ブチル酸ビニル、ラウリル酸ビニル、ステアリン酸ビニルからなる群から選択される要素を有するビニルポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび結合剤の混合物からなる群から選択される要素を含む。結合剤を溶液としてまたは乾燥形態で使用し、治療組成物を製造し得る。治療組成物は、結合剤を0~100mg含み、本製造法においては、結合剤を0.01~50mg含む。

【0038】

剤形10は、文字vで示す潤滑剤20を含む。潤滑剤は、組成物の製造の間に使用され、ダイ壁またはパンチフェースに付着するのを防ぎ、通常粘着性を弱める。潤滑剤は、ポリエチレングリコール、ステアリン酸ナトリウム、オレイン酸、オレイン酸カリウム、カプリル酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、パルミチン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウム、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸カルシウム、スベリン酸ナトリウム、ラウリル酸カリウム、ステアリン酸、脂肪酸の塩、脂環式酸の塩、芳香族酸の塩、オレイン酸、パルミチン酸、脂肪酸、脂環式酸または芳香族酸の塩の混合物、およびステアリン酸マグネシウムとステアリン酸の混合物からなる群から選択される。治療組成物の潤滑剤の量は、0.01~20mgである。

【0039】

図3は、内部コンパートメント15を示す剤形10の展開図である。内部コンパートメントには、図2において詳細に記載したように、薬物14を含有する治療組成物が含まれる。図2の治療組成物は図3において薬物層21としてさらに示される。薬物層21は、図2に記載した成分を含み、先に開示した詳細は図3のこの記載に含まれる。図3の薬物層21は最初にプッシュ層22と接触している。

【0040】

図3において、プッシュ層22は、四角で示した膨張可能な浸透ポリマー23を10mg~400mg含む。層22における浸透ポリマー23は、薬物組成物のヒドロゲルポリマー18より高い分子量を有する。浸透ポリマー23は、ポリアルキレンオキシドおよびカルボキシアルキルセルロースおよびアクリル酸塩からなる群から選択される要素を含む。ポリアルキレンオキシドは、1,000,000~10,000,000重量平均分子量を有する。代表的なポリアルキレンオキシドには、ポリメチレンオキシド、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、分子量1,000,000を有するポリエチレンオキシド、分子量2,000,000を有するポリエチレンオキシド、分子量3,000,000~8,000,000を有するポリエチレンオキシド、分子量7,000,000および7,800,000を有するポリエチレンオキシドおよび分子量1,000,000を有する架橋ポリメチレンオキシドおよび分子量1,200,000を有するポリプロピレンオキシドからなる群から選択される要素が含まれる。膨張可能な層22における典型的な浸透ポリマー23のカルボキシアルキルセルロースは、重量平均分子量200,000~7,250,000のものを含む。代表的なカルボキシアルキルセルロースは、アルカリカルボキシアルキルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、リチウムカルボキシエチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、カリウムカルボキシメチルセルロース、

ナトリウムカルボキシエチルセルロース、リチウムカルボキシアルキルヒドロキシーアルキルセルロース、ナトリウムカルボキシエチルセルロース、カルボキシアルキルヒドロキシーアルキルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルヒドロキシエチルセルロースおよびカルボキシメチルヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択される要素を含む。典型的な浸透ポリマー 2 3 のアクリル酸塩は、非架橋ポリアクリル酸および、アリルスクロース、アリルペンタクリトールまたはジビニルグリコール、ナトリウムまたはカリウムポリアクリル酸などとの架橋ポリアクリル酸を含む。膨張可能なプッシュ層に使用される浸透ポリマーは、半透過性の壁 1 2 をはさんで浸透圧勾配を示す。浸透ポリマーは液体を剤形 1 0 内に吸引し、それによって、ヒドロゲルまたはオスモゲルとして膨張、拡張して、浸透剤形から薬物を押し出す。

10

【0041】

プッシュ層 2 2 は、白丸で示す浸透に有効な化合物 2 4 を 0 ~ 2 0 0 mg、ここでは 0 . 5 ~ 7 5 mg 含む。浸透に有効な化合物はまた、浸透剤としておよび浸透に有効な溶質として知られている。該化合物は、例えば胃腸管からなど、周囲の液体を剤形 1 0 内へ吸収し、プッシュ層 2 2 の送達動態や内壁 1 6 の特徴的な透過性をもたらす。代表的な浸透活性化化合物には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、リン酸リチウム、塩化リチウム、リン酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム、リン酸カリウム、浸透性炭水化物などの浸透性塩；グルコース、フルクトース、マルトース、ソルビトール；尿素；浸透性酸；酒石酸；クエン酸；リン酸カリウム酸；および塩化ナトリウムと尿素の混合物からなる群から選択される要素を含む。

20

【0042】

プッシュ層 2 2 は、プッシュ層 2 2 に安定性と均質性を提供するのに使用する懸濁剤 0 ~ 7 5 mg を含む。懸濁剤 2 5 は、白三角で表され、ヒドロキシプロピルアルキルセルロースを含み、該ヒドロキシプロピルアルキルセルロースは、1 ~ 7 の炭素のアルキルを含み、直鎖状または分枝状で、数平均分子量 9 , 0 0 0 ~ 4 5 0 , 0 0 0 を有する。前記ヒドロキシプロピルアルキルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルイソプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルブチルセルロースおよびヒドロキシプロピルペンチルセルロースからなる群から選択される要素で代表される。プッシュ層 2 2 はまた、三角 2 5 で示すヒドロキシアルキルセルロースを所望により含む。前記ヒドロキシアルキルセルロースは、粘性率増加懸濁剤であり、粘性率平均分子量 7 , 5 0 0 ~ 1 , 0 0 0 , 0 0 0 を有するヒドロキシメチルセルロース、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およびヒドロキシブチルセルロースからなる群から選択される要素を含む。懸濁剤はまた、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、寒天、ローカストビーンガム、アルギン酸、カラヤゴム、トラガカロスゴム、カラゲナン、ガッティゴム、グアーゴム、キサンタンゴムおよびベントナイトを含む。

30

【0043】

プッシュ層 2 2 は、半円で示す、非毒性の着色剤または染料 2 6 を 0 ~ 5 mg 含む。着色剤 2 6 は、剤形の外観をよりきれいにし、製造と治療の間に剤形を特定するのに役立つ。着色剤には、食品医薬品局着色剤 (F D & C)、例えば、F D & C 染料青色 1 号、F D & C 染料赤色 4 号、F D & C 黄色 5 号、F D & C 黄色 6 号、F D & C 青色 2 号、F D & C 緑色 3 号、F D & C クランベリーレッド 4 0 号、赤色酸化鉄 (II)、黄色酸化鉄 (II)、黒色酸化鉄 (II)、チタニウムジオキサイド、カーボンブラック、ポリセルロースまたはデンプンを含む Opadry (商標)、またはペンシルヴェニア州ウエスト・ポイントのカラーコン・コーポレーションから市販されている染料を有する硬化ポリマー；エリトロシン、アルラレッド、サンセットイエローおよびクロロフィルを含む。

40

【0044】

潤滑剤 2 7 は、六角形で示され、膨張可能なプッシュ層 2 2 に製剤化されている。典型的な潤滑剤には、ポリエチレングリコール、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸ナ

50

トリウム、パルミチン酸カルシウム、ラウリン酸ナトリウム、リシノール酸ナトリウム、リノール酸カリウム、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ハロゲン化ヒマシ油、硫酸ナトリウムラウリル、フマル酸ナトリウムステアリルおよびステアリン酸亜鉛からなる群から選択される要素を含む。層 22 中の抗粘着性潤滑剤の量は、0.01～10mgである。

【0045】

抗酸化剤 28 は、右に傾いている線で示され、膨張可能なプッシュ製剤 22 に存在して、膨張可能な製剤 22 を含む成分の酸化を防ぐ。膨張可能な製剤 22 は抗酸化剤 0.00～5mgを含む。代表的な抗酸化剤には、アブソルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、2三級ブチル-4-ヒドロキシアニソールと3三級ブチル-4-ヒドロキシアニソールの混合物、ブチル化ヒドロキシトルエン、イソアスコルビン酸ナトリウム、ジヒドログアレチン酸、ソルビン酸カリウム、アスコルビン酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、ソルビン酸、アスコルビン酸カリウム、ビタミンE、4-クロロ-2-,6-2三級(ditertiary)ブチルフェノール、アルファトコフェロールおよびプロピルガレートからなる群から選択される要素が含まれる。抗酸化剤は大気中の酸素により剤形とその成分が酸化するのを遅らせたり、防止したりする。

【0046】

剤形 10 は、本発明により提供される別の製造物を含む。剤形 10 は、剤形 10 の壁 12 の外部表面上に図示されない保護膜を含む。前記保護膜は、薬物 0.5～200mgと、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロースおよびヒドロキシプロピルアルキルセルロースからなる群から選択される薬学的に許容し得る担体 0.5～275mgを含む治療組成物である。前記保護膜は、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、およびヒドロキシプロピルブチルセルロースに代表される。前記保護膜は、コンパートメント 15 から離れている外壁 12 の外部表面により媒介され、図 4 には示していないが、0～50重量%の可塑剤、不透明剤、着色剤または抗粘着剤とともに製剤化され得る。前記保護膜は、胃腸液の存在下で分解または溶解し、同時に、迅速な薬物療法のために胃腸管に薬物を送達するので、迅速な治療を提供する。

【0047】

浸透による制御放出剤形として製造される剤形 10 は、少なくとも一つの通路 13 を含む。本明細書で使用される「制御放出」という句は、薬物放出のパターンである継続時間とプロフィールの両方について制御がなされることを意味する。本発明の目的のために使用される「通路」という表現には、開口部、オリフィス、孔、細孔、多孔要素が含まれ、そこから薬物 14 が繊維、毛細管、多孔オーバーレイ、多孔挿入断片、微孔要素および多孔組成物を介して提供され、放散され、または拡散される。通路 13 はまた、使用する液体環境において壁 12 から侵食または浸出して少なくとも一つの通路をつくる化合物を含む。通路を形成する代表的な化合物には、壁における侵食性ポリ(グリコール)酸、またはポリ(乳)酸；ゼラチン状フィラメント；水除去可能ポリ(ビニルアルコール)；液体除去可能な細孔形成多糖類、酸、塩または酸化物などの浸出可能化合物が含まれる。通路は、ソルビトール、スクロース、ラクトース、マルトースまたはフルクトースなどの壁 12 から化合物を浸出することにより形成され、制御放出寸法の細孔通路を形成する。前記通路は、剤形から薬物が制御一調節されて放出するのを補助するのに、丸、三角、四角、楕円などいかなる形をしてもよい。剤形は、1以上の通路、例えば、剤形の1以上の表面に間隔を空けて2つの通路を有して製造され得る。通路とその通路を形成する器具が、テーウウェス氏とヒグチ氏の米国特許第3,845,770号および第3,916,899号；ソーンダース氏他の米国特許第4,063,064号；テーウウェス氏他の米国特許第4,088,864号に開示されている。制御放出速度の放出細孔を提供するために、水性浸出により形成される放出細孔としてサイズ化し、形づくり、適応させた制御放出寸法を含む通路が、エイヤ氏とテーウウェス氏の米国特許第4,200,098号および第4,285,987号

10

20

30

40

50

に開示されている。

【0048】

図4は、薬物14の送達期間に作用中の剤形を図示している。図示した剤形10は、外壁12と内壁16を含む。外壁12は薬物送達期間中、その物質的および化学的特性を維持する。内壁16は、一般にヒトの胃腸管の浸透圧である8気圧の浸透圧で水溶性である細孔形成体29を含む。細孔形成体29は、一つの製造方法において、薬学的に許容し得るポリマーであって、浸透圧に敏感な水溶性を示し、該ポリマーは低い浸透圧で可溶性であり、高い浸透圧では不溶性であるか、またはゆっくりと溶解する。代表的な他の許容し得る細孔形成体には、アルカリ金属塩、例えば炭酸リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび硫酸カリウム；アルカリ土類金属塩類、例えばリン酸カルシウムおよび硝酸カルシウム；遷移金属塩類、例えば、塩化鉄(III)、硫酸鉄(II)および硫酸亜鉛；マンニトール、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロースおよびソルビトールを含む多糖類が含まれる。浸透圧は、ペンシルヴェニア州エイヴォンデイルのヒューレット・パッカード・コーポレイション製造のヴァポール・プレッシャー・オスモメータ モデル302Bにより測定される。細孔形成ポリマーは、80,000グラム/モルの重量平均分子量を有するヒドロキシプロピルセルロースに代表される。剤形10は、最初に水性環境または液体生物学的環境に置かれると、細孔形成体29が溶解するか、または内壁16から浸出するまでゆっくりとした薬物送達を示す。例えば、ある時間、しばしば1～2時間後、浸透圧感受性細孔形成体29が溶解し始め、内壁16から溶離する。この作用により、連続的でシームレスな内部細孔壁16に対して多数の矢印30で示すように細孔形成体29が流体力学的かつ浸透的に剤形10から汲み出される効果を及ぼす。細孔形成体29が溶離すると、内壁16の透過率が上昇し、対応して2つの薄い層、内壁16－外壁12の正味透過率が次第に上昇する。本発明により提供されたこの予期しない結果は、透過率の上昇でいかなる浸透活性の減少をも補い、線状の薬物送達プロフィールをつくりだす。壁の透過率は、浸透性駆動力の結果として膜を通る水の流れを測定することを含む方法に従って測定され得る。前記測定は、最初に外壁を示す単一層の膜で行われ、ついで測定は外壁と内壁が並置されている二層の膜で行われる。最初に、外壁の膜が、通常フランツセル (Franz cell)と呼ばれる2つのチャンバーの間に垂直方向に取り付けられる。一つのチャンバーは浸透圧ゼロの蒸留水で満たされ、一方隣接するチャンバーは既知の浸透圧の溶液、例えば、浸透圧245気圧の塩化カリウム飽和溶液または浸透圧20気圧の飽和ラクトース溶液で満たされている。このような浸透参照液の浸透圧は、標準的な凝固点降下測定または蒸気圧浸透圧法を用いて測定される。蒸気圧浸透圧計は、例えば、西ドイツ、ベルリンのクナウアー&コ ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツングから入手可能である。このように膜は、一方の側で純水にさらされ、反対側においては浸透参照液にさらされる。測定する前に、目盛りピペットを浸透参照液を保持するチャンバーに取り付ける。両方のチャンバーはまた、磁気攪拌器を含み、温熱ジャケットに浸される。測定が行われている間、両方のセルは外部の磁気攪拌器によって攪拌され、両方とも一定の温度を維持する。前記一定の温度は37℃の水など温めた液体を温熱ジャケットに継続的に通すことにより維持する。フランツセルおよび攪拌器はニュージャージー州ソマービルのクラウン・グラス・カンパニーから入手可能である。

【0049】

浸透により水は純水側から膜を通して溶液側へ吸収される。水が膜を介して流れる速度は、目盛りピペット内の溶液の柱が上昇するように、時間関数として、容積流量を監視することにより測定し得る。膜の厚さとさらされている表面領域も測定する。これらの寸法の測定は標準的な測定器、例えばノギスまたは工具メーカーの顕微鏡を用いて行われる。次いで、容積流量速度とこれらの測定値が与えられると、外壁の浸透透過率 K_e を下記の方程式に従って計算する：

【数1】

$$K_e = \frac{(dV/dt)h_e}{\Pi A}$$

(1)

式中、 (dV/dt) = 容積流量速度

h_e = 外壁の膜の厚さ

Π = 浸透圧

Π

A = 膜面積

【0050】

外壁の浸透率を測定した後、二層膜がフランツセルに取り付けられる。内壁が浸透参照液に面し、外壁が純水基準に面するように、二層壁の向きを決める。次いで、浸透水流量を上記方法に従って二層膜において測定する。浸透水流量は、方程式2に記載のように、外壁および内壁が提供する連続する抵抗に逆比例し、浸透圧に正比例している：

【数2】

$$dV/dt = \frac{\Pi}{(h_e/K_e A) + (h_i/K_i A)}$$

(2)

式中、 h_e = 外壁の厚さ

k_e = 外壁の透過率

h_i = 内壁の厚さ

k_i = 内壁の透過率

方程式2を整理して、内壁の透過率、方程式3を得る：

【数3】

$$K_i = \frac{h_i(dV/dt)}{[\Pi A + (h_e/K_e)(dV/dt)]}$$

(3)

【0051】

容積流量速度の測定値、内壁および外壁の厚さ、外壁の透過率の既知の値および測定された浸透圧がわかると、内壁の透過率が方程式3から計算される。蒸留水に代表される0気圧から飽和尿素水溶液に代表される445気圧までの範囲の様々な値の浸透基準値をこの様式で試験し、二層膜壁の透過率への浸透圧の効果を特徴付ける。浸透圧に加え、二層壁の透過率へのイオン強度の効果も測定することができる。この例において、測定は上記の蒸留水の基準に対して既知のイオン強度の基準溶液を用いて行われる。溶液のイオン強度、 μ は方程式4のような物理化学の標準的方程式に従って計算し得る：

【数4】

$$\mu = 0.5 [C_1 Z_1^2 + C_2 Z_2^2 + C_3 Z_3^2 + \dots]$$

(4)

式中、 C_x は、溶液中のいずれのイオンxのモル濃度を示し、 Z_x はイオンxの対応する原子価を示す。単純な塩、例えば塩化ナトリウムなどの参照溶液がイオン強度参照として用意され得る。塩化ナトリウムに対する各イオン電荷Zの値、すなわちナトリウムイオンについて一つの値、塩化物イオンについて一つの値は不変であるので、式4によるイオン強度はモル濃度に正比例する。塩化ナトリウムの飽和溶液は、5.5モル／リットルからなり、よって5.5モル／リットルのイオン強度を有する。このような飽和溶液を順次蒸留

10

20

30

40

50

水で希釈していくと、5.5モル／リットル以下のいずれの値をも有する一連のイオン強度参照液を生成することができ、二層透過率のイオン強度の効果をイオン強度の関数として測定するために基準セルにおいて使用することができる。

【0052】

浸透圧またはイオン強度に敏感な溶解性を有する細孔形成物質を、内壁内に細孔形成体として製剤化する前に実験的にふるいにかけることができる。この方法は、溶媒として蒸留水を用いて細孔形成候補物質の水溶液をつくることを含む。次いで、得た溶液をガラスプレートなど滑らかな不活性表面に落とし、乾燥させて薄膜にする。次いで、薄膜を取り出し、既知の面積、厚さおよび重量の部分に切る。次いで、得た薄膜サンプルを様々な浸透圧とイオン強度の一連の参照液に穏やかに攪拌しながら入れる。薄膜が溶解するのに要する時間 t を、浸透圧またはイオン強度の関数として測定する。最初の薄膜の厚さの既知の値 h_i が与えられると、薄膜の溶解速度 dh/dt は、方程式5に従って計算される。係数2は薄膜の両側から同時に溶解することを考慮するために導入される。

【数5】

$$dh/dt = h_i/2t$$

(5)

【0053】

また、このふるいを拡大して、浸透圧またはイオン強度の関数として溶解速度への細孔形成体の分子量の効果を含むこともできる。これは、低分子量および高分子量の細孔形成体の溶解速度を測定することにより達成し得、その効果は通常、低分子量で速い溶解速度の傾向および低い浸透圧で速い溶解速度の傾向を示す。

【0054】

図5は、浸透圧の存在下での溶解動態を示す。x軸は試験媒体の浸透圧、y軸は浸透圧の影響下での細孔形成体の溶解速度を示す。異なるシンボルは、内壁内に最初に存在する異なる分子量の細孔形成体を表している。黒丸は80,000g/モル、白丸は190,000g/モル、黒三角は300,000g/モル、白三角は1,000,000g/モルを示している。

【0055】

(本発明の組成物および剤形の製造の記載)

剤形の内壁16および外壁12は、エアサスペンション方法を用いて形成し得る。この方法は、壁が薬物形成組成物に塗布されるまで、空気と壁形成組成物の流れにおいて、壁形成組成物を浮遊し、転動することからなる。内壁が最初に形成され、続いて外壁が形成される。エアサスペンション方法は、個々の壁を独立的に形成するのに非常に適している。壁は、Wurster(商標)エアサスペンションコーティング器で壁形成組成物を用いて形成され得る。内壁は、溶媒エタノールを用いて形成され得る。外壁は、有機溶媒、例えば、アセトン-水の共溶媒90:10から100:0(重量比)および2.5重量%から7重量%ポリマー溶媒を用いて形成される。Aeromatic(商標)エアサスペンションコーティング器は両壁を塗布するため、つまり、内壁と外壁を連続塗布するのに使用し得る。

【0056】

他の形成技術、例えばパン(皿)コーティングが剤形を提供するのに使用し得る。パンコーティングシステムにおいて、回転するパンで転動することとともに、組成物の連続噴霧または二層壁配置により、壁形成組成物を塗布する。大量の共溶媒を使用して、ポリマー固体の濃度を下げ、より薄い壁をつくることができる。最後に、コーティングされたコンパートメントの壁にレーザーでまたは機械的に穴をあけ、次いで1~3日またはそれ以上かけて強制気流中または湿気乾燥機中で乾燥し、剤形から溶媒を除く。通常、これらの技術により形成される壁は、2~20ミル(0.051~0.510mm)の厚さを有し、ここで

好ましい厚さは2～10ミル(0.051～0.254mm)である。

【0057】

別の実施の形態における本発明の剤形は、標準的な製造技術により製造される。例えば、一つの製造法において、有効な薬物と他の治療組成物または出口手段に面する薬物層を含む成分を混合し、または成分を混合して固体層に圧縮する。薬物と他の成分を溶媒と共に混合し、従来の方法、例えば、ボールミル、カレンダ、攪拌またはロールミルにより固体または半固体に形成し、次いで選択された形に圧縮する。前記薬物層は、薬物層が剤形において占めるべき内部の領域に対応する寸法を有する。次に、薬物層を、同様の方法で製造されたプッシュ移動層に接触するように置く。薬物層とプッシュ移動層を層にするのは、従来の層圧縮技術によりつくることができる。二層は剤形の内部コンパートメントの寸法に対応する寸法を有する。最後に、二層コンパートメント形成要素を、内壁および外壁で囲み、コーティングする。予め選択された薬物表面上に通路を形成するために、レーザー器具により自動的に剤形を光学的に方向付けて、壁からレーザーでまたは機械的に通路に穴をあけて、薬物に接触させる。

10

【0058】

別の製造法において、剤形は湿式造粒技術により製造される。湿式造粒技術では、薬物と薬物層を含む成分とを溶媒例えば、イソプロピルアルコールを造粒液として用いて混合する。他の造粒液、例えば水または変性アルコール100%をこの目的に使用することができる。薬物層を形成する成分を40メッシュのふるいに個々にかけ、次いで混合機で完全に混合する。次に、前記層を形成する他の成分を造粒液、例えば上記溶媒の一部で溶解する。次いで、後に製造した湿性混合物をゆっくりと薬物混合物に、混合機で継続的に混合しながら添加する。造粒液を、湿性混合塊がつけられるまで添加し、その湿性塊を次いで20メッシュのふるいで押しふるうようにして乾燥機トレイに入れる。混合物を25～40℃で18～24時間乾燥する。乾燥細粒を16メッシュのふるいでふるいにかける。次に、潤滑剤を60メッシュのふるいにかけて、ふるいにかけた乾燥細粒混合物に添加する。この方法はプッシュ移動組成物について行う。両段階における顆粒を混合容器に入れ、2～10分間転動混合する。薬物とプッシュ組成物が層状にされ、例えばManesty(商標)層圧縮機で層状錠剤に圧縮する。

20

【0059】

薬物およびプッシュ移動組成物を提供するのに使用され得る別の製造方法は、粉末化した成分を流動床造粒機で混合することを含む。粉末化した成分を造粒機で乾燥混合した後、造粒液、例えば水などの溶媒におけるポリ(ビニルピロリドン)を各粉末に噴霧する。次いでコーティングされた粉末を造粒機で乾燥する。この方法でそこに存在する成分をコーティングし、一方粒状液体を噴霧する。細粒を乾燥した後、潤滑剤、例えばステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムを混合物に上記のように混合する。細粒を上記の方法で圧縮する。別の実施の形態において、顆粒化方法の液体を使用してプッシュ移動層を製造するとき、酸化ポリアルキン中の抗酸化剤を操作段階の間に除去することができる。抗酸化剤が望ましい場合、抗酸化剤をプッシュ移動層に添加し、これは上記の流動床による造粒の間に達成し得る。

30

【0060】

本発明の剤形は別実施の形態で、薬物を組成物形成成分と混合し、通路に隣接するコンパートメント空間の内部寸法に対応する寸法を有する固体層に組成物を圧縮することにより製造される。別の実施の形態において、薬物と他の薬物組成物形成成分と溶媒を、従来の方法、例えばボールミル、カレンダ、攪拌またはロールミルで混合して固体または半固体にし、予め選択した層形成の形に圧縮する。

40

【0061】

本明細書に記載のような一般的な製造法においては、薬物と組成物形成成分を含む製造物をプッシュ移動層に接触させ、薬物層とプッシュ層を二層の壁で取り囲む。薬物組成物とプッシュ移動組成物とを層にすることは、従来の二層錠剤圧縮技術を用いて達成できる。型取りをし、噴霧し、または圧縮された形を壁形成物質に浸すことにより壁を塗布し得る

50

。壁を塗布するのに使用され得る別の技術は、エアサスペンション壁形成方法である。この方法は、壁形成組成物が別々にコンパートメント薬物プッシュ層に塗布されるまで、気流中において、二層の薬物プッシュコアを浮遊および転動することからなる。製造方法は、モダン・プラスティックス・エンサイクラピーディア、46巻、62-70頁(1969);およびペンシルヴェニア州イーストンのマック・パブリッシング・コーポレイション発行のレミントンによるファーマシューティカル・サイエンス、14版、1626-1648頁(1970)に記載されている。剤形は、米国特許第4,327,725号;第4,612,008号;第4,783,337号;第4,863,456号;および第4,902,514号の開示技術に従って製造され得る。

【0062】

10

(実施例の詳細な開示)

次の実施例は、単なる本発明の例示であり、これらの実施例およびこれに相当する他のものは、本発明の開示と付随の請求の範囲の基準において当業者に明らかであるように、いずれの場合も本発明の範囲を限定するものではないと考えるべきである。

【0063】

実施例 1

細孔形成体候補物質の浸透圧に対する溶解性を評価した。最初に、デラウェア州ウィルミントンのヘルクレスから商品名Klucel(商標)で市販されている細孔形成体候補物質ヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を異なる分子量の等級を用いて準備した。溶液は、分子量80,000グラム/モル、300,000グラム/モルおよび100万グラム/モルのものを各々Klucel EF、GFおよびHFを用いて準備した。また、中間体分子量190,000/モルのものをEFおよびGF等級の等しい重量部分を混合することにより生成した。得た溶液をガラスプレートに採り、室温で乾燥した。得た薄膜をプレートから取り出し、面積 2.4 cm^2 のディスクに薄膜から型抜きした。ディスクの厚さを卓上マイクロメータを用いて測定した。各分子量タイプを有する4つのディスクを1インチにつき12の孔を有するナイロンのメッシュバッグに別々に入れ、プラスティックのロッドに取り付けた。次いで、浸透圧の値0、30、48および125気圧に対応してそれぞれ0、182、274および547mg/ミリリットル濃度の、37℃に温められた非イオン糖、ソルビトール溶液の個々の溶液にディスクを浸し、30サイクル/分の頻度で、2cmの振幅で振動させた。各分子量タイプが各浸透圧参照において試験されるように、実験は4×4の実験マトリクスで行われた。次いで、溶解時間を各サンプルについて監視した。方程式5に従って溶解速度を計算し、各分子量について浸透圧の関数としてグラフにした。データを図5においてグラフにした。これらの測定値に基づいて、一連中の最も低い分子量を有するヒドロキシプロピルセルロースは、30気圧以上で不溶性であり、0～30気圧の間の浸透圧で可溶性であることがわかった。この候補物質細孔形成体を、本発明の二層膜の浸透圧感受性内壁の次の膜形成に使用した。

20

30

【0064】

実施例 2

ヒドロモルホンおよびアセトアミノフェンを含む新規の治療組成物は、ヒドロモルホンがヒドロモルホンの薬学的に許容し得る塩基およびヒドロモルホンの薬学的に許容し得る塩を含む群から選択される要素であり、次のように製造される：最初に、塩酸ヒドロモルホン175g、アセトアミノフェン500g、分子量100,000を有するポリ(エチレンオキシド)647.5gおよび平均分子量40,000を有するポリ(ビニルピロリドン)43.75gを混合皿に添加し、成分を10分間乾式混合する。次いで、変性した無水アルコール331gを10分間継続して混合しながらゆっくりと混合した成分に添加する。次に、新たに製造した顆粒を20メッシュのふるいにかけ、25℃で約20時間乾燥させ、次いで16メッシュのふるいにかける。次に、顆粒を攪拌器に移して、ステアリン酸マグネシウム8.75gの潤滑剤を入れ、治療用ヒドロモルホンアセトアミノフェン組成物を生成する。治療組成物を塩酸ヒドロモルホン35mgとアセトアミノフェン100mgを含む錠剤に圧縮する。前記錠剤を2トンの圧力で圧縮する。

40

50

【0065】

実施例 3

ヒドロモルホン-アセトアミノフェン鎮痛性錠剤を次のように内壁でコーティングし、次いで外壁でコーティングする：最初に、分子量220,000 g/molでエトキシ含有量48.0~49.5重量%を有するエチルセルロース154 gと、分子量80,000とモル置換3を有するヒドロキシプロピルセルロース112 gと、ステアリン酸ポリオキシエチレン(40) 14 gを、無水エタノール3,720 g中で攪拌しながら溶解した。得た溶液を3日間攪拌せずに放置し、内壁形成組成物を提供した。次に、アセチル含有量39.8重量%および分子量40,000 g/molを有する酢酸セルロース162.5 gと、分子量約8,400 g/molおよびエチレンオキシド含有量82重量%を有するエチレンオキシド-プロピレンオキシド-エチレンオキシドトリブロックコポリマー87.58 gを無水アセトン4750 g中で攪拌し、26℃にわずかに温めながら溶解することにより、外壁形成組成物を製造した。得た外壁形成組成物を1日室温に放置した。

10

【0066】

次に、鎮痛性錠剤をパンコーティング器に置く。内壁形成溶液を暖かい気流において錠剤に噴霧し、厚さ6ミル(0.152 mm)の壁を錠剤に塗布した。エチルセルロース-ヒドロキシプロピルセルロースの内壁でコーティングされた錠剤を強制気流炉で40℃で24時間乾燥した。次いで、内部コーティングされた錠剤をパンコーティング器に戻し、外壁形成コーティング剤を内部コーティングされた錠剤に噴霧し、厚さ3ミル(0.0762 mm)にした。次に、二層壁の錠剤を乾燥し、30ミル(0.762 mm)の直径を有する丸い出口の穴を二層壁に明け、長期制御放出剤形を提供した。

20

【0067】

実施例 4

治療組成物を実施例2の方法に従って製造し、ヒドロモルホン、ヒドロモルホン塩基、ヒドロモルホン塩およびヒドロモルホン誘導体からなる群から選択されるオピオイド1 mg~1000 mg；アセトアミノフェン、アスピリン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ペノキサプロフェン、プロポキシフェン、サリチルアミド、ゼナゾシンおよびゾメピラックからなる群から選択される少なくとも一つの非オピオイド鎮痛薬1~1000 mg；組成物中にオピオイドおよび非オピオイド鎮痛薬の用量2 mg~1000 mgを含み；ポリ(メチレンオキシド)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(プロピレンオキシド)、ポリ(イソプロピレンオキシド)およびポリ(ブチレンオキシド)に代表される分子量100,000~500,000のポリ(アルキレンオキシド)10 mg~500 mgから選択されるオピオイドおよび非オピオイド鎮痛薬の両方についての少なくとも一つのポリマー担体；アルカリカルボキシメチルセルロース、カ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およびカリウムカルボキシメチルセルロースからなる群から選択される要素に代表される分子量7,500~325,000を有するカルボキシメチレン10 mg~500 mgのポリマー担体；ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルピロリドンおよび酢酸ビニル)のコポリマー、ポリ(ビニルピロリドンおよび塩化ビニル)のコポリマー、ビニルピロリドンおよびフッ化ビニル)のコポリマー、ポリ(ビニルピロリドンおよびブチル酸ビニル)のコポリマー、ポリ(ビニルピロリドンおよびラウリン酸ビニル)のコポリマーおよびポリ(ビニルピロリドンおよびステアリン酸ビニル)のコポリマーにより代表されるような分子量5,000~300,000を有するポリ(ビニル)ポリマー0.5 mg~50 mg；およびポリエチレングリコールステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、オレイン酸カリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、パルミチン酸ナトリウムからなる群から選択される要素により代表される潤滑剤0~7.5 mgを含む、鎮痛性組成物を提供する。治療用オピオイド-非オピオイド二重鎮痛性組成物は、他の組成物形成成分、例えば着色剤、ミクロクリスタリンセルロース(microcrystalline cellulose)などの圧縮補助剤およびデンプンなどの結合剤などを含み得る。鎮痛性組成物を、1/8~3トンの力で圧縮すると、経口投与錠剤を得ることができる。

30

40

【0068】

50

実施例 5

鎮痛性治療組成物を実施例 2 に示したように内壁、外壁および通路を有する鎮痛性組成物を提供することにより長期持効性線状剤形に製造する。

【0069】

実施例 6

モルヒネ塩基、モルヒネの薬学的に許容し得る塩、薬学的に許容し得る無機塩、薬学的に許容し得る有機塩、臭化水素酸モルヒネ、塩酸モルヒネ、モルヒネムケート、N-酸化モルヒネ、硫酸モルヒネ、酢酸モルヒネ、二塩基性リン酸モルヒネ、単塩基性リン酸モルヒネ、モルヒネ無機塩、モルヒネ有機塩、モルヒネアセテートトリヒドレート、モルヒネビ(ヘプタフルオロブチレート)、モルヒネビ(メチルカルバネート)、モルヒネビ(ペンタフルオロプロピオネート)、モルヒネビ(ピリジン-3-カルボキシレート)、モルヒネビ(トリフルオロアセテート)、モルヒネビタルトレート、モルヒネクロルヒドレートおよびモルヒネスルフェートペンタヒドレートからなる群から選択されるモルヒネ 432 g、およびアセトアミノフェン、アスピリン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、プロポキシフェン、サリチルアミド、ゼナゾクリンおよびゾメピラックからなる群から選択される鎮痛薬 600 g を含む有用な新規治療組成物を、分子量 300,000 を含むポリ(アルキレンオキシド) 963 g と混合し、平均分子量 40,000 を有するポリ(ビニルピロリドン) 90 g を混合皿に添加して、12 分間混合、乾燥する。次に、変性した無水アルコール 404 g を継続して 15 分間混合しながら、ゆっくりと、混合した組成物形成物質に添加する。次いで、製造した顆粒を 20 メッシュのふるいにかけて、25℃で 18 時間乾燥し、次いで 16 メッシュのふるいにかける。ふるいかけた顆粒をプラネタリー攪拌器に移し、常に混合しながら、ステアリン酸カルシウム 14.9 g を添加し、治療用の 2 つの鎮痛性組成物を生成する。組成物を圧縮して錠剤にし、該錠剤はオピオイド鎮痛薬 70 mg、非オピオイド鎮痛薬 100 mg、錠剤形成物質 180 mg からなる治療組成物 350 mg を含む。錠剤を 2.5 トンの圧力で圧縮し、持効性鎮痛錠剤を提供する。

【0070】

実施例 7

上記に提供され、オピオイド鎮痛薬と非オピオイド鎮痛薬を含む治療組成物を、実施例 2 の方法に従って内壁、外壁および出口通路を含む二層壁でコーティングし、痛みを治療するために必要とされる制御された線状の長期のゼロ放出剤形を提供する。

【0071】

実施例 8

有効なオピオイド鎮痛薬、モルヒネを 1 日に 1 回投与するための制御放出剤形を次のように製造した：最初に、モルヒネスルフェートヘキサヒドレート 350 g、分子量約 200,000 g/モルを有するポリオキシエチレン 585 g および分子量 40,000 g/モルを有するポリビニルピロリドン 60 g を各々 40 ワイヤ/インチのステンレス製のふるいにかけて、乾式混合した。無水エタノールを混合しながら添加し、均質の湿性塊を形成した。前記湿性塊を 20 ワイヤ/インチのふるいで押しふるうようにして、細粒をつくり、22.5℃で一夜風乾した。乾燥後、細粒を再び 20 メッシュのふるいにかけて、自由流動する細粒を形成した。次いで、ステアリン酸マグネシウム 4.5 g とブチレートヒドロキシトルエン 0.5 g を 60 ワイヤ/インチのふるいにかけて細粒にした。得た混合物を 5 分間転動し、均質の混合物を形成し、薬物顆粒を生成した。

【0072】

別の方法では、分子量約 700 万 g/モルを有するポリオキシエチレン 936.7 g および、分子量 11,300 g/モルとヒドロキシプロピル含有量 10 重量%、メトキシル含有量 29 重量%を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース 50 g を各々 40 ワイヤ/インチのサイズのふるいにかけた。次いで、酸化鉄緑(III) 10 g およびブチレートヒドロキシトルエン 0.8 g を 60 ワイヤ/インチのふるいにかけてバルク混合物にした。得た粉末を混合して、一定の混合物にした。次いで無水エタノールを混合しながら添加し、

一定の湿性塊を生成した。湿性塊を20ワイヤ／インチのふるいで押しふるうようにして、室温22℃で一夜風乾した。乾燥した細粒を次いで、20メッシュのふるいで押しふるった。最後に、ステアリン酸マグネシウム2.5g、ブチレートヒドロキシトルエン0.8gを60ワイヤ／インチのふるいにかけて細粒にした。混合物を3分間転動混合し、プッシュ移動組成物を生成した。

【0073】

次に、モルヒネ組成物とプッシュ移動組成物を含む二層錠剤を、上記顆粒で13／32インチ(10.3mm)の丸型型押しパンチを用いて二層錠剤圧縮機で圧縮した。最初に、薬物顆粒287mgを金型空洞(die cavity)に供給し、軽く成形する。次いで、プッシュ顆粒151mgを押型空洞に添加し、0.4トンの力でプッシュ層にのぼす。得た錠剤は各々モルヒネスルフェートペンタヒドレートの単位用量100mgを含有した。

10

【0074】

次に、上記で製造された二層のコアを、次の方法に従って本発明の薄層状の膜でコーティングする：最初に、分子量約220,000g／モルおよびエトキシル含有量48.0～49.5重量パーセントを有するエチルセルロース154g、分子量80,000およびモル置換3を有するヒドロキシプロピルセルロース112gおよびステアリン酸ポリオキシエチレン(40) 14gを、無水エタノール・フォームラ3,720g中で攪拌しながら溶解した。得た溶液を3日間攪拌せずに放置した。この溶液を内壁形成溶液と呼ぶ。第2溶液を、アセチル含有量39.8重量パーセントおよび分子量約40,000g／モルを有する酢酸セルロース162.5g、および分子量約8,600g／モルおよびエチレンオキシド含有量82重量パーセントを有するエチレンオキシド-プロピレンオキシド-エチレンオキシドトリブロックコポリマー87.5gを無水アセトン4,750g中で攪拌し、26℃にわずかに温めながら溶解することにより、製造した。得た溶液は外壁形成溶液であり、1日室温で放置した。

20

【0075】

次いで、錠剤をパンコーティング器に装填した。内壁形成溶液を暖かい気流中で錠剤に噴霧し、厚さ9ミルのコーティングを塗布した。錠剤をコーティングしている間、コーティング溶液を絶えず攪拌した。コーティングされた錠剤をコーティングパンから取り出し、40℃に温めた強制気流炉で1日乾燥させた。次いで、錠剤をパンに戻し、外壁形成溶液を乾燥した錠剤に噴霧し、厚さ3ミルのコーティングを塗布した。外壁形成溶液をコーティング作業の間絶えず攪拌した。コーティングの後、錠剤をコーティング器から取り出し、送達口を薄層状の壁にドリルビットであけ、錠剤の薬物層側の中央に直径25ミルの一つの丸い穴をつくった。穴のあいたシステムを50℃に温めた強制気流乾燥炉に3日間入れ、乾燥して、剤形の製造を完了する。

30

【0076】

本実施例に従って製造される剤形の用量放出能力は、図6の送達パターンで見られるように、37℃の蒸留水における用量放出を測定することにより確かめられた。測定結果は、対応する時間の間、約6mg/時間という一定の放出速度で12時間にわたり線状プロフィールを示した。

【0077】

図6に示す結果を有する本実施例に従って製造する剤形は：35重量%モルヒネスルフェートペンタヒドレート、200,000分子量を有する58.50重量%ポリ(エチレンオキシド)、40,000分子量の6重量%ポリ(ビニルピロリドン)、0.45重量%ステアリン酸マグネシウムおよび0.05重量%ブチレートヒドロキシトルエンを含む薬物層組成物；7,000,000分子量を有する93.67重量%ポリ(エチレンオキシド)、11,200分子量を有する5重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1重量%緑酸化鉄(III)、0.25重量%ステアリン酸マグネシウムおよび0.08重量%ブチレートヒドロキシトルエンを含むプッシュ移動組成物；粘性率100センチポアズの55重量%エチルセルロース、80,000分子量の40重量%ヒドロキシプロピルセルロース、およびステアリン酸ポリオキシエチレン(40)を代表するデラウェア州ウィルミントンのアイ・シ

40

50

ー・アイ・アメリカズ・インコーポレイテッド製造の5重量% Myrj 52 Sを含む内壁；アセチル含有量39.8%の65重量%酢酸セルロースおよび、分子量約8,400 g／モルとエチレンオキシド含有量約82重量%を有するエチレンオキシドープロピレンオキシドーエチレンオキシドのトリブロックコポリマーを代表する、ニュージャージー州マウント・オリブのビー・エー・エス・エフ・コーポレーション製造の35重量%Pluronic F68を含む外壁；用量の80%を送達する公称時間、15.7時間；平均放出速度、6.4 mg／時間；出口の穴、25ミル(0.635 mm)および薬物用量100 g；薬物組成物の重量287 mg；プッシュ移動組成物151 mg、内壁80.1 mg；外壁26.9 mg；内壁の厚さ8.8ミル(0.224 mm)および外壁の厚さ2.6ミル(0.066 mm)を含む。

【0078】

10

実施例 9

本実施例を提供し、本実施例により得た予期しない結果を明らかにする。本実施例の剤形は、単一壁を含む。剤形の薬物組成物は、実施例8に特定されたような同一のコア組成物、つまり35重量%モルヒネスルフェートペンタヒドレート、200,000分子量を有する58.50重量%ポリエチレンオキシド、40,000分子量の6重量%ポリビニルピロリドン、0.45重量%ステアリン酸マグネシウムおよび0.05重量%ブチレートヒドロキシトルエン；7,000,000分子量を有する93.97重量%ポリエチレンオキシド、11,200分子量を有する5重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1重量%緑酸化鉄(III)、0.25重量%ステアリン酸マグネシウム、0.08重量%ブチレートヒドロキシトルエンを含むプッシュ移動組成物；アセチル含有量39.8%の92.0重量%酢酸セルロースおよび、分子量3350を有する8重量%ポリエチレングリコールを含む単一壁；平均放出速度、6.6 mg／時間を含む。単一壁は80：20(体積比)のメチレンオキシド：メタノールからつくられた。図7に示した結果は、剤形が非零次の継続的減退速度で薬物を16時間送達することを示した。

20

【0079】

実施例 10

上記に示された方法に従い、35重量%モルヒネスルフェートペンタヒドレート、200,000分子量を有する58.5重量%ポリエチレンオキシド、40,000分子量の6.0重量%ポリビニルピロリドン、0.45重量%ステアリン酸マグネシウムおよび0.05重量%ブチレートヒドロキシトルエンを含む薬物組成物；7,000,000分子量を有する93.97重量%ポリエチレンオキシド、11,200分子量を有する5.0重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、1重量%緑酸化鉄(III)、0.25重量%ステアリン酸マグネシウムおよび0.08重量%ブチレートヒドロキシトルエンを含むプッシュ移動組成物；48.0～49.5重量%の範囲のエトキシル含有量および80：20のトルエン：エタノールにおいて25℃で5%溶液として100センチポアズの粘性率を有する55重量%エチルセルロース、デラウェア州ウィルミントンのヘルクレス・インコーポレイテッド製造のKlucel(商標)EFとして供給される分子量80,000 g／モルの20重量%ヒドロキシプロピルセルロース、西ドイツ、ルートヴィグシャッフエンのビー・エー・エス・エフ製造の20重量%Kollidon 12 PF ポリビニルピロリドン、および分子量約2,060 g／モルの5重量%Myrj 52 S(実施例8参照)を含む内壁；39.8%アセチル含有量を有する65重量%酢酸セルロースおよび35重量%Pluronic F68(実施例8参照)を含む外壁；1つの25ミル(0.635 mm)の出口；平均放出速度、6.4 mg／時間を有する剤形を製造した。本実施例により提供される剤形は、図8に示した薬物放出プロファイルを示す。本剤形は、実施例4に開示した剤形よりも早く実質的に零次速度での薬剤送達を行い、その送達プロファイルは、内壁における細孔形成ポリビニルピロリドンの増加によるものである。

30

40

【0080】

実施例 11

本実施例は上記実施例に従って製造された麻酔性鎮痛薬を送達するシステムを提供し、本実施例で送達される薬物は、オキシモルホン、ヒドロモルホン、メトポン、ヒドロコドン

50

、レボルファノール、フェナゾシン、メトドン、デキストロモルアミド、ジピパノン、フェナドキシソン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、フォルコジン、メペリジン、レボルファノール、フェナゾシン、メタドン、デキストロモルアミド、ジパノン、フェノドゾン、メペリジン、アルファプロジン、アニレリジン、およびピミオンドンからなる群から選択される。

【0081】

実施例 1 2

長期の零次速度でモルヒネを送達するように設計された浸透性剤形を次のように製造した。モルヒネスルフェートヘキサヒドレート 330 g とマンニトール 610 g を乾式混合し、次いで 40 ワイヤ／インチのふるいにかけてプラネタリー攪拌器の皿に入れる。分子量 9,000 g／モルを有するポリビニルピロリドン 50 g を攪拌しながら無水エチルアルコール 500 ml において溶解し、結合溶液をつくった。プラネタリー攪拌器で混合しながら、湿性塊ができるまで、結合溶液をゆっくりと粉末に添加した。その後、湿性塊を 20 ワイヤ／インチのふるいにかけた。得られた選別成形物を一夜室温で風乾し、20 メッシュのふるいに再びかけて、自由流動する細粒をつくった。60 メッシュのふるいを通してサイズのステアリン酸マグネシウム 10 g を転動混合して、細粒にし、最終顆粒を生成した。得た顆粒を 1.5 トンの力で、11／32 丸型標準凹型型押し機を用いて錠剤の重量 304 mg で圧縮した。各錠剤は、モルヒネスルフェートヘキサヒドレート 100 mg に相当する単位用量を含有した。

【0082】

次いで、分子量 220,000 g／モルを有するエチルセルロース 55 重量部、分子量 80,000 を有するヒドロキシプロピルセルロース 30 重量部、分子量 300,000 を有するヒドロキシプロピルセルロース 5 重量部、分子量 1,300 g／モルを有するポリビニルピロリドン 5 部、および Pluronic F87 としてビー・エー・エス・エフ・コーポレイションから供給されるエチレンオキシド 72 重量%を含む公称分子量 7,700 g／モルを有するエチレンオキシド-プロピレンオキシド-エチレンオキシドトリブロックコポリマー 5 部からなる内壁で、錠剤をコーティングした。本組成物を実施例 8 で概説した方法に従ってエチルアルコール溶液から 5 ミルの厚さに塗布した。次いで、噴霧により実施例 8 の方法に従って、アセチル含有量 39.8 重量%と 40,000 g／モルを有する酢酸セルロース 70 部と 400 分子量を有するポリエチレングリコール 30 部をアセトン溶液から 3 ミル噴霧コーティングすることにより外壁を塗布した。剤形の丸いドームの中央に、両側に 1 つずつ 2 つの送達穴が前記システムにけられた。最後に、剤形を 50℃で 3 日間乾燥し、残りのコーティング溶媒を除去し、コーティングの均衡組成物を安定させた。この結果、水性環境にあるときに 46 気圧の内部浸透圧を発生し、固体薬物がコア内に存在する間該気圧を一定に維持する剤形を形成した。固体薬物の最後の小片が溶解した後、コア内の浸透圧が 30 気圧以下に低下し、それにより内壁の細孔形成体が壁から溶離し、壁の浸透率が増加して、浸透性駆動力の低下を正味効果で補い、長時間高速度の鎮痛薬放出を維持した。

【0083】

実施例 1 3

1 日に 1 回の投与で鎮痛性ヒドモルホンを送達する剤形を次のように製造した：塩酸ヒドモルホン 28.6 g と分子量 2,500 g／モルを有するポリビニルピロリドン 50 g をエチルアルコール 500 ml 中で攪拌しながら溶解した。塩化ナトリウム 914 g を強制気流において 50℃で一夜乾燥し、次いで 40 ワイヤ／インチのふるいにかけて、プラネタリー攪拌器に入れた。薬物溶液を塩化ナトリウム粉末に攪拌しながらゆっくりと添加し、均質の湿性塊をつくった。エタノール洗浄を 2 回行い、薬物を湿性塊へ定量移動した。次いで、湿性塊を 20 ワイヤ／インチのメッシュに通し、トレイに広げ、強制気流において 40℃で一夜炉で乾燥した。乾燥させた物質を、次いで、20 ワイヤ／インチのふるいにかける、自由流動する混合物を形成した。最後に、ステアリン酸 7 g を 80 ワイヤ／インチのふるいにかけてバルク混合物にし、3 分間転動混合し、顆粒化を完了する。得た顆粒

を、錠剤重量280mgで直径3/8インチ(9.5mm)の丸型型押し機を用い、2トンの力で圧縮した。各錠剤は8mgの鎮痛薬の単位用量を含有していた。

【0084】

次いで、分子量約118,000g/モルおよびエトキシル含有量48.0-49.5重量%を有するエチルセルロース55部、ミシガン州ミッドランドのザ・ダウ・ケミカル・カンパニーからMethocel(商標)A5として供給されるような、分子量約10,400g/モルを有する浸透圧感受性の細孔形成体メチルセルロース40部、およびステアリン酸ポリオキシエチレン(50)5部からなる内部壁組成物で錠剤をコーティングした。この組成物に塗布するコーティング液を、エチルセルロースとステアリン酸ポリオキシエチレン(50)をエチルアルコール中に溶解し、得た溶液にメチルセルロースを分散して製造した。得た液体を実施例8の方法に従って、噴霧コーティングし、厚さ6ミルの壁にした。次いで、アセチル含有量39.8重量%および分子量約50,000g/モルを有する酢酸セルロース85部および分子量約8,600g/モルおよびエチレンオキシド含有量82重量%を有するエチレンオキシド-プロピレンオキシド-エチレンオキシドトリブロックコポリマー(Pluronic F87とも呼ばれる)15部、からなる外壁を実施例8の方法に従ってアセトン溶液から塗布し、外壁を一定の厚さ3ミルにした。次いで、直径15ミルの穴をレーザーで両方の壁を通して剤形の両側の中央にあけた。最後に、残留コーティング溶媒を強制気流において相対湿度50%、50℃で48時間、次いで湿度なし、50℃で4時間乾燥して、除去した。

【0085】

水性環境にあるとき、水は浸透により剤形に吸収されて、薬物と塩を溶解し、内部浸透圧を287気圧、イオン強度を5.47モルにする。薬物が分散している間、塩化ナトリウムの最後に残っている部分が溶解するまで、該浸透圧とイオン強度は維持される。塩化ナトリウムの最後に残っている部分が溶解するとき、水が剤形へと流れ続けた結果として塩化ナトリウムが希釈して、浸透圧とイオン強度のレベルが低下し、よって、内壁内の細孔形成体が溶解し、壁から溶離して、壁の浸透率が増加し、希釈の結果として生じた浸透圧の低下を補う。剤形は長時間にわたり制御された速度で鎮痛薬8mgが放出されるよう調節する。

【0086】

実施例14

1日に1回薬物を投薬するための鎮痛性ヒドロコドンの長期放出剤形を製造した。ヒドロコドンビタルレートヘミペンタヒドレート6,000gと浸透剤グリシン19,000gを別々に420ミクロン以下の粒子サイズに粉碎し、流動床造粒機に装填した。次いで、ヒドロキシプロピル含有量10重量%、メトキシル含有量29重量%および分子量11,300g/モルを有し、ミシガン州ミッドランドのダウ・ケミカル・カンパニー製造の製品名Methocel E5として供給されている、ヒドロキシプロピルメチルセルロース130gを2,470mlの蒸留水中で攪拌しながら溶解して、結合液を製造した。粉末を気流において流動化し、次いで、暖かい気流において細粒が形成するまで、結合液を流動化した粉末に噴霧した。細粒を造粒機から取り出し、持ち運び用攪拌器に移し、そこで、錠剤潤滑剤である植物性硬化油30gが60ワイヤ/インチのメッシュに通して前記量の顆粒に導入される。3分間転動して潤滑剤を前記量に混合した。得た顆粒を長円形の型押し機を用いて2トンの圧縮力で平均錠剤重量252mgに圧縮した。各錠剤は鎮痛薬の単位用量60mgを含有した。

【0087】

得た錠剤を実施例8に記載の方法に従ってコーティングした。エトキシル含有量48.0-49.5で分子量約78,000g/モルを有するエチルセルロース60部、分子量約80,000g/モルを有するヒドロキシプロピルセルロース34部、ジブチルセバケート1部およびICA Americas製造のMyrj 45として供給されるようなステアリン酸ポリオキシエチレン(8)5部からなる内壁をエチルアルコールから噴霧し厚さ6.5ミルにコーティングにした。外壁を実施例8に記載の方法に従って塗布した。アセチル含有量39.

8重量%および平均分子量30,000g/モルを有する酢酸セルロース90部、およびエチレンオキシド含有量83重量%および分子量14,600g/モルを有するエチレンオキシド-プロピレンオキシド-エチレンオキシドトリブロックコポリマー10部をアセトン中2.5重量%のアセトンから噴霧して、厚さ2.5ミルの外壁にした。次いで、直径1.5ミルの送達穴を剤形の両側にレーザーであけた。製造は、50℃の強制気流炉で、強制気流で3日間乾燥し、残留溶媒を除去して完了した。

【0088】

得た剤形を水性媒体に置くと、剤形は膜における浸透圧勾配に基づいて二層壁のコーティングを介して水を吸収し、該剤形において内部浸透圧は90気圧であり、該気圧は固体薬物とグリシンが存在している間は維持される。その後、浸透圧は、次第に連続的に低下した。この過程は、内部浸透圧が30気圧以下に低下するまで続けられ、その気圧において、浸透圧感受性の細孔形成体ヒドロキシプロピルセルロースは内壁から溶離し、よって透過率が増加して、継続的に低下する浸透駆動力を補った。得た剤形は長時間にわたり制御された速度で鎮痛薬60mgを送達した。

【0089】

(発明の実施方法)

本発明は加えて、治療を必要とする人間の患者を含む温血動物に薬物を経口で送達する方法を提供することによる治療用剤形の使用に関する。該方法は、患者に治療用剤形を経口投与することを含み、その剤形は内壁および接触している外壁に囲まれた治療組成物を含み、または該方法は、内壁および外壁に囲まれている治療組成物とプッシュ組成物の両組成物を含む剤形を投与することを含む。両使用方法において、剤形は胃腸管において両方の壁から液体を吸収し、浸透エネルギーを発生し、よって治療組成物が出口の穴から24時間まで投与され、制御された持続性治療を提供する。

【0090】

要約すると、本発明は、実用的な効用を有し、単位時間について用量を調節した放出速度で薬物を投与し得る不定形の剤形を当分野にもたらしたことが理解されるであろう。実施の態様に関して本発明は詳細に記載され、示されているが、様々な変更、修飾、置換および省略が本発明の精神から逸脱せずに行い得ることが当業者には明らかであろう。従って、本発明はこれらと同等なものを請求の範囲内に包含することを意図している。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明により提供される剤形の全体図であり、薬物療法が必要な人間の患者に長時間にわたり制御された速度で薬物を経口投与するために設計、具体化、適合させている。

【図2】 開断面での図1の剤形の全体図であり、内壁および外壁により囲まれた内部収容された薬学的に許容し得る薬物組成物を含む、本発明により提供される剤形を示す。

【図3】 図1の断面図であり、薬物組成物と離れているが、最初は接触しているプッシュ移動組成物を含む剤形を示し、該プッシュ移動組成物は、剤形から薬物組成物を押し出す手段を含み、両組成物は内壁および外壁に包まれている。

【図4】 図1の剤形の断面図であり、液体感受性の細孔形成体が溶解し始め、内壁から溶離すると内壁の有孔度が増加する一方、同時に外壁の物質的および化学的特性を保持している、作用中の剤形を示している。

【図5】 浸透圧の関数として内壁の細孔形成体候補物質の溶解グラフを示す。

【図6】 異なるコーティングをした組成物を有する剤形の放出パターンと比較放出パターンを示す。

【図7】 異なるコーティングをした組成物を有する剤形の放出パターンと比較放出パターンを示す。

【図8】 異なるコーティングをした組成物を有する剤形の放出パターンと比較放出パターンを示す。

【符号の説明】

10 剤形、11 本体要素、12 外壁、13 出口、14 薬物、15 コンパート

10

20

30

40

50

メント、16 内壁、17 ヒドロキシプロピルセルロース、18 ポリマーヒドロゲル、19 結合剤、20 潤滑剤、21 薬物層、22 プッシュ層、23 浸透ポリマー、24 化合物、25 懸濁剤、26 着色剤、染料、27 潤滑剤、28 抗酸化剤。

【図1】

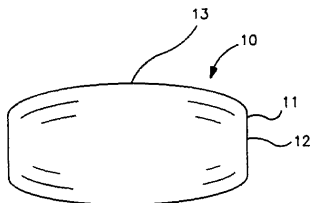


FIG. 1

【図2】

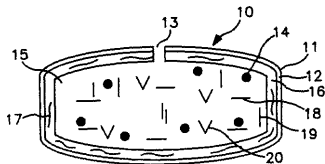


FIG. 2

【図3】

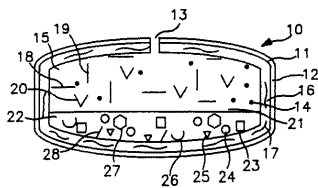


FIG. 3

【図4】

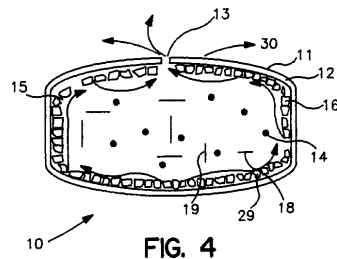


FIG. 4

【図5】

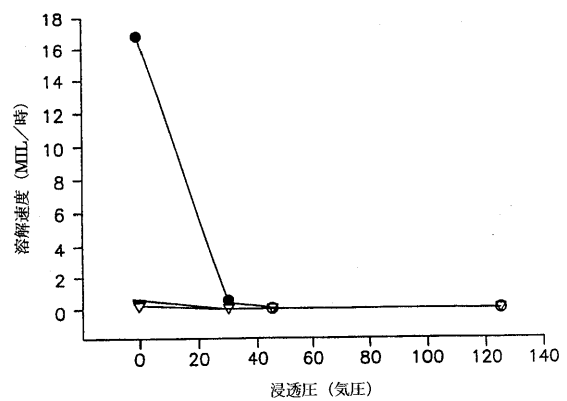


FIG. 5

【図 6】

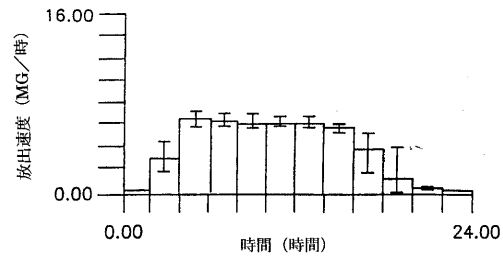


FIG. 6

【図 8】

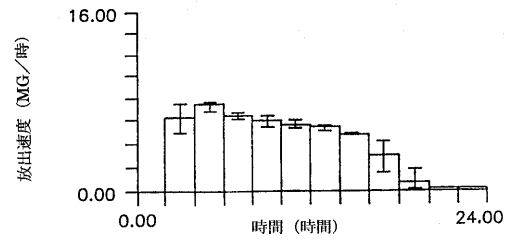


FIG. 8

【図 7】

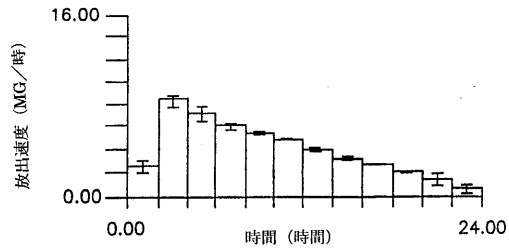


FIG. 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/04 (2006.01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00

- (72)発明者 シュー・リ
アメリカ合衆国 9 4 5 6 0 カリフォルニア州ニューアーク、パパヤ・ストリート 3 6 9 4 3 番
- (72)発明者 ガーディッシュ・ケイ・バッチェ
アメリカ合衆国 9 4 5 3 9 - 6 9 4 6 カリフォルニア州フレモント、ランチョ・イゲラ・ロード 2
4 6 7 4 4 番
- (72)発明者 パトリック・エス・エル・ウォン
アメリカ合衆国 9 4 0 1 0 カリフォルニア州バーリンゲイム、バーリンゲイム・アベニュー 1 5 3
3 番
- (72)発明者 ロバート・アール・スクルザチェック
アメリカ合衆国 9 4 5 6 0 カリフォルニア州ニューアーク、ベニントン・ドライブ 6 0 5 3 番

審査官 佐々木 秀次

- (56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 0 5 3 1 4 (WO, A 1)
特開平 0 7 - 2 0 6 6 7 9 (JP, A)
特開平 0 7 - 1 6 5 6 0 9 (JP, A)
国際公開第 9 7 / 0 0 4 7 8 0 (WO, A 1)
特開平 0 7 - 2 5 2 1 4 0 (JP, A)
特開平 0 9 - 0 8 7 2 0 3 (JP, A)
特表平 0 9 - 5 0 9 1 8 4 (JP, A)
特開平 0 4 - 0 7 4 1 3 7 (JP, A)
特開平 0 7 - 0 0 2 6 4 8 (JP, A)
特表平 0 5 - 5 0 0 2 2 2 (JP, A)
国際公開第 9 2 / 0 0 4 0 1 2 (WO, A 1)
特表平 0 6 - 5 0 0 7 7 4 (JP, A)
特開平 0 7 - 0 8 9 8 4 9 (JP, A)
特開平 0 9 - 2 9 5 9 3 3 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/485
A61K 31/167
A61K9/00-72
A61K47/00-47/48
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)