

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-501248

(P2007-501248A)

(43) 公表日 平成19年1月25日(2007.1.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-522690 (P2006-522690)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月3日(2004.8.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年2月2日(2006.2.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/025138
 (87) 国際公開番号 W02005/016306
 (87) 国際公開日 平成17年2月24日(2005.2.24)
 (31) 優先権主張番号 60/493,371
 (32) 優先日 平成15年8月6日(2003.8.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

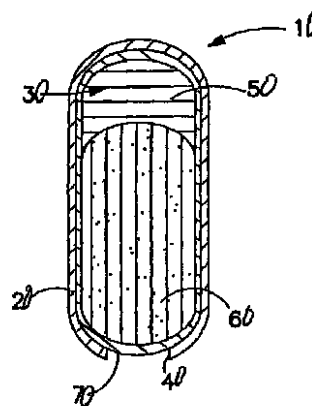
(71) 出願人 503073787
 アルザ・コーポレーション
 アメリカ合衆国ニュージャージー州089
 33ニューブランズウィック・タプリュー
 エイチ3221・ワンジョンソンアンドジ
 ヨンソンプラザ・ジョンソンアンドジョン
 ソン
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 レイエス, イラン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9512
 4サンノゼ・メリディアンアベニュー32
 76

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 増進した分散調合物による長時間にわたるトピラメートの均一送達

(57) 【要約】

長時間にわたって均一な速度において乾燥または実質的に乾燥した被侵食性固形物として放出される制御放出投薬形態物におけるトピラメートの増進した分散のための組成物および投薬形態物が記述される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

均一な速度において長時間にわたって被侵食性固形物として放出するよう適合された、高用量、低溶解度および乏しい溶解速度を有することを特徴とする化合物またはその製薬学的に許容できる酸付加塩、崩壊剤を含んでなり、かつ界面活性剤を含まない、制御放出投薬形態物。

【請求項 2】

化合物がトピラメートである、請求項 1 の投薬形態物。

【請求項 3】

長時間が 6 時間またはそれを超える時間である、請求項 1 の投薬形態物。

10

【請求項 4】

長時間が 8 時間またはそれを超える時間である、請求項 1 の投薬形態物。

【請求項 5】

長時間が 10 時間またはそれを超える時間である、請求項 1 の投薬形態物。

【請求項 6】

化合物が少なくとも 2 mg / hr の速度で放出される、請求項 1 の投薬形態物。

【請求項 7】

長時間が 6 時間またはそれを超える時間である、請求項 6 の投薬形態物。

【請求項 8】

界面活性剤を含まない、少なくとも 2 mg / hr の均一な放出速度において長時間にわたって化合物を放出するよう適合された、高用量、低溶解度および乏しい溶解速度を有することを特徴とする化合物またはその製薬学的に許容できる酸付加塩を含んでなる、生物被侵食性組成物。

20

【請求項 9】

化合物がトピラメートである、請求項 8 の組成物。

【請求項 10】

ポリエチレンオキサイドおよびポリビニルピロリドンをさらに含んでなる、請求項 9 の組成物。

【請求項 11】

長時間が 6 時間またはそれを超える時間である、請求項 10 の組成物。

30

【請求項 12】

均一な放出速度が 60 mg / hr 以下である、請求項 8 の組成物。

【請求項 13】

親水性ポリマー担体をさらに含んでなる、請求項 8 の組成物。

【請求項 14】

崩壊剤をさらに含んでなる、請求項 8 の組成物。

【請求項 15】

崩壊剤をさらに含んでなる、請求項 13 の組成物。

【請求項 16】

界面活性剤を含まない、長時間にわたって均一な放出速度において化合物を放出するよう適合された投薬形態物を被験者に経口的に投与することを含む、高用量、低溶解度および乏しい溶解速度を有することを特徴とする化合物またはその製薬学的に許容できる酸付加塩の投与に应答する被験者における症状を処置する方法。

40

【請求項 17】

化合物がトピラメートである、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

投薬形態物が化合物の 50 ~ 1200 mg を含有する、請求項 17 の方法。

【請求項 19】

投薬形態物が浸透性材料を含有する、請求項 18 の方法。

【請求項 20】

50

- a) 壁の少なくとも1部分が半透過性である、区画を定める壁；
 - b) 壁に形成されているか、または形成することができる出口オリフィス；
 - c) 出口オリフィスから離れた区画内で、壁の半透過性部分と流体を伝達する位置に置かれた拡張可能な層；および
 - d) 出口オリフィスに隣接する区画内に置かれた薬物層であって、界面活性剤を含まない、高用量、低溶解度および乏しい溶解速度を有することを特徴とする化合物またはその製薬学的に許容できる酸付加塩を含んでなる薬物層；
- を含んでなる投薬形態物。

【請求項21】

化合物がトピラメートである、請求項20の投薬形態物。

10

【請求項22】

壁と薬物層の間に流動促進層をさらに含んでなる、請求項20の投薬形態物。

【請求項23】

$[C_{max} - C_{min}] / C_{avg}$ より生成される商が3以下である、被験者の血漿における化合物の定常状態の濃度を長時間にわたって $5 \text{ ng/ml} \sim 2500 \text{ ng/ml}$ に維持することを含む、界面活性剤を含まない、高用量、低溶解度および乏しい溶解速度を有することを特徴とする化合物またはその製薬学的に許容できる酸付加塩を被験者に投与することを含む、化合物の投与に応答する症状を処置する方法。

【請求項24】

化合物がトピラメートである、請求項23の方法。

20

【請求項25】

商が2以下である、請求項23の方法。

【請求項26】

商が1以下である、請求項23の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願との関係】

【0001】

本出願は、2003年8月6日提出の米国特許暫定出願第60/493,371号からの優先権を請求するものであり、この内容は完全に引用によって本明細書に組み入れられている。

30

【技術分野】

【0002】

本発明は、製薬学的作用物 (agent) の制御送達 (controlled delivery) ならびにその方法、投薬形態物およびデバイスに関する。特に、本発明は、製薬学的作用物の分散を増強する組成物の使用によってトピラメート (topiramate) の制御送達を増進するための調合物、投薬形態物およびデバイスに対向される。本発明は、嚥下するのに便利である固形投薬形態物から均一な速度で高用量の低可溶性薬物トピラメートを送達するための手段を提供する。

【背景技術】

【0003】

当該技術は、製薬学的作用物の制御放出 (controlled release) のための投薬形態物の記述で満たされる。ある種の薬物を送達するための種々の持続放出 (徐放性) (sustained release) 投薬形態物が知られているけれども、どの薬物も、薬物および送達様式に独特である溶解度、代謝過程、吸収、ならびに他の物理的、化学的および生理学的パラメーターのために、それらの投薬形態物から適切に送達されるとは限らない。

40

【0004】

高い薬物負荷において乏しい溶解速度をもつ低可溶性薬物を組み入れている投薬形態物は、制御放出送達技術にとって重大な挑戦を与える。そのようなシステムは、患者がそれらを嚥下しようとしないうか、またはそれができないような大きいサイズをもつ傾向にある

50

。

【0005】

トピラメートは抗痙攣性薬物として示されている。トピラメートは白色の結晶性粉末であり、これは、水酸化ナトリウムもしくはリン酸ナトリウムを含有するアルカリ溶液に可溶であり、アセトン、ジメチルスルホキシドおよびエタノールに可溶である。しかしながら、水における溶解度はわずかに約9.8 mg/mlであり、かつ溶解速度は乏しい。トピラメートは広くは代謝されず、そして尿をとおして大部分排出される。非特許文献1。

【0006】

トピラメートは、現在、Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, New JerseyによってTopamax^(R)として市販されており、より完全には特許文献1に開示されている。

10

【0007】

高い1日の投薬必要量とともにトピラメートの低い溶解度および乏しい溶解特性は、浸透性送達システムにおいてもなお、1日1回の調合物に対して動機づけされない。慣用の浸透性システムは、ある場合には総薬物組成物の高いパーセンテージにおいて薬物組成物中に界面活性剤を組み込んで溶解度を増大することによって低溶解度の薬物を送達するように管理する。しかしながら、これは容易に嚥下される高い薬物負荷システムを支持することにはならない。これらの慣用の浸透性システムは、投薬形態物における小オリフィスを通して溶液もしくは懸濁液として薬物を放出し、高い生物利用度を達成できる。同じ高レベルの生物利用度を達成できる1日1回のシステムにおける高い薬物負荷のためのニーズはなお残されている。本発明は、組成物中にいかなる界面活性剤も必要としない投薬形態物から、制御速度において大オリフィスを通して放出される薬物を送達することによってこの成果を達成する。

20

【0008】

薬物組成物が拡張可能な層の作用によって小オリフィスからスラリー、懸濁液もしくは溶液として送達される慣用のデバイスは、特許文献2；特許文献3；特許文献4；特許文献5；特許文献6；特許文献7；特許文献8；および特許文献9に記述されている。典型的なデバイスは、拡張可能な押し出し(push)層と薬物層を含んでなる錠剤を含み、この錠剤は送達オリフィスを有する半透過性の膜によって取り囲まれている。ある場合には、錠剤は、使用環境への薬物組成物の放出を遅らせるためにサブコート(subcoat)を施される。

30

【0009】

薬物組成物が、拡張可能な層の作用によって大きい出口オリフィスから乾燥状態において放出されるデバイスは、特許文献10、特許文献11および特許文献12、および特許文献13に記述される。それらの特許文献は、有益な作用物を使用環境に送達するためのディスペンサーを記述しており、これは、壁(wall)によって形成される区画から外へ乾燥した薬物層組成物を押し出す拡張可能な材料の層を含有する半透過性壁を含む。デバイスにおける出口オリフィスは、実質的に、壁によって形成される区画の内径と同じ直径である。そのようなデバイスでは、薬物層組成物の実質的な領域は、使用環境に曝露され、そのような環境で攪拌条件にかけられて放出性能をもたらす。

40

【0010】

大送達オリフィスを通して乾燥状態で使用環境に薬物組成物を送達する従来の投薬形態物は、長時間にわたって薬物の適当な放出を与えるけれども、上位胃腸管のような可変的に激しく動く流体使用環境への薬物層の曝露は、ある環境では、制御が困難である攪拌に依存する薬物の放出をもたらすであろう。さらにまた、高い固形物含量の組成物は、大オリフィスの部位において投薬形態物に付着しがちであるので、胃腸管の下位の結腸環境におけるように大量の水の十分な容量を欠く半固形環境中に、乾燥状態で送達するそのような投薬形態物は、その環境中に乾燥した薬物組成物を可溶化するのが難しいかもしれない。したがって、本発明は、これらの欠点を回避して送達性能に及ぼす局所的な攪拌状態の影響を最小にすることを探求する。

50

【0011】

他の類似するデバイスは、一定時間にわたって制御速度において、個別の薬物を含有する錠剤を排出することによって薬物を送達した。特許文献14；特許文献15；特許文献16；特許文献17；特許文献18；特許文献19；および特許文献20。

【0012】

他のデバイスは、一定時間にわたって制御速度において放出される液状薬物調合物を組み入れることによって低溶解度の薬物を送達することを試みる。これらのデバイスは、特許文献21；特許文献22；特許文献23および特許文献24に開示されている。しかしながら、そのような液状浸透性送達システムは、液状調合物における薬物濃度に限界があり、それ故、利用できる薬物負荷が、治療学的目的のために許容できないほど大きいサイズもしくは数をもつ送達システムをもたらす。

10

【0013】

なお他の送達システムは、液状担体を利用して液状担体内に懸濁された丸剤を短時間に送達する。そのようなデバイスは、特許文献25および特許文献26に開示されている。これらの懸濁剤は、製薬学的作用物の治療学的用量が、投与される患者にとってやっかいであり、不便である分配方法である、目盛りを付けたシリンダーのような計量デバイスまたは計量スプーンを用いて容量によって分配されることを必要とする。

【0014】

なおその他は、薬物の種々の遅延放出手段によって送達する。例えば、特許文献27は、中でもpH感受性ポリマーおよび場合によっては小腸の下位部分および大腸の比較的高いpH領域において膨潤する浸透剤を利用して、それらの環境において薬物を放出する3成分製薬学的調合物を記述している。投薬形態物のさらなる成分は、胃では、あってもごく少量、小腸では比較的少量、そして大腸では報告によれば約85%以上を放出する投薬形態物を提供するための遅延放出コーティングおよび腸溶コーティングを含む。そのような投薬形態物は、投薬形態物が胃を通過するまでの1~3時間、そして投薬形態物が大腸中に移動するさらなる3時間以上の間は始まらなくてもよい投与後の薬物の広範な種々の時間の放出を提供する。

20

【0015】

上記慣用の投薬形態物は、ほぼゼロ次の放出速度において治療作用物を送達する。近年、ALZA社のConcerta^(R)メチルフェニデート(methylphenidate)生成物のようなほぼ上昇する放出速度においてある種の薬物を送達する投薬形態物が開示された。そのような開示された投薬形態物は、一定時間にわたって増大する薬物の送達速度を生じるように、各薬物層中に連続して増大する薬物濃度をもつ複数の薬物層の使用を伴う。そのような多層錠剤構築物は当該技術に対する有意な進歩を表すが、これらのデバイスもまた、患者が嚥下するために許容できるサイズにおいて、低可溶性の製薬学的作用物、特に、そのような作用物の比較的大用量を伴う作用物を送達する能力を制約した。

30

【0016】

本明細書に記述されるトピラメートの送達の態様は、高用量の薬物の投与が、組成物もしくは投薬形態物の総重量の20%~90%の範囲、好ましくはコアの約40%であるように、投与される組成物および投薬形態物における薬物負荷を必要とすることである。そのような負荷要件は、組成物を調合し、そして経口投与に適しており、かつ過度の困難なしに嚥下できる投薬形態物およびデバイスを製造する際の問題を提起するであろう。負荷要件は、長時間にわたって活性作用物の均一な放出という目標とともに、1日について限られた回数、例えば1日1回の投薬のために投与される投薬形態物を調合する場合の問題を提起するであろう。

40

【0017】

短い半減期を示すある種の薬物を送達するための種々の徐放性投薬形態物が既知であるけれども、どの薬物も、薬物および送達様式に独特である溶解度、代謝過程、吸収、ならびに他の物理的、化学的および生理学的パラメーターのために、それらの投薬形態物から

50

適切に送達されるとは限らないであろう。

【0018】

かくして、患者が嚥下するために容易であり、便利である投薬形態物において種々の送達パターンで高用量のトピラメートを送達する手段についての決定的ニーズがなお残っている。このニーズは、投薬間の時間を増大するために、好ましくは1日に2回、もっとも好ましくは1日1回の投薬管理法を得るために、長時間にわたってトピラメートの制御放出を可能にする効果的な投薬方法、投薬形態物およびデバイスを含む。そのような投薬形態物は、好ましくは、送達される治療作用物にとって適当な、ほぼゼロ次の放出速度か、上昇するかまたは他のハイブリッド送達速度パターンにおいて送達するという選択肢を有すべきである。

10

【特許文献1】米国特許第4,513,006号

【特許文献2】米国特許第5,633,011号

【特許文献3】米国特許第5,190,765号

【特許文献4】米国特許第5,252,338号

【特許文献5】米国特許第5,620,705号

【特許文献6】米国特許第4,931,285号

【特許文献7】米国特許第5,006,346号

【特許文献8】米国特許第5,024,842号

【特許文献9】米国特許第5,160,743号

【特許文献10】米国特許第4,862,778号

20

【特許文献11】米国特許第4,915,949号

【特許文献12】米国特許第4,940,465号

【特許文献13】米国特許第5,023,088号

【特許文献14】米国特許第5,938,654号

【特許文献15】米国特許第4,957,494号

【特許文献16】米国特許第5,023,088号

【特許文献17】米国特許第5,110,597号

【特許文献18】米国特許第5,340,590号

【特許文献19】米国特許第4,824,675号

【特許文献20】米国特許第5,391,381号

30

【特許文献21】米国特許第4,111,201号

【特許文献22】米国特許第5,324,280号

【特許文献23】米国特許第5,413,672号

【特許文献24】米国特許第6,174,547号

【特許文献25】米国特許第4,853,229号

【特許文献26】米国特許第4,961,932号

【特許文献27】米国特許第5,536,507号

【特許文献28】PCT公開出願US99/11920(WO98/62496)

【特許文献29】PCT公開出願US97/13816(WO98/06380)

【特許文献30】PCT公開出願US97/16599(WO98/14168)

40

【非特許文献1】Physicians' Desk Reference, Thompson Health Care, 56th Ed., pp. 2590-2591(2002)

【発明の開示】

【0019】

本発明は、予期せぬことに、好ましくは1日1回の投与を与えて、長時間にわたって高用量のトピラメートを制御送達する両投薬形態物および方法のための薬物組成物を提供する。これは、薬物組成物における3種の主成分：トピラメート、構造ポリマー担体、および可溶化界面活性剤を含まない崩壊剤の使用をとおして達成される。さらにまた、本発明は、乾燥した被侵食性(erodible)組成物が、それが侵食されて活性作用物を送

50

達する使用環境に対して、制御速度において投薬形態物の大オリフィスを通して放出される浸透性送達投薬形態物中にこの組成物を組み入れることを特徴とする。

【0020】

慣用の浸透性送達は、増強した薬物可溶化の程度を達成するために界面活性剤の使用を必要とする。本発明は、乏しい溶解速度動態を有する低溶解度の薬物に対して適度な送達のための異なるアプローチを与える。このアプローチの特徴は、システムが可溶化に対する代替法として活性作用物の分散を提供することである。提案される調合物は、主として、薬物、担体、および活性作用物の分散を提供できる崩壊剤を使用する。

【0021】

本発明は、単一の便利な固形経口投薬形態物を利用して24時間にわたって治療効果を提供するための浸透性投薬形態物用の新規な薬物コア組成物に対向される。投薬形態物は、制御速度において薬物を放出する薬物コア組成物を用いて、好ましくは1日1回の投与により、約24時間までの間トピラメートを放出する。

10

【0022】

構造ポリマー Polyox^(R) N80; Polyox^(R) N10; Maltrin M100; ポリビニルピロリドン (PVP) 12PF; PVP K2932; Klucel EF および Kollidon VA64、もっとも好ましくは Polyox^(R) N80 が、驚くべきことに、浸透性送達システムからの高用量のトピラメートの長い制御送達のために最適な機能を提供することが見い出された。

【0023】

本発明は、ゼロ次の速度において放出するように適合することができる。

20

【0024】

本発明は、可溶化界面活性剤の使用なしに高レベルのイン・ビボ吸収を達成するために、増強した分散の提供をとおしての高用量におけるトピラメートの放出を必要とする。

【0025】

さらに、本発明の薬物組成物は、別の方式では、薬物を十分に可溶化する十分多量の水を欠くので吸収されない、胃腸管、特に結腸領域におけるトピラメートの増強した吸収をとおして治療作用物の生物利用度が増進されるのを可能にする。

【0026】

本発明は、好ましくは、治療作用物と添加物を含有する第1の薬物組成物層、および浸透剤を含有し、治療作用物を含有しない押し出し層と呼ばれる第2の拡張可能な層を含有する二層のコアを包み込む半透過性の膜を有する浸透性投薬形態物中に組み入れられる。少なくとも1個のオリフィスは、環境への活性作用物の放出を可能にするために錠剤の薬物層末端において膜をとおして穴が空けられる。

30

【0027】

本発明では、薬物組成物は、浸透性投薬形態物における大きい直径のオリフィスから乾燥または実質的に乾燥した被侵食性組成物として放出される。

【0028】

胃腸 (GI) 管の水性環境では、水は、制御速度で半透過性膜を通して吸い込まれる。このことは、乾燥薬物層組成物に対して押し出し層を膨潤させ、拡張させ、この組成物が固形の、乾燥または実質的に乾燥状態で大オリフィスをとおして押し出される。薬物層組成物は、胃腸管からの水が送達システム中に吸い込まれるにつれて、長時間にわたって膜のオリフィスを通してシステムを出て行く。投薬形態物から放出された乾燥薬物層組成物は胃腸管において侵食されて、環境に対して活性作用物を分散し、送達する。薬物放出の完了時点で、送達システムの生物学的に不活性な成分は錠剤の殻として排泄される。

40

【0029】

1つの態様では、本発明は、均一な放出速度において長時間にわたって乾燥または実質的に乾燥した被侵食性組成物として放出するよう適合された制御放出投薬形態物中にトピラメートを含有する薬物組成物を含む。

【0030】

50

なおその他の態様では、本発明は、長時間にわたって制御放出速度においてトピラメートを放出するよう適合された薬物コア組成物を有する浸透性投薬形態物を、被験者に経口的に投与することを含む、トピラメートの投与に応答する被験者における症状を処置する方法を含む。好ましくは、投薬形態物は経口的に1日1回投与される。

【0031】

なおその他の態様では、本発明は、区画を定める壁であって、そこに形成されているか、または形成することができる少なくとも1個の出口オリフィスおよび半透過性である壁の少なくとも1部分を有する壁；出口オリフィスから離れた区画内で、壁の半透過性部分と流体を伝達する位置に置かれた拡張可能な層；ならびに出口オリフィスに隣接する区画内に置かれた少なくとも1個の薬物コア組成物層であって、トピラメートと界面活性剤を含有しない構造ポリマー担体を含んでなる薬物層組成物；を含んでなる浸透性投薬形態物のための薬物コア組成物を含む。

10

【0032】

先行技術は、高用量のトピラメートが、1日1回の投与により24時間にわたって有効な治療を提供する、本明細書に請求されるような単一の制御放出投薬形態物中または固形治療組成物中に作成できることを評価しなかった。先行技術は、固形投薬形態物および治療組成物が、トピラメート、構造ポリマー担体および場合によっては界面活性剤を含有しない崩壊剤を含有することを利用して作成できることを評価しなかった。

【0033】

本発明の薬物コア組成物は、トピラメートおよび構造ポリマーの組み合わせ物を包含し、この構造ポリマーは、乾燥状態で固形の薬物コアに構造上の完全性を与え、そして侵食の間および投薬形態物の作動中の湿潤状態で崩壊性を与えるという二重の役割を提供するために存在している。構造の粘度は、送達システムが作動しながら、機能性ヒドロゲルを形成する結果として現れる。構造ポリマーは、投薬形態物からの分散され、溶解される薬物を効果的に懸濁し、管理する (conduct) のに必要な十分な粘度を担持する構造的に粘性の塊を形成するために、水の極性分子と自由に相互作用する親水性極性ポリマーを含む。

20

【0034】

上記提示は、錠剤およびカプセル剤を含む慣用の固形浸透性投薬形態物の欠点を克服する、固形の製薬学的投薬形態物用および治療組成物用の薬物コア組成物のための決定的要件を述べている。これらの慣用の投薬形態物は、高用量の低い可溶性薬物による長時間にわたる最適な用量に規制される薬物療法の要件を満たさない。

30

【0035】

なおその他の態様では、本発明は、区画を定める壁であって、そこに形成されているか、または形成することができる出口オリフィスおよび半透過性である壁の少なくとも1部分を有する壁；出口オリフィスから離れた区画内で、壁の半透過性部分と流体を伝達する位置に置かれた拡張可能な層；ならびに出口オリフィスに隣接する区画内に置かれた薬物層であって、トピラメートを含有する薬物層；を含んでなる投薬形態物を含む。投薬形態物は、場合によっては、壁と薬物層の間に流動促進層を含有してもよい。

40

【0036】

その他の態様では、本発明は、トピラメートもしくはその製薬学的に許容できる酸付加塩の投与に応答する症状を治療する方法を含み、これは、投薬形態物の投与後24時間の間、 $[C_{max} - C_{min}] / C_{avg}$ より生成される商が3以下であるという条件で、定常状態の化合物の血漿濃度 $5 \text{ ng/ml} \sim 5000 \text{ ng/ml}$ を与えるように化合物を投与することを含む。

【0037】

本発明は、次に示す定義、図面および本明細書に与えられる代表的開示を参照することによってもっともよく理解される。

【0038】

定義

50

「投薬形態物 (dosage form)」とは、活性のある製薬学的作用物、例えばトピラメートもしくはその製薬学的に許容できる酸付加塩、および可溶化界面活性剤を含まない構造ポリマーおよび場合によっては、活性な製薬学的作用物を製造し、送達するために使用される、不活性成分、すなわち、製薬学的に許容できる添加物、例えば崩壊剤、結合剤、希釈剤、滑沢剤、安定剤、抗酸化剤、浸透剤、着色剤、可塑剤、コーティング剤などを含有する組成物もしくはデバイスを含んでなる、製薬学的組成物もしくはデバイスを意味する。

【0039】

「活性作用物 (active agent)」、「治療作用物」もしくは「薬物」とは、トピラメート、またはトピラメートもしくはその製薬学的に許容できる酸付加塩の治療学的特性を有する作用物、薬物もしくは化合物を意味する。

10

【0040】

本明細書において互換性をもって使用される「製薬学的に許容できる酸付加塩」もしくは「製薬学的に許容できる塩」とは、アニオンが塩の毒性もしくは薬物学的活性に有意には寄与せず、そしてそれ自体、それらが化合物の塩基の薬物学的等価物であるそれらの塩を意味する。塩形成の目的のために有用な製薬学的に許容できる酸の例は、限定されるものではないが、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、マレイン酸、酢酸、安息香酸、マンデル酸、リン酸、硝酸、パルミチン酸およびその他を含む。

【0041】

「低い可溶性」および「低溶解度」とは、可溶化界面活性剤の不在下の正味の治療作用物が、1ミリリットル当たり100mg以下の水中溶解度を表すことを意味する。水性溶解度は、温度37°Cにおける恒温浴槽に維持される攪拌もしくは振盪水に、治療作用物を、作用物がこれ以上溶解しなくなるまで添加することによって決定される。次いで、活性作用物で飽和した得られる溶液が、典型的には0.8ミクロンのMilliporeフィルターを通して加圧下で濾過され、そして溶液中の濃度が、重量法、紫外線吸収法、クロマトグラフィーなどを含む、いずれが適当な分析方法によって測定される。

20

【0042】

「持続放出 (徐放性) (sustained release)」とは、長時間にわたる環境への活性作用物の予定された連続放出を意味する。

30

【0043】

本明細書で使用されてもよい、用語「出口」、「出口オリフィス」もしくは「薬物送達オリフィス」、および他の類似の用語は、通路、隙間、オリフィスおよび穴からなる群から選ばれる一員を含む。また、用語は、形成されているオリフィスが、または外側の壁から侵食され、溶解されるか、または洗い落とされて出口オリフィスを形成する物質もしくはポリマーから形成できるオリフィスを含む。

【0044】

薬物「放出速度」は、単位時間当たり投薬形態物から放出される薬物の量、例えば、1時間当たり放出される薬物のミリグラム (mg/hr) を指す。薬物投薬形態物のための薬物放出速度は、典型的には、イン・ピトロの薬物放出速度、すなわち、適当な条件下かつ適当な流体中で測定される単位時間当たり投薬形態物から放出される薬物量として測定される。ここに記述される溶解試験は、恒温水浴中37°CにおいてUSP Type VI I bath indexerに取り付けられた金属コイルまたは金属ケージ・サンプルホルダー中に入れられた投薬形態物について実施された。放出速度溶液の一定分量をクロマトグラフィーシステム中に注入して、試験間隔の間に放出された薬物量を定量した。

40

【0045】

「放出速度アッセイ」とは、USP Type VII間隔放出装置を用いて試験された投薬形態物からの化合物の放出速度を定量する標準アッセイを意味する。同等級の試薬が一般的に受け入れられる操作にしたがうアッセイにおいて置換されてもよい。

【0046】

50

本明細書で使用されるように、改めて指定しない限り、「投与後」特定の時間において得られた薬物放出速度は、適当な溶解試験の実施後特定の時間において得られたイン・ピットの薬物放出速度を指す。投薬形態物中の薬物の特定のパーセントが放出された時間は、「 T_x 」値として言及されてもよく、この場合「 x 」は放出された薬物のパーセントである。例えば、投薬形態物からの薬物放出を評価するための通常使用される参照測定値は、投薬形態物中の薬物の70%が放出された時間である。この測定値はその投薬形態物について「 T_{70} 」と呼ばれる。

【0047】

「即時放出 (immediate-release) 投薬形態物」は、投与後短時間内、すなわち、一般には数分～約1時間内に実質的に完全に薬物を放出する投薬形態物を指す。

10

【0048】

「制御放出 (controlled release) 投薬形態物」とは、長時間にわたって実質的に連続して薬物を放出する投薬形態物を意味する。本発明による制御放出投薬形態物は、少なくとも約8～20時間、好ましくは15～18時間、より好ましくは約17時間以上の T_{70} 値を示す。本投薬形態物は、少なくとも約8時間、好ましくは12時間以上、より好ましくは16～20時間以上の持続期間、連続して薬物を放出する。

【0049】

本発明による投薬形態物は、長時間の間、治療作用物の制御放出速度を示す、

「均一 (uniform) 放出速度」とは、累積放出が約25%～約75%であるUSP Type VII Interval Release Apparatusにおいて決定されたような先行または続行するいずれか平均の毎時間の放出速度から、約30%以下、好ましくは約25%以下、もっとも好ましくは約10%以下、正負に変化する、コアからの平均の毎時間の放出速度を意味する。

20

【0050】

「長時間 (prolonged period of time)」とは、少なくとも約4時間、好ましくは6～8時間以上、より好ましくは10時間以上～24時間以上の連続する時間を意味する。例えば、本明細書に記述される代表的浸透性投薬形態物は、一般に、投与後約2～約6時間内に均一放出速度において治療作用物を放出始め、そして前記均一な放出速度は、薬物の約25%から少なくとも約75%、好ましくは少なくとも約85%までが投薬形態物から放出される長時間の間継続する。治療作用物の放出は、その後数時間以上継続するが、放出速度は一般に、均一放出速度から若干緩和される。

30

【0051】

「 C 」とは、被験者の血漿中の薬物濃度を意味し、一般に、単位体積当たりの質量、典型的には1ml当たりのナノグラム数として表される。便宜的に、この濃度は、ここでは「血漿薬物濃度」または「血漿濃度」と呼ばれることがあり、これは、いずれか適当な体液もしくは組織において測定された薬物濃度を含めることを意図する。薬物投与後いずれかの時間での血漿薬物濃度は、 C_{9h} もしくは C_{24h} などにおけるように C_{time} と言及される。

【0052】

「定常状態」とは、被験者の血漿中に存在する薬物量が長時間にわたって有意には変化しない状態を意味する。一定の投薬間隔における一定の用量および投薬形態物の連続投与後の薬物の蓄積パターンは、血漿濃度のピークと血漿濃度の谷が、各投薬区間内で本質的に同一である「定常状態」を最後には達成する。本明細書に使用されるように、定常状態の最大(ピーク)血漿薬物濃度は C_{max} と言及され、最小(谷)血漿薬物濃度は C_{min} と言及される。定常状態のピークの血漿および谷の薬物濃度が生じる薬物投与後の時間は、それぞれ T_{max} および T_{min} と言われる。

40

【0053】

当業者は、個々の被験者において得られる血漿薬物濃度が、薬物の吸収、分布、代謝および排泄に影響を与える多くのパラメーターにおける患者間の可変性により変わりうるこ

50

とを評価する。この理由によって、改めて指示しない限り、被験者の群から得られる平均値が、血漿薬物濃度の比較の目的のため、ならびにイン・ビトロの投薬形態物溶解速度とイン・ビボの血漿薬物濃度との間の関係を分析するために本明細書では使用される。

【0054】

「高用量 (high dosage)」とは、投薬形態物の重量で、30%以上、好ましくは40%以上を含有する投薬形態物内に治療作用物を負荷している薬物を意味する。より具体的には、本発明は、薬物層組成物の約50%を超えるものがトピラメートである場合に最適の機能を与える。

【0055】

「乾燥状態」もしくは「実質的に乾燥状態」とは、投薬形態物の薬物層を形成する組成物が、プラグ様の状態で投薬形態物から排出され、組成物が十分に乾燥しているか、またはそれが押し出し層によって働く圧力下で投薬形態物から液状の流れとして容易には流動しないほど高い粘性をもっていることを意味する。

【0056】

長時間の間均一な放出速度において放出する、約10~20時間、好ましくは15~18時間、より好ましくは約17時間以上の T_{70} を示す高用量の治療作用物トピラメートの薬物コア組成物を組み入れている持続放出投薬形態物が製造できる。1日に1回のそのような投薬形態物の投与は、治療学的に有効な平均定常状態血漿濃度を提供することができる。

【0057】

本発明の薬物コア組成物を組み入れている代表的な持続放出投薬形態物、本明細書に記述されるそのような投薬形態物の製造方法およびそのような投薬形態物の使用方法は、経口投与のための浸透性投薬形態物に対向される。しかしながら、ここに記述されるような浸透性システムに加えて、当該技術分野において既知の経口投薬形態物から薬物の持続放出を達成するための多くの他のアプローチが存在する。これらの異なるアプローチは、例えば、レーザーバーデバイスおよびマトリックスデバイスのような拡散システム、被包化された溶解システム(例えば、「短時間丸剤 (tiny time pills)」を含む)およびマトリックス溶解システムのような溶解システム、組み合わせ拡散/溶解システムおよび Remington's Pharmaceutical Science, 1990 ed., pp. 1682 - 1685 に記述されるようなイオン交換樹脂システムを含んでもよい。これらの他のアプローチにしたがって作動する治療作用物投薬形態物は、請求項に列挙されるような薬物放出特性が、全く正確であっても同等であってもそれらの投薬形態物を記述している程度まで、以下の請求項の範囲によって包含される。

【0058】

浸透性投薬形態物は、一般に、浸透圧を利用して、薬物ではない流体または存在する場合には浸透剤の自由拡散を可能にする半透過性壁によって、少なくとも一部分、形成された区画中に流体を吸い込むための推進力を生成する。浸透性システムの有意な利点は、作動がpHに依存せず、したがって、投薬形態物が胃腸管を通過し、有意に異なるpH値を有する異なる微小環境に遭遇するようなことがあっても長時間を通じて浸透圧により決定される速度において継続する。そのような投薬形態物の総論は、完全に引用によって本明細書に組み入れられている Santus and Baker, "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature," Journal of Controlled Release 35 (1995) 1 - 21 に見いだされる。特に、浸透性投薬形態物に対向される、本出願の譲受人、ALZA社によって所有される次の米国特許は、各々、本明細書に完全に組み入れられている: 米国特許第3,845,770号; 同第3,916,899号; 同第3,995,631号; 同第4,008,719号; 同第4,111,202号; 同第4,160,020号; 同第4,327,725号; 同第4,519,801号; 同第4,578,075号; 同第4,681,583号; 同第5,019,397号; および同第5,156,850号。

10

20

30

40

50

【0059】

図1Aおよび図1Bは、本発明の投薬形態物の好適な実施態様を具体的に説明している。投薬形態物10は、区画30を定める壁20を含有する。壁20は出口オリフィス40を備えている。区画30内に、そして出口オリフィス40から離れて、押し出し層50が存在する。薬物層60は出口オリフィス40に隣接する区画30内に置かれる。場合によっては第2の壁70、滑沢性サブコート(subcoat)が、薬物層60と壁20の内面との間に広がっていてもよい。第2の壁70はまた、両薬物層60および押し出し層50と壁20の内面との間に広がっていてもよい。

【0060】

壁20は外部の流体、例えば水および生物学的流体の通過に対して透過性であるよう形成され、そしてそれは活性作用物、オスマгент(osmagent)、オスモポリマー(osmopolymer)などの通過に対しては実質的に非透過性である。それ自体、それは半透過性である。壁の形成に使用される選択的に半透過性の組成物は、本質的に侵食されず、かつそれらは投薬形態物の寿命の間生物学的流体に不溶である。

【0061】

壁20を形成するための代表的ポリマーは、半透過性ホモポリマー、半透過性コポリマーなどを含む。そのような材料は、セルロースエステル、セルロースエーテルおよびセルロースエステル・エーテルを含む。セルロース系ポリマーは、0を超える3までのそれらのアンヒドログルコース単位の置換度(DS)を有する。置換度(DS)は、置換基によって置換されているか、またはその他の基に変換されているアンヒドログルコース単位上に元々存在していたヒドロキシル基の平均数を意味する。アンヒドログルコース単位は、アシル、アルカノイル、アルケノイル、アロイル、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルポアルキル、アルキルカルバメート、アルキルカーボネート、アルキルスルホネート、アルキルスルファメート、半透過性ポリマーを形成する基などのような基により部分的または完全に置換されてもよく、この場合、有機部分は、1~12個の炭素原子、好ましくは1~8個の炭素原子を含有する。

【0062】

壁20を形成する半透過性組成物は、典型的には、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、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、モノ-、ジ-およびトリ-セルロースアルカニレート、モノ-、ジ-およびトリ-アルケニレート、モノ-、ジ-およびトリ-アロイレートなどからなる群から選ばれるメンバーを含む。代表的なポリマーは、DS1.8~2.3およびアセチル含量32~39.9%を有するセルロースアセテート；DS1~2およびアセチル含量21~35%を有するセルロースジアセテート；DS2~3およびアセチル含量34~44.8%を有するセルローストリアセテート；などを含む。より特定のセルロース系ポリマーは、DS1.8およびプロピオニル含量38.5%を有するセルロースプロピオネート；アセチル含量1.5~7%およびアセチル含量39~42%を有するセルロースアセテートプロピオネート；アセチル含量2.5~3%、平均プロピオニル含量39.2~45%およびヒドロキシル含量2.8~5.4%を有するセルロースアセテートプロピオネート；DS1.8、アセチル含量13~15%、およびブチリル含量34~39%を有するセルロースアセテートブチレート；アセチル含量2~29%、ブチリル含量17~53%およびヒドロキシル含量0.5~4.7%を有するセルロースアセテートブチレート；DS2.6~3を有するセルローストリアシレート、例えばセルローストリバレレート、セルローストリラメート、セルローストリパルミネート、セルローストリオクタノエートおよびセルローストリプロピオネート；DS2.2~2.6を有するセルロースジエステル、例えばセルロースジスクシネート、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、セルロースジカプリレートなど；および混合セルロースエステル、例えばセルロースアセテートバレレート、セルロースアセテートスクシネート、セルロースプロピオネートスクシネート、セルロースアセテートオクタノエート、セルロースバレレートパルミネート、セルロースアセテートヘプタノエートなどを含む。半透過性ポリマ

10

20

30

40

50

ーは、米国特許第4,077,407号において既知であり、そしてそれらは、Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3, pp. 325-354 (1964), Interscience Publisher Inc., New York, NYに記述される操作によって合成できる。

【0063】

外側の壁20を形成するためのさらなる半透過性ポリマーは、セルロースアセトアルデヒドジメチルアセテート；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；セルロースジメチルアミノアセテート；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；同第3,276,586号；同第3,541,005号；同第3,541,006号および同第3,546,142号に開示されるような、アニオンおよびカチオンの共沈によって形成される選択的に架橋された半透過性ポリマー；米国特許第3,133,132号においてLoebらによって開示されるような半透過性ポリマー；半透過性ポリスチレン誘導體；半透過性ポリ(ナトリウムスチレンスルホネート)；半透過性ポリ(ビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロリド)；および半透過性壁を横断する静水または浸透圧の差異の1気圧当たりとして表される、 $10^{-5} \sim 10^{-2}$ (cc.mil/cm hr.atm)の流体浸透率を示す半透過性ポリマーを含む。ポリマーは、米国特許第3,845,770号、同第3,916,899号および同第4,160,020号；およびHandbook of Common Polymers, Scott and Roff (1971) CRC Press, Cleveland, OHにおいて技術的に既知である。

【0064】

壁20はまた、流動調節剤(flux regulating agent)を含有してもよい。流動調節剤は、壁20を通る流体の透過性または流動の調節を助けるために添加される化合物である。この流動調節剤は流動増進剤または流動低下剤であってもよい。この作用物は、液体の流動を増進するかまたは低下させるために予め選択することができる。水のような流体に対して透過性の顕著な増進を生じさせる作用剤は、しばしば本質的に親水性であるが、水のような流体に対して顕著な低下を生じさせるものは本質的に疎水性である。壁に組み込まれる場合、壁中の調節剤の量は、一般に約0.01~30重量%またはそれ以上である。流動を増進する1つの態様における流動調節剤は、多価アルコール、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンジオール、アルキレングリコールのポリエステルなどを含む。典型的な流動増進剤は：ポリエチレングリコール300、400、600、1500、4000、6000など；低分子量のグリコール、例えばポリプロピレングリコール、ポリブチレングリコールおよびポリアミレングリコール；ポリアルキレンジオール、例えばポリ(1,3-プロパンジオール)、ポリ(1,4-ブタンジオール)、ポリ(1,6-ヘキサジオール)など；脂肪族ジオール、例えば1,3-ブチレングリコール、1,4-ペンタメチレングリコール、1,4-ヘキサメチレングリコールなど；アルキレントリオール、例えばグリセリン、1,2,3-ブタントリオール、1,2,4-ヘキサントリオール、1,3,6-ヘキサントリオールなど；エステル、例えばエチレングリコールジプロピオネート、エチレングリコールブチレート、ブチレングリコールジプロピオネート、グリセロールアセテートエステルなどを含む。代表的な流動低下剤には：アルキルもしくはアルコキシまたはアルキルとアルコキシ基の両方で置換されているフタレート、例えばジエチルフタレート、ジメトキシエチルフタレート、ジメチルフタレート、および[ジ(2-エチルヘキシル)フタレート]、アリールフタレート、例えばトリフェニルフタレート、およびブチルベンジルフタレート；不溶性塩、例えば硫酸カルシウム、硫酸バリウム、リン酸カルシウムなど；不溶性酸化物、例えば酸化チタン；粉末、顆粒などの形態のポリマー、例えばポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリカーボネート、ポリスルホン；エステル、例えば長鎖アルキル基でエステル化されたクエン酸エステル；不活性で実質的に水を透過しない賦形剤；セルロースに基づく壁形成材料と適

10

20

30

40

50

合する樹脂などを含む。

【0065】

壁20の脆さを抑えかつ引裂き強度を付与するために、壁に柔軟性および伸び特性を与える目的で使用して壁20を形成することができる他の材料は、フタル酸エステル系可塑剤、例えばジベンジルフタレート、ジヘキシルフタレート、ブチルオクチルフタレート、6~11個の炭素の直鎖フタル酸エステル、ジ-イソノニルフタレート、ジ-イソデシルフタレートなどを含む。可塑剤は、非フタル酸エステル系可塑剤、例えばトリアセチン、ジオクチルアゼレート、エポキシ化タレート、トリ-イソオクチルトリメリテート、トリ-イソノニルトリメリテート、スクロースアセテートイソブチレート、エポキシ化大豆油などを含む。壁に組み込まれる場合、壁中の可塑剤の量は、約0.01%~20重量%またはそれ以上である。

10

【0066】

薬物層60は、薬物61、活性作用物、担体62、例えば親水性ポリマー、および場合によっては崩壊剤63からなる組成物を含有する。

【0067】

薬物組成物層60中の活性作用物薬物61は、組成物中にトピラメート100mg~250mg、より好ましくは約160mg~250mgの最適薬物負荷を提供し、これは、予期せぬことに、重量で、薬物組成物の約4%~約60%、そして総投薬形態物の1%~40%を含有する。より好ましくは、活性作用物は、重量で、薬物組成物の約6%~約60%、そして総投薬形態物の2%~36%を含有する。

20

【0068】

本発明の投薬形態物中に組み入れることができる低可溶性トピラメートの用量は、約10mg~約750mgの範囲であってもよく、送達期間、すなわち、投薬形態物の連続投与中の時間にわたって維持されねばならない必要投薬レベルに応じて、特に好適な範囲は100mg~300mgである。より典型的には、投薬形態物における化合物の負荷は、1日当たり10~600mg、より通常には1日当たり100mg~400mgの範囲の被験者への化合物の用量を提供できる。本発明のためには、最適性能は、約100mg~約250mg、より好ましくは160mg~250mgの薬物負荷により例証された。

【0069】

薬物層は、典型的には、1層として担体および薬物組成物、ならびに第2の層としての拡張層もしくは押し出し層の圧縮によって形成される乾燥または実質的に乾燥した組成物である。拡張層は、押し出し層が使用環境から流体を吸い込むにつれて、出口オリフィスから薬物層を押し出すことができ、そして曝露された薬物層は、侵食されて使用環境中に薬物を放出できる。

30

【0070】

トピラメートは約9.8mg/ml~13.0mg/mlの低い溶解度を示す。

【0071】

治療学的な活性作用物の塩は、次のものからなる群から選ばれるメンバーによって表される：陰イオン塩、例えば酢酸塩、アジピン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、二炭酸塩、二酒石酸塩、臭化物、カルシウムエデテート、カミシレート、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、フメレート、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グルコリルアルサニレート、ヘキシルレオリネート、ヒドラバミン、ヒドロプロミド、ヒドロクロリド、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、マンデル酸塩、メシレート、メチルプロミド、メチル硝酸塩、ムケート、ナブシレート、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、ポリガラクトンレート、ステアリン酸塩、サブアセテート、コハク酸塩、硫酸塩、タンネート、酒石酸塩、テオクレート、トリエチオダイド、あるいは、陽イオン塩、例えばベンザチン、クロプロカイン、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、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、ナトリウム、亜鉛の塩、ポ

40

50

リマー / 薬物複合体、例えばシクロデキストリネート、ポリビニルピロリドネートなど。

【0072】

薬物61が、重量で投薬形態物の30%を超え、そして / または重量で薬物層組成物の約54%を超える高投薬量において存在する場合、本発明は薬物の溶解において有益な増大を提供する。

【0073】

ここでの薬物61は、トピラメートもしくはいずれかのその塩であってもよく、これらの各々は、低可溶性であり、そして治療学的には、高用量で送達される必要がある。トピラメートは、抗痙攣薬という治療学的範疇にはいるが、この薬物は同様に他の適応についても治療的でありうる。脱イオン水中で測定された純トピラメートの溶解度は12 mg / ml である。トピラメートの推奨される治療は、最初に25 ~ 50 mg / 日において投薬し、続いて、滴定 (t i t r a t i o n) によって有効用量まで25 ~ 50 mg の毎週の増量を伴う。典型的な有効用量は1日当たり400 mg までであってもよい。

10

【0074】

ほとんどの適用では、1投薬形態物当たり薬物100 ~ 500 mg を有する投薬形態物が便利である。本明細書に記述される調製物は薬物600 ~ 1200 mg を含有してもよいが、より少量の薬物を含有する投薬形態物が同時に複数投薬されて、より高い薬物負荷を有する投薬形態物と類似する送達結果を得ることができる。

【0075】

即時放出トピラメートは、典型的には、2分割された用量 (B I D) で投与される、100 mg / 日の開始用量で投与される。有効用量範囲は、一般に、200 mg / 日 ~ 400 mg / 日であると決定された。開始用量以上のさらなる臨床効果についての許容性と必要性の観察が、しばしば、1週以上の間隔でB I Dスケジュールにおいて、100 mg / 日 ~ 200 mg / 日の増量で増加される用量をもたらす。数週間の処置が、しばしば、完全な治療応答を得るために要求される。観察と同時に、被験者における血漿濃度が臨床アッセイによって決定されて、許容性と臨床効果および薬物の血漿濃度間の相関関係を決定してもよい。血漿濃度は、化合物の、5 ~ 5000 ng / ml (1 ml 当たりナノグラム)、より典型的には25 ~ 2500 ng / ml の範囲であってもよい。

20

【0076】

本化合物の即時放出投薬形態物によって用いられた、許容性および臨床効果の観察および血漿濃度に関する臨床アッセイの比較可能な基準は、特定の被験者について最適である本発明の持続放出投薬形態物における活性作用物の毎日の用量を調節するために用いられてもよい。一般に、所望の臨床効果を与える化合物の最低用量が利用できる。そのような用量は、長時間にわたって被験者に送達される、10 mg / 日 ~ 1200 mg / 日の範囲、よりしばしば50 mg / 日 ~ 800 mg / 日の範囲、もっともしばしば100 mg / 日 ~ 600 mg / 日の範囲であってもよい。好ましくは、この用量は、50 mg / 日 ~ 800 mg / 日の範囲、もっとも好ましくは100 mg / 日 ~ 600 mg / 日の範囲の毎日の用量を与えるように選ばれる。

30

【0077】

治療作用物は、送達期間、すなわち、投薬形態物の連続投与中の時間にわたって維持されねばならない必要投薬レベルに応じて、1投薬形態物当たり1 μ g ~ 750 mg、好ましくは1投薬形態物当たり1 mg ~ 500 mg、より好ましくは100 mg ~ 250 mg の量において薬物層に供されてもよい。より典型的には、投薬形態物における化合物の負荷は、20 ~ 350 mg、より通常には1日当たり40 mg ~ 200 mg の範囲の被験者への化合物の用量を提供できる。一般に、1日当たり200 mg 以上の総薬物用量が要求される場合は、必然的に複数単位の投薬形態物が同時に投与されて、要求量の薬物を提供できる。

40

【0078】

活性化合物の均一な放出速度を与える本発明の投薬形態物は、適当な環境では、即時送達生成物を1日に投与することが推奨される回数によって即時送達生成物中の活性作用物

50

の用量を単純に増やすことから算出されるよりも少ない、1日に1投薬形態物当たりの化合物の量を可能にする。他の環境では、同じかより大きい活性作用物の1日の用量が、所望の患者の応答を惹起するのに必要であるかも知れない。

【0079】

活性化合物が薬物層組成物の重量で40%~90%存在する高用量レベルにおいてさえも、本投薬形態物およびデバイスは、均一な放出速度で長時間にわたって必要量の活性化合物を効果的に放出することができる。好ましくは、本発明の薬物層組成物中の活性化合物の重量パーセントは、投薬形態物が容易に膨潤されることを可能にするために、薬物層組成物の重量に基づいて、75%以下、より好ましくは70%以下であるが、50%を超え、もっとも好ましくは65%を超える。薬物層組成物の75%を超える薬物量を投与することが望まれる環境では、1個の錠剤に使用されたであろうよりも大きい量に等しい総薬物負荷を有する、投薬形態物の2個以上の錠剤を同時に投与することが通常好適である。

10

【0080】

例えば、1投薬形態物当たりトピラメート100mg, 200mg, 300mg, 400mgおよび500mgを有する本発明による1日1回の投薬形態物を製造することが、トピラメートについて便利であることが見い出された。初期の開始期間、通常約2~3時間またはそれ以下の後に、投薬形態物は、長時間、典型的には4時間~20時間以上、しばしば4時間~16時間、より通常は4時間~10時間の期間にわたって、化合物の均一な放出速度を提供する。長期の均一な放出の終了時には、投薬形態物からの薬物の放出速度は、一定時間、例えば数時間にわたって若干低下するであろう。投薬形態物は、広範囲の適用および必要とする個々の被験者に対して治療学的に有効な量の薬物を提供する。初期の投与においては、投薬形態物は、初期の間、典型的には数時間以下にわたって増加する被験者の血漿中の薬物濃度を与え、次いで、長時間、典型的には4時間~24時間またはそれ以上にわたって血漿中の比較的定常濃度の薬物を与えることができる。本発明の投薬形態物の放出プロファイルは、被験者の血漿中の定常状態の薬物濃度が持続放出投薬形態物の投与後、24時間にわたって治療学的に有効なレベルで維持できるように、1日1回投与に応じて全24時間にわたって薬物の放出を提供する。薬物の定常状態の血漿レベルは、典型的には、ほとんどの被験者において24時間、または若干の場合、数日、例えば2~6日後に達成することができる。

20

30

【0081】

構造ポリマー担体62は、そうした永続性の錠剤が作成できる混合物に凝集性を与える親水性ポリマーを含有する。

【0082】

親水性ポリマーは、活性作用物の均一な放出速度および制御送達パターンに貢献する薬物組成物において親水性ポリマー粒子を提供する。これらのポリマーの代表例は、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(メチレンオキシド)、ポリ(ブチレンオキシド)およびポリ(ヘキシレンオキシド)を含む100,000~750,000の数平均分子量のポリ(アルキレンオキシド); ならびに、ポリ(アルカリカルボキシメチルセルロース)、ポリ(ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリ(カリウムカルボキシメチルセルロース)およびポリ(リチウムカルボキシメチルセルロース)によって代表される40,000~400,000の数平均分子量のポリ(カルボキシメチルセルロース)である。薬物組成物は、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メチルセルロース、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によって代表されるような、投薬形態物の送達特性を増進するための9,200~125,000の数平均分子量のヒドロキシプロピルアルキルセルロース; ならびに、投薬形態物の流動特性を増進するための7,000~75,000の数平均分子量のポリ(ビニルピロリドン)を含有してもよい。これらのポリマー中で、100,000~300,000の数平均分子量のポリ(エチレンオキシド)が好適である。胃の環境中で侵食される担体、すなわち生体被侵食性担体は、特に好適である。

40

50

【0083】

親水性ポリマー担体62はまた、重量で、薬物組成物の約10%~86%、および総投薬形態物の6%~52%を含有する減少した量で存在する。より好ましくは、親水性ポリマー担体は、重量で、薬物組成物の約30%~86%、および総投薬形態物の18%~22%を含有する。

【0084】

担体62は、活性作用物の制御送達に貢献する薬物組成物において親水性ポリマー粒子を提供する。これらのポリマーの代表例は、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(メチレンオキシド)、ポリ(ブチレンオキシド)およびポリ(ヘキシレンオキシド)を含む100,000~750,000の数平均分子量のポリ(アルキレンオキシド); ならびに、ポリ(アルカリカルボキシメチルセルロース)、ポリ(ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリ(カリウムカルボキシメチルセルロース)、ポリ(カルシウムカルボキシメチルセルロース)およびポリ(リチウムカルボキシメチルセルロース)によって代表される40,000~1,000,000の数平均分子量のポリ(カルボキシメチルセルロース)である。薬物組成物は、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メチルセルロース、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によって代表されるような、投薬形態物の送達特性を増進するための9,200~125,000の数平均分子量のヒドロキシプロピルアルキルセルロース; ならびに、投薬形態物の流動特性を増進するための7,000~75,000の数平均分子量のポリ(ビニルピロリドン)を含有してもよい。これらのポリマー中で、100,000~300,000の数平均分子量のポリ(エチレンオキシド)が好適である。胃の環境中で侵食される担体、すなわち生体被侵食性担体は、特に好適である。

【0085】

薬物層60中に組み込まれてもよい他の担体は、単独または他の浸透剤(osmotic agent)とともに使用されて十分な浸透活性を発揮する炭水化物を含む。そのような炭水化物は、単糖類、二糖類および多糖類を含む。代表的な例は、マルトデキストリン(すなわち、米またはトウモロコシ澱粉のような穀類の澱粉の加水分解によって製造されるグルコースポリマー)およびラクトース、グルコース、ラフィノース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、シクロデキストリンなどを含む糖類を含む。好適なマルトデキストリンは、20以下のデキストロース当量(DE)、好ましくは約4~約20、しばしば9~20の範囲のDEを有するそれらである。9~12のDEおよび約1,600~2,500の分子量を有するマルトデキストリンがもっとも有用であることが見いだされた。

【0086】

上記炭水化物、好ましくはマルトデキストリンは、浸透剤の添加なしに薬物層60において使用されてもよく、そして1日1回の投薬により24時間までの長時間にわたって治療効果を提供しつつ、投薬形態物からの治療作用物の所望の放出を得る。

【0087】

浸透送達システムのための本発明内の構造ポリマーの現在好適な濃度範囲は、100,000~200,000の分子量のポリオキシエチレ(PolyoxN80)の6~52重量%であり、特に好適な範囲は18~52重量%である。

【0088】

崩壊剤63が、同様に薬物層組成物中に利用されてもよい。崩壊剤の例は、澱粉、粘土、セルロース、アルギンおよびガム類および架橋した澱粉、セルロースおよびポリマーである。代表的な崩壊剤は、トウモロコシ澱粉、クロスカルメロース、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウム澱粉、VeegumHV、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸などを含む。

【0089】

崩壊剤は、重量で、薬物組成物の約1%~約20%を含有する量、好ましくは薬物組成

10

20

30

40

50

物の約3%～8%および総投薬形態物の1%～5%を含有する量で存在する。より好ましくは、崩壊剤は、重量で、薬物組成物の約4%～約6%および総投薬形態物の2%～4%を含有する。

【0090】

本発明は、高い薬物負荷の投薬形態物から供する長時間にわたる制御放出において活性作用物を放出し、そしてより低い薬物負荷の投薬形態物と同等の生物利用度を維持することができる。本発明は界面活性剤を使用せず、そして溶解度増進メカニズムよりもむしろ分散メカニズムにおいて作動して、低用量の活性作用物を扱う慣用の送達システムに類似する約75%～約98%の生物利用度、好ましくは約96%の生物利用度を達成する。

【0091】

薬物層60の製造は、最適には、本発明の様式および方式にしたがって、薬物層の組み立てに使用される薬物のサイズおよび随伴するポリマーのサイズを作成する粉碎によって粒子から混合物として、典型的には組成物を含有するコアとして実施される。粒子を製造する方法は、意図するミクロンの粒子サイズを生成するための造粒、噴霧乾燥、篩別、凍結乾燥、破碎、摩砕、ジェットミル粉碎、微粉化および切断を含む。この方法は、サイズ低下用装置、例えばマイクロプルベライザー(micropulverizer)ミル、流体エネルギー摩砕機、摩砕ミル、ローラーミル、ハンマーミル、磨損ミル、チェイサーミル、ボールミル、震動ボールミル、衝撃プルベライザーミル、遠心プルベライザー、粗い破碎機および微粉碎機によって実施できる。粒子のサイズは、グリズリースクリーン、フラットスクリーン、震動スクリーン、回転スクリーン、振動スクリーン、オシレーティングスクリーンおよび往復スクリーンを含む、篩別けによって確認される。薬物および担体粒子を製造する方法および装置は、Pharmaceutical Sciences, Remington, 17th Ed., pp. 1585 - 1594 (1985); Chemical Engineers Handbook, Perry, 6th Ed., pp. 21 - 13 ~ 21 - 19 (1984); Journal of Pharmaceutical Sciences, Parrot, Vol. 61, No. 6, pp. 813 - 829 (1974); および Chemical Engineer, Hixon, pp. 94 - 103 (1990) に開示されている。

【0092】

押し出し層50は、薬物層60と接する層として配置される押し出し - 移動組成物を含有する拡張層である。それは、水性または生物学的流体を吸い込み、膨潤して、デバイスの出口手段をとおして薬物組成物を押し出すポリマーを含有する。流体を吸い込む移動ポリマーの代表は、ポリ(エチレンオキサイド)によって代表されるような、100万～1500万の数平均分子量のポリ(アルキレンオキサイド)、ならびに、500,000～3,500,000の数平均分子量のポリ(アルカリカルボキシメチルセルコース) [この場合、アルカリはナトリウム、カリウムもしくはリチウムである] から選ばれるメンバーを含む。押し出し - 移動組成物の調合のためのさらなるポリマーの例は、ヒドロゲルを形成するポリマーを含有するオスモポリマー、例えばCarbopol^(R) 酸性カルボキシポリマー、ポリアリールスクロースで架橋されたアクリル酸(acrylic)のポリマー、これはまたカルボキシポリメチレン、および250,000～4,000,000の分子量を有するカルボキシビニルポリマー; Cyanamer^(R) ポリアクリルアミド; 水で膨潤する架橋されたインデン無水マレイン酸ポリマー; 80,000～200,000の分子量を有するGood-rite^(R) ポリアクリル酸; 縮合したグルコース単位、例えばジエステルで架橋したポリグルランからなるAqua-Keps^(R) アクリレートポリマー多糖、などを含む。ヒドロゲルを形成する代表的なポリマーは、Hartopに発行された米国特許第3,865,108号; Manningに発行された米国特許第4,002,173号; Michaelsに発行された米国特許第4,207,893号; および Handbook of Common Polymers, Scott and Roff, Chemical Rubbe Co., Cleveland, OHの先行技術において知られている。

10

20

30

40

50

【0093】

浸透剤は、また、外側の壁とサブコートを横ぎる浸透圧勾配を示す、浸透性溶質および浸透的に有効な作用物 (osmotically effective agent) として知られ、これは、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、酸性燐酸カリウム、マンニトール、尿素、イノシトール、コハク酸マグネシウム、酒石酸、ラフィノース、スクロース、グルコース、ラクトース、ソルビトール、無機塩類、有機塩類および炭水化物からなる群から選ばれるメンバーを含む。

【0094】

加水活性化 (hydroactivated) 層および壁を製造するために適当な代表的溶媒は、このシステムに使用される材料に有害な影響を与えない水性または不活性な有機溶媒を含む。溶媒は、水性溶媒、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、脂肪族炭化水素、ハロゲン化溶媒、環状脂肪族化合物、芳香族化合物、複素環式溶媒およびこれらの混合物からなる群から選ばれるメンバーを幅広く含む。典型的な溶媒は、アセトン、ジアセトンアルコール、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n-ブチル、メチルイソブチルケトン、メチルプロピルケトン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノエチルアセテート、二塩化メチレン、二塩化エチレン、二塩化プロピレン、四塩化炭素、ニトロエタン、ニトロプロパン、テトラクロロエタン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、シクロヘキサン、シクロオクタン、ベンゼン、トルエン、ナフサ、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム、水、塩化ナトリウム、塩化カルシウムなどのような無機塩を含有する水性溶媒、ならびにそれらの混合液、例えばアセトンと水、アセトンとメタノール、アセトンとエチルアルコール、二塩化メチレンとメタノール、および二塩化エチレンとメタノールを含む。

【0095】

投薬形態物は、(1) 区画を形成する半透過性壁；(2) 区画中の薬物組成物；(3) 半透過性壁における出口オリフィス；および場合によっては、(4) 薬物層60の外面と壁20の内面の間の摩擦を低下させ、区画から薬物組成物の放出を促進し、そして送達期間の終了時に区画中に保持している薬物組成物の量を低下させる、少なくとも薬物組成物と半透過性壁との間の第2の壁；を含んでなるデバイスを含む。

【0096】

任意の第2の壁70は、半透過性壁20の内面および少なくとも薬物層の外面と接触する位置に存在するが、第2の壁70は、押し出し層の外面まで伸び、かつそれと接していてもよい。任意の第2の壁70は、薬物層と押し出し層を含む圧縮されたコアを覆って適用されるコーティングとして形成されてもよい。外側の半透過性壁20は、内部の第2の壁70を取り囲み、そして内包する。第2の壁70は、好ましくは、少なくとも薬物層60の表面、および場合によっては圧縮された薬物層60と押し出し層50の全外部表面のサブコートとして形成される。半透過性壁20が、薬物層60、押し出し層50および第2の壁70から形成される組成物のコートとして形成される場合、内部のコートと半透過性壁20の接触が確保される。

【0097】

第2の壁70は、本発明の投薬形態物からの薬物の放出を助長する。高い薬物負荷、すなわち、薬物層の総重量に基づいて薬物層中40%以上の活性作用物が存在し、かつ第2の壁が存在しない投薬形態物では、薬物の有意な残留量が、送達期間が終了した後にデバイス中に残ることが観察された。若干の例では、放出速度アッセイにおいて試験された場合、24時間の期間終了時に、20%以上の量が投薬形態物中に残ることがある。

【0098】

残留薬物の量は、流動促進剤、すなわち、外側の半透膜の壁20と薬物層60の外面との間の摩擦力を低下させる薬剤の内部コートとして形成された第2の壁70の付加によって低下させることができる。第2の壁または内部コート70は、明らかに、半透過性壁2

10

20

30

40

50

0と薬物層の外部表面との間の摩擦力を低下させ、その結果、デバイスからの薬物の一層完全な送達を可能にする。特に、高いコストを有する活性化合物の場合には、要求される最少量の薬物が送達されることを保証するために過剰量の薬物を薬物層に負荷することは必要ではないので、そのような改良は実質的な経済的利益をもたらす。

【0099】

第2の壁70は、典型的には、0.01~5mmの厚さ、より典型的には0.5~5mmの厚さであってもよく、そしてそれは、ヒドロゲル、ゼラチン、低分子量ポリエチレンオキサイド、例えば100,000MW以下、ヒドロキシアシルセルロース、例えば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、ヒドロキシイソプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロースおよびヒドロキシフェニルセルロース、ヒドロキシアシルアルキルセルロース、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン[ポリ(ビニルピロリドン)]、ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物から選ばれるメンバーを含有する。ヒドロキシアシルセルロースは、9,500~1,250,000の数平均分子量を有するポリマーを含む。例えば、80,000~850,000の数平均分子量を有するヒドロキシプロピルセルロースは有用である。流動促進層は、水性溶媒または不活性有機溶媒中、前記材料の慣用の溶液もしくは懸濁液から調製されてもよい。流動促進層のサブコートのための好適な材料は、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、ポビドン[ポリ(ビニルピロリドン)]、ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物を含む。ヒドロキシプロピルセルロースとポビドンの混合物が、より好適であり、有機溶媒、特に1~8個の炭素原子を有する低級アルコールのような有機極性溶媒中、好ましくはエタノール、水性溶液において調製されるヒドロキシエチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースの混合液、および水性溶液において調製されるヒドロキシエチルセルロースとポリエチレングリコールの混合液中で調製される。もっとも好ましくは、サブコートはエタノール中で調製されるヒドロキシプロピルセルロースとポビドンの混合物からなる。便利には、二層コアに適用されるサブコートの重量は、サブコートの厚さおよび本明細書に記述されるような放出速度アッセイにおいて投薬形態物中に残っている残留薬物と関連するであろう。製造操作の間、サブコートの厚さは、被膜操作中に取り込まれるサブコートの重量を制御することによって調節できる。

【0100】

第2の壁70がサブコートとして、すなわち、打錠された二層の構成要素の薬物層と押し出し層上にコーティングすることによって、形成される場合、サブコートは、打錠工程によって二層コア上に形成される表面の凹凸を埋めることができる。得られる平滑な外部表面は、薬物の分配に際して、皮膜を施された二層の構成要素と半透過性壁の間の滑りを容易にし、その結果、投薬期間終了時にデバイス中に残っている残留薬物組成物の量を低下させる。壁70がゲル形成材料から作成される場合、使用環境下で水との接触が、外側の壁20と薬物層60の間の滑りを促進かつ増進できる粘度を有するゲルもしくはゲル様内部コート形成を容易にする。

【0101】

パンコーティング(pan coating)は、出口オリフィスを除く、完成した投薬形態物を提供するために便利に使用できる。パンコーティングシステムでは、壁形成組成物上のサブコートは、回転するパンにおいて転がしながら、薬物層と押し出し層を含有する二層のコア上にそれぞれの組成物を連続的に噴霧することによって沈着される。パンコーター(coater)は、その商業規模の利用度のために使用される。他の技術が薬物コアをコーティングするために使用されてもよい。最後に、壁または皮膜を施された投薬形態物が強制空気オープン中で、または温度と湿度を制御したオープン中で乾燥されて、投薬形態物から溶媒を除去する。乾燥条件は、便宜的には、利用される装置、周囲条件、溶媒、コーティング、コーティングの厚さなどに基づいて選ばれる。

【0102】

他のコーティング技術もまた使用できる。例えば、投薬形態物の半透過性壁とサブコー

10

20

30

40

50

トがエア・サスペンション操作を用いて1つの技術において形成することができる。この操作は、空気、内部のサブコート組成物および外部の半透過性壁形成組成物の流れの中で、二層コアを浮遊させ、転がすこととなり、最後にはいずれの操作でもサブコートおよび外部の壁コートが二層コアに適用される。エア・サスペンション操作は、投薬形態物の壁を独立して形成するために良く適合する。エア・サスペンション操作は、米国特許第2,799,241号; J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pp. 451-459 (1959); および同文献、Vol. 49, pp. 82-84 (1960) において記述されている。また、投薬形態物は、例えば、共溶媒 (cosolvent) として塩化メチレンメタノールを用いて、Wurster^(R) エア・サスペンションコーターによりコーティングされてもよい。Aeromatic^(R) エア・サスペンションコーターが共溶媒を用いて使用されてもよい。

【0103】

本発明の投薬形態物は、標準技術によって製造されてもよい。例えば、投薬形態物は湿式造粒技術によって製造されてもよい。湿式造粒技術では、薬物および成分を含有する第1層もしくは薬物組成物が、造粒用流体として、有機溶媒、例えば変性無水エタノールを用いて混合される。第1層もしくは薬物組成物を形成する成分は、個々に、予め選ばれた篩を通過され、次いで、ミキサーで徹底的に混合される。次に、他の成分を含有する第1層が造粒用流体、例えば前記溶媒の一部に溶解される。次いで、後者の調製された湿潤混合物がブレンダー中で連続混合されながら薬物混合物に徐々に添加される。造粒用流体は湿潤混合物が製造されるまで添加され、次いで、この湿った一塊の混合物が、オーブントレー上に予め定められた篩を通して押し出される。この混合物は強制空気オープンにおいて24 ~ 35 で18 ~ 24時間乾燥される。乾燥顆粒は次いでサイズを揃えられる。次に、ステアリン酸マグネシウムが薬物造粒物に添加され、次いで製粉ジャー中に入れられ、10分間、ジャーミルにおいて混合される。この組成物が、例えば、Manesty^(R) プレスまたはKorsch LCTプレスにおいて層に圧縮される。プレスの速度は15rpmに設定され、そして最大負荷は4トンに設定される。第1層が第2層を形成する組成物に対して圧縮され、そして二層錠剤が、乾式コータープレス、例えばKillian^(R) Dry Coaterプレスにフィードされ、そして薬物を含まないコート、続いて外部の壁の溶媒コーティングを施される。

【0104】

その他の製造では、出口手段に面と向かう有益な薬物および他の成分を含有する第1層が混合され、固形層に圧縮される。この層は、層が投薬形態物において占有される領域の内部寸法に対応する寸法を保持し、そしてまた、それと接する配置を形成する第2層に対応する寸法を保持する。薬物および他の成分もまた、溶媒により混合され、慣用の方法、例えばボールミル法、圧搾ローラー法、攪拌もしくはロールミル法によって固形もしくは半固形形態に混合され、次いで、予め選ばれた型に圧縮される。次に、オスモポリマー組成物の層が同様の方式で薬物の層と接して置かれる。薬物調合物とオスモポリマー層の重層 (layering) は、慣用の二層プレス技術によって作成できる。2つの接した層は、最初にサブコートと外側の半透過性壁でコーティングされる。エアー・サスペンションおよびエアー・タンプリング操作は、第1および第2層が壁組成物によって覆われるまで、後で形成する (delayed-forming) 組成物を含有する空気流中で、圧縮され、接触する第1および第2層を浮遊させ、転がすことを含む。

【0105】

区画形成組成物を提供するために使用できるその他の製造方法は、流動床造粒機において粉状成分を混合することを含む。粉状成分が造粒機において乾式混合された後、造粒用流体、例えば水中ポリ (ビニルピロリドン) が粉末の上に噴霧される。次いで、コーティングされた粉末は造粒機中で乾燥される。この方法は、造粒用流体を付加しながら、そこに存在するすべての成分を造粒する。顆粒が乾燥された後、滑沢剤、例えばステアリン酸もしくはステアリン酸マグネシウムが、ブレンダー、例えばV-ブレンダーまたはトウト (tote) ブレンダーを使用して、造粒物中に混合される。次いで、顆粒が前記様式で

圧縮される。

【0106】

本発明の投薬形態物は、少なくとも1個の出口オリフィスを備えている。出口オリフィスは、投薬形態物からの薬物の均一放出のために薬物コアと共に作用する。出口オリフィスは、投薬形態物の製造の間、または使用の流体環境における投薬形態物による薬物送達のために備えられる。本発明の目的のために使用される、用語「出口オリフィス」は、通路；隙間；オリフィスおよび穴からなる群から選ばれるメンバーを含む。また、用語は、外側のコートまたは壁または内部のコートから侵食されるか、溶解するか、または洗い落とされて出口オリフィスを形成する物質もしくはポリマーから形成されるオリフィスを含む。その物質もしくはポリマーは、外部もしくは内部コートにおける被侵食性のポリ(グリコール酸)もしくはポリ(乳酸)；ゼラチンの繊維；水を除去できるポリ(ビニルアルコール)；洗い落とされる化合物、例えば無機および有機塩、酸化物および炭水化物からなる群かな選ばれる流体で除去できる穴を形成する化合物を含んでもよい。1個の出口もしくは複数の出口は、均一な送達の寸法に合った穴 - 出口オリフィスを提供するために、ソルビトール、ラクトース、フルクトース、グルコース、マンノース、ガラクトース、他コース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウムおよびマンニトールからなる群から選ばれるメンバーを洗い落とすことによって形成することができる。出口オリフィスは、投薬形態物から薬物の均一な定量用量の放出のために、円形、三角形、四角形、長円形などのないかなる形状を有してもよい。投薬形態物は、空間的に離れた関係においてまたは投薬形態物の1個以上の表面において1個以上の出口を含んで構築することができる。出口オリフィスは、外部コート、内部コートまたは両方を通す機械的およびレーザー穴空けを含む穴空けによって実施されてもよい。出口および出口を形成するための装置は、TheeuwesおよびHiguchiによる米国特許第3,845,770号および同第3,916,899号；Saundersらによる米国特許第4,063,064号；およびTheeuwesらによる米国特許第4,088,864号に開示されている。

10

20

【0107】

本明細書に記述されるように製造された100~400mgの投薬形態物に関して、穴の直径約3/16インチを有する100mgの投薬形態物では、95~180ミル、好ましくは140~150ミル、もっとも好ましくは145ミルの出口オリフィスが効果的な放出プロファイルを提供することが見い出された。穴の直径約1/4インチを有する200mgの投薬形態物では、190~210ミル、好ましくは195~205ミル、もっとも好ましくは200ミルの出口オリフィスが効果的な放出プロファイルを提供する。穴の直径約9/32インチを有する300mgの投薬形態物では、215~235ミル、好ましくは220~230ミル、もっとも好ましくは225ミルの出口オリフィスが効果的な放出プロファイルを提供する。穴の直径約5/16インチを有する400mgの投薬形態物では、240~260ミル、好ましくは245~255ミル、もっとも好ましくは250ミルの出口オリフィスが効果的な放出プロファイルを提供する。投薬形態物は、長時間にわたって測定された平均放出速度から30%以下変動する速度において薬物を放出する。好ましくは、デバイスは、長時間にわたって測定された平均放出速度から25%以下変動する速度において薬物を放出する。

30

40

【0108】

本発明の投薬形態物は、本明細書に記述されたような標準的放出速度アッセイにおいて定量されるように、長時間にわたって均一な放出速度において薬物を放出する。被験者に投与される場合、本発明の投薬形態物は、即時放出投薬形態物によって得られるよりも、長時間にわたって可変性の低い、被験者における薬物の血漿レベルを提供する。本発明の投薬形態物が、規則的な1日1回に基づいて投与される場合、本発明の投薬形態物は、24時間の間にわたる C_{max} と C_{min} との差異が、本発明の投薬形態物から提供されるのと同じ24時間の間の薬物量を放出することを意図する即時放出生成物の投与から得られるよりも、実質的に低下されるような、定常状態の薬物の血漿レベルを提供する。

50

【0109】

本発明の投薬形態物は、長時間、好ましくは6時間以上にわたって均一な放出速度において活性作用物を放出するように適合されている。放出速度の測定値は、典型的には、胃液における状態のシミュレーションを提供するためにイン・ピトロで酸性水において作成され、そして即時放出速度の近似値を提供するために特定の増量時間にわたって作成される。特定の投薬形態物に関してそのようなイン・ピトロの放出速度の情報は、所望のイン・ピボの結果を提供できる投薬形態物の選択を助けるために使用されてもよい。そのような結果は、本方法、例えば血漿アッセイおよび臨床観察によって決定でき、利用可能な即時放出投薬形態物を処方する従事者によって利用される。

【0110】

本発明の投薬形態物は、5 ~ 5000 ng/mlの範囲、より典型的には25 ~ 1200 ng/mlの範囲における血漿濃度を提供できる。投薬形態物が投与された被験者の血漿は、投薬形態物が投与された後、時間の関数として血漿中の活性作用物の濃度を決定するためにアッセイされてもよい。これは、事実上、経時的に、被験者に投与される薬物の量の滴定を可能にする。

【0111】

本明細書に定義される放出速度プロファイルを有する本発明の投薬形態物が、投薬形態物の投与後、長時間にわたって、活性作用物の実質的に均一な定常状態の血漿濃度および持続した治療効果を患者に与えることができることが見い出された。本発明の持続放出投薬形態物は、被験者への投与後短時間にまたは直後に特徴的に薬物濃度の有意なピークを生じる即時放出調合物よりも、24時間の間にわたって一層低い可変性を例証できる。

【0112】

定常状態では、投薬形態物が、1日1回の投薬形態物の投与後24時間の間にわたって投与される被験者の血漿中の薬物の C_{max} と C_{min} との差異が、その期間にわたって同じ総量の薬物を提供するために投与される即時放出投薬形態物の C_{max} と C_{min} との差異よりも低い。若干の被験者対被験者の可変性が予想されるが、1日1回の投薬形態物の $[C_{max} - C_{min}] / C_{avg}$ より生成される商は3以下、しばしば2以下、好ましくは1以下、もっとも好ましくは1/2以下であろう。例えば、定常状態の C_{max} が200 ng/mlであり、 C_{min} が100 ng/mlである場合は、商は1になる。 C_{max} が200であり、 C_{min} が150である場合は、商は1/3になる。 C_{max} が100 ng/mlであり、 C_{min} が25 ng/mlである場合は、商は3である。一般に、観察された血漿濃度から決定される商は、濃度における絶対変動は比較的小さいけれども、比較的少量の薬物を含有する投薬形態物では比較的大きくなることが予想できる。

【0113】

治療処置のために1日1回被験者に本発明の投薬形態物を経口投与することによる前記方法の実施が好適である。本発明の投薬形態物を製造する好適な方法は、一般に以下に記述される。すべてのパーセンテージは特に指示しなければ重量パーセントである。

【実施例1】

【0114】

トピラメートのカプセル型二層100mgシステム

浸透性薬物送達デバイスとして適合され、設計され、そして形作られた投薬形態物が図1Aに図示されるように製造される：

薬物層造粒物の製造

トピラメート60.0g、200,000の平均分子量をもつポリエチレンオキサイド25.45g、1,000,000以上の平均分子量をもつ架橋ポビドン(PVP XLまたはPVP XL-10)5.0gおよびポリビニルピロリドン(Povidone K29-32)4.0gをガラスジャーに添加する。次に、乾燥材料を30秒間混合する。次いで、変性無水アルコール20mlを、約2分間連続混合しながら混合した材料に徐々に添加する。次に、新しく製造した湿潤造粒物を室温において約18時間放置して乾燥し

10

20

30

40

50

、そして16メッシュの篩を通過させる。次に、造粒物を適当な容器に移し、ブチル化ヒドロキシトルエン0.05gを抗酸化剤として添加し、そして得られる造粒物を、次いで、ステアリン酸0.5gとステアリン酸マグネシウム1.0gを用いて滑らかにする。

【0115】

浸透性押し出し層造粒物の製造

次に、押し出し組成物を次のように製造する：第1に、結合剤溶液を製造する。40,000の平均分子量を有するK29-32として同定されたポリビニルピロリドン7.5kgを水50.2kgに溶解する。次いで、塩化ナトリウム37.5kgおよび酸化鉄(III)0.5kgを、21メッシュの篩を備えたQuandro Comilを使用してサイズを揃える。次いで、篩を通した材料とポリエチレンオキサイド(約7,000,000分子量)80.4kgを流動床造粒機のポウルに添加する。結合剤溶液48.1kgを3個のノズルから粉末上に噴霧しながら、乾燥材料を流動させ、混合する。造粒物を流動床チャンパー中で許容水分レベルまで乾燥する。皮膜を施した顆粒を7メッシュの篩をもつFluid Airミルを使用してサイズを揃える。造粒物をトートタンブラーに移し、ブチル化ヒドロキシトルエン63gと混合し、そしてステアリン酸310gで滑沢にする。

10

【0116】

二層コアの圧縮

次に、トピラメート薬物組成物および押し出し組成物をKorsch Tablet Pressにおいて二層錠剤に圧縮する。プレスは15RPMに設定する。最初に、トピラメート組成物167mgを成形型の空洞に添加し、前圧縮し、次いで、押し出し組成物111mgを添加し、そしてこの層を約4トンの水圧下で3/16”(0.476cm)の直径の二層の縦配置に圧縮する。

20

【0117】

サブコート溶液およびサブコートを施したシステムの製造

二層配置物をサブコート積層物でコーティングする。壁形成用組成物は、80,000の平均分子量を有する、EFと同定される70%のヒドロキシプロピルセルロースおよび40,000の平均分子量を有する、K29-32と同定される30%のポリビニルピロリドンを含む。壁形成組成物を無水エチルアルコールに溶解して8%の固形物溶液を作成する。約20mgの積層物が各錠剤に適用されるまで、壁形成組成物を、パンコーター中で二層の配置物の上の周囲に噴霧する。

30

【0118】

速度を制御する膜および膜を施されたシステムの製造

二層のサブコートを施されたコアを半透過性壁でコーティングする。壁形成組成物は、39.8%のアセチル含量を有する99%の酢酸セルロースと1%のpoloxamer、または7,680~9,510平均分子量をもつ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を含む。壁形成組成物をアセトン：水(99:1wt:wt)共溶媒に溶解して5%固形物溶液を作成する。膜の約40mgが各錠剤に適用されるまで、壁形成組成物を、パンコーター中で二層の配置物の上の周囲に噴霧する。

40

【0119】

膜を施されたシステムの穴空け

次に、145ミル(3.7mm)の出口通路を半透過性壁を通して穴空けして、薬物層を投薬システムの外部と連絡させる。

【0120】

穴空けし膜を施したシステムの乾燥

残留する溶媒を45で40%湿度において230時間乾燥することによって除去する。

【0121】

着色および透明のオーバーコート

任意の色彩または透明のコート溶液を蓋付きのステンレススチール容器に調製する。着

50

色コートのためには、純水 88 部を Opadry II [color not critical] 12 部と、溶液が均質になるまで混合する。透明コートのためには、純水 95 部を Opadry Clear 5 部と、溶液が均質になるまで混合する。前記のように製造した乾燥コアを、回転する目打ちしたパンコーティングユニットに置く。コーターを開始し、コーティング温度に達した (35 ~ 45) 後、着色コート溶液を、回転する錠剤床に均一に適用する。所望の着色オーバーコートの重量増加を達成した時に便宜的に測定されて、十分量の溶液を適用した場合、着色コート工程を停止する。次に、透明コート溶液を回転する錠剤床に均一に適用する。十分量の溶液を適用したか、または所望の透明コートの重量増加を達成した時に、透明コート工程を停止する。透明コートの適用後、流動剤 (Carnuba ワックス) を錠剤床に適用する。

10

【0122】

この製造によって作成された投薬形態物は、薬物含有コアから制御送達パターンにおいてトピラメート 100 mg を送達するように設計されている。この薬物層は、60% のトピラメート、200,000 分子量をもつ 25.45% のポリエチレンオキサイド、1,000,000 以上の平均分子量をもつ 6% の架橋ポビドン (PVP XL)、4% のポリビニルピロリドン (Povidone K29-32)、0.05% のブチル化ヒドロキシトルエン、0.5% のステアリン酸マグネシウムおよび 1.0% のステアリン酸を含有する。押し出し組成物は、7,000,000 分子量をもつ 64.3% のポリエチレンオキサイド、30% の塩化ナトリウム、40,000 の平均分子量をもつ 5% のポリビニルピロリドン、1% の酸化鉄 (III)、0.4% のブチル化ヒドロキシトルエンおよび 0.25% のステアリン酸を含んでなる。サブコートは、80,000 の平均分子量を有する、EF と同定される 70% のヒドロキシプロピルセルロースおよび 40,000 の平均分子量を有する、K29-32 と同定される 30% のポリビニルピロリドンを含んでなる。半透過性壁は、39.8% のアセチル含量の 99% の酢酸セルロースと 1% の poloxamer を含んでなる。投薬形態物は、薬物側の中心に 1 つの通路、1.45 ミル (3.7 mm) を含有する。

20

【0123】

システムの図は、図 1 A に示される。システムの性能は図 3 に示される。

【実施例 2】

【0124】

トピラメートのカプセル型二層 100 mg システム

30

浸透性薬物送達デバイスとして適合され、設計され、そして形作られた投薬形態物が図 1 A に図示されるように製造される：

最初に、トピラメート 900.0 g、200,000 の平均分子量をもつポリエチレンオキサイド 441.8 g、1,000,000 以上の平均分子量をもつ架橋ポビドン (PVP XL または PVP XL-10) 75.0 g および 40,000 の平均分子量を有する K29-32 として同定されたポリビニルピロリドン 60 g を Kitchen Aid ミキサーのボウル中に添加する。次に、乾燥材料を 30 秒間混合する。次いで、変性無水アルコール 200 ~ 1000 ml を、連続混合しながら混合した材料に徐々に添加する。次に、新しく製造した湿潤造粒物を室温において約 18 時間放置して 0.5 ~ 1.5% の最終水分含量まで乾燥し、そして 16 メッシュの篩を通過させる。次に、造粒物を適当な容器に移し、ブチル化ヒドロキシトルエン 0.8 g を抗酸化剤として添加し、そして得られる造粒物を、次いで、ステアリン酸 15 g とステアリン酸マグネシウム 7.5 g を用いて滑らかにする。

40

【0125】

次に、押し出し組成物を次のように製造する：第 1 に、結合剤溶液を製造する。40,000 の平均分子量を有する K29-32 として同定されたポリビニルピロリドン 7.5 kg を水 50.2 kg に溶解する。次いで、塩化ナトリウム 37.5 kg および酸化鉄 (III) 0.5 kg を、21 メッシュの篩を備えた Quandro Comil を使用してサイズを揃える。次いで、篩を通した材料とポリエチレンオキサイド (約 7,000,

50

000分子量)80.4kgを流動床造粒機のボウルに添加する。結合剤溶液48.1kgを3個のノズルから粉末上に噴霧しながら、乾燥材料を流動させ、混合する。造粒物を流動床チャンパー中で許容水分レベルまで乾燥する。皮膜を施した顆粒を7メッシュの篩をもつFluid Airミルを使用してサイズを揃える。造粒物をトートランブラーに移し、ブチル化ヒドロキシトルエン63gと混合し、そしてステアリン酸310gで滑沢にする。

【0126】

次に、トピラメート薬物組成物および押し出し組成物をKorsch Tablet Pressにおいて二層錠剤に圧縮する。最初に、トピラメート組成物167mgを成形型の空洞に添加し、前圧縮し、次いで、押し出し組成物111mgを添加し、そしてこの層を約4トンの水圧下で3/16" (0.476cm)の直径の二層の縦配置に圧縮する。

10

【0127】

次に、二層配置物をサブコート積層物でコーティングする。壁形成用組成物は、80,000の平均分子量を有する、EFと同定される70%のヒドロキシプロピルセルロースおよび40,000の平均分子量を有する、K29-32と同定される30%のポリビニルピロリドンを含む。壁形成組成物を無水エチルアルコールに溶解して8%の固形物溶液を作成する。約20mgの積層物が各錠剤に適用されるまで、壁形成組成物を、パンコーター中で二層の配置物の上の周囲に噴霧する。

【0128】

二層のサブコートを施されたコアを半透過性壁でコーティングする。壁形成組成物は、39.8%のアセチル含量を有する99%の酢酸セルロースと1%のpoloxamer、または7,680~9,510平均分子量をもつ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を含む。壁形成組成物をアセトン：水(99：1wt：wt)共溶媒に溶解して5%固形物溶液を作成する。膜の約40mgが各錠剤に適用されるまで、壁形成組成物を、パンコーター中で二層の配置物の上の周囲に噴霧する。

20

【0129】

次に、145ミル(3.7mm)の出口通路を半透過性壁を通して穴空けして、薬物層を投薬システムの外部と連絡させる。

【0130】

残留する溶媒を45で40%相対湿度において230時間乾燥することによって除去する。

30

【0131】

この製造によって作成された投薬形態物は、60%のトピラメート、200,000分子量をもつ29.45%のポリエチレンオキサイド、1,000,000以上の平均分子量をもつ5%の架橋ポビドン(PVP XLまたはPVP XL-10)、40,000分子量をもつ4%のポリビニルピロリドン、0.05%のブチル化ヒドロキシトルエン、1.0%のステアリン酸および0.5%のステアリン酸マグネシウムを含む、薬物組成物からのトピラメート100mgの制御送達提供するように設計された。押し出し層は、7,000,000分子量をもつ64.3%のポリエチレンオキサイド、30%の塩化ナトリウム、40,000の平均分子量をもつ5%のポリビニルピロリドン、0.4%の酸化鉄(III)、0.05%のブチル化ヒドロキシトルエンおよび0.25%のステアリン酸を含んでなった。サブコートは、80,000の平均分子量を有する、EFと同定される70%のヒドロキシプロピルセルロースおよび40,000の平均分子量を有する、K29-32と同定される30%のポリビニルピロリドンを含んでなった。膜積層物は、39.8%のアセチル含量の99%の酢酸セルロースと1%のpoloxamer(Pleuronic F68またはLutrol F68)を含んでなる半透過性壁であった。投薬形態物は、薬物側の中心に1つの通路、145ミル(3.7mm)を含む。

40

【0132】

システムの図は、図1Aに示される。システムの性能は図3に示される。

50

【実施例3】

【0133】

可溶化界面活性剤を含有するトピラメートのカプセル型二層100mgシステム

投薬形態物は次のように製造された。最初に、トピラメート2880g、200,000の平均分子量をもつポリエチレンオキサイド958g、12,000の平均分子量をもつpoloxamer407(LutrolF127)4980gを流動床造粒機のボウルに添加した。次に、2種の別々の結合剤溶液、poloxamer407結合剤溶液および40,000の平均分子量を有する、K29-32と同定されるポリビニルピロリドン結合剤溶液を、それぞれ、水4500g中同poloxamer407(LutrolF127)500gと水4250中同ポリビニルピロリドン750gを溶解することによって製造した。最初にpoloxamer結合剤溶液3780gを噴霧し、続いてポリビニルピロリドン結合剤溶液3333gを噴霧することによって、乾燥材料を流動床造粒した。次に、湿潤造粒物を0.2~0.8%の最終水分含量まで造粒機において乾燥し、そして7メッシュの篩を通過させてサイズを揃えた。次に、造粒物をブレンダーに移し、そして抗酸化剤としてブチル化ヒドロキシトルエン2gを混合し、そしてステアリン酸200gとステアリン酸マグネシウム100gを用いて滑沢化した。

【0134】

次に、押し出し層を次のように製造した。第1に、結合剤溶液を製造した。40,000の平均分子量を有するK29-32と同定されるポリビニルピロリドン7.5kgを水50.2kgに溶解した。次いで、塩化ナトリウム37.5kgおよび酸化鉄(III)0.5kgを、21メッシュの篩を備えたQuandro Comilを使用してサイズを揃えた。次いで、篩を通した材料とポリエチレンオキサイド(約7,000,000分子量)80.4kgを流動床造粒機のボウルに添加した。結合剤溶液48.1kgを3個のノズルから粉末上に噴霧しながら、乾燥材料を流動させ、混合した。造粒物を流動床チャンパー中で許容水分レベルまで乾燥した。皮膜を施した顆粒を7メッシュの篩をもつFluid Airミルを使用してサイズを揃えた。造粒物をトートタンブラーに移し、ブチル化ヒドロキシトルエン63gと混合し、そしてステアリン酸310gで滑沢化した。

【0135】

次に、薬物組成物および押し出し組成物をKorschプレスにおいて二層錠剤に圧縮した。最初に、薬物組成物278mgを成形型の空洞に添加し、前圧縮し、次いで、押し出し組成物を添加して、463mgの総システム重量を達成し、そしてこの層を15/64"の直径の、カプセル型の深い凹型二層配置物に圧縮した。

【0136】

この二層配置物を、第1のコーティング層が固いまだ水透過性積層物であり、そして第2のコーティング層が半透過性膜の積層物である二層のポリマー膜積層物でコーティングした。第1の膜積層組成物は、55%エチルセルロース、45%ヒドロキシプロピルセルロースおよび5%ポリオキシリル40ステアレート(PEG40ステアレートまたはMyrj52S)を含有した。膜形成組成物を100%エチルアルコールに溶解して7%の固形物溶液を作成した。膜形成組成物を、約38mgの膜が各錠剤に適用されるまで、パンコーター中で配置物の上の周囲に噴霧した。

【0137】

次に、第1の膜積層物を施された二層配置物を半透過性膜でコーティングした。膜形成組成物は、39.8%のアセチル含量を有する80%の酢酸セルロースと20%のpoloxamer188(PluronicF68またはLutrolF68)を含有した。膜形成組成物を100%アセトン溶媒に溶解して5%固形物溶液を作成した。膜の約30mgが各錠剤に適用されるまで、膜形成組成物を、パンコーター中で配置物の上の周囲に噴霧した。

【0138】

次に、1つの45ミル(1.14mm)の出口通路を二層の膜積層物を通してレーザーで穴を空けて、薬物層を投薬システムの外部と連絡させた。残留する溶媒を40で周囲

10

20

30

40

50

湿度において72時間乾燥することによって除去した。

【0139】

次に、穴を空け、そして乾燥した投薬形態物を、即時放出薬物オーバーコートでコーティングされた。薬物オーバーコートは、トピラメート780g、コポリドン(Kollidone VA 64)312gおよび11,200の平均分子量をもつヒドロキシプロピルメチルセルロース208gを含有する13%の固形物水溶液であった。薬物オーバーコート溶液を、1システム当たり約33mgの平均湿潤コート重量を達成するまで、乾燥した、コートを施したコア上に噴霧した。

【0140】

次に、薬物オーバーコートを施したシステムに着色オーバーコートを施した。着色オーバーコートは、水中Opadryの12%固形物懸濁液であった。着色オーバーコート懸濁液を、1システム当たり約25mgの平均湿潤コート重量を達成するまで、薬物オーバーコートを施したシステム上に噴霧した。

【0141】

次に、着色オーバーコートを施したシステムに透明コートを施した。透明コートは、水中Opadryの5%固形物溶液であった。透明コート溶液を、1システム当たり約25mgの平均湿潤コート重量を達成するまで、着色コートを施したコア上に噴霧した。

【0142】

この製造によって作成された投薬形態物は、2種の主システム区画から総トピラメート100mg:60%のトピラメート、24%コポリドンおよび16%ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含んでなるオーバーコートからの即時放出としてのトピラメート20mg、続いての、28.8%のトピラメート、200,000分子量をもつ9.58%のポリエチレンオキサイド、53.6%のpoloxamer 407(Lutrol F127)、40,000の平均分子量をもつ5%のポリビニルピロリドン、0.02%のブチル化ヒドロキシトルエン、2%のステアリン酸および1%のステアリン酸マグネシウムを含有する薬物組成物からの制御送達のためのトピラメート80mg、を送達するように設計された。押し出し層は、7,000,000分子量をもつ64.3%のポリエチレンオキサイド、30%の塩化ナトリウム、40,000の平均分子量をもつ5%のポリビニルピロリドン、0.4%の酸化鉄(III)、0.05%のブチル化ヒドロキシトルエンおよび0.25%のステアリン酸を含んでなった。第1の膜層が、55%エチルセルロース、45%ヒドロキシプロピルセルロースおよび5%ポリオキシシラン40ステアレート(PEG40ステアレートまたはMyrj 525)を含んでなり、第2の膜積層物が39.8%のアセチル含量の80%の酢酸セルロースと20%のpoloxamer 188(Pluronic F68またはLutrol F68)を含んでなる半透過性壁である、二層膜積層物。投薬形態物は、薬物側の中心に1つの通路、45ミル(1.14mm)を含有した。最終投薬形態物は、着色オーバーコートと透明オーバーコートを含有した。

【0143】

最終投薬形態物は、実質的にゼロ次の速度または放出によりトピラメートを放出する、1時間当たり6mgトピラメートの平均放出速度を有した。

【実施例4】

【0144】

本発明の投薬形態物を含有するデバイスからの薬物の放出速度は、次の標準アッセイにおいて決定される。その方法は、酸性の水(pH3)中にシステムを放出することを伴う。サンプル放出速度溶液の一定分量をクロマトグラフィーシステムに注入して、特定の試験区間の間に放出した薬物の量を定量する。薬物はC₁₈カラムにおいて分解し、UV吸収によって検出される。定量は、少なくとも5個の標準点を含む標準曲線からのピーク面積の直線回帰解析によって実施される。

【0145】

サンプルをUSP Type 7 Interval Release Apparatusの使用により調製した。試験される各システム(本発明のデバイス)の重量を測定す

10

20

30

40

50

る。次いで、各システムを尖らせた末端を有するプラスチックの棒に接着し、各棒を放出速度浸漬アームに取り付ける。各放出速度浸漬アームを、1サイクル当たり約3cmの振幅で2~4秒で作動する上下往復シェーカー(USP Type 7 Interval Release Apparatus)に固定する。接着したシステムを有する棒の末端を、 37 ± 0.5 に制御した定温水浴中で平衡にした酸性 H_2O (リン酸によりpH 3.00 ± 0.05 に酸性化)50mlを含有する50ml検定試験管中に連続的に浸漬する。特定の各時間区間、典型的には1時間または2時間の終了時に、システムを新鮮な酸性水を含有する次の試験管の列に移す。この過程を放出が終了するまで所望の区間数繰り返す。次いで、放出薬物を含有する溶液チューブを取って、室温まで放冷する。冷却後、各チューブを酸性水で50mlの印まで満たし、各溶液を徹底的に混合し、次いで、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)による分析のためにサンプルバイアル瓶に移す。薬物の標準溶液を、5mg~約400mgの範囲を含む濃度増加において調製し、そしてHPLCによって分析する。標準濃度曲線を直線回帰解析を用いて構築する。放出試験から得られる薬物のサンプルをHPLCによって分析し、薬物の濃度を直線回帰解析によって決定する。各放出区間において放出した薬物量を算出する。本発明の種々の投薬形態物に関する結果を図2および3に図示する。

10

【実施例5】

【0146】

無作為の交差試験を20人の男性被験者において実施し、彼らは、実施例2の調合物(可溶化剤を含まない本発明の調合物)および実施例3の調合物(可溶化剤を含有する調合物)を用いて100mgのトピラメートを投与された。17人の被験者が両処置を完了した。以下に報告した薬動学的データは、両処置を完了したグループに関するものである。

20

【0147】

【表1】

	実施例2調合物	実施例3調合物
Cmax (ng/mL)	910.7±222	953.2±226
Tmax (h)	25.2±1.7	24.1±3.0
t1/2 (h)	36.7±6.4	34.7±3.5
AUCinf (ng.h/mL)	53696±12000	57274±12100

30

【0148】

図4は、2種の調合物に関する血漿濃度-時間のプロファイルを示す。ピークのトピラメート濃度は、2種の調合物について類似しており、OROS^(R)調合物の経口投与後約24時間に注目された。2調合物の比較は、それらが生物学的に等価であることを指示した(図5)。

【図面の簡単な説明】

【0149】

【図1A-B】図1Aおよび1Bは、単一の薬物組成物層を有する本発明の投薬形態物の実施態様を図により説明しており、図1Aは被験者に投与する前の投薬形態物を図示し、図1Bは、被験者に投与後一定時間における投薬形態物を図示している。

40

【図2】図2は、複数回投薬後の、図1の一般的特徴を有する代表的投薬形態物からの活性作用物トピラメートの放出プロファイル(時間の関数としての放出速度)を図示している。

【図3】図3は、145ミルのオリフィスを作成され、薬物層に60%のトピラメートを含有するトピラメート100mgを含有する、図1Aの一般的特徴を有する代表的投薬形態物からの活性作用物トピラメートの放出プロファイル(時間の関数としての放出速度)を図示している。

【図4】図4は、実施例2および3の調合物を比較する血漿濃度-時間プロファイルを示す。

50

【図5】図5は、実施例2および3の調合物に関する薬動的データの比較を示す表である。

【図1A】

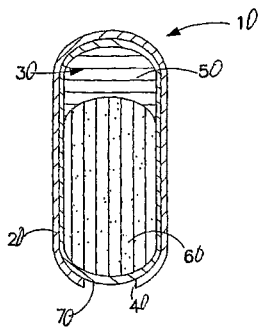


FIG. 1A

【図1B】

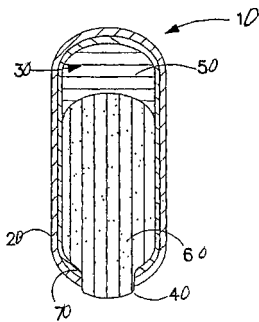


FIG. 1B

【図2】

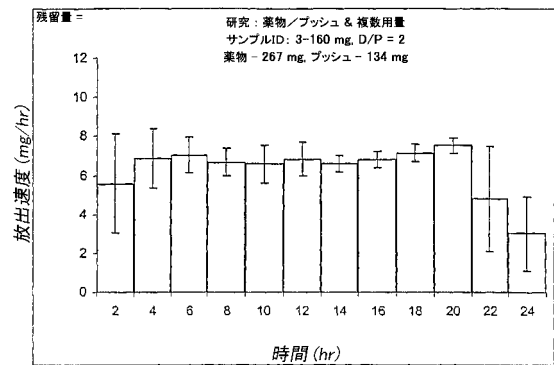


FIG. 2

【 図 3 】

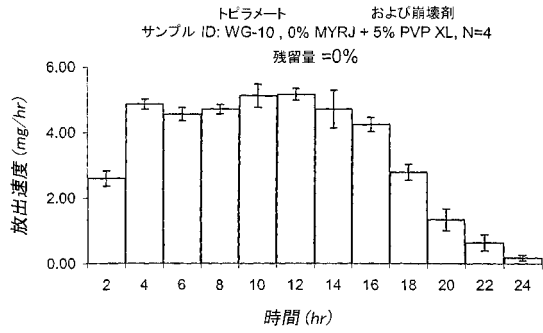
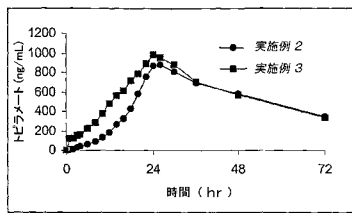


FIG. 3

【 図 4 】

Figure 4
 実施例2および3の調合物を比較するトピラメート血漿濃度-時間プロフィール



【 図 5 】

Figure 5

トピラメート処置後のトピラメートに関するLog変換パラメーターの統計学的解析

パラメーター	例比*	P 値	90% 信頼区間	
			下側	上側
IAN (Cmax)	Tre A / Tre B	0.248	98.1	102.88
IAN (CUC1)	Tre A / Tre B	0.029	> 99	96.96
IAN (AUCinf)	Tre A / Tre B	0.462	> 99	104.82

* Tre A = プラジメチン錠 100 mg
 Tre B = プラジメチン錠 100 mg
 P 値は、両群間のパラメーターの対数変換値の差が有意である場合にのみ表示される。P 値は、両群間のパラメーターの対数変換値の差が有意である場合にのみ表示される。
 注: 信頼区間 102.110.115 は、両群間で一致した。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter- national Application No PC1/US2004/025138
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K9/22 A61K31/35		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/51040 A (LABORATORIOS PHOENIX U.S.A., INC; FAOUR, JOAQUINA; VERGEZ, JUAN, A; OS) 19 July 2001 (2001-07-19) page 27 - page 28; example 1	1, 3-8, 10-16, 18-20, 22, 23, 25, 26
X	WO 00/25753 A (ALZA CORPORATION) 11 May 2000 (2000-05-11) examples	1, 3-8, 10-16, 18-20, 22, 23, 25, 26
X	US 2003/072802 A1 (CUTLER NEAL R) 17 April 2003 (2003-04-17) page 4, paragraph 52 - page 6, paragraph 70 ----- -/--	1-9, 11-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 June 2005		Date of mailing of the international search report 12/07/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
	PCT/JP2004/025138

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/035029 A (DEPOMED, INC) 1 May 2003 (2003-05-01) page 33 - page 35; example 1	1-9, 11-19
P,X	WO 03/070738 A (TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC; ALMARSSON, OERN; PETERSON, MATTHEW, L;) 28 August 2003 (2003-08-28) page 26, line 15 - page 27, line 17	1, 2, 8, 9, 13-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/025138

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16-19, 23-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

Inter Application No
PCT/JP04/025138

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0151040 A	19-07-2001	AU 2775801 A	24-07-2001
		CA 2396214 A1	19-07-2001
		WO 0151040 A1	19-07-2001
		US 2002051807 A1	02-05-2002
WO 0025753 A	11-05-2000	AU 1238500 A	22-05-2000
		CA 2350246 A1	11-05-2000
		CN 1325301 A	05-12-2001
		EP 1126827 A2	29-08-2001
		HU 0104993 A2	29-05-2002
		JP 2002528486 T	03-09-2002
		NO 20012168 A	13-06-2001
		NZ 511465 A	31-10-2003
		US 2002048600 A1	25-04-2002
		US 2005136113 A1	23-06-2005
		WO 0025753 A2	11-05-2000
		US 6368626 B1	09-04-2002
		ZA 200103524 A	02-05-2002
		US 2003072802 A1	17-04-2003
WO 03035029 A	01-05-2003	US 2003091630 A1	15-05-2003
		CA 2409910 A1	25-04-2003
		EP 1439819 A1	28-07-2004
		JP 2005506998 T	10-03-2005
		WO 03035029 A1	01-05-2003
		US 2003133985 A1	17-07-2003
		US 2003152622 A1	14-08-2003
		US 2004156899 A1	12-08-2004
WO 03070738 A	28-08-2003	US 6559293 B1	06-05-2003
		AU 2003211021 A1	09-09-2003
		BR 0307919 A	21-12-2004
		CA 2476422 A1	28-08-2003
		EP 1485388 A2	15-12-2004
		WO 03070738 A2	28-08-2003
		WO 2004060347 A2	22-07-2004
		US 2003166581 A1	04-09-2003
		US 2004053853 A1	18-03-2004
		US 2005070551 A1	31-03-2005

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/52 (2006.01) A 6 1 K 9/52

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

(72) 発明者 ヤム, ノイミ・ブイ
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 6 サニーベイル・デニスアベニュー 3 8 6

(72) 発明者 シバナンド, パドマジャ
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 4 0 マウンテンビュー・ギフィンロードナンバー 4 1 5 0

(72) 発明者 リー, シヤオリング
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 7 サニーベイル・スチューベンドライブ 7 8 3

(72) 発明者 ワング, パトリック・エス・エル
 アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 1 0 バーリングゲーム・バーリングゲームアベニュー 1 5 3 3

F ターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC01 EE16A EE23A FF31

4C086 AA01 AA02 CA01 MA03 MA05 MA37 NA12 NA13 ZA06