

(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2005-506998

(P2005-506998A)

(43) 公表日 平成17年3月10日(2005.3.10)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/127	A 6 1 K 9/127	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/22	A 6 1 K 9/22	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/51	A 6 1 K 9/51	
A 6 1 K 31/155	A 6 1 K 31/155	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 98 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 特願2003-537596 (P2003-537596)	(71) 出願人 504164284	
(86) (22) 出願日 平成14年10月25日 (2002.10.25)	デポメッド, インコーポレイテッド	
(85) 翻訳文提出日 平成16年4月26日 (2004.4.26)	アメリカ合衆国 カリフォルニア 940	
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/034298	25, メンロ パーク, オプライエン	
(87) 国際公開番号 W02003/035029	ドライブ 1360	
(87) 国際公開日 平成15年5月1日 (2003.5.1)	(74) 代理人 100078282	
(31) 優先権主張番号 10/014,750	弁理士 山本 秀策	
(32) 優先日 平成13年10月25日 (2001.10.25)	(74) 代理人 100062409	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	弁理士 安村 高明	
	(74) 代理人 100113413	
	弁理士 森下 夏樹	
	(72) 発明者 ルイーヘルム, ジェニー	
	アメリカ合衆国 カリフォルニア 945	
	87, ユニオン シティ, マローカ	
	ウェイ 30580	
	最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 インピトロ崩壊試験データを用いた侵食性胃保持性経口投薬形態の処方

## (57) 【要約】

USP溶解装置ではなくUSP崩壊試験装置で得られるインピトロでの薬物放出プロフィールを用いて処方される、侵食性胃保持性投薬形態が、提供される。本発明は、USP崩壊試験およびその改変版が、徐放性投薬形態（特に、膨潤性で侵食性のタイプの徐放性投薬形態）についてのインピボでの放出プロフィールに対して、標準的なUSP溶解試験より予測性がずっと高いとの発見を前提としている。投薬形態は、一般的に、その中に活性因子を取り込んだ生物適合性親水性ポリマーの粒子を含み、ここでこの粒子は、任意ではあるが、好ましくは、錠剤に圧縮されるか、またはカプセル中に充填される。投薬形態は、水不溶性または低溶解性の薬物を、ならびに保護コーティングでコーティングされるか、保護小胞中に含有されるのであれば、水可溶性の薬物もまた、送達するために使用され得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者の胃、十二指腸、および上部小腸に、薬理的活性因子を送達するための侵食性胃保持性薬物投薬形態であって、該投薬形態は、少なくとも1つの生物適合性親水性ポリマーのマトリックス中に取り込まれた該薬理的活性因子を含み、該生物適合性親水性ポリマーは、(a)該投薬形態の大きさが、摂食された様態が誘発された患者の胃における胃保持を提供するように十分に増大されるように、胃液中の水の存在で膨潤し、(b)決定可能な時間にわたって胃腸管内で漸進的に侵食し、かつ(c)該決定可能な時間にわたって該活性因子を放出し、ここで該投薬形態が、USP崩壊試験装置を用いてインピボでの活性薬剤放出プロフィールを提供するように処方される、投薬形態。

10

## 【請求項 2】

前記活性因子の第一の画分が、(a)の結果として前記ポリマーマトリックスから拡散することにより、該投薬形態から放出され、そして該活性因子の第二の画分が、(b)の間の該ポリマーマトリックスの侵食によって投薬形態から放出される、請求項1に記載の投薬形態。

## 【請求項 3】

前記第二の画分が、前記第一の画分よりも大きい、請求項2に記載の投薬形態。

## 【請求項 4】

前記活性因子の少なくとも75重量%が、前記決定可能な時間内に放出される、請求項3に記載の投薬形態。

20

## 【請求項 5】

前記活性因子の少なくとも85重量%が、前記決定可能な時間内に放出される、請求項4に記載の投薬形態。

## 【請求項 6】

前記少なくとも1つの生物適合性親水性ポリマーが、ポリアルキレンオキシド；セルロースポリマー；アクリル酸ポリマーおよびメタクリル酸ポリマー、ならびにそれらのエステル；無水マレイン酸ポリマー；ポリマレイン酸；ポリ(アクリルアミド)；ポリ(オレフィンアルコール)；ポリ(N-ビニルラクタム)；ポリオール；ポリオキシエチル化サッカライド；ポリオキサゾリン；ポリビニルアミン；ポリビニルアセテート；ポリイミン；デンプンおよびデンプンベースのポリマー；ポリウレタンヒドロゲル；キトサン；ポリサッカライドガム；ゼイン；セラックベースのポリマー；ならびに、それらのコポリマーおよび混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の投薬形態。

30

## 【請求項 7】

前記少なくとも1つの生物適合性親水性ポリマーが、ポリアルキレンオキシドポリマーもしくはコポリマー、セルロースポリマー、ガム、またはそれらの混合物である、請求項6に記載の投薬形態。

## 【請求項 8】

前記少なくとも1つの生物適合性親水性ポリマーが、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド)、およびそれらの混合物からなる群から選択されるポリアルキレンオキシドである、請求項7に記載の投薬形態。

40

## 【請求項 9】

前記少なくとも1つの生物適合性親水性ポリマーが、必要に応じてポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド)との混合でのポリ(エチレンオキシド)である、請求項8に記載の投薬形態。

## 【請求項 10】

前記少なくとも1つの生物適合性親水性ポリマーが、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、およびそれらの混合物からなる群から選択されるセルロースポリマーである、請求項6に記載の投薬形態。

50

## 【請求項 1 1】

前記少なくとも 1 つの生物適合性親水性ポリマーがキサンタンガムである、請求項 6 に記載の投薬形態。

## 【請求項 1 2】

前記少なくとも 1 つの生物適合性親水性ポリマーが、約 5,000 と 20,000,000 の範囲の数平均分子量を有する、請求項 1 に記載の投薬形態。

## 【請求項 1 3】

前記活性因子と前記生物適合性親水性ポリマーとの重量比が、約 1:500 から約 85:15 の範囲である、請求項 1 に記載の投薬形態。

## 【請求項 1 4】

前記活性因子と前記生物適合性親水性ポリマーとの重量比が、約 5:95 から約 80:20 の範囲である、請求項 1 3 に記載の投薬形態。

## 【請求項 1 5】

前記活性因子と前記生物適合性親水性ポリマーとの重量比が、約 30:70 から約 80:20 の範囲である、請求項 1 4 に記載の投薬形態。

## 【請求項 1 6】

前記活性因子と前記生物適合性親水性ポリマーとの重量比が、約 30:70 から約 70:30 の範囲である、請求項 1 5 に記載の投薬形態。

## 【請求項 1 7】

前記生物適合性親水性ポリマーの少なくとも 1 つが架橋されている、請求項 1 に記載の投薬形態。

## 【請求項 1 8】

前記活性因子が、20 で約 25 重量%未満の水溶解度を有する、請求項 1 に記載の投薬形態。

## 【請求項 1 9】

前記活性因子が、20 で約 10 重量%未満の水溶解度を有する、請求項 1 8 に記載の投薬形態。

## 【請求項 2 0】

前記活性因子が、20 で約 5 重量%未満の水溶解度を有する、請求項 1 9 に記載の投薬形態。

## 【請求項 2 1】

前記活性因子が、300 ダルトンより大きい分子量を有する、請求項 1 に記載の投薬形態。

## 【請求項 2 2】

前記少なくとも 1 つの生物適合性親水性ポリマーが、約 10,000 ~ 8,000,000 の範囲の数平均分子量を有する、請求項 1 8 に記載の投薬形態。

## 【請求項 2 3】

前記活性因子が、トピラメート、ニフェジピン、アシクロビル、アルプラゾラム、フェニトイン、カルバマゼピン、ラニチジン、シメチジン、ファモチジン、クロザピン、ニザチジン、オメプラゾール、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、ニトロフアントイン、ロサルタン、ドセタキセル、およびパクリタキセルからなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の投薬形態。

## 【請求項 2 4】

前記活性因子が、トピラメートである、請求項 2 3 に記載の投薬形態。

## 【請求項 2 5】

前記活性因子が、パクリタキセルである、請求項 2 3 に記載の投薬形態。

## 【請求項 2 6】

前記活性因子が、*Helicobacter pylori* 根絶薬である、請求項 1 8 に記載の投薬形態。

## 【請求項 2 7】

10

20

30

40

50

前記根絶薬が、次サリチル酸ピスマス、クエン酸ピスマス、アモキシシリン、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、クラリスロマイシン、チアンフェニコール、メトロニダゾル、オメプラゾール、ラニチジン、シメチジン、ファモチジン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 26 に記載の投薬形態。

【請求項 28】

前記根絶薬が、次サリチル酸ピスマスである、請求項 27 に記載の投薬形態。

【請求項 29】

前記活性因子が、小胞内に含有される、請求項 1 に記載の投薬形態。

【請求項 30】

前記活性因子が、水溶性であるが、前記小胞によって低い水溶性となる、請求項 29 に記載の投薬形態。 10

【請求項 31】

前記小胞が、リポソーム、ナノ粒子、プロテノイド、およびアミノ酸マイクロスフェア、およびファルマコソームからなる群から選択される、請求項 30 に記載の投薬形態。

【請求項 32】

前記小胞が、ナノ粒子で構成される、請求項 31 に記載の投薬形態。

【請求項 33】

前記ナノ粒子が、ナノスフェア、ナノ結晶、またはナノカプセルである、請求項 32 に記載の投薬形態。

【請求項 34】

前記活性因子が、塩酸メトフォルミン、塩酸バンコマイシン、カプトプリル、エリスロマイシンラクトビオネート、塩酸ラニチジン、塩酸セルトラリン、塩酸チクロピジン、アモキシシリン、セフロキシムアキセチル、セファクロール、クリンダマイシン、ドキシフルリジン、トラマドール、塩酸フルオキセチン、塩酸シプロフロキサシン、ガンシクロビル、ピュープロピオン、リジノプリル、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、およびアンピシリンのエステルからなる群から選択される、請求項 30 に記載の投薬形態。 20

【請求項 35】

前記活性因子が、塩酸メトフォルミンである、請求項 34 に記載の投薬形態。

【請求項 36】

前記活性因子が、塩酸シプロフロキサシンである、請求項 34 に記載の投薬形態。 30

【請求項 37】

前記活性因子が、腸溶コーティングされている、請求項 1 に記載の投薬形態。

【請求項 38】

前記活性因子が、水溶性であるが、前記小胞によって低い水溶性となる、請求項 37 に記載の投薬形態。

【請求項 39】

前記投薬形態が、錠剤で構成される、請求項 1 に記載の投薬形態。

【請求項 40】

前記投薬形態が、カプセルで構成される、請求項 1 に記載の投薬形態。

【請求項 41】

患者の胃、十二指腸、および上部小腸に、薬理的活性因子を送達するための胃保持性薬物投薬形態であって、該投薬形態は、二層錠剤を含み、該二層錠剤は、(a) 第一層であって、該第一層は、該投薬形態の大きさが、摂食された様態が誘発された患者の胃における胃保持を提供するように十分に増大されるように、胃液中の水の存在で膨潤する、第一層；および (b) 第二層であって、該第二層は、該薬理的活性因子を含有し、かつ決定可能な時間にわたって胃腸管内で漸進的に侵食する、第二層を有し、ここで該二層錠剤が、USP 崩壊試験装置を用いてインピトコで該投薬形態について得られた所望の活性薬剤放出プロフィールに対応するインピボでの活性薬剤放出プロフィールを提供する、投薬形態。 40

【請求項 42】

患者の胃、十二指腸、および上部小腸に、薬理的活性因子を送達するための持続放出経口投薬形態であって、該投薬形態は、少なくとも1つの生物適合性親水性ポリマーのマトリックス中に、治療有効量の該薬理的活性因子を含み、ここで該マトリックスが、インビトロで、USP崩壊試験装置を用いて決定される、約2時間～約8時間の範囲の時間にわたって、該活性因子の約80%より多くを送達し、そしてさらに該錠剤は、摂食された様態が誘発された哺乳動物に投与された場合に胃中に貯留される、投薬形態。

【請求項43】

前記マトリックスが、二層錠剤の一層を表す、請求項42に記載の投薬形態。

【請求項44】

前記二層錠剤が、該投薬形態の大きさが、摂食された様態が誘発された哺乳動物の胃における胃保持を提供するように十分に増大されるように、水または胃液の存在下で膨潤する第二層を含む、請求項47に記載の投薬形態。

10

【請求項45】

前記薬理的活性因子が、利尿剤である、請求項41に記載の投薬形態。

【請求項46】

前記利尿剤が、アセタゾラミド、アミロライド、アゾセミド、ベンドロフルメサイアザイド、ブメタニド、クロロチアジド、クロルタリドン、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、メトラゾン、ムゾリミン、ネジリチド、ピレタニド、スピロノラクトン、トルセミド、トリアムテリン、およびトリパミドからなる群から選択される、請求項45に記載の投薬形態。

20

【請求項47】

前記利尿剤が、フロセミドである、請求項46に記載の投薬形態。

【請求項48】

前記第一層のインビボでの崩壊時間が、前記第二層のインビボでの崩壊時間より少なくとも2時間短い、請求項44に記載の投薬形態。

【請求項49】

投薬形態がインビボで所定の薬物放出プロファイルを有するように、患者への投与のために最適化された徐放性の投薬形態を選択するための方法であって、該方法は、以下の工程：

(a) 複数の異なる候補投薬形態を調製する工程であって、該候補投薬形態は、各々、生物適合性親水性ポリマーおよびその中に取り込まれた薬理的活性因子から構成される、工程；

30

(b) USP崩壊テスターにおいて水性媒体における各候補投薬形態についてインビトロでの薬物放出プロファイルを得る工程；

(c) (b)で得られた該インビトロでの薬物放出プロファイルを比較し、そしてどのインビトロでの薬物放出プロファイルが、所望のインビボでの薬物放出プロファイルと最も密接に相関するかを決定する工程；および

(d) 患者への投与のために、該決定されたインビトロでの薬物放出プロファイルを有する投薬形態を選択する工程

を包含する、方法。

40

【請求項50】

前記候補投薬形態の全てが、同じ生物適合性親水性ポリマーであるが、それらの量または分子量に関して異なる生物適合性親水性ポリマーで構成される、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

前記候補投薬形態の全てが、同じ薬理的活性因子であるが、それらの量に関して異なる薬理的活性因子を含む、請求項49に記載の方法。

【請求項52】

患者の胃腸管を通じた薬理的活性因子の通過を遅延させるための方法であって、該方法は、該患者に、請求項1に記載の投薬形態を経口投与する工程を包含する、方法。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## (技術分野)

本発明は、概して、薬物送達分野に関する。より詳細には、本発明は、従来から使用されているような標準的なUSP溶解試験を用いて得られた結果ではなく、崩壊試験（例えば、確立されたUSP崩壊試験）を用いて得られたインビトロデータを用いて処方された徐放性経口投薬形態に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

## (背景分野)

薬理的に活性な因子を長期間にわたって送達するために設計された、経口投与用の持続放出投薬形態は、周知である。特に、薬物を、制御された「持続放出」様式で胃および胃腸管に送達することの可能な投薬形態が、Shellに対する米国特許第5,007,790号、Shellに対する同第5,582,837号、およびShellらに対する同第5,972,389号に記載されている（全て、本件と共に共通の譲渡がなされている）。上記特許に記載される投薬形態は、親水性水膨潤性ポリマーの粒子で構成され、その中に薬物が分散されている。薬物が分散されたポリマー粒子は水を吸収して粒子を膨潤させ、これにより胃中での維持を促進し、そしてまた、粒子中に含まれる薬物が溶解し、次いで、粒子の外に拡散することを可能にする。このポリマー粒子はまた、物理的侵食（すなわち、分解）の結果として薬物を放出する。

## 【0003】

上記の投薬形態は、徐放性投薬形態について従来からなされているように、標準的なインビトロUSP溶解試験の結果を用いて得られる薬物放出プロフィールに基づいて調製される。例えば、Baichwalに対する米国特許第6,093,420号；Sacklerらに対する同第6,143,322号；Blattらに対する同第6,156,347号；Smithらに対する同第6,194,000号；およびJanらに対する同第6,197,347号を参照のこと。すなわち、その成分、相対量、および製造プロセスは、標準的なUSP溶解試験が、インビボで（すなわち、患者への投薬形態の投与の際に）生じる薬物放出プロフィールについての正確なモデルを提供するという仮定の下、USP溶解試験によりモデル化されるような特定の放出プロフィールを提供するよう適合される。簡単にいうと、2001年にUnited States Pharmacopoeia & National Formularyによって発行された、USP 24 - NF 19, 補遺4, 第711節に示されるような、標準的なUSP溶解試験は、バスケット攪拌エレメントまたはパドル攪拌エレメント（それぞれ、USP 24 - NF 19において「装置1」および「装置2」と呼ばれる）のいずれかを用いて、所定の期間、37 で特定の溶媒中で投薬形態を浸す必要がある。規則的な時間間隔で、溶媒サンプルは回収され、そして溶媒サンプル中の薬物濃度が決定される。USP溶解試験は、本質的に、徐放性投薬形態のインビボ薬物放出プロフィールを予測するためのモデルとして、当該分野の状態を代表する。

## 【0004】

即放性投薬形態については、インビボ放出プロフィールの予測因子として、溶解を補助するために従来から使用されているさらなる試験は、USP 24 - NF 19, 前出の第701節に記載される、USP崩壊試験である。その中で説明されているように、この試験は、改変された放出投薬形態について使用されるものではない。USP崩壊試験は、バスケットラックアセンブリ中に試験される投薬形態を配置し、所定の期間、35 と39 との間の温度で、特定の流体中にこのアセンブリを浸し、そして約30サイクル/分の頻度で、約5.5 cmの距離で浸液中でバスケットを上下させることにより実施される。この投薬形態は、試験装置のバスケットラックに残存する投薬形態の任意の残渣が「明確な固いコアを有さない軟らかい塊」である状態としてUSP 24 - NF 19の第701節に定

10

20

30

40

50

義された完全な分解について、特定の時間で視覚的に監視される。

【0005】

全く驚くべきことに、長期間にわたって実施されたUSP崩壊試験が、徐放性投薬形態（特に、先に参照された、Shellに対する米国特許第5,007,790号、Shellに対する同第5,582,837号、およびShellらに対する同第5,972,389号に記載されるような、食物と共に投与される膨潤性で侵食性のタイプの投薬形態）についてのインビボでの薬物放出について、ずっとより予測的な試験であるということが今になって発見された。本出願人の知る限り、USP崩壊試験の結果を用いて処方された制御放出投薬形態は、全く新規であり、かつ当該分野で示唆されていない。

【発明の開示】

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

（発明の開示）

本発明は、当該分野における上記の必要性に関し、USP溶解試験ではなく、崩壊試験（理想的には、標準的なUSP崩壊試験）を用いて得られる所望のインビトロプロフィールに基づき、制御放出投薬形態（特に、膨潤性で侵食性のタイプ）を処方する方法を提供する。本方法は、崩壊試験によって得られる徐放性投薬形態のインビトロ放出プロフィールが、食物と共に投与された場合（その結果、胃は、下記のように「接触された様態」にある）のインビボでの投薬形態の実際の薬物放出プロフィールについて予測信頼性があるという発見を前提としている。本発明は、インビボ放出プロフィールと、崩壊試験を用いて得られるインビトロ放出プロフィールとの間の相関を利用している。ここで、相関は、正確、線形、実質的に線形、またはそれ以外に予測的であり得る。正確な相関によって、インビボおよびインビトロの放出プロフィールは同一となるが、線形または実質的な線形の相関によっては、崩壊試験を用いてインビトロで得られた分解速度に対するインビボ分解速度の比が、一定であるかまたは実質的に一定である。候補投薬形態（例えば、異なる成分、または同一成分の異なる量もしくは型を含有する）のインビトロ評価後、インビボ用途（すなわち、患者への経口投与）のための投薬形態は、崩壊試験を用いて得られる結果に基づいて調製される。

20

【0007】

使用される崩壊試験は、インビボでの薬物放出挙動を予測する任意の適切な崩壊試験であり得るが、上記のように、特に好ましいこのような試験は、United States Pharmacopoeia & National Formularyによって2001年に発行された、USP24-NF19、捕遺4、第701節に示されるような標準的なUSP崩壊試験、またはこの標準的な試験の改良である。この崩壊試験を用いて得られる関連する情報は、「崩壊時間」であり、この用語は、本明細書中で、用語「崩壊速度」および「インビトロ放出速度」と交換可能に使用され、投薬形態の完全分解が起こる時間をいう。ここで、「完全な崩壊」は、最初の投薬形態の5%未満が視覚的に残存している状態と定義される。

30

【0008】

インビボでの「崩壊時間」、「放出速度」、および「放出プロフィール」は、NMRシフト試薬または常磁性種、放射線不透性種もしくはマーカー、または放射標識を用いて可視的に観察され得る場合、経口投与された投薬形態（繰り返すが、胃が摂食された様態にある場合に投与される）が、その最初の大きさの0~10%に減少するのにかかる時間をいう。本明細書中にそうでないことが示されない限り、インビボ試験およびインビボ結果に対する全ての参照は、胃が摂食された様態にあるように、食物との投薬形態の経口投与の際に得られる結果をいう。

40

【0009】

本発明はさらに、上記の方法を用いて処方される徐放性投薬形態を提供する。1つの実施形態において、徐放性経口投薬形態は、患者の胃、十二指腸、および小腸の上部部分への、薬理的活性因子の、連続的な、制御された投与のために提供される。この投薬形態は

50

、その中に活性因子が取り込まれたマトリックスを含む。ここで、このマトリックスは、水の存在下で膨潤し、かつ数時間の期間にわたって漸進的に侵食する（膨潤および侵食は、胃液と接触した際に開始する）生物適合性、親水性、侵食性ポリマーで構成され、そしてこの投薬形態は、崩壊試験を用いてインビトロで投薬形態について観察される崩壊速度と相関するインビボでの活性因子放出速度を提供するよう処方される。一般的に、必ずしもそうでないが、本発明の投薬形態からの薬物放出は、膨潤制御ではなく侵食制御であるが、開始膨潤速度は、最初は、侵食速度よりも大きくてもよい；しかし、後者の場合、活性因子の十分な投薬を送達するためには、一般的に、侵食速度は、膨潤速度を上回る。これらの投薬形態は、薬物用量のバルクを上部GI管に送達し、下部GI管または結腸に薬物をほとんどまたは全く到達させないようにすることによって、正常な腸内細菌叢に対して毒性の薬物から生じる有害な腸内細菌叢の過増殖のような問題を最小限に抑え得るかまたは排除さえもし得る。この投薬形態はまた、腸内酵素による薬物の化学的分解（上記に言及）、胃の酸性環境を離れることに起因する薬物のバイオアベイラビリティの喪失、および胃腸管の中性～アルカリ性環境における薬物の化学的分解を防止し得る。

10

#### 【0010】

別の実施形態において、長期放出経口投薬形態が、水溶解度をほとんどまたは全く有さない薬理的活性因子（本明細書中では、「低溶解性薬物（sparingly soluble drugs）」と称する）を、患者の胃におよび上部胃腸管に投与するために提供される。この投薬形態は、水の存在下で膨潤し、かつ胃腸（GI）管内で漸進的に侵食する生物適合性、親水性、侵食性のポリマーで構成されるマトリックス；およびマトリックス中に組み込まれた、20で約10重量%未満の水溶解度を有する薬理的活性因子を含む。この投薬形態は、崩壊試験を用いてインビトロで得られた所望の活性因子放出プロフィールに対応するインビボでの活性因子放出速度を提供するよう処方される。

20

#### 【0011】

本発明の投薬形態は主に、低溶解性薬物の送達に関して有用であるが、これらは、より高い水溶解度を有する薬物（すなわち、水中で、高い溶解性または完全な溶解性ですらあり得る活性因子）を投与するのにも使用され得る。この実施形態において、活性因子は、低溶解性薬物と同様にポリマーとブレンドされ得るかまたは、高い薬物溶解性に起因する迅速すぎる放出速度を防止する小胞中に含有され得る。適切な小胞としては、リボソームならびに、ナノ結晶、ナノスフィア、およびナノカプセルを含むナノ粒子が挙げられるがこれらに限定されない。

30

#### 【0012】

このマトリックスからの活性因子の拡散速度は、薬物粒子の大きさを増加させ、かつ膨潤するよりも早く侵食するポリマーを選択することにより、ポリマーの侵食を介してその活性因子が放出される速度に比例して遅くなり得ることが、さらに見出された。

#### 【0013】

本発明のさらなる実施形態において、投薬形態は、1つの層が薬物送達期間よりも長い期間にわたって侵食する膨潤性ポリマーで構成され、そして第2の層が薬物を含み、USP崩壊試験により定義される薬物放出期間にわたって侵食性である、二層錠剤である。膨潤層の機能は、薬物送達の全期間を通して十分な粒子サイズを提供し、摂食された様態の胃保持を可能にすることを促進することである。

40

#### 【0014】

本発明はさらに、連続的な基準で、胃、十二指腸、および小腸の上部に薬物を投与するためにこれらの投薬形態を用いる方法を提供する。胃腸液と接触した際に実質的な膨潤を示すよう処方された投薬形態は、「胃保持」を提供する（すなわち、それらは、摂食された様態が誘発された場合、数時間にわたって胃中に保持される）。このような投薬形態は特に、長期間にわたって薬物を胃に直接送達するのに有用であり、従って、胃の局所的障害（例えば、*Helicobacter pylori*（「H. pylori」）感染、胃潰瘍など）を処置する有効な手段を提供し得る。本発明はまた、腸溶コーティング材料でコートされた上記のような投薬形態を投与することにより、下部胃腸管（すなわち、胃よ

50

り「下」)に薬物を送達する方法を包含する。腸溶コーティング材料は、投薬形態が、溶解し、吸収のために利用可能となる前に、胃の酸性環境を通過するのを可能にする。

【0015】

本発明のこれらおよび他の特徴の詳細は、以下の説明から明らかである。

【0016】

(発明の詳細な説明)

I. 定義および概要:

本発明を詳細に記載する前に、本発明は、特定の活性因子、投薬形態、投薬レジメンなどに制限されず、従って、変動し得ることが理解されるべきである。本明細書中で使用される用語は、特定の実施形態のみの記載を意図するが、制限であることを意図しないこともまた理解されるべきである。

10

【0017】

本明細書および添付の特許請求の範囲中で使用されるように、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が他に明確に示さない限り、複数への言及を包含することに留意されなければならない。従って、例えば、「活性因子(an active agent)」または「薬理学的活性因子(a pharmacologically active agent)」とは、単数の活性因子、ならびに組み合わせられた2つ以上の異なる活性因子をも包含し、「ポリマー(polymer)」との言及は、1つのポリマーに加えて、2つ以上のポリマーの混合物を包含し、以下同様である。

【0018】

本発明を記載し、そして請求する際に、以下の用語を、以下に記載した定義に従って使用する。

20

【0019】

用語「薬物」、「活性因子」、および「薬理学的活性因子」は、経口投与に適切であり、そして疾患または異常な生理学的状態の処置において有利な生物学的効果(好ましくは、治療効果)を有する任意の化学的化合物、複合体、または組成物をいうために、本明細書中で交換可能に使用される。この用語はまた、本明細書中に特に言及した活性因子の薬学的に受容可能な、薬理学的に活性な誘導体(例えば、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、活性代謝産物、アナログなどが挙げられるが、これらに限定されない)を包含する。用語「活性因子」、「薬理学的活性因子」、および「薬物」が使用される場合、または、特定の活性因子は特に同定される場合、出願人は、活性因子それ自体、ならびに薬学的に受容可能であり、薬理学的に活性な塩、エステル、アミド、プロドラッグ、代謝産物、アナログなどを含むことを意図することが理解されるべきである。

30

【0020】

用語「投薬形態」は、単回投与で治療効果を達成するために十分な活性薬剤の量を含む薬学的組成物の任意の形態を示す。処方物が錠剤またはカプセルである場合、投薬形態は、通常、このような1つの錠剤またはカプセルである。過剰投薬なく効率的な様式で最も有効な結果を提供する投与頻度は、以下によって変動する:(1)特定の薬物の特徴(その薬理学的特徴およびその物理的特徴(例えば、溶解度)の両方を含む);(2)膨潤性マトリックスの特徴(例えば、その透過性);および(3)薬物およびポリマーの相対量。ほとんどの場合、投薬形態は、有効な結果が、8時間以上毎に1回、好ましくは、12時間以上毎に1回、そしてなおより好ましくは、20時間以上毎に1回に過ぎない頻度の投与で達成されるような投薬形態である。

40

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「処置する」および「処置」は、症状の重度および/または頻度の減少、症状および/または根本の原因の排除、症状および/またはそれらの根本の原因の発生の防止、ならびに損傷の改善または治療をいう。従って、例えば、患者を「処置する」とは、障害または疾患を阻害するか、またはそれらの後退を引き起こすことにより、感受性の個体における特定の障害または有害な生理学的事象の防止、ならびに臨床上の症状を示す個体の処置を包含する。

50

## 【0022】

薬物または薬理学的活性因子の「有効な」量または「治療有効量」とは、所望の効果を提供するためにその薬物または薬剤の非毒性であるが、十分な量を意味する。

## 【0023】

「薬学的に受容可能なキャリア」または「薬学的に受容可能な酸付加塩」の引用におけるような「薬学的に受容可能な」とは、生物学的または他の様式で望ましくないものでない材料を意味し、すなわち、この材料は、患者に投与された薬学的組成物中に、望ましくない生物学的効果を引き起こしたり、それが含有されるこの組成物の他の成分のいずれかと有害な様式で相互作用したりすることなく、取り込まれ得る。「薬理学的に活性な」誘導体における場合、「薬理学的に活性な」（または単に「活性な」）は、親化合物と同じタイプの薬理学的活性を有し、かつ程度がほぼ等価である誘導体をいう。用語「薬学的に受容可能な」が、活性因子の誘導体（例えば、塩）をいうために使用される場合、化合物はまた、薬理学的に活性であることが理解されるべきである。用語「薬学的に受容可能な」が、賦形剤をいうために使用される場合、それは、その賦形剤が毒性試験および製造試験の必要とされる標準を満たしているか、または、FDAにより作成された *Inactive Ingredient Guide* 上にあることを意味する。

10

## 【0024】

用語「生物適合性」は、用語「薬学的に受容可能な」と交換可能に用いられる。

## 【0025】

本明細書中で使用される場合、用語「可溶性」は、2%～50%（重量基準）より大きい、より好ましくは、10%～40%（重量基準）より大きいとの範囲の溶解度（20℃で水中で測定）を有する薬物をいう。用語「低溶解性（sparingly soluble）」および「微溶解性（slightly soluble）」は、0.001%～約5%（重量基準）、より好ましくは0.001%～3%（重量基準）の範囲の溶解度（20℃で水中で測定）を有する薬物をいう。このような薬物はまた、「低い（low）」または「乏しい（poor）」水溶解度を有するとも言われる。

20

## 【0026】

本明細書中で使用される場合、用語「小胞」は、小さい（通常、0.01～1.0mm）、通常、球状の、膜結合構造物をいい、この構造物は、類脂質性材料または水性材料のいずれか、またはその両方を含み得る、またはこれらで構成され得る。適切な小胞としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：リポソーム、ナノ粒子、およびアミノ酸で構成されたマイクロスフェア。本発明の目的のために、これらの粒子（特にナノ粒子およびマイクロスフェア）のいくつかは、膜結合型構造である必要はないが、それらは、用語「小胞」によって包含される。

30

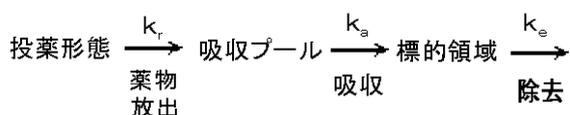
## 【0027】

用語「徐放性（controlled release）」は、薬物の放出が即時性ではない任意の薬物含有処方物をいい、すなわち、「徐放性」処方物を用いると、経口投与は、吸収プールへの薬物の即時放出を生じないことが意図される。この用語は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版（Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995）で定義されるような「非即放性（nonimmediate release）」と交換可能に使用される。本明細書中で議論されるように、即放性および非即放性は、以下の式を参照することによって速度論的に定義され得る：

40

## 【0028】

## 【数1】



「吸収プール」は、特定の吸収部位で投与された薬物の溶液を表し、そして  $k_r$ 、 $k_a$ 、

50

および  $k_e$  は、それぞれ、(1) 処方物からの薬物の放出、(2) 吸収、および(3) 排除についての一次速度定数である。即放性投薬形態については、薬物放出についての速度定数、 $k_r$  は、吸収速度定数  $k_a$  よりはるかに大きい。徐放性処方物については、その反対が当てはまり、すなわち、 $k_r \ll k_a$  であり、従って、投薬形態からの薬物の放出の速度が、標的領域への薬物の送達における律速段階である。この簡易化モデルは、放出および吸収についての1つの一次速度定数を使用すること、および特定の投薬形態による徐放性の速度論は、複雑であるため多いものであり得ることに留意されたい。しかしながら、一般に、本明細書中で使用される場合、用語「徐放性」は、任意の非即放性処方物を包含し、持続放出 (sustained release) 処方物、遅延放出 (delayed release) 処方物、拍動性放出 (pulsatile release) 処方物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0029】

用語「持続放出」は、従来の意味で使用され、長期間にわたる薬物の漸進的な放出を提供し、そして好ましくは、必ずしもではないが、長期間にわたって実質的に一定の血中レベルを生じる、薬物処方物をいう。

## 【0030】

用語「親水性」および「疎水性」は、一般的に、分配係数  $P$  によって定義され、この係数は、有機相における化合物の平衡濃度と水相における化合物の平衡濃度との比である。親水性化合物は、1.0未満、代表的には、約0.5未満、の  $P$  値を有し、ここで  $P$  は、オクタノールと水との間の化合物の分配係数であり、一方、疎水性化合物は、一般に、約1.0より大きい、代表的には、約0.5より大きい、 $P$  を有する。本明細書中のポリマーキャリアは、親水性であり、従って、水性流体（例えば、人体中に存在するような流体）と適合性である。

20

## 【0031】

本明細書中で使用される場合、用語「ポリマー」は、複数の共有結合モノマー単位を含有する分子をいい、そしてこれは、分枝ポリマー、樹状ポリマー、および星状ポリマー、ならびに直鎖状ポリマーを含む。この用語はまた、ホモポリマーおよびコポリマー（例えば、ランダムコポリマー、ブロックコポリマー、およびグラフトコポリマー、ならびに非架橋ポリマー、およびわずかに～中程度に～実質的に架橋されたポリマー）の両方を含む。

## 【0032】

用語「膨潤性」および「生体侵食性」（または単に「侵食性」とは、本明細書の好ましいポリマーをいうために使用される。「膨潤性」ポリマーとは、水を吸収し、そして結果として物理的に膨張し得るポリマーであり、ポリマーが膨潤し得る程度は、架橋度によって決定され、そして「生体侵食性」または「侵食性」ポリマーは、水性流体中で緩慢に溶解し、かつ/または漸進的に加水分解し、そして/または、胃または胃腸管内での運動の結果として身体的に侵食するポリマーをいう。

30

## 【0033】

本明細書中で使用される場合、用語「摂食された様態 (feed mode)」は、代表的には、胃中の食物の存在によって患者に誘発される状態をいう。食物は、2つのシグナルを生じ、一方は、胃拡張から生じると言われ、そして他方は、胃中の食物に基づく化学シグナルである。摂食された様態が一旦誘発された場合、より大きな粒子が、より小さな粒子よりもより長い時間の間、胃の中に保持されることが決定されている。従って、摂食された様態は、代表的には、胃中の食物の存在によって患者において誘導される。

40

## 【0034】

正常な消化プロセスでは、胃を通じた物質の通過は、消化様態、食後様態、または「摂食された様態」と多様に呼ばれる生理学的状態によって遅延される。摂食された様態間には、胃は、消化間期様態または「空腹」様態にある。この2つの様態の間の差異は、胃十二指腸運動活動のパターンにある。

## 【0035】

空腹様態では、胃は、消化間期伝播性運動群（「IMMC」）と呼ばれる周期的な活動を

50

示す。この活動は、4つの相で生じる：

第I相、これは、45～60分続き、最も静止した状態であり、胃は、ほとんどまたは全く収縮を受けない；

第II相、不規則な間欠的なパターンを生じ、そして大きさが漸進的に増大する全面的な収縮によって特徴付けられる；

第III相、胃および小腸の両方での蠕動波の激しい群発からなり、約5～15分間続く；ならびに

第IV相は、次の周期が開始するまで続く、活動が減少する一過性の時期である。

【0036】

4つの相の全てについての全体の周期時間は、約90分間である。最も大きな活動は、第III相で生じ、このとき、強力な蠕動波が、嚥下唾液、胃分泌物、食物粒子、および粒子状破片を、胃から外へ、ならび小腸および結腸内へ一掃する。従って、第III相は、腸管ハウスキーパーとして働き、これは、次の食事のために上部管を準備し、そして細菌の過増殖を防ぐ。

10

【0037】

摂食された様態は、食物の消化の際に胃に入る栄養物によって開始される。開始は、30秒～1分の期間にわたる上部胃腸管の運動パターンにおける迅速かつ顕著な変化が伴われる。この変化は、胃腸管に沿った全ての部位でほぼ同時に観察され、胃内容物が遠位の小腸に達する前に生じる。摂食された様態が一旦確立されれば、胃は、振幅が約半分であること以外は空腹様態と同様に、1分間当たり3～4回の連続した規則的な収縮を生じる。幽門は部分的に開いており、篩効果をもたらす。この篩効果では、液体および小さな粒子が、連続的に、胃から腸に流れるが、幽門開口部より大きさの大きい消化されない粒子は、逆行位に置かれ(*retropelled*)、そして胃中に保持される。従って、この篩効果は、胃が、約4～6時間の間、大きさが約1cmを超える粒子を保持することをもたらす。

20

【0038】

本発明の1つの実施形態では、本発明の薬物送達システムは、水溶解度が制限された薬物を投与するために使用される。すなわち、胃腸管を通じた移行時間は、しばしば、その最も効率的な吸収部位での吸収について、または胃腸管の1つの区域での局所的な活動について利用可能な量を制限する。後者は、吸収部位または局所作用の部位が消化管において高い場合、例えば、潰瘍の場合にしばしばそうであるように、必要な処置が胃において局所的である場合、特にあてはまる。薬物の溶解度が減少するにつれて、腸膜を通じた薬物溶解および吸収に必要なとされる時間は、やや十分でなくなり、従って、移行時間は、有効な薬物送達を妨害する重大な要因になる。このことに対抗するために、低溶解性薬物の経口投与が頻繁に、しばしば1日あたり数回、なされる。さらに、それらの不溶性に起因して、低溶解性またはほとんど不溶性の薬物は、溶液拡散送達システムまたは膜制御送達システムのいずれによっても容易に送達され得ない。本発明の投薬形態は、上記の'389特許の投薬形態と同様に、低溶解性薬物の有効な送達を提供する。しかしながら、'389特許の投薬形態とは対照的に、本発明の投薬形態の組成は、USP溶解試験(*USP Dissolution Test*)ではなく、以下で議論されるUSP崩壊試験(*USP Disintegration Test*)の結果を用いることにより決定され、従って、インビボでの薬物吸収を反映する所望の薬物放出プロフィールが、より大きな精度をもって得られ得る。

30

40

【0039】

関連の実施形態では、薬物送達システムは、水中での溶解度が特定されない薬物を投与するために使用される。しかしながら、この場合において、投薬形態の薬物粒子は、防御性小胞(例えば、リポソームなど)中に入れられるか、そして/または、コーティングされる(代表的には腸溶コーティングで)。

【0040】

本発明のさらなる実施形態では、投薬形態は、二層錠剤であり、この二層錠剤は、第一層

50

および第二層を有し、第一層は、薬物送達期間よりも長い期間にわたって侵食する膨潤性ポリマーで構成され、第二層は、薬物を含有し、そして以下で議論されるようなUSP崩壊試験を用いて推定される薬物放出期間にわたって侵食可能である。膨潤層の機能は、薬物送達の全体の期間を通じて十分な粒子を提供し、摂食された様態において胃保持を可能にすることである。

#### 【0041】

従って、本発明の投薬形態は、その中に薬物が分散された、少なくとも1つの生物適合性親水性侵食性ポリマーで構成され、ここでこの投薬形態の組成は、標準的なUSP崩壊試験装置を用いて最適化される。ポリマーの膨潤特性は、それらポリマーが、投薬形態が胃中で保持されることを可能にするという点で重要であり得る。ここで、それらは、吸収が効率的である胃、十二指腸、および小腸の上部に、連続ペースで薬物を有効に送達する。胃への薬物送達のために、以下のようなポリマーが、使用される：(i)胃液の吸収を介して大きさが制限なく膨潤し、これにより粒子の大きさを増大させて、摂食された様態が誘発された患者の胃内で胃保持を促進する、(ii)数時間にわたって漸進的に侵食し、この侵食は、胃液との接触の際に始まる、そして(iii)侵食速度に依存する速度で胃および十二指腸に薬物を放出する。好ましい投薬形態は、膨潤速度より速い侵食速度を有する、すなわち、投薬形態からの薬物放出は、ポリマー膨潤によってよりむしろ、ポリマー侵食によって主に制御される。

10

#### 【0042】

II. 崩壊試験を用いる投薬形態最適化：

20

本発明の投薬形態(すなわち、インピボでの所望の薬物放出プロファイルを生じる投薬形態)の好ましい組成は、インピボで、適切な崩壊試験を用いて、経験的に決定される。すなわち、1つ以上のマトリックスポリマーが、投与される活性因子と共に選択され、そして異なる投薬形態は、異なるマトリックスポリマーおよび/または活性因子、異なる分子量のマトリックスポリマー、異なる程度に架橋されたマトリックスポリマー、および/または異なる成分の異なる量を用いて、調製される。この崩壊試験を用いて得られる適切な情報は、「崩壊時間」であり、この用語は、本明細書中で、用語「崩壊速度」および「インピボでの放出速度」と交換可能に使用され、そして投薬形態の完全な崩壊が生じる時間をいう。ここで「完全な崩壊」は、投薬形態の5%(または二層もしくは三層錠剤中の活性因子含有層の5%)未満が視覚的に残存するとして定義される。この試験が、完全な崩壊の前に停止した場合、残存する投薬形態の画分が、モニター期間の時間と共に記録される。「崩壊時間」、「崩壊速度」、および「崩壊プロファイル」は、インピボでは、経口投与された投薬形態(また、胃が摂食された様態にある場合に投与された)が、NMRシフト試薬または常磁性種、放射線不透過性種または放射線不透過性物体、あるいは放射線標識を用いて視覚的に観察され得る場合、その元来の大きさの0~10%にまで減少されるまでにかかる時間をいう。好ましくは、本発明の投薬形態は、胃および胃腸管における投薬形態の漸進的な侵食の間に、少なくとも75重量%の活性因子、より好ましくは少なくとも85重量%の活性因子を放出する。

30

#### 【0043】

USP 24-NF 19の第701節(前出)に記載の崩壊試験装置と共に使用されるUSP崩壊試験は、好ましい崩壊試験である。USP 24-NF 19の上記の節において説明されるように、この装置は、バスケットラックアセンブリ、1000mlビーカー(142~148mm高さであり、103~108mmの外径を有する)、35と39との間で浸漬流体を加熱するための温度自動調節配置、および5.3cm~5.7cmの距離で1分間当たり29~32サイクルの間の一定頻度に浸漬流体中でバスケットを上下させるための装置をからなる。上下の操作に必要な時間は、同じであり、容器中の流体の容積は、バスケットのワイヤメッシュが、上方向の動作の際に流体表面の少なくとも2.5cm下方に残り、そして下方向の動作の際に容器の底から2.5cm未満内の位置に下降しないようにされるような容積である。バスケットラックアセンブリの水平方向の動きは眼に見えるほどであってはならない；このアセンブリは、その軸に沿って、単に垂直

40

50

方向にのみ運動する。バスケットラックアセンブリは、6つの開口末端の透明なチューブからなり、このチューブの各々は、USP 24-NF 19の上記の節において詳述された大きさを有する；このチューブは、2つのプラスチックプレートによって垂直な位置に保持され、6つのホール部は、プレートの中央部から等距離であり、互いに等間隔である。低い側のプレートの下表面に、ステンレス鋼ワイヤメッシュ網が付着される。上下運動デバイスからバスケットラックアセンブリを吊り下げるための適切な手段が提供される。

#### 【0044】

従って、標準的なUSP崩壊試験は、各バスケットラックアセンブリ中に試験される投薬形態を配置し、35 ~ 39 の間の温度で所定の時間の間、特定の流体中にこのアセンブリを浸漬させ、そして1分間当たり約30サイクルの頻度で約5.5 cmの距離でこの浸漬流体中でバスケットを上下させることによって、上記の試験装置を用いて実施される。投薬形態は、完全な崩壊について、特定の時間で視覚的に監視される。本発明と共に使用される特に好ましい崩壊試験は、標準的なUSP崩壊試験の改変であり、ここでは、延長されたモニター時間（例えば、4 ~ 8時間の期間）が使用され、そしてプラスチック薄板（9.5 ± 0.15 mm（厚さ）、20.7 ± 0.15 mm（直径））が各投薬形態上に配置される（USP 24-NF 19の第701節におけるオプションとして記述される）。

10

#### 【0045】

本明細書中に記載した徐放性投薬形態についてのインビボでの薬物放出プロファイルの指標として上記崩壊試験を使用するために、記載されたばかりのインビトロでの崩壊を用いて得られる特定の投薬形態の放出プロファイルと、動物試験被験体を用いて、インビボで得られるその投薬形態の放出プロファイルとの間で、相関がまず確立されるべきである。インビトロでの崩壊試験を用いて得られる放出プロファイルと、インビボで得られた放出プロファイルとの間で、相関があることが理解される。このことは、インビトロでの試験が、インビボ挙動の推定として使用されることを可能にする（例えば、実施例1および2を参照のこと）。この相関は、正確であり得るか、またはそれは、線形または実質的に線形であり得る。

20

#### 【0046】

特定の投薬形態について、インビトロでの崩壊試験の結果とインビボでの挙動との間の相関が一旦確立されれば、複数の異なる候補投薬形態が調製される。各投薬形態は、生物適合性親水性ポリマーおよびその中に取り込まれた薬理学的活性因子で構成される。上述したように、投薬形態は、異なるポリマー、異なる分子量または異なる架橋度を有する、組成が同一であるポリマーなどを含み得る。次いで、インビトロでの薬物放出プロファイルが、上述したようなインビトロでの試験とインビボでの試験との間の相関を決定するのに用いられたのと同じ試験を用いて、USP崩壊テスターにおいて、水性媒体中で各候補投薬形態について得られる。次いで、得られたインビトロでの薬物放出プロファイルが分析され、そしてどのインビトロでの薬物放出プロファイルが所望のインビボでの薬物放出プロファイルに最も近接して対応するかについて、決定がなされる。次いで、患者への投与のために、この決定されたインビトロでの薬物放出プロファイルを有する投薬形態が選択される。

30

40

#### 【0047】

III. 膨潤性生体侵食性ポリマー：

本発明の投薬形態では、薬物が胃腸管に放出される速度は、ポリマーマトリックスが侵食する速度およびポリマーが膨潤する程度に大きく依存する。本発明の投薬形態において使用されるポリマーは、薬物の過剰投薬または胃腸管への、かつ胃腸管を通じた迅速な通過（すなわち約4時間未満で）を生じるようなあまりにも迅速な速度で薬物を放出してはならず、またこのポリマーは、所望の生物学的効果を達成するのにあまりにも緩慢に薬物を放出してはならない。従って、USP崩壊試験を用いて決定されるような、所望の持続時間の間に必要な薬物速度を達成する薬物放出の速度を可能にするポリマーが、本発明の投

50

薬形態において使用するために選択される。

【0048】

本発明において使用するために適切なポリマーは、胃液の吸収の際に膨潤し、かつ数時間にわたって漸進的に侵食するポリマーである。侵食は、投薬形態の表面が胃液と接触した際に、膨潤プロセスと同時に開始する。侵食は、ポリマーゲル溶解界面を越えたポリマーの溶解を反映し、ここでは、ポリマーが、それが拡散または対流によって投薬形態から輸送され得るのに十分に薄くなる。これはまた、消化プロセスの間に胃腸管に存在する水力学力および機械的力に依存し得る。膨潤および侵食が同じ時間で生じるが、薬物放出は侵食制御性であることが、本明細書においては好ましい。このことは、選択されたポリマーが、完全な薬物放出が、膨潤および溶解よりむしろ侵食の結果として主に生じるようなポリマーであることを意味する。しかしながら、膨潤は、錠剤が胃中に保持されることを可能にするのに十分に迅速である速度で生じるべきである。最低限、侵食性胃保持性投薬形態については、それが侵食によって減少される前、投薬形態がその大きさを維持する期間は長いものでなければならない。

10

【0049】

本発明の投薬形態で使用するための適切なポリマーは、直鎖状ポリマー、分枝状ポリマー、樹状ポリマー、または星状ポリマーであり得、そして合成親水性ポリマーならびに半合成親水性ポリマーおよび天然に存在する親水性ポリマーを含み得る。このポリマーは、ホモポリマーまたはコポリマーであり得、コポリマーの場合、ランダムコポリマー、ブロックコポリマー、またはグラフトコポリマーのいずれでもあり得る。本明細書中で有用な合成親水性ポリマーとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

20

ポリアルキレンオキシド、特にポリ(エチレンオキシド)、ポリエチレングリコール、およびポリ(エチレンオキシド)-ポリ(プロピレンオキシド)コポリマー；

セルロースポリマー；

アクリル酸ポリマーおよびメタクリル酸ポリマー、それらのコポリマーおよびエステル(好ましくは、互いにまたはさらなるアクリレート種(例えば、アミノエチルアクリレート)とともに、以下から形成される：アクリル酸、メタクリル酸、メチルアクリレート、エチルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、およびそれらのコポリマー)；

30

無水マレイン酸コポリマー；

ポリマレイン酸；

ポリ(アクリルアミド)(例えば、ポリアクリルアミドそれ自体、ポリ(メタクリルアミド)、ポリ(ジメチルアクリルアミド)、およびポリ(N-イソプロピル-アクリルアミド)；

ポリ(オレフィンアルコール)(例えば、ポリ(ビニルアルコール))；

ポリ(N-ビニルラクタム)(例えば、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(N-ビニルカプロラクタム)、およびそれらのコポリマー)；

ポリオール(例えば、グリセロール、ポリグリセロール(特に、高度に分枝されたポリグリセロール)、プロピレングリコールおよびトリメチレングリコール(1つ以上のポリアルキレンオキシドで置換された(例えば、モノポリオキシエチル化グリセロール、ジポリオキシエチル化グリセロール、およびトリポリオキシエチル化グリセロール、モノポリオキシエチル化プロピレングリコールおよびジポリオキシエチル化プロピレングリコール、ならびにモノポリオキシエチル化トリメチレングリコールおよびジポリオキシエチル化トリメチレングリコール))；

40

ポリオキシエチル化ソルビトールおよびポリオキシエチル化グルコース；

ポリオキサゾリン(ポリ(メチルオキサゾリン)およびポリ(エチルオキサゾリン)を含む)；

ポリビニルアミン；

ポリビニルアセテート(ポリビニルアセテート自体、ならびにエチレン-ビニルアセテートコポリマー、ポリビニルアセテートフタレートなどを含む)；

50

ポリイミン（例えば、ポリエチレンイミン）；

デンブンおよびデンブンベースのポリマー；

ポリウレタンヒドロゲル；

キトサン；

ポリサッカライドガム；

ゼイン；および

セラック、アンモニウム化セラック、セラック - アセチルアルコール、およびセラック n - ブチルステアレート。

#### 【0050】

用語「セルロースポリマー」は、無水グルコースの直鎖状ポリマーを示すために、本明細書中では使用される。本発明の投薬形態において有利に使用され得るセルロースポリマーとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチル - セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、セルロースヘキサヒドロフタレート、セルロースアセテートヘキサヒドロ - フタレート、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および微結晶性セルロース。好ましいセルロースポリマーは、アルキル置換セルロースポリマーであり、このポリマーは、予測遅延様式で胃腸管中で最終的には溶解する。好ましいアルキル置換セルロース誘導体は、各々1～3個の炭素原子のアルキル基で置換されたセルロース誘導体である。例は、メチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースである。それらの粘性の点で、好ましいアルキル置換セルロースの1つのクラスは、その粘度が20 で2%水溶液として約50～約110,000センチポイズの範囲内であるアルキル置換セルロースを含む。別のクラスは、その粘度が20 で1%水溶液として約800～約6,000センチポイズの範囲内にあるアルキル置換セルロースを含む。特に好ましいアルキル置換セルロースは、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースである。本発明に好ましいヒドロキシエチルセルロースは、NATRASOL（登録商標）250HX NF（National Formulary）であり、これは、Aqualon Company、Wilmington、Delaware、USAから入手可能である。

#### 【0051】

ポリアルキレンオキシドは、本明細書中で好ましいポリマーであり、そして最大に有用であるポリアルキレンオキシドは、アルキル置換セルロースポリマーについて上述した特性を有するものである。特に好ましいポリアルキレンオキシドは、ポリ（エチレンオキシド）であり、この用語は、置換されていないエチレンオキシドの直鎖状ポリマーを示すために、本明細書中では使用される。ポリ（エチレンオキシド）は、しばしば、溶液中のそれらの粘性によって特徴付けられる。本発明の目的のために、好ましい粘性範囲は、約50～約2,000,000センチポイズ（20、2%水溶液）である。好ましいポリ（エチレンオキシド）は、Polyox（登録商標）ファミリーの商標で入手可能なものであり、例えば、Polyox 303、Polyox Coag、Polyox 301、Polyox WSR N - 60K、Polyox WSR 1105、およびPolyox WSR N - 80であり、これらは、それぞれ、7,000,000、5,000,000、4,000,000、2,000,000、900,000、および200,000の数平均分子量を有し、全て、Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc.、Danbury、Connecticut、USAの製品である。

#### 【0052】

ポリサッカライドガム（天然および改変（半合成）の両方）が、使用され得る。例は、デ

キストラン、キサンタンガム、ゲランガム、ウェランガム (w e l a n g u m) およびラムサンガム (r h a m s a n g u m) である。キサンタンガムが好ましい。

【0053】

最大に有用な架橋ポリアクリル酸は、その特性がアルキル置換セルロースおよびポリアルキレンオキシドポリマーについて上述したのと同じものである。好ましい架橋ポリアクリル酸は、約4,000~約40,000センチポイズ(25での1%水溶液)の範囲である粘性を有するものである。本発明に好ましい3つの例は、CARBOPOL(登録商標)NF等級971P、974Pおよび934P(BF Goodrich Co., Specialty Polymers and Chemicals Div., Cleveland, Ohio, USA)である。さらなる例は、WATER LOCK(登録商標)として知られるポリマーであり、これは、Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa, USA. から入手可能なデンプン/アクリレート/アクリルアミドコポリマーである。

10

【0054】

適切なポリマーはまた、天然に存在する親水性ポリマー(例として、タンパク質(例えば、コラーゲン、フィブロンectin、アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン、フィブリン、およびトロロンピン);アミン化ポリサッカライド、特に、グリコサミノグリカン(例えば、ヒアルロン酸、キチン、コンドロイチン硫酸(A、B、またはC)、ケラチン硫酸、ケラトスルフェート、およびヘパリン;グアーガム;キサンタンガム;カラギーナン;アルギネート;ペクチン;および活性化ポリサッカライド(例えば、デキストランおよびデンプン))を含む。

20

【0055】

上記のポリマーのリストは、網羅的なものでなく、当業者によって理解されるように、他の種々の合成親水性ポリマーが使用され得る。

【0056】

ポリマーは、生物分解性セグメントおよびブロックを含み得、これは、ポリマーの分子構造を通じて分布されるか、またはブロックコポリマーにおけるように1つのブロックとして存在するかのいずれかである。生物分解性セグメントは、共有結合を破壊するように分解するものである。代表的には、生物分解性セグメントは、水の存在下で加水分解するセグメントである。生物分解性セグメントは、低分子セグメント(例えば、エステル結合、無水結合、オルトエステル結合、オルトカーボネート結合、アミド結合、リン酸結合など)で構成され得る。

30

【0057】

マトリックスの任意の1つまたは複数のポリマーはまた、架橋され得、この架橋度は、ポリマー膨潤速度ならびに侵食速度に直接影響する。すなわち、より高い架橋度のポリマーは、低い架橋度のポリマーよりも、低い膨潤および緩慢な侵食を示す。架橋ポリマーは、従来の架橋手順(例えば、添加された架橋剤との化学的架橋、光分解誘導架橋など)を用いて、上記の例示のポリマーを用いて調製され得るか、またはポリマーは、架橋形態で市販により得られ得る。

【0058】

水膨潤性ポリマーは、個々に、または組み合わせて使用され得る。特定の組み合わせは、しばしば、個々に使用される場合のそれらの成分よりも、薬物のより制御された放出を提供する。例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない:セルロースポリマーとガムとの組み合わせ(例えば、ヒドロキシエチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースとキサンタンガムとの組み合わせ);ポリアルキレンオキシドとガムとの組み合わせ(例えば、ポリ(エチレンオキシド)とキサンタンガムとの組み合わせ);およびポリアルキレンオキシドとセルロースポリマーとの組み合わせ(例えば、ポリ(エチレンオキシド)とヒドロキシエチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースとの組み合わせ)。

40

【0059】

50

異なるポリ(エチレンオキシド)の組み合わせもまた意図され、異なる分子量のポリマーは、異なる投薬形態特徴に寄与する。例えば、非常に高い分子量のポリ(エチレンオキシド)(例えば、Polyox 303(数平均分子量が7,000,000である)またはPolyox Coag(数平均分子量が5,000,000である)は、高い膨潤ならびに錠剤の完全性を提供することにより、崩壊放出に対して、拡散を顕著に増強するために使用され得る。より低い分子量のポリ(エチレンオキシド)(例えば、Polyox WSR N-60K(数平均分子量約2,000,000)をPolyox 303および/またはPolyox Coagと共に組み込むことは、拡散速度に対して、崩壊速度を増大させる。なぜなら、より低い分子量のポリマーは、膨潤を減少させ、そして有効な錠剤崩壊剤として作用するからである。さらに低い分子量のポリ(エチレンオキシド)(例えば、Polyox WSR N-80(数平均分子量約200,000))の組み込みは、崩壊速度をさらに増大させる。

10

#### 【0060】

これらのポリマーの親水性および水膨潤性は、薬物含有マトリックスが、水の進入に起因して胃腔内で大きさを膨張することを引き起こし、これにより、摂取された状態の間に導入されたとき、胃中で保持される大きさを達成する。これらの性質はまた、マトリックスが平滑になることを引き起こし、蠕動に対する抵抗を提供し、そしてさらに、胃中のそれらの保持を促進する。マトリックスからの薬物の放出速度は、主として水吸収速度および薬物が溶解し、膨潤ポリマーから拡散する速度に依存し、これは次いで、薬物の溶解度および溶解速度、薬物粒子サイズ、およびマトリックス中の薬物濃度に関連する。

20

#### 【0061】

薬物に対するポリマーの量は、所望される薬物放出速度、ならびにポリマー、その分子量、処方物中に存在し得る賦形剤に依存して変動し得る。しかしながら、ポリマーの量は、摂取(または胃液中の浸漬)の1時間後にマトリックス内に薬物の少なくとも約40%を保持するのに十分である。好ましくは、ポリマーの量は、薬物の少なくとも50%が、摂取の1時間後にマトリックス中に保持されるような量である。より好ましくは、薬物の少なくとも60%、および最も好ましくは、薬物の少なくとも80%を、摂取の1時間後にマトリックス中に保持する。しかしながら、全ての場合において、薬物の実質的に全てが、摂取後、約8時間以内に、そして好ましくは約6時間以内に、マトリックスから放出される。「実質的に全て」とは、少なくとも85%、好ましくは、少なくとも90%を意味する。一般に、マトリックスは、活性因子の約80%より多く、好ましくは、少なくとも85%、最も好ましくは、活性因子の90%より多くを、USP崩壊試験装置を用いてインピットロで決定されたような約2~8時間の範囲の時間にわたって送達することが理解される。

30

#### 【0062】

本発明の投薬形態を用いて所望の延長された放出プロフィールを提供するには、より高い分子量のポリマーが好ましいことが、今や見いだされている。一般に、適切な分子量は、約5,000~約20,000,000の範囲である。低い可溶性の薬物については、ポリマーは、好ましくは、約5,000~約8,000,000の範囲、より好ましくは、約10,000~約5,000,000の範囲の分子量を有する。水溶性の薬物については、ポリマーは、好ましくは、少なくとも約10,000の分子量を有するが、用いられる分子量は、選択されたポリマーと共に変動する。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースについては、最小分子量は、10,000程度に低いものであり得、ポリ(エチレンオキシド)については、分子量は、2,000,000またはそれ以上の桁のずっとより高いものであり得る。

40

#### 【0063】

##### IV. 活性因子

本発明の投薬形態は、胃腸管内で局所的に、胃腸粘膜を介した循環への吸収により全身的にのいずれかで作用し得る薬物の連続した、制御された投与に有効である。本明細書中に開示され、そして請求されるような胃保持性投薬形態は、相対的に不溶性であるか、胃腸

50

管内でイオン化されるか、または活発な輸送を必要とする薬物の送達に特に有用である。

【0064】

投与される活性因子は、経口薬物投与に適切である任意の化合物であり得る；本発明の投薬形態を用いて投与され得る活性因子の種々のクラスの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：鎮痛剤；麻酔剤；抗関節炎剤；呼吸薬；抗癌剤；抗コリン作用薬；鎮痙薬；抗うつ薬；抗糖尿病性薬剤；下痢止め薬；駆虫薬；抗ヒスタミン薬；抗高脂血症剤；抗高血圧剤；抗感染薬剤（例えば、抗生物質および抗ウイルス剤）；抗炎症剤；抗片頭痛性製剤；制吐薬；抗腫瘍性薬剤；抗振せん麻痺（パーキンソン症候群）薬；上痒剤；抗精神病薬；解熱薬；鎮痙薬；抗結核性薬剤（*antitubercular agent*）；抗潰瘍性薬剤および他の胃腸活性因子；抗ウイルス剤；抗不安薬；食欲抑制剤；注意欠陥障害（ADD）薬および注意欠陥過活動性障害（ADHD）薬；心臓血管製剤（カルシウムチャンネル遮断薬、CNS剤、および血管拡張薬を含む）；遮断薬および抗不整脈剤；中枢神経系刺激薬；咳および感冒の製剤（うっ血除去薬を含む）；利尿薬；遺伝物質；薬草療法薬；ホルモン療法薬；催眠薬；低血糖剤；免疫抑制剤；ロイコトリエンインヒビター；有糸分裂インヒビター；筋肉弛緩薬；麻薬拮抗薬；栄養剤（例えば、ビタミン、必須アミノ酸、および脂肪酸）；副交感神経；ペプチド薬；精神刺激薬；鎮静薬；ステロイド；交感神経作用薬；および精神安定薬。

10

【0065】

水不溶性であるか、または水中で低溶解性である一般的に知られている薬物としては、例として、以下が挙げられる。

20

【0066】

胃腸活性因子。胃腸活性因子は、本発明の投薬形態を用いて投与され得る特に好ましい薬物である。これらのタイプの薬物としては、胃酸分泌を阻害するための因子（例えば、 $H_2$ レセプターアンタゴニストであるシメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジン、 $H^+$ 、 $K^+$ -ATPaseインヒビター（「プロトンポンプインヒビター」とも呼ばれる）であるオメプラゾールおよびランソプラゾール（*lansoprazole*）、ならびに制酸薬（例えば、炭酸カルシウム、水酸化アルミニウム、および水酸化マグネシウム）が挙げられる。また、*Helicobacter pylori*（*H. pylori*）での感染を処置するための因子（例えば、メトロニダゾール、チニダゾール、アモキシリン、クラリスロマイシン（*clarithromycin*）、テトラサイクリン、チアンフェニコール、およびビスマス化合物（例えば、次クエン酸ビスマス（*bismuth subcitrate*）および次サリチル酸ビスマス（*bismuth subsalicylate*））もこの一般の群の中に含まれる。本発明の投薬形態を用いて投与可能な他の胃腸活性因子としては、ペントガストリン、カルベノキソロン、硫酸化多糖（例えば、スクラルファート）、プロスタグランジン（例えば、ミソプロストール）、およびムスカリンアンタゴニスト（例えば、ピレンゼピンおよびテレンゼピン（*telenzepine*））が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、下痢止め剤、制吐剤、および運動促進剤（*prokinetic agents*）（例えば、オンダンセトロン、グラニセトロン（*granisetron*）、メトクロプラミド（*metoclopramide*）、クロルプロマジン、パーフェナジン、プロクロルペラジン、プロメタジン、チエチルペラジン、トリフルプロマジン、ドンペリドン、トリメトベンズアミド、シサプリド（*cisapride*）、モチリン、ロペラミド、ジフェノキシレート、およびオクトレオチド（*octreotide*））が挙げられる。

30

40

【0067】

抗菌剤。これらとしては、以下が挙げられる：テトラサイクリン系抗生物質および関連化合物（クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメクロサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、ロリテトラサイクリン）；マクロライド系抗生物質（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン（*clarithromycin*）、およびアジスロマイシン（*azithromycin*）；ストレプトグラミン系（*streptogramin*）抗生物質（例えば、キノプリスチン（*quinupr*

50

istin) およびダルフォプリスチン(dalfopristin)); -ラクタム抗生物質(ペニシリン(例えば、ペニシリンG、ペニシリンVK)、抗ブドウ球菌性ペニシリン(例えば、クロキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリン、およびオキサシリン)、広域抗菌スペクトルペニシリン(例えば、アミノペニシリン(例えば、アンピシリンおよびアモキシリン)、および抗シュードモナスペニシリン(例えば、カルベニシリン)、およびセファロsporin(例えば、セファドロキシル、セフェピム(cefepime)、セファレキシン、セファゾリン、セフォキシチン、セフォテタン、セフロキシム(cefuroxime)、セフォタキシム、セフトジジム、およびセフトリアキソン)、およびカルバペネム(carbapenems)(例えば、イミペネム、メロペネム(meropenem)、およびアズトレオナム))を含む); アミノ配糖体系抗生物質(例えば、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン、およびネオマイシン); 糖ペプチド系抗生物質(例えば、テイコプラニン(teicoplanin)); スルホンアミド抗生物質(例えば、スルファセトアミド、スルファベンズアミド、スルファジアジン、スルファドキシム、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメチゾール、およびスルファメトキサゾール); キノロン系抗生物質(例えば、シプロフロキサシン、ナリジクス酸、およびオフロキサシン(ofloxacin)); 抗マイコバクテリア薬(例えば、イソニアジド、リファンピン、リファブチン(rifabutin)、エタンブトール、ピラジニアミド、エチオンアミド、アミノサリチル酸(aminosalicylic)、およびシクロセリン); 系統性抗真菌剤(systemic antifungal agents)(例えば、イトラコナゾール(itraconazole)、ケトコナゾール、フルコナゾール(flucanazole)、およびアンホテリシンB); 抗ウイルス剤(例えば、アシクロビル、ファミシクロビル(famciclovir)、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ソリブジン(sorivudine)、トリフルリジン、バラシクロビル(valacyclovir)、ビダラビン、ジダノシン(didanosine)、スタブジン(stavudine)、ザルシタビン(zalcitabine)、ジドブジン、アマンタジン、インターフェロン、リバビリン、およびリマンタジン); ならびに種々雑多の抗菌剤(例えば、クロラムフェニコール、スペクチノマイシン、ポリミキシンB(コリスチン)、バシトラシン、ニトロフラントイン、マンデル酸メテナミン、および馬尿酸メテナミン)。

#### 【0068】

抗糖尿病剤。これらとしては、例によって、以下が挙げられる: アセトヘキサミド、クロルプロパミド、シグリタゾン(ciglitazon)、グリクラジド、グリピジド、グルカゴン、グリブリド、ミグリトル(miglitol)、ピオグリタゾン(pioglitazone)、トラザミド、トルブタミド、トリアンプテリン(triampterin)、およびトログリタゾン(trogliptazone)。

#### 【0069】

鎮痛薬。非オピオイド系鎮痛剤としては、以下が挙げられる: アパゾン(apazone)、エトドラック(etodolac)、ジフェンピラミド(difenpiramide)、インドメタシン、メクロフェナメート、メフェナム酸、オキサプロジン(oxaprozin)、フェニルブタゾン、ピロキシカム、およびトルメチン; オピオイド系鎮痛剤としては、以下が挙げられる: アルフェentanil、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、ドロコード(drocode)、フェンタニール、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン(methadone)、モルヒネ、ナルブフェン、オキシコドン、オキシモルホン、ペントゾシン、プロボキシフェン、サフェentanil、およびトラマドール。

#### 【0070】

抗炎症剤。抗炎症剤としては、以下が挙げられる: 非ステロイド系抗炎症剤(例えば、プロピオン酸誘導体(例えば、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ベノキサプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン(carprofen)、オキサプロジン、プラノプロフェン(pr

10

20

30

40

50

anoprofen)、スプロフェン、アルミノプロフェン(alminoprofen)、ブチブフェン(butibufen)、およびフェンブフェン);アパゾン(apazone);ジクロフェナク;ジフェンピラミド;ジフルニサル;エトドラック;インドメタシン;ケトロラク;メクロフェナメート;ナブメトン(nabumetone);フェニルブタゾン;ピロキシカム;スリンダク;およびトルメチン。ステロイド系抗炎症剤としては、以下が挙げられる:ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン-21-モノエステル(例えば、ヒドロコルチゾン-21-アセテート、ヒドロコルチゾン-21-ブチレート、ヒドロコルチゾン-21-プロブオネート、ヒドロコルチゾン-21-バレレートなど)、ヒドロコルチゾン-17,21-ジエステル(例えば、ヒドロコルチゾン-17,21-ジアセテート、ヒドロコルチゾン-17-アセテート-21-ブチレート、ヒドロコルチゾン-17,21-ジブチレートなど)、アルクロメタゾン、デキサメタゾン、フルメタゾン、プレドニゾン、およびメチルプレドニゾン。

10

## 【0071】

抗痙攣剤。適切な抗痙攣(抗癲癇)薬としては、例として、以下が挙げられる:アセタゾラミド(azetazolamide)、カルバマゼピン、クロナゼパム、クロラゼペート、エトスクシミド、エトイン、フェルバメート、ラモトリジン、メフェニトイン、メフォバルピタール、フェニトイン、フェノバルピタール、プリミドン、トリメタジオン、ピガバトリン、トピラメート(topiramate)、およびベンゾジアゼピン。ベンゾジアゼピンは、周知であるように、不安、不眠、および悪心を含む多数の指標に有用である。

20

## 【0072】

CNSおよび呼吸刺激薬。CNSおよび呼吸刺激薬はまた、多数の活性因子を包含する。これらの刺激薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない:キサンチン(例えば、カフェインおよびテオフィリン);アンフェタミン(例えば、アンフェタミン、塩酸ベンズフェタミン、デキストロアンフェタミン、硫酸デキストロアンフェタミン、レバンフェタミン(levamphetamine)、塩酸レバンフェタミン(levamphetamine hydrochloride)、メタンフェタミン、および塩酸メタンフェタミン);および種々雑多の刺激薬(例えば、メチルフェニデート、塩酸メチルフェニデート、モダフィニル(modafinil)、ペモリン、シブトラミン(sibutramine)、および塩酸シブトラミン(sibutramine hydrochloride))。

30

## 【0073】

神経弛緩剤。神経弛緩薬としては、抗うつ薬、抗そう薬、および抗精神病剤が挙げられ、ここで、抗うつ薬としては、(a)三環系抗うつ薬(例えば、アモキサピン、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、およびトリミプラミン)、(b)セロトニン再摂取インヒビター(シタロプラム(citalopram)、フルオキセチン、フルボキサミン(flvoxamine)、パロキセチン(paroxetine)、セルトラリン、およびベンラファキシン(venlafaxine))、(c)モノアミンアキシダーゼインヒビター(例えば、フェネルジン、トラニルシプロミン、および(-)-セレジリン)、ならびに(d)他の「異型の」抗うつ薬(例えば、ネファゾドン(nefazodone)、トラゾドン、およびベンラファキシン)が挙げられ、そしてここで抗そう薬および抗精神病薬としては、(a)フェノチアジン(例えば、アセトフェナジン、マレイン酸アセトフェナジン、クロルプロマジン、塩酸クロルプロマジン、フルフェナジン、塩酸フルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、フルフェナジンデカノエート、メソリダジン、メソリダジンベシレート、パーフェナジン、チオリダジン、塩酸チオリダジン、トリフルオペラジン、および塩酸トリフルオペラジン)、(b)チオキサンテン(例えば、クロルプロチキセン、チオチキセン、および塩酸チオチキセン)、ならびに(c)他の複素環式薬(例えば、カルバマゼピン、クロザピン、ドロペリドール、ハロペリドール、ハロペリドールデカノエート、コハク酸ロクサピン、モリンドン、塩酸モリンドン、オランザピ

40

50

ン (olanzapine)、ピモジド、ケチアピン (quetiapine)、リスペリドン (risperidone)、およびセルチンドール (sertindole) が挙げられる。

【0074】

催眠剤および鎮静薬としては、以下が挙げられる：クロメチアゾール (clomethiazole)、エチナメート、エトミデート、グルテチミド、メプロバメート、メチプリロン、ゾルピデム、およびバルビツレート (例えば、アモバルビタール、アプロブバルビタール (apropbarbital)、ブタバールビタール、ブタルビタール、メフォバルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、チオペンタール)。

10

【0075】

抗不安薬および精神安定薬としては、以下が挙げられる：ベンゾジアゼピン (例えば、アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、デモキセパム (demoxepam)、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム)、ブスピロン、クロルジアゼポキシド、およびドロペリドール。

【0076】

抗癌剤 (抗腫瘍剤を含む)：パクリタキセル、ドセタキセル (docetaxel)、カンプトセシンならびにそのアナログおよび誘導体 (例えば、9 - アミノカンプトセシン、9 - ニトロカンプトセシン、10 - ヒドロキシカンプトセシン、イリノテカン、トポテカン (topotecan)、20 - O - - グルコピラノシルカンプトセシン)、タキサール (バッカチン (baccatin)、セファロマンニン (cephalomannin) およびそれらの誘導体)、カルボプラチン、シスプラチン、インターフェロン - <sub>2A</sub>、インターフェロン - <sub>2B</sub>、インターフェロン - <sub>N3</sub> およびインターフェロンファミリーの他の薬剤、レバミゾール、アルチレタミン (altretamine)、クラドリピン (cladribine)、トレチノイン、プロカルバジン、ダカルバジン、ゲムシタピン (gemcitabine)、ミトーテン、アスパラギナーゼ、ポルフィメル (porfimer)、メスナ (mesna)、アミフォスチン (amifostine)、有糸分裂インヒビター (ポドフィロトキシン誘導体 (例えば、テニポシド (teniposide) およびエトポシド) およびビンカアルカロイド (例えば、ビノレルピン (vinorelbine)、ピンクリスチンおよびビンブラスチン) を含む)。

20

30

【0077】

抗高脂血症剤。脂質降下剤または「高脂血症」剤としては、HMG - CoAレダクターゼインヒビター (例えば、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、およびセリバスタチン (cerivastatin)、ならびに他の脂質降下剤 (例えば、クロフィブレート、フェノフィブレート (fenofibrate)、ゲムフィブロジルおよびタクリン) が挙げられる。

【0078】

抗高血圧剤。これらとしては、アムロジピン、ベナゼプリル (benazepril)、ダロジピン (darodipine)、ジリタゼム (dilitazem)、ジアゾキシド、ドキサゾシン、エナラプリル、エポサルタン (eposartan)、ロサルタン、バルサルタン (valsartan)、フェロジピン、フェノルドパム (fenoldopam)、フォシノプリル (fosinopril)、グアナベンズ、グアナドレル、グアナチジン、グアンファシン、ヒドララジン、メチロシン、ミノキシジル、ニカルジピン、ニフェジピン、ニソルジピン、フェノキシベンザミン、プラゾシン、キナプリル (quinapril)、レセルピン、およびテラゾシンが挙げられる。

40

【0079】

心臓血管製剤。心臓血管製剤としては、例として、以下が挙げられる：アンジオテンシン変換酵素 (ACE) インヒビター (例えば、エナラプリル、1 - カルボキシメチル - 3 -

50

1 - カルボキシ - 3 - フェニル - (1S) - プロピルアミノ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - (3S) - 1 - ベンズアゼピン - 2 - オン、3 - (5 - アミノ - 1 - カルボキシ - 1S - ペンチル) アミノ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - 3S - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - 酢酸または 3 - (1 - エトキシカルボニル - 3 - フェニル - (1S) - プロピルアミノ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 - オキソ - (3S) - ベンズアゼピン - 1 - 酢酸モノヒドロクロライド) ; 強心配糖体 (例えば、ジゴキシンおよびジギトキシン) ; イノトロープ (inotropes) (例えば、アムリノンおよびミルリノン) ; カルシウムチャンネル遮断薬 (例えば、ベラパミル、ニフェジピン、ニカルジピン、フェロジピン、イスラジピン、ニモジピン、ベプリジル (bepridil)、アムロジピンおよびジルチアゼム) ; 遮断薬 (例えば、アテノロール、メトプロロール ; ピンドロール、プロパフェノン、プロプラノロール、エスモロール、ソタロール、チモロール、およびアセブトロール) ; 抗不整脈薬 (例えば、モリシジン (morizine)、イブチリド (ibutilide)、プロカインアミド、キニジン、ジソピラミド、リドカイン、フェニトイン、トカイニド、メキシレチン、フレカイニド、エンカイニド、ブレチリウムおよびアミオダロン) ; および心保護剤 (例えば、デクスラゾキサゾン (dexrazoxane) およびロイコボリン) ; 血管拡張薬 (例えば、ニトログリセリン) ; および利尿剤 (例えば、アセタゾラミド (acetazolamide)、アミロライド、アゾセミド、ベンドロフルメサイアザイド、プメタニド、クロロチアジド、クロルタリドン、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、メトラゾン、ムゾリミン (muzolimine)、ネシリチド (nesiritide)、ピレタニド、スピロノラクトン、トルセミド (torsemide)、トリアムテレン、およびトリパミド (tripamide) ) 。

10

20

#### 【0080】

抗ウイルス剤。本発明の投薬形態を用いて送達され得る抗ウイルス剤としては、以下が挙げられる：抗ヘルペス剤 (アシクロビル、ファムシクロビル (famciclovir)、ホスカネット、ガンシクロビル、イドクスウリジン、ソリブジン、トリフルリジン、バラシクロビル (valacyclovir)、およびビダラビン) ; 抗レトロウイルス剤 (ジダノシン、スタブジン (stavudine)、ザルシタピン (zalcitabine)、およびジドブジン) ; および他の抗ウイルス剤 (例えば、アマンタジン、インターフェロン、リバビリン、およびリマンタジン) 。

30

#### 【0081】

性ステロイド。性ステロイドとしては、まず、以下が挙げられる：プロゲステゲン (例えば、アセトキシプレグネノロン (acetoxypregnalone)、アリルエストレノール、酢酸アナゲストン、酢酸クロルマジノン、シプロテロン、酢酸シプロテロン、デソゲストレル (desogestrel)、ジヒドロゲステロン (dihydrogesterone)、ジメチステロン、エチステロン (17 - エチニルテストステロン)、二酢酸エチノジオール、酢酸フルロゲストン、ゲスタゲン、ヒドロキシプロゲステロン、酢酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、ヒドロキシメチルプロゲステロン、酢酸ヒドロキシメチルプロゲステロン、3 - ケトデソゲストレル (ketodesogestrel)、レボノルゲストレル (levonorgestrel)、リネストレノール、メドロゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、ノルエチノドレル、ノルゲスチメート (norgestimate)、ノルゲストレル、ノルゲステトリエノン、ノルメチステロン (normethisteron)、およびプロゲステロン (progesterone) ) 。この一般的なクラスには、以下もまた含まれる：エストロゲン (例えば、エストラジオール (すなわち、1, 3, 5 - エストラトリエン - 3, 17 - ジオール、または「17 - エストラジオール」) およびそのエステル (エストラジオールベンゾエート、エストラジオールバレレート、エストラジオールシピオネート、エストラジオールヘプタノエート、エストラジオールデカノエート、エストラジオールアセテート、

40

50

およびエストラジオールジアセテートを含む)；17 - エストラジオール；エチニルエストラジオール(すなわち、17 - エチニルエストラジオール)、ならびにそれらのエステルおよびエーテル(エチニルエストラジオール3 - アセテートおよびエチニルエストラジオール3 - ベンゾエートを含む)；エストリオールおよびコハク酸エストリオール；ポリエストロールホスフェート；エストロンならびにそのエステルおよび誘導体(酢酸エストロン、硫酸エストロン、および硫酸ピペラジンエストロンを含む)；キネストロール；メストラノール；および結合体化ウマエストロゲン)。アンドロゲン剤(これもまた、性ステロイドの一般的なクラス内に含まれる)は、以下のような薬物である：天然に存在するアンドロゲン(アンドロステロン、酢酸アンドロステロン、プロピオン酸アンドロステロン、安息香酸アンドロステロン、アンドロステンジオール、アンドロステンジオール - 3 - アセテート、アンドロステンジオール - 17 - アセテート、アンドロステンジオール - 3, 17 - ジアセテート、アンドロステンジオール - 17 - ベンゾエート、アンドロステンジオール - 3 - アセテート - 17 - ベンゾエート、アンドロステンジオン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA：「プラステロン(prasterone)」とも呼ばれる)、デヒドロエピアンドロステロン硫酸ナトリウム、4 - ジヒドロテストステロン(DHT：「スタノロン(stanolone)」とも呼ばれる)、5 - ジヒドロテストステロン、ドロモスタノロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エチルエステレノール、ナンドロロンフェンプロピオネート、ナンドロロンデカノエート、ナンドロロンフリルプロピオネート、ナンドロロンシクロヘキサンプロピオネート、ナンドロロンベンゾエート、ナンドロロンシクロヘキサカルボキシレート、オキサンドロロン、スタノゾロールおよびテストステロン)；テストステロンおよび4 - ジヒドロテストステロンの薬学的に受容可能なエステル、代表的なエステルは、C17位に存在するヒドロキシル基から形成され、以下を包含するが、これらに限定されない：エナンテート、プロピオネート、シピオネート、フェニルアセテート、アセテート、イソブチレート、ブシクレート(bucilate)、ヘプタノエート、デカノエート、ウンデカノエート、カプレート、およびイソカプレートエステル；およびテストステロンの薬学的に受容可能な誘導体(例えば、メチルテストステロン、テストラクトン、オキシメトロン、およびフルオキシメステロン)。

#### 【0082】

ムスカリン性レセプターアゴニストおよびアンタゴニスト。ムスカリン性レセプターアゴニストとしては、例として、以下が挙げられる：コリンエステル(例えば、アセチルコリン、メタコリン、カルバコール、ベタネコール(カルバミルメチルコリン)、塩化ベタネコール、コリン模倣性天然アルカロイドおよびそれらの合成アナログ(ピロカルピン、ムスカリン、McN - A - 343、およびオキシトレモリンを含む))。ムスカリン性レセプターアンタゴニストは、一般には、ベラドンナアルカロイドまたはそれらの半合成もしくは合成のアナログ(例えば、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、ホマトロピンメチルプロマイド、イプラトロピウム、メタンテリン、メトスコポラミン、およびトリトロピウム)である。

#### 【0083】

ペプチド薬物。ペプチジル薬物(Peptidyl drug)としては、以下が挙げられる：ペプチジルホルモン(アクチビン、アミリン、アンギオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、カルシトニンN末端隣接ペプチド、毛様体神経栄養因子(CNTF)、コルチコトロピン(副腎皮質刺激ホルモン、ACTH)、コルチコトロピン放出因子(CRFまたはCRH)、上皮成長因子(EGF)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、ガストリン、ガストリン阻害ペプチド(GIP)、ガストリン放出ペプチド、ゴナドトロピン放出因子(GnRFまたはGNRH)、成長ホルモン放出因子(GRF、GRH)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCH)、インヒピンA、インヒピンB、インスリン、黄体化ホルモン(LH)、黄体化ホルモン放出ホルモン(LHRH)、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、 $\beta$ -メラニン細胞刺激ホルモン、 $\gamma$ -メラニン細胞刺激ホルモン、メラトニン、モチリン、オキシトシン(ピトシ

ン)、腓ポリペプチド、副甲状腺ホルモン(P TH)、胎盤ラクトゲン、プロラクチン(P R L)、プロラクチン放出阻害因子(P I F)、プロラクチン放出因子(P R F)、セクレチン、ソマトトロピン(成長ホルモン、G H)、ソマトスタチン(S I F、成長ホルモン放出阻害因子、G I F)、サイトロピン(甲状腺刺激ホルモン、T S H)、サイトロピン放出因子(T R HまたはT R F)、サイロキシン、血管作用性腸ペプチド(V I P)、およびバソプレッシン)。他のペプチジル薬物は、以下である: サイトカイン(例えば、コロニー刺激因子4、ヘパリン結合神経栄養因子(H B N F)、インターフェロン、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン - n 3、インターフェロン など、インターロイキン - 1、インターロイキン - 2、インターロイキン - 3、インターロイキン - 4、インターロイキン - 5、インターロイキン - 6 など、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子 - 、顆粒球コロニー刺激因子(G - C S F)、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子(G M - C S F)、マクロファージコロニー刺激因子、ミッドカイン(M D)、およびサイモポイエチン。本発明のシステムを用いて有利に送達され得るさらに他のペプチジル薬物としては、以下が挙げられる: エンドルフィン(例えば、デルモルフィン、ジノルフィン、 - エンドルフィン、 - エンドルフィン、 - エンドルフィン、 - エンドルフィン、[ L e u <sup>5</sup> ]エンケファリン、[ M e t <sup>5</sup> ]エンケファリン、サブスタンスP)、キニン(例えば、ブラジキニン、ポテンシエーターB、ブラジキニンポテンシエーターC、カリジン)、L H R Hアナログ(例えば、プセレリン、デスロレリン(d e s l o r e l i n)、フェルチレリン(f e r t i r e l i n)、ゴセレリン、ヒストレリン(h i s t r e l i n)、ロイプロリド、ルトレリン(l u t r e l i n)、ナファレリン(n a f a r e l i n)、トリプトレリン(t r y p t o r e l i n))、および凝固因子(例えば、<sub>1</sub> - アンチトリプシン、<sub>2</sub> - マクログロブリン、アンチトロンピンI I I、第I因子(フィブリノーゲン)、第I I因子(プロトロンピン)、第I I I因子(組織プロトロンピン)、第V因子(プロアクセレリン)、第V I I因子(プロコンベルチン)、第V I I I因子(抗血友病グロブリンまたはA H G)、第I X因子(クリスマス因子、血漿トロンボプラスチン成分またはP T C)、第X因子(スチュアート - パワー因子)、第X I因子(血漿トロンボプラスチン前駆体またはP T A)、第X I I因子(ハーゲマン因子)、ヘパリン補因子I I、カリクレイン、プラスミン、プラスミノーゲン、プレカリクレイン、プロテインC、プロテインS、およびトロンボモジュリンならびにそれらの組み合わせ)。

#### 【0084】

遺伝物質もまた、本発明の投薬形態を用いて送達され得る(例えば、核酸、RNA、DNA、組換えRNA、組換えDNA、アンチセンスRNA、アンチセンスDNA、リボザイム、リボオリゴヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、アンチセンスリボヌクレオチド、およびアンチセンスデオキシリボヌクレオチド)。代表的な遺伝子としては、血管内皮成長因子、線維芽細胞増殖因子、B c l - 2、嚢胞性線維症膜貫通調節因子、神経成長因子、ヒト成長因子、エリスロポエチン、腫瘍壊死因子、およびインターロイキン - 2、ならびに組織適合性遺伝子(例えば、H L A - B 7)をコードする遺伝子が挙げられる。

#### 【0085】

多くの侵食性投薬形態とは対照的に、本発明の投薬形態の低い可変性は、可溶性に乏しい薬物(例えば、フェニトインおよびカルバマゼピン)にとって特に重要である。これらの薬剤は共に、上述のように、癩癩の処置において用いられる抗痙攣薬であり、そして患者間において薬物吸収の広範な変動が存在するため、医師は、適切な(すなわち、安全かつ有効な)投薬レジメンを見出すために、現在では、患者に対して個々に滴定しなければならない。この点に関して、本発明の投薬形態は、狭い治療指標を有する低溶解性薬物(すなわち、有毒な用量が、有効な用量よりも有意に高いわけではない薬物)のより一貫した送達のために有用である。

#### 【0086】

本発明の投薬形態は、長期にわたって直接的に胃に薬物を送達するため(例えば、この薬物が、小腸において優先的に吸収される場合(例えば、シプロフロキサシン))、または

連続した局所のみ（非全身の）作用を提供するため（例えば、この薬物が炭酸カルシウムである場合、そして本発明の投薬形態に取り込まれる場合に非全身性の徐放性の制酸薬になる）に特に有用である。この投薬形態はまた、胃に、胃腸管のその部分でのみ可溶性である薬物を、連続的に送達するために有用である。例えば、本発明の投薬形態は、制酸薬として、または骨粗鬆症を予防する栄養補助食品として使用されることが意図される炭酸カルシウムまたは他のカルシウム塩の送達のために有用である。カルシウム塩は、胃酸の存在の結果として、胃中で可溶性であるが、胃腸管の残りの部分では可溶性ではない。従来の投薬形態では、送達された薬剤の胃中の滞留時間は、通常、約20～40分のみ制限され、従って、約15～30%のみのカルシウム利用性しか生じない。結果として、極度に大きな投薬形態（2.5g）（これは、患者が飲み込むのが難しい）が一般に使用される。対して、約4～8時間の間の制御された送達、および約4～8時間の胃保持を提供することにより、本発明の投薬形態は、投与された薬物からの必須カルシウム（すなわち、炭酸カルシウム）のより完全なバイオアベイラビティーを確実にする。このことは、意図された用量を受容する患者のより大きな可能性を生じ、そしてまた、非実用的に大きな投薬形態の必要性を回避する。

#### 【0087】

本発明の投薬形態はまた、胃の局所障害を処置するため（例えば、胃の粘膜下組織から *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) を根絶するために有効である薬物）、胃潰瘍および十二指腸潰瘍を処置するために、胃炎および食道炎を処置するために、および胃癌の危険性を減少させるために、薬物の送達に有用である。本発明の投薬形態は、前出の徴候のために特に有用である。なぜなら、それらは、増強された胃保持および長期の放出を提供するからである。好ましいこのような実施形態では、本発明の投薬形態は、(a) ビスマス（例えば、次サリチル酸ビスマスとして）、(b) 抗生物質（例えば、テトラサイクリン、アモキシシリン、チアンフェニコール、またはクラリスロマイシン）、および(c) プロトンポンプインヒビター（例えば、オメプラゾール）の組み合わせを含む。次サリチル酸ビスマス、チアンフェニコール、およびオメプラゾールの組み合わせが、*H. pylori* の根絶のために本発明の投薬形態を用いて送達され得る特に好ましい組み合わせである。

#### 【0088】

本発明の胃保持性の制御された送達の投薬形態から送達された薬物は、連続して、多くの時間の間、胃および小腸の上部（特に、十二指腸）に浸される。これらの部位は、特に、小腸の上部領域は、多くの薬物にとって最も効率的な吸収部位である。その最も効率的な部位に薬物を連続して供給することにより、本発明の投薬形態は、多くの薬物のより有効な経口使用を可能にする。

#### 【0089】

本発明の投薬形態は、従来の投薬形態と関連したパルス侵入送達に代わって、連続的な送達によって、薬物を提供するので、2つの特に有意な利点がそれらの使用から生じる：(1) 薬物由来の副作用の減少；および(2) 使用される薬物の投与頻度を減少しても処置を行えること。例えば、従来の投薬形態で投与された場合、低溶解性薬物であるシプロフロキサシン（尿管感染のような細菌感染を処置するために投与される抗生物質）は、現在、一日に2回与えられ、そして頻繁に、下痢のような胃腸の副作用が伴い得る。しかしながら、本発明の投薬形態を用いると、一日の投薬数が減少し、副作用の発症がより低いものとなり得る。

#### 【0090】

しかしながら、本発明は、低溶解性薬物を送達するための投薬形態に限定されない。中程度に水溶性から実質的に水溶性の薬物もまた、本発明の投薬形態を用いて送達され得る。必要であれば、それらは、徐放性プロフィールが維持されるように、保護小胞中に入れられるか、かつ/または遅延放出（例えば、腸溶）コーティングでコーティングされてもよく、されなくてもよい。好ましいこのような薬物としては、塩酸メトホルミン、塩酸バンコマイシン、カプトプリル、エナラプリル (*enalopril*) またはその塩、エリス

ロマイシンラクチオネート (erythromycin lactobionate)、塩酸ラニチジン、塩酸セルトラリン、塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)、アモキシシリン、セフロキシムアキセチル (cefuroxime axetil)、セファクロール、クリンダマイシン、ドキシフルイジン (doxifluridine)、ガバペンチン、トラマドール、塩酸フルオキセチン、塩酸シプロフロキサシン、アシクロビル、レボドパ、ガンシクロビル、ビュープロピオン (bupropion)、リジノプリル、ロザルタン (losartan)、およびアンピシリンのエステルが挙げられるが、これらに限定されない。このような薬物の特に好ましいものは、塩酸メトホルミン、塩酸シプロフロキサシン、ガバペンチン、リジノプリル、エナノプリル、ロザルタン、および塩酸セルトラリンである。

10

#### 【0091】

上述の活性因子のいずれもがまた、本発明の投薬形態を用いて、組み合わせて投与され得る。特に重要な薬物組み合わせ製剤の例としては、ACEインヒビターまたはアンジオテンシンIIアンタゴニストと利尿薬との組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。ACEインヒビターの具体的な例は、カプトプリル、リジノプリル、またはエナラプリルであり、利尿薬の例としては、トリアンプテリン (triampterine)、フロセミド、ブメタニド、およびヒドロクロチアジドが挙げられる。あるいは、これらの利尿剤のいずれかが、アドレナリン作用性遮断剤と組み合わせて有利に使用され得る。

アドレナリン作用性遮断剤としては、例えば、プロプラノロール、チモロール、またはメトプロロールが挙げられる。これらの特定の組み合わせは、心臓血管医薬において有用であり、そして副作用が減少し、そして患者の服薬率が増強されるという特定の利点に加えて、異なる薬物の別個の投与よりもコストが低くなるという利点を提供する。例えば、少量の利尿薬と少量のACEインヒビターまたは遮断薬のいずれかとは、この2つを一緒にして相加的な副作用を生じさせることなく、血圧を降下するという相加的な効果を提供することが示されている。

20

#### 【0092】

本発明の利点は、広範な薬物付加にわたって達成され、薬物とポリマーとの重量比は、一般には(必ずしもではないが)、1:1000~約85:15まで、代表的には、1:500~約85:15まで、より代表的には、1:400~約80:20までの範囲である。好ましい負荷(薬物とポリマーとの全体に対する薬物の重量%として表される)は、約10%~80%の範囲内、より好ましくは、約30%~80%の範囲内、そして最も好ましくは、特定の場合において約30%~70%の範囲内である。しかしながら、いくつかの適用については、利点は、上述の比から推測され得るように、0.01%程度の低い薬物負荷で得られる。

30

#### 【0093】

##### V. 投薬形態、保護小胞およびコーティング:

本発明の処方物は、代表的には、錠剤の形態である。他の処方物は、マトリックス/活性因子粒子をカプセル中に含有するか、または錠剤に圧縮される。カプセル化材は、カプセルが摂取された後に、その粒子が遊離され、そして胃中に迅速に分散されるように、高度に溶解性であるべきである。このような投薬形態は、薬学的処方物の分野の当業者に公知であり、そして適切なテキスト(例えば、Gennaro, A.R. 編、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (前出で引用))に記載される従来の方法を用いて調製される。錠剤およびカプセルは、最も便宜的な経口投薬形態を代表し、これらの場合、固体の薬学的キャリアが使用される。

40

#### 【0094】

錠剤は、標準的な錠剤加工手順および装置を用いて製造され得る。錠剤を形成するための他の方法は、単独または1つ以上のキャリア、添加剤などと組み合わせた、粒子状の組成物の直接圧縮によることであり、組成物の個々の粒子は、活性因子をその中に取り込んで有する生物適合性親水性侵食性ポリマーのマトリックスで構成される。直接圧縮の代わり

50

として、錠剤は、湿潤顆粒化プロセスまたは乾燥顆粒化プロセスを用いて調製され得る。錠剤はまた、圧縮ではなく成形され得、これは、湿性の材料または他に扱いやすい ( t r a c t a b l e ) 材料で開始し、そして圧縮単位に適合された適切な型を用いる射出成形技術または圧縮成形技術を使用する。錠剤はまた、ペーストの形態で型への押し出しによって、または錠剤に「切断」される押し出し物 ( e x t r u d a t e ) を提供することによって、調製され得る。しかしながら、圧縮技術および顆粒化技術が好ましく、直接圧縮が特に好ましい。

#### 【0095】

本発明に従って経口投与のために調製された錠剤、および直接圧縮を用いて製造された錠剤は、一般に、他の不活性な添加剤 (例えば、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、充填剤、安定化剤、界面活性剤、着色剤など) を含有する。結合剤は、錠剤に対して粘着性を付与するために使用され、従って、錠剤が、圧縮後にインタクトな状態を維持することを確実にする。適切な結合剤材料としては、デンプン (トウモロコシデンプンおよび 化デンプン ( p r e g e l a t i n i z e d s t a r c h ) を含む)、ゼラチン、糖 (スクロース、グルコース、デキストロースおよびラクトースを含む)、ポリエチレングリコール、蠟、ならびに天然ゴムおよび合成ゴム (例えば、アカシアアルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロースポリマー (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、メチルセルロース、微結晶性セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどを含む)、およびビーガム ( V e e g u m ) ) が挙げられるが、これらに限定されない。滑沢剤は、錠剤製造を容易にするために使用され、粉末流動を促進し、そして圧力が緩和されるときに粒子キャッピング (すなわち、粒子破損) を防止する。有用な滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム ( 0 . 2 5 重量% ~ 3 重量%、好ましくは、 0 . 5 重量% ~ 1 . 0 重量% の濃度 )、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、および植物硬化油 (好ましくは、約 1 重量% ~ 5 重量% の、最も好ましくは、約 2 重量% 未満のステアリン酸およびパルミチン酸の硬化トリグリセリドおよび精製トリグリセリドで構成される) である。崩壊剤は、錠剤の崩壊を促進し、それにより、溶解速度に対して侵食速度を増加させるために使用され、そして一般に、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン、ガム、または架橋ポリマー (例えば、架橋ポリビニルピロリドン) である。充填剤としては、例えば、二酸化珪素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末セルロース、および微結晶性セルロース、ならびに可溶性材料 (例えば、マンニトール、尿素、スクロース、ラクトース、ラクトース一水和物、デキストロース、塩化ナトリウム、およびソルビトールのような材料) が挙げられる。溶解増強剤 (溶解剤それ自体、乳化剤、および錯化剤 (例えば、シクロデキストリン) を含む) はまた、本発明の処方物中に有利に含まれる。当該分野で周知の安定化剤は、薬物分解反応 (例として、酸化的反応を含む) を阻害または遅延させるために使用される。

#### 【0096】

上述のように、本発明の活性因子 / ポリマーマトリックス粒子はまた、充填カプセルで投与され得る。適切なカプセルは、硬質または軟質のいずれかであり得、そして一般に、ゼラチン、デンプン、またはセルロース材料で作製されるが、ゼラチンカプセルが好ましい。二部の硬質ゼラチンカプセルは、好ましくは、例えばゼラチンバンドなどで、密封されている。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (前出を引用) (これは、材料およびカプセル化薬剤を調製するための材料および方法を記載している) を参照のこと。

#### 【0097】

以前に言及されたように、本発明の投薬形態は、水への溶解性をほとんど有さないかまたは全く有さない薬物を送達するために特に有用である。しかし、この投薬形態は、保護小胞に組み込まれそして / または保護 (例えば、腸溶) コーティングで被覆された薬物を送達するために使用され得る。この場合、この薬物は水溶性であり得るが、そうである必要はない。すなわち、Shell に対する米国特許第 5, 972, 389 号 (上で引用される) に説明されるように、保護小胞に組み込まれそして / または保護コーティングで被

10

20

30

40

50

覆された場合、水溶性薬物は、低溶解性になり得るかまたは不溶性になり得る。適切な小胞としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：リポソームおよびナノ粒子（例えば、アミノ酸から構成される、ナノスフェア（nanosphere）、ナノカプセルおよびナノ結晶）。

【0098】

特定の水溶性薬物は、先に小胞へ組み込むことなく、投薬形態に直接組み込まれ得る。これは、薬物の溶解度が20にて25%（w/w）未満である場合、または活性化合物の分子量が300ダルトンより大きい場合に生じる。

【0099】

薬物を、保護小胞または腸溶コーティングのいずれかで、本発明の投薬形態に組み込むことによって、胃保持および胃腸管への漸進的放出という利点が、小胞または腸溶コーティングの有利な特性と合わせられる。保護小胞およびコーティングの使用に関連する有利な特性としては、例えば、以下が挙げられる：胃腸管の有害な環境から（例えば、分解性酵素および低pHから）薬物を保護すること、薬物吸収を増強すること、および/または薬物溶解性を変更すること。これは、特に、不溶性薬物を、界面活性剤またはポリマー添加物を含むかまたはこれらを含まないナノ粒子にし、そしてこれらのナノ粒子を胃保持投薬形態に組み込む際に当てはまる。この文脈において、いずれかの薬剤とともに組み合わせた薬物は、ポリマーが侵食される速度によって決定される長期の様式で、胃保持システムから連続的かつ漸進的に放出され、十二指腸および小腸の残り部分を浸す。さらに、治療効果を達成するために、薬物はほとんど必要とされ得ない。なぜなら、胃内での分解の結果として、薬物がほとんど損失され得ないからである。一旦放出されると、小胞または腸溶コーティングの使用を介して安定化された薬物は、腸を介する吸収に、より容易に利用可能となり得る。

10

20

【0100】

さらに、用いられる小胞は、肝臓をバイパスし、そして薬物をリンパ系に直接取り入れることによって、この薬物のバイオアベイラビリティを改善するように選択され得る。例えば、パイアー斑は、胃腸管の約25%を裏打ちする領域であり、リンパ系に対する吸収部位として作用する。リポソームのような小胞は、このパイアー斑によって優先的に取り込まれることが示されている。抗原関連リポソームを本発明の投薬形態に組み込むことによって、数時間の期間にわたる抗原のリンパ様系への制御された連続的な送達、パイアー斑によるリポソームの優先的な吸収の結果として可能になる。また、リポソームは、薬物が投薬形態を離れて吸収部位に到達する時間まで、この薬物のさらなる保護を提供する。この様式で抗原を送達することによって、多量の抗原を摂取して、分解性の胃内の酸性度およびタンパク分解性酵素を回避する必要性はもはやなくなる。リポソームカプセル化薬物システムを調製するための方法は公知であり、当業者によって使用されている。リポソームおよびそれらの調製方法に関する広範な参考文献を含む一般議論は、「Liposomes, A Practical Approach」R.R.C New編、1990において見出され得る。

30

【0101】

このような小胞のさらなる例としては、微粒子化システムが挙げられ、このシステムは、ナノ粒子およびプロテノイド、ならびにアミノ酸マイクロスフェアおよびファーマコソーム（pharmacosome）によって例示される。ナノ粒子としては、例えば、ナノスフェア、ナノカプセル、およびナノ結晶が挙げられる。ナノスフェアのマトリックス様構造により、薬物は、そのマトリックス内にかまたはその外側上にコーティングされてかのいずれかで含まれ得る。ナノ粒子はまた、界面活性剤またはポリマー添加物を含むかまたは含まない、薬物の安定化サブミクロン構造からなり得る。ナノカプセルは、ポリマー材料のシェルを有し、ナノスフェアとともに用いる場合、この薬物は、このシェル内にかまたはその外側上にコーティングされてかのいずれかで含まれ得る。ナノ粒子を調製するために使用され得るポリマーとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：ポリ

40

50

)、ポリグルタルアルデヒド、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)およびアルブミン。ナノ粒子調製物に関する詳細については、例えば、Alleman, Eら、「Drug-Loaded Nanoparticles - Preparation Methods and Drug Targeting Issues」Eur. J. Pharm. Biopharm. 39(5): 173-191, 1993を参照のこと。

#### 【0102】

上記のように、保護小胞を用いる場合、この薬物は、それほど可溶性である必要はない。従って、本発明の投薬形態は、小胞がこの投薬形態とともに結合される場合、薬物が可溶化する速度がこの小胞に起因して遅延されるという点で、より高い溶解度の薬物に適用可能である。この投薬形態が侵食された場合、この薬物を含有する小胞が、胃腸管に供給され、腸内を通過するのが可能になる。結果として、薬物単独の投与または投薬形態の非存在下での小胞内の薬物投与のいずれと比較した場合でも、多量の薬物が長期間にわたって胃内で保持される。

10

#### 【0103】

薬物粒子はまた、遅延放出を確実にするために、保護コーティング(すなわち、薬物粒子が胃の酸性環境の外に出るまで、この薬物粒子の溶解を遅延するように作用するコーティング)とともに提供され得る。このことは、所望の徐放性プロフィールを維持するように薬物が中程度に有意に水溶性である場合に、特に好ましい。遅延放出コーティングを有する薬物粒子は、標準的なコーティング手順および機器を使用して、製造され得る。このような手順は、当業者に公知であり、そして関連テキスト(例えば、Remington、前出)に記載されている。一般に、遅延放出コーティング組成物は、コーティングパン、エアレス・スプレー技術、流動床コーティング機器などを使用して塗布される。遅延放出コーティング組成物は、以下を含む: ポリマー材料(例えば、セルロースブチレートフタレート、セルロース水素フタレート(celulose hydrogen phthalate)、セルロースプロピオネートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート(celulose acetate trimellitate)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロースアセテート、ジオキシプロピルメチルセルローススクシネート、カルボキシメチ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アセテートスクシネート、アクリル酸、メタクリル酸および/またはそのエステルから形成されるポリマーおよびコポリマー。本明細書中での好ましい腸溶コーティングは、メタクリル酸コポリマー(A型、B型、またはC型)(これらは、Rohm Tech, Inc. (Malden, Mass.)から市販されている)、および水ベースのセルロースアセテートフタレートラテックス分散物(これは、Eastman Fine Chemicals (Kingsport, Tenn.)から市販されている)から構成される。

20

30

#### 【0104】

本発明の投薬形態はまた、二層錠剤、三層錠剤、またはシェルおよびコアの(shell-and-core)錠剤として処方され得、二層錠剤および三層錠剤が、好ましい。投薬形態が2つ以上の別個の領域から構成され、これらの領域の各々が異なる機能または特性を有する、これらの実施形態のいずれか(例えば、一方の層が主として膨潤可能であり、他方の層が主として侵食可能である、二層錠剤)において、2種以上の薬物が、2つ以上の異なる領域(例えば、層)に送達され得、ここで、各領域中のポリマーは、この薬物の溶解度および分子量を考慮して、溶解プロフィール、侵食プロフィールおよび/または放出プロフィールを提供するように変更される(tailor)。例えば、二層錠剤は、侵食層に組み込まれた1種の薬物、および膨潤層に組み込まれた第二の薬物(これは、第一の薬物と同じであっても同じでなくてもよい)とともに調製され得るか、または単一の薬物が侵食層に組み込まれ得る(膨潤層に活性因子を含まない)。別の例のように、三層錠剤が、薬物を含む2つの外側層とともに調製され得、これは、主に侵食性であるポリマーから構成され、これらの外側層の間に膨潤可能な中間層がある。この膨潤層の機能は、

40

50

薬物送達の全体の期間にわたって十分な粒径を提供して、その供給様式において胃保持を促進することである。他の実施形態において、薬物は、即時性放出のためのコーティング中に含まれ得る。

【0105】

VI. 二層錠剤

2つ以上の別個の領域を有する、上で言及した投薬形態のうち、二層錠剤は、水不溶性の活性因子または水にわずかにしか溶解しない活性因子（例えば、IV節において同定される活性因子）のために好ましい。この二層錠剤は、主に膨潤可能である第一の層（「膨潤可能な層（swellable layer）」）および主として侵食可能である第二の層（「侵食可能な層（erodible layer）」）から構成され、ここで、この膨潤可能な層は、III節に記載されるように、少なくとも1種の主として膨潤性のポリマーから構成され、そしてこの侵食可能な層は、III節にまた記載されるように、少なくとも1種の膨潤可能であるが主として侵食性のポリマーから構成される。前節において議論されるように、「主として膨潤性の（primarily swellable）」ポリマーまたはポリマー混合物は、高い膨潤性を与えることによって、崩壊放出に対する拡散放出の結果として薬物放出を増強させる、ポリマーまたはポリマー混合物であり、一方、「主として侵食性の（primarily erodible）」ポリマーまたは「主として侵食性の」ポリマー混合物は、拡散速度に対する崩壊速度を増加させる、ポリマーまたはポリマー混合物である。

10

【0106】

活性因子は、いずれかの層または両方の層に存在し得るが、一般には、膨潤可能な層ではなく侵食可能な層に組み込まれる。後者の場合には、この二層は、侵食および拡散の組み合わせによってこの活性因子を放出するように働く第一の層（侵食可能な層）、および浮揚、膨潤または他の手段を介して胃保持を補助する第二の層（膨潤可能な層）から構成される。

20

【0107】

本発明の二層錠剤における好ましい膨潤可能な層は、ポリアルキレンオキシドであり、ポリ（エチレンオキシド）が特に好ましく、高分子量ポリ（エチレンオキシド）が最も好ましい。最適な高分子量ポリ（エチレンオキシド）は、少なくとも400万、好ましくは、少なくとも500万、そして最も好ましくは、700万以上の数平均分子量を有する。700万のオーダーの数平均分子量を有する適切なポリ（エチレンオキシド）の1つの例は、Polyox 303（Union Carbide）である。膨潤性のポリマーは、一般に、少なくとも90重量%、好ましくは、少なくとも95重量%、そして最も好ましくは、少なくとも99重量%の膨潤可能な層を表し、この膨潤可能な層の残りは、V節に記載されるように、1種以上の不活性添加物から構成される。例示的な実施形態において、この膨潤可能な層は、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム（0.25重量%～3重量%、好ましくは、約0.5重量%～1.0重量%の濃度）、ステアリン酸カルシウム、または植物硬化油（1重量%～5重量%、最も好ましくは、約2重量%未満の、ステアリン酸およびパルミチン酸の硬化トリグリセリドおよび精製トリグリセリドから、好ましくは構成される））を含む。好ましい滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

30

40

【0108】

二層錠剤における侵食可能な層は、好ましくは、1種以上の低分子量ポリアルキレンオキシドおよび他の親水性ポリマー（架橋性親水性ポリマーを含む）から構成される。好ましい低分子量ポリアルキレンオキシドは、約200,000～2,000,000の範囲の数平均分子量を有する。市販されているこのような例示的なポリマーとしては、Polyox WSR N-60K、Polyox WSR 1105およびPolyox WSR N-80が挙げられ、これらは、それぞれ、2,000,000、900,000および200,000の数平均分子量を有する。二層錠剤の侵食可能な層の他の好ましい成分は、以下のとおりである：さらなる親水性ポリマー（例えば、ポリ（N-ビニルラクタム）、特に、ポリ（ビニルピロリドン）（PVP）（例えば、Povidone））；崩

50

壊剤（例えば、架橋性ポリマー（例えば、架橋性ポリ（ビニルピロリドン）（例えば、Crosvidone））およびV節に記載される他のもの）；充填剤（例えば、微結晶性セルロース、ラクトース、ラクトース水和物、およびV節に記載される他のもの）；ならびに潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ならびに上記およびV節に記載される他のもの）。侵食可能な層は、例えば、以下を含み得る：約30重量%～約55重量%、好ましくは、約35重量%～約45重量%のポリアルキレンオキシド；約0.25重量%～約3重量%のステアリン酸マグネシウム；約2.5重量%～約20重量%の崩壊剤；および約5重量%～約35重量%の充填剤。

#### 【0109】

本発明の例示の二層錠剤において、活性因子は、侵食可能な層の約5重量%～15重量%に相当し、膨潤可能な層には含まれない。本発明の二層錠剤は、第IV節において議論した水不溶性または低溶解性の活性因子のいずれかを送達するために使用され得る。本実施形態においては、例示の活性因子は、利尿剤である。利尿剤としては、アゼタゾラミド（azetazolamide）、アミロライド、アゾセミド、ベンドロフルメサイアザイド、ブメタニド、クロロチアジド、クロルタリドン、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、メトラゾン、ムゾリミン（muzolimine）、ネシリチド（nesiritide）、ピレタニド、スピロラクトン、トルセミド（torsemide）、トリアムテレン（triamterine）、トリパミド（tripamide）などが挙げられるが、これらに限定されず、そして二層錠剤送達システムを用いる投与のために特に好ましい利尿剤は、フロセミドである。本発明のフロセミド含有二層錠剤は、代表的には、一日1回または2回投与される、20mgまたは40mgのフロセミドを含有する。

10

20

#### 【0110】

本明細書中に記載した投薬形態の他のタイプと同様に、二層錠剤は、一般に、USP崩壊試験装置を用いてインピボで決定された約2～8時間の範囲の期間にわたって、少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、および最も好ましくは、少なくとも90%の活性因子の放出を提供する。さらに、この実施形態では、侵食可能な層のインピボでの崩壊時間は、膨潤可能な層のインピボでの崩壊時間よりも少なくとも2時間短いものであるべきである。

#### 【0111】

VII. 投薬量および投与：

従来 of 医薬形態からの薬物の用量は、薬物濃度および投与頻度の点から特定される。対照的に、本発明の投薬形態は、連続した制御された放出により薬物を送達するので、開示されたシステムで使用される医薬の用量は、薬物放出速度により、および放出期間により特定される。このシステムの連続的な制御された送達の特徴は、(a) 薬物副作用の減少（必要なレベルのみが患者に与えられるからである）、および(b) 1日あたりの投薬回数 of 減少を可能にする。

30

#### 【0112】

異なる薬物は、異なる半減期を有し、この半減期が、それらの必要な投与頻度（一日1回、一日4回など）を決定する。従って、2つ以上の薬物が、1つの従来 of 医薬単位で同時投与される場合、好ましくない妥協がしばしば必要となり、薬物の用量不足を生じたり、薬物の超過用量を生じたりする。本発明の投薬形態の利点は、それらを使用して、このような妥協なしに複数の薬物を送達し得ることである。例えば、代替の実施形態において、複数の、球状、長球形または円筒形の薬物含有粒子が提供され、第1の薬物/ポリマー組成物を含むいくつかの粒子は、その薬物の理想的な速度および期間（用量）で第1の薬物を放出するように設計され、一方、他の粒子は、第2の薬物/ポリマー組成物を含み、その薬物の理想的な速度および期間で第2の薬物を放出するように設計される。この実施形態において、これらの薬物の各々に使用されるポリマーまたはポリマー分子量値は、同じかまたは異なり得る。異なる薬物の放出速度の制御はまた、カプセルのような一般的な投薬形態に、異なる数の薬物/ポリマー粒子を合わせるにより得られ得る。例えば

40

50

、2つの薬物が、5つの粒子から作製されたカプセル中に合わせられる場合、これらの粒子は、1つの薬物を含み、そして他の2つの粒子は、他の薬物を含む。

【0113】

さらに、本発明は、異なる速度で侵食し得るポリマーをそれぞれが含む別々の粒子の投薬形態を提供する。結果として、本発明の投薬形態は、複数の薬物送達速度を達成する。例えば、本発明の投薬形態は、3つの粒子を含み得、第1の粒子および第2の粒子は、4時間にわたって薬物を侵食させ、そして送達する膨潤性のポリマーを含有し、そして第3の粒子は、8時間にわたって薬物を侵食させそして送達する膨潤性のポリマーを含有する。この点において、必要な侵食速度は、異なる侵食速度のポリマーを単一の粒子中に配合することにより達成され得る。

10

【0114】

さらに、本発明は、別々の粒子の投薬形態を提供し、これらの一部は、膨潤するが侵食しないポリマーを含み、そして一部は、膨潤および侵食する（同じ侵食速度か異なる侵食速度のいずれか）ポリマーを含む。結果として、この投薬形態は、複数の送達速度を達成する。例えば、この投薬形態は、3つの粒子を含み得る。第1の粒子は、8時間にわたって薬物を送達する膨潤性のポリマーを含み、第2の粒子は、4時間にわたって侵食し、そして薬物を送達する膨潤性/侵食性ポリマーを含み、そして第3の粒子は、6時間にわたって侵食して薬物を送達する膨潤性/侵食性ポリマーを含む。この例において、投薬形態は、1つ、2つ、または3つの異なる薬物を含み得る。

【0115】

一緒に処方された場合に他のものと化学的に不適合性の薬物は、単一の投薬形態に含まれる別々の膨潤可能な粒子を介して同時に送達されえる。例えば、アスピリンとプレドニゾロンの不適合性は、一方の薬物を含む第1の膨潤可能粒子および他方の薬物を含む第2の膨潤可能粒子を含む投薬形態を用いて克服され得る。この様式において、多数の異なる薬物の胃保持および同時の送達が今や可能である。

20

【0116】

(実施例1)

20で1%の水溶解度を有する抗癲癇作用薬であるトピラメート(topiramate)を含有する薬物投与形態を、活性因子を中に含んだ膨潤性で侵食性のマトリックス粒子を含有する圧縮錠剤の形態で調製した。この錠剤のインビトロ放出プロフィールを、US D溶解試験(Dissolution Test)およびUSP崩壊試験(Disintegration Test)を使用して、後者の2つの試験のうちどちらがインビボの結果に対してより良い相関を提供するかを評価した。

30

【0117】

錠剤中のマトリックス粒子を、20重量%のPolyox N-60Kポリ(エチレンオキシド)(数平均分子量約2,000,000)、58.07重量% Polyox N-80(数平均分子量約200,000)、および0.5重量%ステアリン酸マグネシウムを含むように処方した。各錠剤の重量は、600mgであり、錠剤の硬度は、17.1kPであり、そしておよその錠剤寸法は、7.2 x 5.3 x 18.7mmであった。静止条件下で水和した場合、錠剤サイズの増加が、2時間以内に約60%であることがわかった。これらの錠剤を、USP 24-NF 19、補遺4、711章に記載されるUSP溶解試験を使用して、900mlの脱イオン水中50rpmのパドル速度で、Distek(登録商標)2100B Dissolution Systemで試験した。得られた放出速度曲線は、ほとんど0次の放出を示し、薬物の90%が、この投薬形態から8時間までに放出された。

40

【0118】

インビボ放出プロフィールを、4匹のビーグル犬において、視覚的観察および蛍光分光法を使用して、錠剤の放射線不透過性にするためにトピラメートを硫酸バリウムで置換して、決定した。これらの犬に50gmの標準的な餌(50:50 ウェット:ドライフード)を与えた約30分後に、少量の水と共に1錠を4匹のイヌの各々に投与した。錠剤を犬

50

の胃中で観察した。錠剤は、1.25時間において非常に小さな粒子のみが見えるようになるまで徐々にサイズが減少した。このことは、4匹全ての犬で一致していた。

【0119】

錠剤をまた、適所の溝付きディスクを有するUSP崩壊装置(Dissintegration Apparatus)(30ストローク/分で55mmのストローク)で試験した。錠剤は、2時間で錠剤の約5%を残して経時的に漸進的に侵食した。

【0120】

これらの3つの試験から得られた曲線を図1に示す。さらなる作業は、トピラメート処方物について1.6のインピボ/インピト口相関を示した。この崩壊試験から生成されたデータは、Polyox N-80(200,000の分子量)が、結合剤よりも崩壊剤のように作用することを示した。Polyox N-80の崩壊作用は、Polyox N-60Kのようなより高分子量のポリ(エチレンオキシド)の存在とは独立しているようである。より高分子量のポリマーは、マトリックスの膨潤容量に影響を及ぼすが、これらは、低分子量のPolyox N-80により促進される崩壊を妨げる結合剤としてはほとんど影響を有さないようである。このことは、USP溶解装置(Dissolution Apparatus)IIを用いる標準的な溶解試験から得られた放出速度プロフィールにおいて明らかではなかった。

【0121】

USP溶解装置IIから得られた放出速度に基づいて、延長された放出の膨潤性/侵食性錠剤を処方することは、許容できない臨床的結果を生じる可能性が最も高い。USP崩壊装置は、中間放出投薬形態を試験するように設計されるが、これは、マトリックスシステムのインピボ侵食を予測する際のより精度の高いツールである。この崩壊装置は、機械的作用を刺激し得、そして試験媒体は、インピボで投薬形態に対して作用するほかの因子(酵素の影響、pHの影響など)のいくつかを組み込むように変えられ得る。

【0122】

このイヌを、ヒトの保持時間および胃の通過時間を予測するための良好なモデルであると決定した。図2は、犬の胃において約4時間で崩壊するように処方された投薬形態の放出プロフィールを示す。この投薬形態は、USP崩壊装置において約8時間で崩壊したが、パドル速度を100rpmに増加させた場合でさえ、USP溶解装置において崩壊は全く見られなかった。従って、溶解結果と崩壊結果との間には有意な差異が存在した。

【0123】

このことは、薬物放出が溶解支配ではなく主に侵食支配である投薬形態について、溶解装置が、その投薬形態を特徴付けするための品質制御ツールとしてのみ使用されるべきであることを示す。相関は各薬物マトリックスについて作成されることが必要であるが、インピボ放出のはるかに良好な予測装置(predictor)が、USP崩壊装置である。

【0124】

(実施例2)

バリウム錠剤の4つのバッチを製造した。各々の錠剤は、Polyox N-60K(上記の通り)、Polyox N-80(上記の通り)およびPolyox 303(平均分子量数7,000,000)のうち少なくとも1つ、21.35重量%の硫酸バリウム(造影剤として)、および0.5重量%のステアリン酸マグネシウム(滑沢剤として)を含む。錠剤は、3000lbsでの直接圧縮および自動化Carver Pressによって製造した。投薬形態のポリマー内容物は、以下の表1中で確認される：

【0125】

【表1】

10

20

30

40

表 1

投薬形態	バッチ番号	ポリマー／結合剤組成
GR/1	1	20.02% Polyox N-60K, 58.13% Polyox N-80
GR/2	2	20.02% Polyox 303, 21.07% Polyox N-80, 37.06% 微結晶性セルロース
GR/3	3	50.06% Polyox N-60K, 28.09% Polyox N-80
GR/4	4	50.06% Polyox N-60K, 28.09% 微結晶性セルロース

10

## 錠剤の特徴

錠剤の各々は、平均して600mg重量であり、7.2×4.8×18.6mmのカプセル剤の大きさに改変された。錠剤の特徴、すなわち、重量、高さ、および硬さは、表2中で提供される。

【0126】

【表2】

表 2

投薬形態	重量 (mg)	錠剤の高さ (mm)	錠剤の硬さ (kP)
GR/1	599.4±0.8	4.83±0.03	17.8±1.2
GR/2	601.2±1.8	4.61±0.02	20.6±0.9
GR/3	600.0±1.1	4.84±0.04	20.4±1.9
GR/4	600.9±1.5	4.65±0.01	21.3±1.5

20

## 膨潤性測定：

これらの投薬形態の膨潤の程度を、静的投影法によって測定した。四分円に既め区分したガラス培養ディッシュを、壁から約2フィートに位置するオーバーヘッドプロジェクター上に置いた。各々のバッチからの3つの錠剤を、標識した四分円（四分円につき1錠剤）中に置き、この四分円は、完全に錠剤を浸水させるために、十分な水を含んだ。各々の錠剤の画像を、壁上に投影し、各々の錠剤の輪郭を紙上にトレースした。紙を各々の時点：0、0.25、0.5、1、2、3、4、6および8時間で交換した。各々の投影された画像の幅および長さを測定し、記録した。膨潤の程度を、錠（c a p l e t）の面積を概算し、そして出発面積（T = 0）と膨潤面積とを比較することによって測定した。図3を参照のこと。

30

【0127】

二次元の錠剤面積は、最初の30分で少なくとも32%分増加し、最初の1時間で少なくとも50%分増加し、最初の2時間で少なくとも72%分増加した。最初の2時間の膨潤についての錠剤の概算の大きさは、表3中に提供される。

40

【0128】

【表3】

表3

投薬形態	錠剤の大きさ T=0 (mm)	1時間での錠剤の 大きさ (mm)	2時間での錠剤の 大きさ (mm)
GR/1	7.22 x 4.83 x 18.59	9.54 x 6.38 x 21.09	10.70 x 7.16 x 22.47
GR/2	7.26 x 4.61 x 18.68	9.35 x 5.94 x 20.70	10.22 x 6.49 x 21.89
GR/3	7.22 x 4.84 x 18.59	9.48 x 6.36 x 21.35	10.70 x 7.18 x 22.54
GR/4	7.23 x 4.65 x 18.67	9.21 x 5.92 x 20.94	10.19 x 6.56 x 22.02

10

## 崩壊試験

4つのGR投薬形態の各々を、溝付きのディスク(N=3)を伴うUSP崩壊テスターにおいて試験した。結果を図4に示す。GR/1投薬形態は、2~2.5時間以内に、GR/2は4~4.5時間以内に、GR/3は5~6時間以内に、そしてGR/4は6~7時間以内に侵食した。

【0129】

## 犬の研究結果

4つの投薬形態の各々を、各々5匹のビーグル犬に、標準的な餌を50g給餌した15分後に、これらの犬に少量の水とともに投与した(50:50 湿:乾食)。犬は全てメスであり、約1年齢であり、そして体重は11~15lbs(5~7kg)の範囲であった。錠剤の位置(胃の内外)およびその概算の大きさを、蛍光透視によって30分毎にモニターした。表4および図5は、犬の胃におけるGR/1、GR/2、GR/3およびGR/4の投薬形態の侵食時間を要約する。

20

【0130】

【表4】

表4

被験体番号	視覚化された最後の時間(時間)			
	GR/1	GR/2	GR/3	GR/4
1	2.25	3.25	3.25	5.75
2	2.75+	2.75	4.75	7.25
3	2.25	3.75	4.75	7.25
4	2.25	2.75	2.75	4.75
5	2.25	4.75	4.25	5.25
平均値	2.35	3.45	3.95	6.05
標準偏差	0.22	0.84	0.91	1.15
範囲	2.25-2.75+	2.75-4.75	2.75-4.75	4.75-7.25

30

40

全ての投薬形態において、実際に、錠剤は、犬の胃で経時的にサイズが減少していくことが観察された。胃における投薬形態の侵食を2時間にわたって観察し、胃における各々の錠剤の運動および作用を、画像の記録に先立ってモニター上で視覚化した。このことは、オペレーターが、端部がカメラに直面し、従って虚疑的な錠剤の大きさを示すように錠剤が位置しないことを確認することを可能にした。表5において見られるように、様々な投薬形態のインビトロでの崩壊と犬におけるインビボでの侵食との間には、良好な相関関係が存在した。

【0131】

50

【表 5 a】

表 5

## インビトロ崩壊試験対犬におけるインビボでの崩壊時間の比較

投薬形態	インビトロでの崩壊(時間)	犬のインビボでの侵食(時間)
GR/1	2-2.5	2.4±0.2
GR/2	4-4.5	3.5±0.8
GR/3	5-6	4.0±0.9
GR/4	6-7	6.1±1.2

10

(実施例 3)

フロセミドの3つの投薬形態を、本発明に従って製造した。GR-B1およびGR-B2と表示した投薬形態は、1つの層が活性因子を含む二層投薬形態であった。3つ目の投薬形態はGR-S1と表示し、フロセミドを含むマトリックス錠剤であった。すべての錠剤を、フロセミドおよび賦形剤の乾燥混合物から、0.3937"×0.6299" 改変オーバルツールを使用して、手動のCarver Press上で製造した。二層錠剤について、活性因子を含む層を計り分け、これを前に軽く叩いて詰め、その後他の層のための材料を加え、そして錠剤全体を圧縮した。投薬形態は、表6の処方に従って作製した。市販の成分は以下の通りであった：Polyox 303、Polyox 1105およびN-80 (Union Carbideから入手される)；ラクトース水和物NF (For most Ingredient Group、Baraboo WIから入手される (Fast Flo 316))；ポリビニルピロリドン (BASFから入手 (ポビドン；Plasdone (登録商標) K-29/32))、架橋ピロリドン (ISP Technologiesから入手される (クロスポビドン；Kollidon (登録商標) CL))；微結晶性セルロース (FMC Biopolymerから入手される (Avicel PH-101))。薬物放出を、実施例2のように、USP崩壊テスターを使用してモニターした。

20

【0132】

30

【表 5 b】

表 5: 3つの胃保持性投薬形態			
成分	GR-S1	GR-B1	GR-B2
<b>第1層</b>			
フロセミド USP	6.15%	10%	10%
ラクトース水和物 NF	0	29%	0%
ポリエチレン酸化物 (Polyox 1105)	30%	15%	25%
ポリエチレン酸化物 (Polyox N-80)	35%	25%	35%
微結晶性セルロース (Avicel PH-101)	22.85%	0%	24%
クロスロビドン (Kollidon CL 型)	0%	15%	0%
ポビドン (Plasdone K-29/32)	5%	5%	5%
ステアリン酸マグネシウム	1%	1%	1%
層の質量	650 mg	400 mg	400 mg
<b>第2層</b>			
ポリエチレン酸化物 (Polyox 303)	N/A	99%	99%
ステアリン酸マグネシウム	N/A	1%	1%
層の質量	N/A	300 mg	300 mg
総錠剤質量	650 mg	700 mg	700 mg

10

20

【 0 1 3 3 】

【 表 6 】

表 6: 崩壊による薬物放出					
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	5 時間
GR-B1	57.7	81.9	92.0	93.2	-
GR-B2	42.3	71.5	84.0	88.8	90.5
GR-S1	34.8	69.0	93.0	97.4	-

30

40

( 実施例 4 )

有志で構成された健康な被験者における、5通りの無作為でない交差薬物シンチグラフィ研究が、フロセミドの3つの胃保持性40mg投薬形態を、市販の即放性40mg錠剤および6時間のクールにわたる3mgの13回分割投薬(偽徐放性)として投与されたフロセミド溶液と比較した。調査された3つの投薬形態は、実施例3に列挙されたものであり、シンチグラフィのための少量の放射標識の添加を伴った。二層錠剤について、2つの異なる放射標識を、両方の層の場所および崩壊を追跡するために利用した。無作為でない投薬スキームを、表7に列挙する。

【 0 1 3 4 】

【 表 7 】

表 7: 無作為でない投薬スキーム

投薬期間	投薬された処方物
期間A、または期間1	偽徐放 (Sim-CR) 6時間にわたる3mgの13回投薬量 合計39mgのフロセミド
期間B、または期間2	GR-B1, 胃保持性投薬形態での 40mgのフロセミド
期間C、または期間3	GR-B2, 胃保持性投薬形態での 40mgのフロセミド
期間D、または期間4	GR-S1, 胃保持性投薬形態での 40mgのフロセミド
期間E、または期間5	Lasix(登録商標), 40mgの(IR) - フロセミドの市販の即放性投薬形態

10

この研究は、制御状態下で行った。被験者は、投薬前のおよそ72時間の間および投薬後の最初の30時間の間、低ナトリウム食が続けられた。尿サンプルを投薬前の24時間および投薬後の30時間の間に取り、一方で血漿サンプルを投薬後30時間の間に取りした。シンチグラフィもまた、被験者について実施した。被験者は、投薬前のおよそ30時間から投薬後30時間までの間、診療所に収容された。

20

【0135】

表8および9は、得られた結果のいくつかについての概要を述べる。二層錠剤について、胃保持(GR)時間に加えて、活性層(層1)および膨潤層(層2)のインビボ崩壊を、列挙する。1層錠剤について、錠剤全体の崩壊時間および胃保持時間を列挙する。さらに、活性層(GR-B1およびGR-B2)または錠剤全体(GR-S1)の崩壊完了時の錠剤の場所を列挙する。バイオアベイラビリティは血漿AUCに基づき、即放性(IR)錠剤のバイオアベイラビリティに関連して測定される。

【0136】

表9に示すように、最良の相対的バイオアベイラビリティは、中等度の崩壊時間を示すGR-B1投薬形態によって得られた。

【0137】

【表8】

表 8: 平均薬物動態学的パラメータの概要

	AUC <sub>last</sub> (時間×ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (時間)
A: Sim CR	1381±560 (N=15)	200±69.4 (N=15)	5.4±2.0 (N=15)
B: GR-B1	1325±525 (N=11)	291±138 (N=11)	4.5±2.5 (N=11)
C: GR-B2	1087±403 (N=15)	179±93 (N=15)	5.5±2.9 (N=15)
D: GR-S1	946±478 (N=14)	172±104 (N=14)	6.6±2.9 (N=14)
E: IR	1428±470 (N=13)	386±164 (N=13)	2.4±1.0 (N=13)

40

【0138】

【表9】

表 9: 被験者による相対的なバイオアベイラビリティの概要  
(IR AUC<sub>last</sub> のパーセントとして報告)

被験者	A: Sim CR	B: GR-B1	C: GR-B2	D: GR-S1
1	96.58	92.01	81.40	55.16
2	73.02	80.68	47.80	68.29
3	123.37	89.19	89.79	63.01
4	75.70	-	78.52	52.09
5	98.66	-	72.11	85.60
6	99.52	-	57.23	61.94
7	78.14	98.54	63.03	58.00
8	71.11	61.37	48.65	29.01
9	90.18	116.40	77.23	89.44
10	88.09	84.43	72.34	75.06
11	117.83	86.40	84.65	38.94
12	61.83	77.08	70.85	80.01
13	104.32	-	78.67	77.93
平均	90.64	87.34	70.94	64.19
標準偏差	18.45	15.12	13.21	17.84
N	13	9	13	13

10

20

【図面の簡単な説明】

【0139】

30

【図1】図1は、実施例1に記載した、USP崩壊装置、USP溶解試験、およびビーグル犬でのインピボでの試験を用いて決定した、トピラメート/ポリエチレンオキシド投薬形態から放出された薬物のパーセントを比較するグラフである。

【図2】図2は、イヌの胃で約4時間で崩壊するように処方された投薬形態の放出プロフィールをグラフの形式で示し、そしてこの崩壊試験がインピボでの放出の予測となり、USP溶解試験の結果がそうではなかったことを示す(実施例1を参照のこと)。

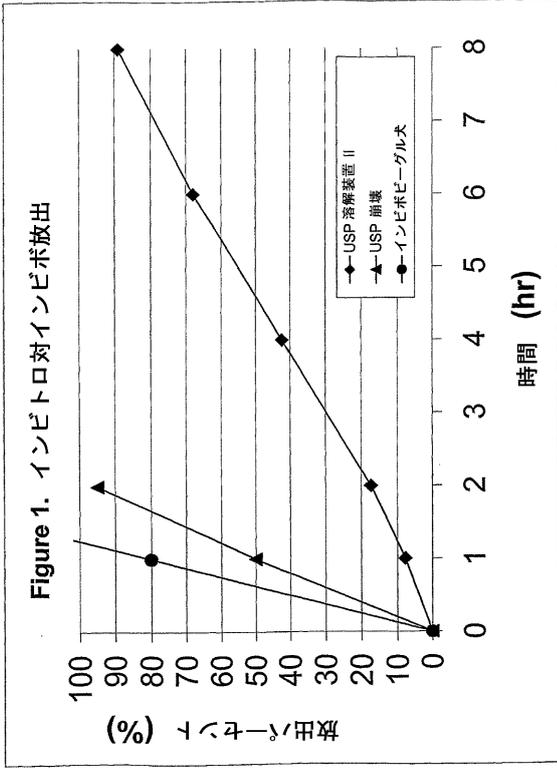
【図3】図3は、実施例2で評価した、4つの徐放性の胃保持性(「GR」)投薬形態についての膨潤の程度を比較するグラフである。

【図4】図4は、実施例2で説明された、USP崩壊テスターを用いる、4つのGR投薬形態を試験した結果を示す。

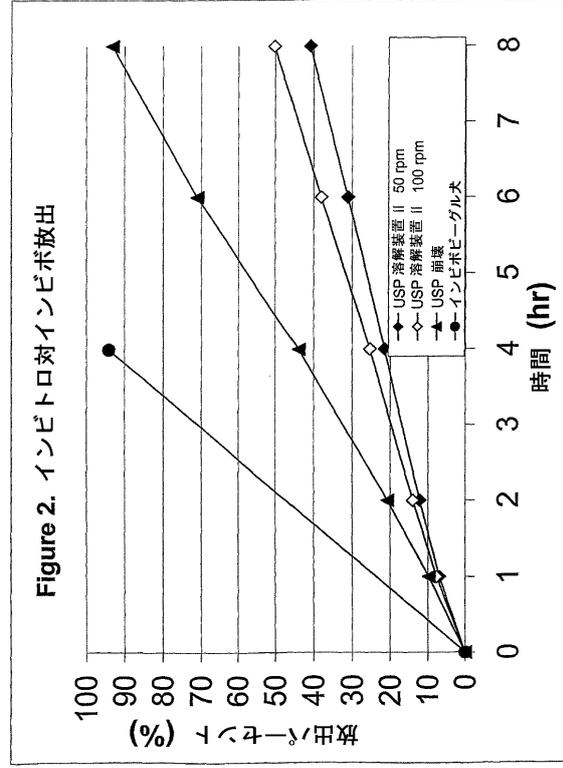
40

【図5】図5は、実施例2で評価した、イヌの胃における4つのGR投薬形態の侵食時間を、グラフの形式で要約する。

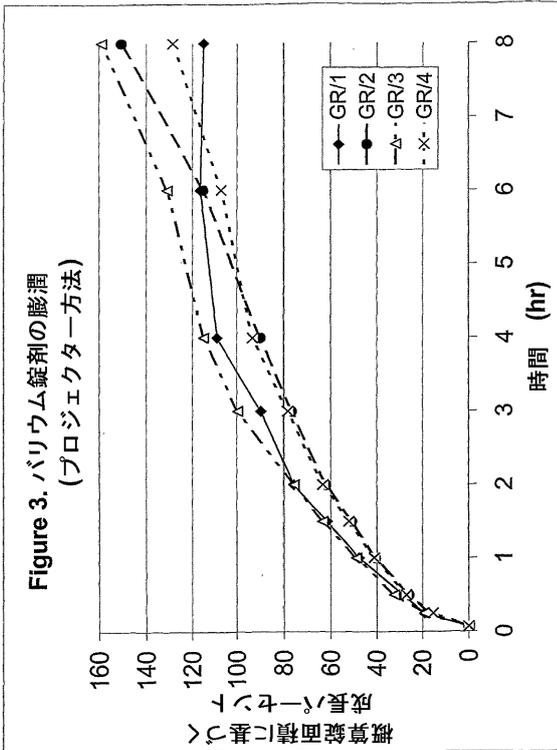
【 図 1 】



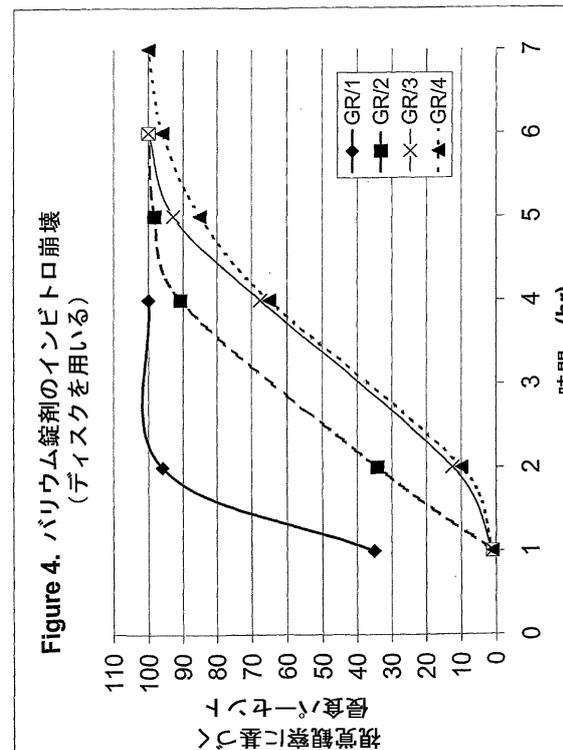
【 図 2 】



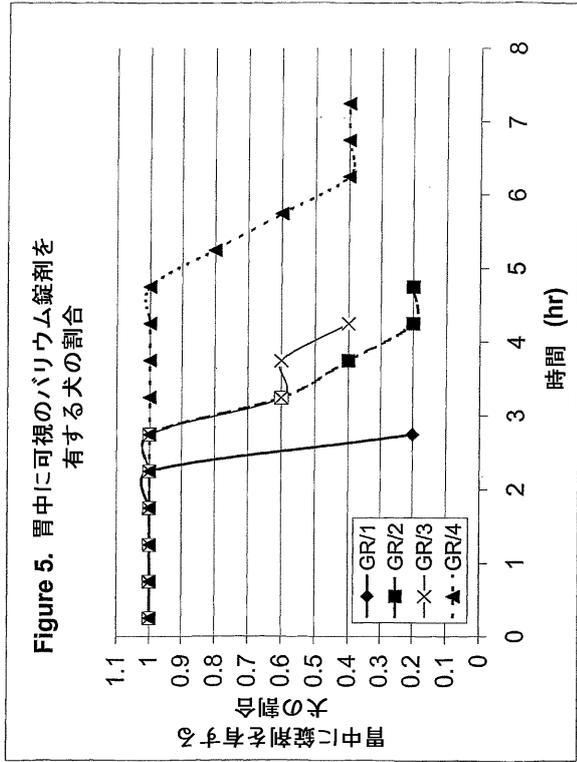
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
1 May 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/035029 A1

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 9/00, 9/20, 9/22, 31/551, 31/635, 53/00, 49/04, A61P 25/08, 7/10
- (21) International Application Number: PCT/US02/34298
- (22) International Filing Date: 25 October 2002 (25.10.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
10/014,750 25 October 2001 (25.10.2001) US
- (71) Applicant: DEPOMED, INC. [US/US]; 1360 O'Brien Drive, Menlo Park, CA 94025 (US).
- (72) Inventors: LOUIE-HELM, Jenny; 50580 Mallorca Way, Union City, CA 94587 (US). BERNER, Bret; 239 El Granada Boulevard, El Granada, CA 94018 (US).
- (74) Agents: REED, Dianne, E. et al.; Reed & Eberle LLP, Suite 210, 800 Menlo Avenue, Menlo Park, CA 94025 (US).
- (81) Designated States (*national*): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:**  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/035029 A1

(54) Title: FORMULATION OF AN ERODIBLE, GASTRIC RETENTIVE ORAL DOSAGE FORM USING IN VITRO DISINTEGRATION TEST DATA

(57) Abstract: Erodible, gastric-retentive dosage forms are provided that are formulated using the *in vivo* drug release profile obtained with USP Disintegration test equipment rather than the USP Dissolution Apparatus. The invention is premised on the discovery that the USP Disintegration Test and modified versions thereof are far more predictive of the *in vivo* release profile for a controlled release dosage form than is the standard USP Dissolution Test, particularly controlled release dosage forms of the swellable, erodible type. The dosage forms generally comprise particles of a biocompatible, hydrophilic polymer having the active agent incorporated therein, wherein the particles are optionally but preferably compacted into a tablet or loaded into a capsule. The dosage forms can be used to deliver water-insoluble or sparingly soluble drugs as well as water-soluble drugs, providing that the latter are coated with a protective coating or contained in a protective vesicle.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-1-

FORMULATION OF AN ERODIBLE, GASTRIC RETENTIVE  
ORAL DOSAGE FORM USING IN VITRO DISINTEGRATION TEST DATA

TECHNICAL FIELD

5           The present invention relates generally to the field of drug delivery. More particularly, the invention relates to controlled release oral dosage forms formulated using *in vitro* data obtained using a disintegration test such as the established USP Disintegration Test, rather than the results obtained using a standard USP Dissolution Test, as is conventionally done.

BACKGROUND ART

10           Sustained release dosage forms for oral administration, designed to deliver a pharmacologically active agent over an extended time period, are well known. In particular, dosage forms that are capable of delivering drug to the stomach and gastrointestinal tract in a controlled, "sustained release" manner are described in U.S. Patent Nos. 5,007,790 to Shell,  
15 5,582,837 to Shell and 5,972,389 to Shell et al., all of common assignment herewith. The dosage forms described in the aforementioned patents are comprised of particles of a hydrophilic, water-swella-  
ble polymer with the drug dispersed therein. The polymeric particles in which the drug is dispersed absorb water, causing the particles to swell, which in turn promotes their retention in the  
20 stomach and also allows the drug contained in the particles to dissolve and then diffuse out of the particles. The polymeric particles also release drug as a result of physical erosion, i.e., degradation.

          The aforementioned dosage forms are prepared based on the drug release profile obtained using the results of a standard *in vitro* USP Dissolution Test, as is conventionally done for controlled release dosage forms. See, for example, U.S. Patent Nos. 6,093,420 to Baichwal;  
25 6,143,322 to Sackler et al.; 6,156,347 to Blatt et al.; 6,194,000 to Smith et al.; and 6,197,347 to Jan et al. That is, the components, relative quantities, and manufacturing processes are tailored to provide a particular release profile as modeled by a USP Dissolution Test, the assumption being that the standard USP Dissolution Test provides an accurate model for the drug release profile that  
30 will result *in vivo*, i.e., upon administration of a dosage form to a patient. Briefly, the standard USP Dissolution Test, as set forth in USP 24 - NF 19, Supplement 4, Section 711, published by the United States Pharmacopeia & National Formulary in 2001, calls for immersion of a dosage in  
a specified solvent at 37°C for a given time period, using either a basket stirring element or a  
paddle stirring element (respectively referred to as "Apparatus 1" and "Apparatus 2" in USP 24 -  
35 NF 19). At regular time intervals, a sample of the solvent is withdrawn and the drug concentration therein determined. The USP Dissolution Test essentially represents the state of the art as a model for predicting the *in vivo* drug release profile of a controlled release dosage form.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-2-

For immediate release dosage forms, an additional test that is conventionally used to supplement dissolution as a predictor of the *in vivo* release profile is the USP Disintegration Test, described in USP 24 - NF 19, *supra*, at Section 701. As explained therein, the test is not to be used for modified release dosage forms. The USP Disintegration Test is conducted by placing the dosage form to be tested in a basket-rack assembly, immersing the assembly in a specified fluid at a temperature between 35°C and 39°C for a given time period, and raising and lowering the basket in the immersion fluid through a distance of about 5.5 cm at a frequency of about 30 cycles per minute. The dosage forms are visually inspected at specified times for complete disintegration, defined in Section 701 of USP 24 - NF 19 as the state in which any residue of the dosage form remaining in the basket rack of the test apparatus is a "soft mass having no palpably firm core."

It has now been discovered, quite surprisingly, that the USP Disintegration Test, conducted for an extended time period, is a far more predictive test for drug release *in vivo* for controlled release dosage forms, particularly dosage forms of the swellable, erodible type to be administered with food as described in U.S. Patent Nos. 5,007,790 to Shell, 5,582,837 to Shell and 5,972,389 to Shell et al., referenced above. To the best of applicants' knowledge, a controlled release dosage form formulated using the results of a USP Disintegration Test is completely new and unsuggested by the art.

#### DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present invention is directed to the aforementioned need in the art, and provides a method of formulating a controlled release dosage form, particularly of the swellable, erodible type, based on a desired *in vitro* profile obtained using a disintegration test, ideally the standard USP Disintegration Test, rather than a USP Dissolution Test. The method is premised on the discovery that the *in vitro* release profile of a controlled release dosage form obtained with a disintegration test is reliably predictive of the dosage form's actual drug release profile *in vivo* when administered with food (such that the stomach is in the "fed mode," as will be described *infra*). The invention takes advantage of the correlation between the *in vivo* release profile and the *in vitro* release profile obtained using a disintegration test, wherein the correlation may be exact, linear, substantially linear, or otherwise predictable. With an exact correlation, the *in vivo* and *in vitro* release profiles will be the same, while with a linear or substantially linear correlation, the ratio of the *in vivo* disintegration rate to the disintegration rate obtained *in vitro* using a disintegration test is constant or substantially constant. After *in vitro* evaluation of candidate dosage forms (containing, for example, different components, or different quantities or types of the same components), a dosage form for *in vivo* use, i.e., for oral administration to a patient, is prepared based on the results obtained using the disintegration test.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-3-

The disintegration test used may be any suitable disintegration test that is predictive of drug release behavior *in vivo*, although a particularly preferred such test, as indicated above, is the standard USP Disintegration Test as set forth in USP 24 - NF 19, Supplement 4, Section 701, published by the United States Pharmacopeia & National Formulary in 2001, or a modification of the standard test. The pertinent information obtained using the disintegration test is the "disintegration time," a term that is used interchangeably herein with the terms "disintegration rate" and "*in vitro* release rate," and refers to the time for complete disintegration of the dosage form to occur, wherein "complete disintegration" is as defined as the state in which less than 5% of the original dosage form remains visible.

The "disintegration time," "release rate" and "release profile" *in vivo* refer to the time it takes for the orally administered dosage form (again, administered when the stomach is in the fed mode) to be reduced to 0-10% of its original size, as may be observed visually using NMR shift reagents or paramagnetic species, radio-opaque species or markers, or radiolabels. Unless otherwise indicated herein, all references to *in vivo* tests and *in vivo* results refer to results obtained upon oral administration of a dosage form with food, such that the stomach is in the fed mode.

The invention additionally provides controlled release dosage forms formulated using the aforementioned method. In one embodiment, a controlled release oral dosage form is provided for the continuous, controlled administration of a pharmacologically active agent to the stomach, duodenum and upper sections of the small intestine of a patient, the dosage form comprising a matrix having the active agent incorporated therein, wherein the matrix is comprised of a biocompatible, hydrophilic, erodible polymer that both swells in the presence of water and gradually erodes over a time period of hours -- with swelling and erosion commencing upon contact with gastric fluid -- and wherein the dosage form is formulated so as to provide an active agent release rate *in vivo* that correlates with the disintegration rate observed for the dosage form *in vitro* using a disintegration test. Generally, although not necessarily, drug release from the present dosage forms is erosion-controlled rather than swelling-controlled, although the initial swelling rate may initially be greater than the erosion rate; in the latter case, however, the erosion rate will generally surpass the swelling rate to deliver the full dose of the active agent. These dosage forms can minimize or even eliminate problems such as the overgrowth of detrimental intestinal flora resulting from drugs that are toxic to normal intestinal flora, by delivering the bulk of the drug dose to the upper G.I. tract and allowing little or no drug to reach the lower G.I. tract or colon. The dosage forms can also prevent chemical degradation of drugs by intestinal enzymes, as alluded to above, loss of bioavailability of a drug due to its leaving the acidic environment of the stomach, and chemical degradation of a drug in the neutral to alkaline environment of the gastrointestinal tract.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-4-

In another embodiment, an extended release oral dosage form is provided for administering a pharmacologically active agent having little or no aqueous solubility (also referred to herein as "sparingly soluble drugs") to the stomach and upper gastrointestinal tract of a patient, the dosage form comprising: a matrix comprised of a biocompatible, hydrophilic, erodible polymer that both swells in the presence of water and gradually erodes within the gastrointestinal (G.I.) tract; and, incorporated in the matrix, a pharmacologically active agent having an aqueous solubility of less than about 10 wt.% at 20°C, wherein the dosage form is formulated so as to provide an active agent release rate *in vivo* that corresponds to a desired active agent release profile obtained *in vitro* using a disintegration test.

While the dosage forms of the invention are primarily useful in conjunction with the delivery of sparingly soluble drugs, they may also be used to administer drugs having higher water solubility, i.e., active agents that may be quite soluble, or even completely soluble, in water.

In this embodiment, the active agent may be blended with the polymer as with less soluble drugs or may be contained within a vesicle that prevents a too rapid release rate due to high drug solubility. Suitable vesicles include, but are not limited to, liposomes and nanoparticles, including nanocrystals, nanospheres and nanocapsules.

It has further been found that the rate of diffusion of the active agent out of the matrix can be slowed relative to the rate at which the active agent is released via polymer erosion by increasing drug particle size and selecting a polymer that will erode faster than it will swell.

In a further embodiment of this invention, the dosage form is a bilayer tablet with one layer comprised of a swellable polymer that erodes over a period longer than the drug delivery period and with the second layer containing drug and being erodible over the drug release period defined by the USP Disintegration Test. The function of the swelling layer is to provide sufficient particle size throughout the entire period of drug delivery to promote enable gastric retention in the fed mode.

The invention additionally provides a method for using these dosage forms to administer drugs on a continuous basis to the stomach, duodenum and upper sections of the small intestine. Dosage forms formulated so as to exhibit substantial swelling upon contact with gastrointestinal fluid provide for "gastric retention," i.e., they are retained within the stomach for a period of hours if the fed mode has been induced. Such dosage forms are particularly useful for delivering drugs directly into the stomach for an extended period of time, and can therefore provide an effective means of treating local disorders of the stomach, e.g., *Helicobacter pylori* ("*H. pylori*") infection, stomach ulcers, etc. The invention also encompasses a method for delivering drugs to the lower gastrointestinal tract, i.e., "below" the stomach, by administering a dosage form, as above, that is coated with an enteric coating material. The enteric coating material allows the dosage form to

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-5-

pass from the acidic environment of the stomach before they can dissolve and become available for absorption.

Details of these and other features of the invention will be apparent from the description that follows.

5

#### **BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS**

Figure 1 is a graph comparing the percent of drug released from topiramate/polyethylene oxide dosage forms determined using a USP Disintegration Apparatus, the USP Dissolution Test, and *in vivo*, in beagle dogs, as described in Example 1.

10 Figure 2 shows, in graph form, the release profile of a dosage form that was formulated to disintegrate in approximately 4 hours in a dog's stomach, and illustrates that the disintegration test was predictive of *in vivo* release, while the results of a USP Dissolution Test were not (see Example 1).

15 Figure 3 is a graph comparing the extent of swelling for four controlled release, gastric-retentive ("GR") dosage forms as evaluated in Example 2.

Figure 4 illustrates the results of testing the four GR dosage forms using a USP Disintegration tester, as explained in Example 2.

Figure 5 summarizes, in graph form, the erosion time of the four GR dosage forms in the stomach of dogs, evaluated in Example 2.

20

#### **DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

##### **I. DEFINITIONS AND OVERVIEW:**

25 Before describing the present invention in detail, it is to be understood that this invention is not limited to specific active agents, dosage forms, dosing regimens, or the like, as such may vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting.

30 It must be noted that as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an" and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "an active agent" or "a pharmacologically active agent" includes a single active agent as well as two or more different active agents in combination, reference to "a polymer" includes mixtures of two or more polymers as well as a single polymer, and the like.

In describing and claiming the present invention, the following terminology will be used in accordance with the definitions set out below.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-6-

The terms "drug," "active agent," and "pharmacologically active agent" are used interchangeably herein to refer to any chemical compound, complex or composition that is suitable for oral administration and that has a beneficial biological effect, preferably a therapeutic effect in the treatment of a disease or abnormal physiological condition. The terms also encompass pharmaceutically acceptable, pharmacologically active derivatives of those active agents specifically mentioned herein, including, but not limited to, salts, esters, amides, prodrugs, active metabolites, analogs, and the like. When the terms "active agent," "pharmacologically active agent" and "drug" are used, then, or when a particular active agent is specifically identified, it is to be understood that applicants intend to include the active agent *per se* as well as pharmaceutically acceptable, pharmacologically active salts, esters, amides, prodrugs, metabolites, analogs, etc.

The term "dosage form" denotes any form of a pharmaceutical composition that contains an amount of active agent sufficient to achieve a therapeutic effect with a single administration. When the formulation is a tablet or capsule, the dosage form is usually one such tablet or capsule. The frequency of administration that will provide the most effective results in an efficient manner without overdosing will vary with: (1) the characteristics of the particular drug, including both its pharmacological characteristics and its physical characteristics, such as solubility; (2) the characteristics of the swellable matrix, such as its permeability; and (3) the relative amounts of the drug and polymer. In most cases, the dosage form will be such that effective results will be achieved with administration no more frequently than once every eight hours or more, preferably once every twelve hours or more, and even more preferably once every twenty-four hours or more.

The terms "treating" and "treatment" as used herein refer to reduction in severity and/or frequency of symptoms, elimination of symptoms and/or underlying cause, prevention of the occurrence of symptoms and/or their underlying cause, and improvement or remediation of damage. Thus, for example, "treating" a patient involves prevention of a particular disorder or adverse physiological event in a susceptible individual as well as treatment of a clinically symptomatic individual by inhibiting or causing regression of a disorder or disease.

By an "effective" amount or a "therapeutically effective amount" of a drug or pharmacologically active agent is meant a nontoxic but sufficient amount of the drug or agent to provide the desired effect.

By "pharmaceutically acceptable," such as in the recitation of a "pharmaceutically acceptable carrier," or a "pharmaceutically acceptable acid addition salt," is meant a material that is not biologically or otherwise undesirable, i.e., the material may be incorporated into a pharmaceutical composition administered to a patient without causing any undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the other components of the composition

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-7-

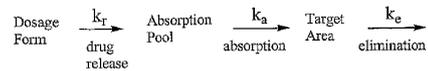
in which it is contained. "Pharmacologically active" (or simply "active") as in a "pharmacologically active" derivative, refers to a derivative having the same type of pharmacological activity as the parent compound and approximately equivalent in degree. When the term "pharmaceutically acceptable" is used to refer to a derivative (e.g., a salt) of an active agent, it is to be understood that the compound is pharmacologically active as well. When the term, "pharmaceutically acceptable" is used to refer to an excipient, it implies that the excipient has met the required standards of toxicological and manufacturing testing or that it is on the Inactive Ingredient Guide prepared by the FDA.

The term "biocompatible" is used interchangeably with the term "pharmaceutically acceptable."

The term "soluble", as used herein, refers to a drug having a solubility (measured in water at 20 °C) in the range of 2% to greater than 50% by weight, more preferably 10% to greater than 40% by weight. The terms "sparingly soluble" and "slightly soluble" refer to a drug having a solubility (measured in water at 20 °C) in the range of 0.001% to about 5% by weight, more preferably 0.001% to 3% by weight. Such drugs are also referred to as having "low" or "poor" aqueous solubility.

The term "vesicle," as used herein, refers to a small (usually 0.01 to 1.0  $\mu\text{m}$ ), usually spherical, membrane-bound structure that may contain or be composed of either lipoidal or aqueous material, or both. Suitable vesicles include, but are not limited to, liposomes, nanoparticles, and microspheres composed of amino acids. While some of these particles, especially nanoparticles and microspheres, need not be membrane-bound structures, for the purposes of the present invention, they are encompassed by the term "vesicle."

The term "controlled release" is intended to refer to any drug-containing formulation in which release of the drug is not immediate, i.e., with a "controlled release" formulation, oral administration does not result in immediate release of the drug into an absorption pool. The term is used interchangeably with "nonimmediate release" as defined in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed.* (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995). As discussed therein, immediate and nonimmediate release can be defined kinetically by reference to the following equation:



The "absorption pool" represents a solution of the drug administered at a particular absorption site, and  $k_r$ ,  $k_a$  and  $k_e$  are first-order rate constants for (1) release of the drug from the

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-8-

formulation, (2) absorption, and (3) elimination, respectively. For immediate release dosage forms, the rate constant for drug release  $k_r$  is far greater than the absorption rate constant  $k_a$ . For controlled release formulations, the opposite is true, i.e.,  $k_r \ll k_a$ , such that the rate of release of drug from the dosage form is the rate-limiting step in the delivery of the drug to the target area. It should be noted that this simplified model uses a single first order rate constant for release and absorption, and that the controlled release kinetics with any particular dosage form may be much for complicated. In general, however, the term "controlled release" as used herein includes any nonimmediate release formulation, including but not limited to sustained release, delayed release and pulsatile release formulations.

The term "sustained release" is used in its conventional sense to refer to a drug formulation that provides for gradual release of a drug over an extended period of time, and that preferably, although not necessarily, results in substantially constant blood levels of a drug over an extended time period.

The terms "hydrophilic" and "hydrophobic" are generally defined in terms of a partition coefficient  $P$ , which is the ratio of the equilibrium concentration of a compound in an organic phase to that in an aqueous phase. A hydrophilic compound has a  $P$  value less than 1.0, typically less than about 0.5, where  $P$  is the partition coefficient of the compound between octanol and water, while hydrophobic compounds will generally have a  $P$  greater than about 1.0, typically greater than about 5.0. The polymeric carriers herein are hydrophilic, and thus compatible with aqueous fluids such as those present in the human body.

The term "polymer" as used herein refers to a molecule containing a plurality of covalently attached monomer units, and includes branched, dendrimeric and star polymers as well as linear polymers. The term also includes both homopolymers and copolymers, e.g., random copolymers, block copolymers and graft copolymers, as well as uncrosslinked polymers and slightly to moderately to substantially crosslinked polymers.

The terms "swellable" and "bioerodible" (or simply "erodible") are used to refer to the preferred polymers herein, with "swellable" polymers being those that are capable of absorbing water and physically swelling as a result, with the extent to which a polymer can swell being determined by the degree of crosslinking, and "bioerodible" or "erodible" polymers referring to polymers that slowly dissolve and/or gradually hydrolyze in an aqueous fluid, and/or that physically erodes as a result of movement within the stomach or gastrointestinal tract.

The term "fed mode," as used herein, refers to a state which is typically induced in a patient by the presence of food in the stomach, the food giving rise to two signals, one that is said to stem from stomach distension and the other a chemical signal based on food in the stomach. It has been determined that once the fed mode has been induced, larger particles are retained in the

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-9-

stomach for a longer period of time than smaller particles. Thus, the fed mode is typically induced in a patient by the presence of food in the stomach.

In the normal digestive process, the passage of matter through the stomach is delayed by a physiological condition that is variously referred to as the digestive mode, the postprandial mode, or the "fed mode." Between fed modes, the stomach is in the interdigestive or "fasting" mode. The difference between the two modes lies in the pattern of gastroduodenal motor activity.

In the fasting mode, the stomach exhibits a cyclic activity called the interdigestive migrating motor complex ("IMMC"). This activity occurs in four phases:

Phase I, which lasts 45 to 60 minutes, is the most quiescent, with the stomach experiencing few or no contractions;

Phase II, characterized by sweeping contractions occurring in an irregular intermittent pattern and gradually increasing in magnitude;

Phase III, consisting of intense bursts of peristaltic waves in both the stomach and the small bowel, lasting for about 5 to 15 minutes; and

Phase IV is a transition period of decreasing activity which lasts until the next cycle begins.

The total cycle time for all four phases is approximately 90 minutes. The greatest activity occurs in Phase III, when powerful peristaltic waves sweep the swallowed saliva, gastric secretions, food particles, and particulate debris, out of the stomach and into the small intestine and colon. Phase III thus serves as an intestinal housekeeper, preparing the upper tract for the next meal and preventing bacterial overgrowth.

The fed mode is initiated by nutritive materials entering the stomach upon the ingestion of food. Initiation is accompanied by a rapid and profound change in the motor pattern of the upper gastrointestinal tract, over a period of 30 seconds to one minute. The change is observed almost simultaneously at all sites along the G.I. tract and occurs before the stomach contents have reached the distal small intestine. Once the fed mode is established, the stomach generates 3-4 continuous and regular contractions per minute, similar to those of the fasting mode but with about half the amplitude. The pylorus is partially open, causing a sieving effect in which liquids and small particles flow continuously from the stomach into the intestine while indigestible particles greater in size than the pyloric opening are retropelled and retained in the stomach. This sieving effect thus causes the stomach to retain particles exceeding about 1 cm in size for approximately 4 to 6 hours.

In one embodiment of the invention, the present drug delivery systems are used to administer a drug of limited aqueous solubility. That is, the transit time through the gastrointestinal tract often limits the amount of drug available for absorption at its most efficient absorption site, or for local activity at one segment of the G.I. tract. The latter is particularly true

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-10-

when the absorption site, or site of local action, is high in the G.I. tract, for example, when the required treatment is local in the stomach as is often the case with ulcers. As the solubility of the drug decreases, the time required for drug dissolution and absorption through the intestinal membrane becomes less adequate and, thus, the transit time becomes a significant factor that interferes with effective drug delivery. To counter this, oral administration of sparingly soluble drugs is done frequently, often several times per day. Moreover, due to their insolubility, sparingly soluble or almost insoluble drugs cannot readily be delivered by either solution-diffusion or membrane-controlled delivery systems. The present dosage forms, like the dosage forms of the aforementioned '389 patent, provide for effective delivery of sparingly soluble drugs. In contrast to the dosage forms of the '389 patent, however, the composition of the present dosage forms is determined by using the results of a USP Disintegration Test, discussed *infra*, rather than the USP Dissolution Test, and thus a desired drug release profile that reflects *in vivo* drug absorption can be obtained with greater accuracy.

In a related embodiment, the drug delivery systems are used to administer a drug of unspecified solubility in water. In this case, however, the drug particles of the dosage forms are either encased in protective vesicles such as liposomes or the like, and/or coated, typically with an enteric coating.

In a further embodiment of this invention, the dosage form is a bilayer tablet having a first layer comprised of a swellable polymer that erodes over a period longer than the drug delivery period, and a second layer containing drug and being erodible over a drug release period that is predicted using a USP Disintegration Test as will be discussed in detail *infra*. The function of the swelling layer is to provide sufficient particle size throughout the entire period of drug delivery to enable gastric retention in the fed mode.

Accordingly, the dosage forms of the invention are comprised of at least one biocompatible, hydrophilic, erodible polymer with a drug dispersed therein, wherein the composition of the dosage form is optimized using standard USP disintegration test equipment. The swelling properties of the polymers can be important in that they allow the dosage forms to be retained in the stomach where they effectively deliver drugs on a continuous basis to the stomach, duodenum and upper sections of the small intestine where absorption is efficient. For drug delivery to the stomach, a polymer is used that (i) swells unrestrained dimensionally via imbibition of gastric fluid to increase the size of the particles to promote gastric retention within the stomach of a patient in which the fed mode has been induced, (ii) gradually erodes over a time period of hours, with the erosion commencing upon contact with the gastric fluid, and (iii) releases the drug to the stomach and duodenum at a rate dependent on the erosion rate. Preferred dosage forms have an erosion rate that is faster than the swelling rate, i.e., drug release from the dosage form is primarily controlled by polymer erosion than by polymer swelling.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-11-

**II. DOSAGE FORM OPTIMIZATION USING A DISINTEGRATION TEST:**

The preferred composition of a dosage form of the invention, i.e., a dosage form that will give rise to a desired drug release profile *in vivo*, is determined experimentally, *in vitro*, using a suitable disintegration test. That is, one or more matrix polymers are selected along with an active agent to be administered, and different dosage forms are prepared using different matrix polymers and/or active agents, matrix polymers of different molecular weights, matrix polymers crosslinked to different degrees, and/or different amounts of the different components. The pertinent information obtained using the disintegration test is the "disintegration time," a term that is used interchangeably herein with the terms "disintegration rate" and "*in vitro* release rate," and refers to the time for complete disintegration of the dosage form to occur, wherein "complete disintegration" is as defined as less than 5% of the dosage form (or 5% of the active agent-containing layer in a bilayer or trilayer tablet) remaining visible. If the test is stopped prior to complete disintegration, the fraction of the dosage form remaining is noted along with the time of the monitoring period. The "disintegration time," "release rate" and "release profile" *in vivo* refer to the time it takes for the orally administered dosage form (again, administered when the stomach is in the fed mode) to be reduced to 0-10% of its original size, as may be observed visually using NMR shift reagents or paramagnetic species, radio-opaque species or objects, or radiolabels. Preferably, the present dosage forms release at least 75 wt.% of the active agent, more preferably at least 85 wt.% of the active agent, during gradual erosion of the dosage forms in the stomach and gastrointestinal tract.

The USP Disintegration Test, used in conjunction with the disintegration test equipment described in USP 24 - NF 19, *supra*, at Section 701, is a preferred disintegration test. As explained in the aforementioned section of USP 24 - NF 19, the apparatus consists of a basket-rack assembly, a 1000-ml beaker, 142 to 148 mm in height and having an outside diameter of 103 to 108 mm, a thermostatic arrangement for heating an immersion fluid between 35°C and 39°C, and a device for raising and lowering the basket in the immersion fluid at a constant frequency rate between 29 and 32 cycles per minute through a distance of 5.3 cm to 5.7 cm. The time required for the upward and downward strokes is the same, and the volume of the fluid in the vessel is such that the wire mesh of the basket remains at least 2.5 cm below the fluid surface on the upward stroke, and should not descend to within less than 2.5 cm of the bottom of the vessel on the downward stroke. There should be no appreciable horizontal movement of the basket rack assembly; the assembly moves solely in a vertical direction, along its axis. The basket-rack assembly consists of six open-ended transparent tubes, each having dimensions specified in the aforementioned section of USP 24 - NF 19; the tubes are held in a vertical position by two plastic plates, with six holes equidistance from the center of the plate and equally spaced from one

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-12-

another. Attached to the undersurface of the lower plate is a woven stainless steel wire mesh. A suitable means is provided to suspend the basket-rack assembly from a raising and lowering device.

5 Accordingly, the standard USP Disintegration Test is conducted using the above-described test equipment by placing the dosage form to be tested in each basket-rack assembly, immersing the assembly in a specified fluid at a temperature between 35°C and 39°C for a given time period, and raising and lowering the basket in the immersion fluid through a distance of about 5.5 cm at a frequency of about 30 cycles per minute. The dosage forms are visually inspected at specified times for complete disintegration. The particularly preferred disintegration test used in conjunction with the invention is a modification of the standard USP Disintegration 10 Test wherein an extended monitoring time is used, e.g., a four- to eight-hour time period, and wherein a thin plastic disk ( $9.5 \pm 0.15$  mm in thickness,  $20.7 \pm 0.15$  mm in diameter) is placed on each dosage form (noted as optional in Section 701 of USP 24 - NF 19).

15 To use the aforementioned disintegration test as a predictor of *in vivo* drug release from the controlled release dosage forms described herein, a correlation should be first established between the release profile of a particular dosage form obtained using an *in vitro* disintegration as just described and the release profile of that dosage form obtained *in vivo*, using animal test subjects. It will be seen that there is a correlation between the release profile obtained using an *in vitro* disintegration test and the release profile obtained *in vivo*, enabling the *in vitro* test to be 20 used as predictive of *in vivo* behavior (see Examples 1 and 2). The correlation may be exact, or it may be linear or substantially linear.

Once the correlation between the *in vitro* disintegration test results and *in vivo* behavior has been established for a particular dosage form, a plurality of different candidate dosage forms is prepared, with each dosage form comprised of a biocompatible, hydrophilic polymer and a pharmacologically active agent incorporated therein. As noted above, the dosage forms may 25 contain different polymers, compositionally identical polymers having different molecular weights or different degrees of crosslinking, etc. Then, the *in vitro* drug release profile is obtained for each candidate dosage form in an aqueous medium in a USP disintegration tester using the same test that was employed in determining the correlation between the *in vitro* and *in vivo* tests as described above. The *in vitro* drug release profiles obtained are then analyzed, and a 30 determination is made as to which of the *in vitro* drug release profiles corresponds most closely to a desired *in vivo* drug release profile. The dosage form having the determined *in vitro* drug release profile is then selected for administration to a patient.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-13-

**III. SWELLABLE, BIOERODIBLE POLYMERS:**

With the present dosage forms, the rate at which the drug is released to the gastrointestinal tract is largely dependent on the rate at which the polymer matrix erodes and on the degree to which the polymer swells. The polymer used in the dosage forms of the present invention should not release the drug at too rapid a rate so as to result in a drug overdose or rapid passage into and through the gastrointestinal tract (i.e., in less than about four hours), nor should the polymer release drug too slowly to achieve the desired biological effect. Thus, polymers that permit a rate of drug release that achieves the requisite pharmacokinetics for a desired duration, as determined using a USP Disintegration Test, are selected for use in the dosage forms of the present invention.

Polymers suitable for use in the present invention are those that both swell upon absorption of gastric fluid and gradually erode over a time period of hours. Erosion initiates simultaneously with the swelling process, upon contact of the surface of the dosage form with gastric fluid. Erosion reflects the dissolution of the polymer beyond the polymer gel-solution interface where the polymer has become sufficiently dilute that it can be transported away from the dosage form by diffusion or convection. This may also depend on the hydrodynamic and mechanical forces present in the gastrointestinal tract during the digestive process. While swelling and erosion occur at the same time, it is preferred herein that drug release should be erosion-controlled, meaning that the selected polymer should be such that complete drug release occurs primarily as a result of erosion rather than swelling and dissolution. However, swelling should take place at a rate that is sufficiently fast to allow the tablet to be retained in the stomach. At minimum, for an erosional gastric retentive dosage form, there should be an extended period during which the dosage form maintains its size before it is diminished by erosion.

Suitable polymers for use in the present dosage forms may be linear, branched, dendrimeric, or star polymers, and include synthetic hydrophilic polymers as well as semi-synthetic and naturally occurring hydrophilic polymers. The polymers may be homopolymers or copolymers, if copolymers, either random copolymers, block copolymers or graft copolymers. Synthetic hydrophilic polymers useful herein include, but are not limited to:

polyalkylene oxides, particularly poly(ethylene oxide), polyethylene glycol and poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) copolymers;  
cellulosic polymers;  
acrylic acid and methacrylic acid polymers, copolymers and esters thereof, preferably formed from acrylic acid, methacrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, ethyl methacrylate, and copolymers thereof, with each other or with additional acrylate species such as aminoethyl acrylate;  
maleic anhydride copolymers;

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-14-

polymaleic acid;  
 poly(acrylamides) such as polyacrylamide *per se*, poly(methacrylamide),  
 poly(dimethylacrylamide), and poly(N-isopropyl-acrylamide);  
 poly(olefinic alcohols) such as poly(vinyl alcohol);  
 5 poly(N-vinyl lactams) such as poly(vinyl pyrrolidone), poly(N-vinyl caprolactam), and  
 copolymers thereof;  
 polyols such as glycerol, polyglycerol (particularly highly branched polyglycerol),  
 propylene glycol and trimethylene glycol substituted with one or more polyalkylene oxides, e.g.,  
 mono-, di- and tri-polyoxyethylated glycerol, mono- and di-polyoxyethylated propylene glycol,  
 10 and mono- and di-polyoxyethylated trimethylene glycol;  
 polyoxyethylated sorbitol and polyoxyethylated glucose;  
 polyoxazolines, including poly(methyloxazoline) and poly(ethyloxazoline);  
 polyvinylamines;  
 polyvinylacetates, including polyvinylacetate *per se* as well as ethylene-vinyl acetate  
 15 copolymers, polyvinyl acetate phthalate, and the like;  
 polyimines, such as polyethyleneimine;  
 starch and starch-based polymers;  
 polyurethane hydrogels;  
 chitosan;  
 20 polysaccharide gums;  
 zein; and  
 shellac, ammoniated shellac, shellac-acetyl alcohol, and shellac *n*-butyl stearate.

The term "cellulosic polymer" is used herein to denote a linear polymer of  
 anhydroglucose. Cellulosic polymers that can be used advantageously in the present dosage  
 25 forms include, without limitation, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose,  
 hydroxyethyl-cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, cellulose  
 acetate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methylcellulose  
 phthalate, hydroxypropylcellulose phthalate, cellulose hexahydrophthalate, cellulose acetate  
 30 hexahydro-phthalate, carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose sodium, and  
 microcrystalline cellulose. Preferred cellulosic polymers are alkyl-substituted cellulosic polymers  
 that ultimately dissolve in the GI tract in a predictably delayed manner. Preferred alkyl-substituted  
 cellulose derivatives are those substituted with alkyl groups of 1 to 3 carbon atoms each.  
 Examples are methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose,  
 hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and carboxymethylcellulose. In terms of  
 35 their viscosities, one class of preferred alkyl-substituted celluloses includes those whose viscosity  
 is within the range of about 50 to about 110,000 centipoise as a 2% aqueous solution at 20°C.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-15-

Another class includes those whose viscosity is within the range of about 800 to about 6,000 centipoise as a 1% aqueous solution at 20°C. Particularly preferred alkyl-substituted celluloses are hydroxyethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. A presently preferred hydroxyethylcellulose is NATRASOL® 250HX NF (National Formulary), available from Aqualon Company, Wilmington, Delaware, USA.

Polyalkylene oxides are the preferred polymers herein, and the polyalkylene oxides that are of greatest utility are those having the properties described above for alkyl-substituted cellulose polymers. A particularly preferred polyalkylene oxide is poly(ethylene oxide), which term is used herein to denote a linear polymer of unsubstituted ethylene oxide. Poly(ethylene oxide)s are often characterized by their viscosity in solution. For purposes of this invention, a preferred viscosity range is about 50 to about 2,000,000 centipoise for a 2% aqueous solution at 20°C. Preferred poly(ethylene oxide)s are those available in the Polyox® family of trademarks, e.g., Polyox 303, Polyox Coag, Polyox 301, Polyox WSR N-60K, Polyox WSR 1105 and Polyox WSR N-80, having number average molecular weights of 7 million, 5 million, 4 million, 2 million, 900,000 and 200,000, respectively, all products of Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. of Danbury, Connecticut, USA.

Polysaccharide gums, both natural and modified (semi-synthetic) can be used. Examples are dextran, xanthan gum, gellan gum, welan gum and rhaman gum. Xanthan gum is preferred.

Crosslinked polyacrylic acids of greatest utility are those whose properties are the same as those described above for alkyl-substituted cellulose and polyalkylene oxide polymers. Preferred crosslinked polyacrylic acids are those with a viscosity ranging from about 4,000 to about 40,000 centipoise for a 1% aqueous solution at 25°C. Three presently preferred examples are CARBOPOL® NF grades 971P, 974P and 934P (BF Goodrich Co., Specialty Polymers and Chemicals Div., Cleveland, Ohio, USA). Further examples are polymers known as WATER LOCK®, which are starch/acrylates/acrylamide copolymers available from Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa, USA.

Suitable polymers also include naturally occurring hydrophilic polymers such as, by way of example, proteins such as collagen, fibronectin, albumins, globulins, fibrinogen, fibrin and thrombin; aminated polysaccharides, particularly the glycosaminoglycans, e.g., hyaluronic acid, chitin, chondroitin sulfate A, B, or C, keratin sulfate, keratosulfate and heparin; guar gum; xanthan gum; carageenan; alginates; pectin; and activated polysaccharides such as dextran and starches.

The aforementioned list of polymers is not exhaustive, and a variety of other synthetic hydrophilic polymers may be used, as will be appreciated by those skilled in the art.

The polymer may include biodegradable segments and blocks, either distributed throughout the polymer's molecular structure or present as a single block, as in a block copolymer.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-16-

Biodegradable segments are those that degrade so as to break covalent bonds. Typically, biodegradable segments are segments that are hydrolyzed in the presence of water. Biodegradable segments may be composed of small molecular segments such as ester linkages, anhydride linkages, ortho ester linkages, ortho carbonate linkages, amide linkages, phosphonate linkages, etc.

Any polymer or polymers of the matrix may also be crosslinked, with the degree of crosslinking directly affecting the rate of polymer swelling as well as the erosion rate. That is, a polymer having a higher degree of crosslinking will exhibit less swelling and slower erosion than a polymer having a lower degree of crosslinking. Crosslinked polymers may be prepared using the above-mentioned exemplary polymers using conventional crosslinking procedures (e.g., chemical crosslinking with an added crosslinking agent, photolytically induced crosslinking, etc.), or the polymers may be obtained commercially in crosslinked form.

The water-swellaible polymers can be used individually or in combination. Certain combinations will often provide a more controlled release of the drug than their components when used individually. Examples include, but are not limited to, the following: a cellulosic polymer combined with a gum, such as hydroxyethylcellulose or hydroxypropylcellulose combined with xanthan gum; a polyalkylene oxide combined with a gum, such as poly(ethylene oxide) combined with xanthan gum; and a polyalkylene oxide combined with a cellulosic polymer, such as poly(ethylene oxide) combined with hydroxyethylcellulose or hydroxypropylcellulose.

Combinations of different poly(ethylene oxide)s are also contemplated, with polymers of different molecular weights contributing to different dosage form characteristics. For example, a very high molecular weight poly(ethylene oxide) such as Polyox 303 (with a number average molecular weight of 7 million) or Polyox Coag (with a number average molecular weight of 5 million) may be used to significantly enhance diffusion relative to disintegration release by providing high swelling as well as tablet integrity. Incorporating a lower molecular weight poly(ethylene oxide) such as Polyox WSR N-60K (number average molecular weight approximately 2 million) with Polyox 303 and/or Polyox Coag increases disintegration rate relative to diffusion rate, as the lower molecular weight polymer reduces swelling and acts as an effective tablet disintegrant. Incorporating an even lower molecular weight poly(ethylene oxide) such as Polyox WSR N-80 (number average molecular weight approximately 200,000) further increases disintegration rate.

The hydrophilicity and water swellability of these polymers cause the drug-containing matrices to swell in size in the gastric cavity due to ingress of water in order to achieve a size that will be retained in the stomach when introduced during the fed mode. These qualities also cause the matrices to become slippery, which provides resistance to peristalsis and further promotes their retention in the stomach. The release rate of a drug from the matrix is primarily dependent

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-17-

upon the rate of water imbibition and the rate at which the drug dissolves and diffuses from the swollen polymer, which in turn is related to the solubility and dissolution rate of the drug, the drug particle size and the drug concentration in the matrix.

5 The amount of polymer relative to the drug can vary, depending on the drug release rate desired and on the polymer, its molecular weight, and excipients that may be present in the formulation. The amount of polymer will be sufficient however to retain at least about 40% of the drug within the matrix one hour after ingestion (or immersion in the gastric fluid). Preferably, the amount of polymer is such that at least 50% of the drug remains in the matrix one hour after ingestion. More preferably, at least 60%, and most preferably at least 80%, of the drug remains in 10 the matrix one hour after ingestion. In all cases, however, substantially all of the drug will be released from the matrix within about eight hours, and preferably within about six hours, after ingestion, "substantially all" meaning at least 85%, preferably at least 90%. In general, it will be appreciated that the matrix will deliver greater than about 80% of the active agent, preferably at least 85%, most preferably greater than 90% of the active agent over a time period in the range of 15 about two to eight hours as determined *in vitro* using USP disintegration test equipment.

It has now been found that higher molecular weight polymers are preferred to provide a desired extended release profile using the present dosage forms. Suitable molecular weights are generally in the range of about 5,000 to about 20,000,000. For sparingly soluble drugs, the polymers have molecular weights preferably in the range of about 5,000 to about 8,000,000, more 20 preferably in the range of about 10,000 to about 5,000,000. For water-soluble drugs, the polymers preferably have molecular weights of at least about 10,000, but the molecular weight used will vary with the selected polymer. For example, for hydroxypropyl methylcellulose, the minimum molecular weight may be as low as 10,000, while for poly(ethylene oxide)s the molecular weight may be far higher, on the order of 2,000,000 or more.

25

#### IV. ACTIVE AGENTS

The dosage forms of the present invention are effective for the continuous, controlled administration of drugs that are capable of acting either locally within the gastrointestinal tract, or systemically by absorption into circulation via the gastrointestinal mucosa. Gastric-retentive 30 dosage forms such as those disclosed and claimed herein are particularly useful for the delivery of drugs that are relatively insoluble, are ionized within the gastrointestinal tract, or require active transport.

The active agent administered may be any compound that is suitable for oral drug administration; examples of the various classes of active agents that can be administered using the 35 present dosage forms include, but are not limited to: analgesic agents; anesthetic agents; antiarthritic agents; respiratory drugs; anticancer agents; anticholinergics; anticonvulsants;

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-18-

antidepressants; antidiabetic agents; antidiarrheals; antihelminthics; antihistamines; antihyperlipidemic agents; antihypertensive agents; anti-infective agents such as antibiotics and antiviral agents; antiinflammatory agents; antimigraine preparations; antinauseants; antineoplastic agents; antiparkinsonism drugs; antipruritics; antipsychotics; antipyretics; antispasmodics; 5 antitubercular agents; antiulcer agents and other gastrointestinally active agents; antiviral agents; anxiolytics; appetite suppressants; attention deficit disorder (ADD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) drugs; cardiovascular preparations including calcium channel blockers, CNS agents, and vasodilators; beta-blockers and antiarrhythmic agents; central nervous system stimulants; cough and cold preparations, including decongestants; diuretics; genetic 10 materials; herbal remedies; hormonolytics; hypnotics; hypoglycemic agents; immunosuppressive agents; leukotriene inhibitors; mitotic inhibitors; muscle relaxants; narcotic antagonists; nutritional agents, such as vitamins, essential amino acids and fatty acids; parasympatholytics; peptide drugs; psychostimulants; sedatives; steroids; sympathomimetics; and tranquilizers.

Commonly known drugs that are water insoluble or are sparingly soluble in water include, 15 by way of example, the following:

*Gastrointestinally active agents.* Gastrointestinally active agents are particularly preferred drugs that can be administered using the present dosage forms. These types of drugs include agents for inhibiting gastric acid secretion, such as the H<sub>2</sub> receptor antagonists cimetidine, ranitidine, famotidine, and nizatidine, the H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors (also referred to as "proton 20 pump inhibitors") omeprazole and lansoprazole, and antacids such as calcium carbonate, aluminum hydroxide, and magnesium hydroxide. Also included within this general group are agents for treating infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), such as metronidazole, tinidazole, amoxicillin, clarithromycin, tetracycline, thiamphenicol, and bismuth compounds (e.g., bismuth subcitrate and bismuth subsalicylate). Other gastrointestinally active agents 25 administrable using the present dosage forms include, but are not limited to, pentagastrin, carbenoxolone, sulfated polysaccharides such as sucralfate, prostaglandins such as misoprostol, and muscarinic antagonists such as pirenzepine and telenzepine. Additionally included are antidiarrheal agents, antiemetic agents and prokinetic agents such as ondansetron, granisetron, metoclopramide, chlorpromazine, perphenazine, prochlorperazine, promethazine, 30 thiethylperazine, triflupromazine, domperidone, trimethobenzamide, cisapride, motilin, loperamide, diphenoxylate, and octreotide.

*Anti-microbial agents.* These include: tetracycline antibiotics and related compounds (chlortetracycline, oxytetracycline, demeclocycline, methacycline, doxycycline, minocycline, 35 rolitetracycline); macrolide antibiotics such as erythromycin, clarithromycin, and azithromycin; streptogramin antibiotics such as quinupristin and dalbopristin; beta-lactam antibiotics, including penicillins (e.g., penicillin G, penicillin VK), antistaphylococcal penicillins (e.g., cloxacillin,

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-19-

dicloxacillin, nafcillin, and oxacillin), extended spectrum penicillins (e.g., aminopenicillins such as ampicillin and amoxicillin, and the antipseudomonal penicillins such as carbenicillin), and cephalosporins (e.g., cefadroxil, cefepime, cephalixin, cefazolin, cefoxitin, cefotetan, cefuroxime, cefotaxime, ceftazidime, and ceftriaxone), and carbapenems such as imipenem, meropenem and aztreonam; aminoglycoside antibiotics such as streptomycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, and neomycin; glycopeptide antibiotics such as teicoplanin; sulfonamide antibiotics such as sulfacetamide, sulfabenzamide, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfamerazine, sulfamethazine, sulfamethizole, and sulfamethoxazole; quinolone antibiotics such as ciprofloxacin, nalidixic acid, and ofloxacin; anti-mycobacterials such as isoniazid, rifampin, rifabutin, ethambutol, pyrazinamide, ethionamide, aminosalicyclic, and cycloserine; systemic antifungal agents such as itraconazole, ketoconazole, fluconazole, and amphotericin B; antiviral agents such as acyclovir, famciclovir, ganciclovir, idoxuridine, sorivudine, trifluridine, valacyclovir, vidarabine, didanosine, stavudine, zalcitabine, zidovudine, amantadine, interferon alpha, ribavirin and rimantadine; and miscellaneous antimicrobial agents such as chloramphenicol, spectinomycin, polymyxin B (colistin), bacitracin, nitrofurantoin, methenamine mandelate and methenamine hippurate.

*Anti-diabetic agents.* These include, by way of example, acetohexamide, chlorpropamide, ciglitazone, gliclazide, glipizide, glucagon, glyburide, miglitol, pioglitazone, tolazamide, tolbutamide, triamterine, and troglitazone.

*Analgesics.* Non-opioid analgesic agents include apazone, etodolac, difenpiramide, indomethacin, meclofenamate, mefenamic acid, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, and tolmetin; opioid analgesics include alfentanil, buprenorphine, butorphanol, codeine, drocode, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, levorphanol, meperidine, methadone, morphine, nalbuphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, propoxyphene, sufentanil, and tramadol.

*Anti-inflammatory agents.* Anti-inflammatory agents include the nonsteroidal anti-inflammatory agents, e.g., the propionic acid derivatives as ketoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, benoxaprofen, indoprofen, pirofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, suprofen, alminoprofen, butibufen, and fenbufen; apazone; diclofenac; difenpiramide; diflumisal; etodolac; indomethacin; ketorolac; meclofenamate; nabumetone; phenylbutazone; piroxicam; sulindac; and tolmetin. Steroidal anti-inflammatory agents include hydrocortisone, hydrocortisone-21-monoesters (e.g., hydrocortisone-21-acetate, hydrocortisone-21-butyrate, hydrocortisone-21-propionate, hydrocortisone-21-valerate, etc.), hydrocortisone-17,21-diester (e.g., hydrocortisone-17,21-diacetate, hydrocortisone-17-acetate-21-butyrate, hydrocortisone-17,21-dibutyrate, etc.), alclometasone, dexamethasone, flumethasone, prednisolone, and methylprednisolone.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-20-

*Anti-convulsant agents.* Suitable anti-convulsant (anti-seizure) drugs include, by way of example, azetazolamide, carbamazepine, clonazepam, clorazepate, ethosuximide, ethosin, felbamate, lamotrigine, mephenytoin, mephobarbital, phenytoin, phenobarbital, primidone, trimethadione, vigabatrin, topiramate, and the benzodiazepines. Benzodiazepines, as is well known, are useful for a number of indications, including anxiety, insomnia, and nausea.

*CNS and respiratory stimulants.* CNS and respiratory stimulants also encompass a number of active agents. These stimulants include, but are not limited to, the following: xanthines such as caffeine and theophylline; amphetamines such as amphetamine, benzphetamine hydrochloride, dextroamphetamine, dextroamphetamine sulfate, levamphetamine, levamphetamine hydrochloride, methamphetamine, and methamphetamine hydrochloride; and miscellaneous stimulants such as methylphenidate, methylphenidate hydrochloride, modafinil, pemoline, sibutramine, and sibutramine hydrochloride.

*Neuroleptic agents.* Neuroleptic drugs include antidepressant drugs, antimanic drugs, and antipsychotic agents, wherein *antidepressant drugs* include (a) the tricyclic antidepressants such as amoxapine, amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, nortriptyline, protriptyline, and trimipramine, (b) the serotonin reuptake inhibitors citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine, (c) monoamine oxidase inhibitors such as phenelzine, tranylcypromine, and (-)-selegiline, and (d) other, "atypical" antidepressants such as nefazodone, trazodone and venlafaxine, and wherein *antimanic and antipsychotic agents* include (a) phenothiazines such as acetophenazine, acetophenazine maleate, chlorpromazine, chlorpromazine hydrochloride, fluphenazine, fluphenazine hydrochloride, fluphenazine enanthate, fluphenazine decanoate, mesoridazine, mesoridazine besylate, perphenazine, thioridazine, thioridazine hydrochloride, trifluoperazine, and trifluoperazine hydrochloride, (b) thioxanthenes such as chlorprothixene, thiothixene, and thiothixene hydrochloride, and (c) other heterocyclic drugs such as carbamazepine, clozapine, droperidol, haloperidol, haloperidol decanoate, loxapine succinate, molindone, molindone hydrochloride, olanzapine, pimozide, quetiapine, risperidone, and sertindole.

*Hypnotic agents and sedatives* include clomethiazole, ethinamate, etomidate, glutethimide, meprobamate, methyprylon, zolpidem, and barbiturates (e.g., amobarbital, aproprbarbital, butabarbital, butalbital, mephobarbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, thiopental).

*Anxiolytics and tranquilizers* include benzodiazepines (e.g., alprazolam, brotizolam, chlordiazepoxide, clobazam, clonazepam, clorazepate, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam), buspirone, chlordiazepoxide, and droperidol.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-21-

*Anticancer agents, including antineoplastic agents:* Paclitaxel, docetaxel, camptothecin and its analogues and derivatives (e.g., 9-aminocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, 10-hydroxycamptothecin, irinotecan, topotecan, 20-O- $\beta$ -glucopyranosyl camptothecin), taxanes (baccatins, cephalomannine and their derivatives), carboplatin, cisplatin, interferon- $\alpha_{2a}$ , interferon- $\alpha_{2b}$ , interferon- $\alpha_{2c}$ , and other agents of the interferon family, levamisole, altretamine, cladribine, tretinoin, procarbazine, dacarbazine, gemcitabine, mitotane, asparaginase, porfimer, mesna, amifostine, mitotic inhibitors including podophyllotoxin derivatives such as teniposide and etoposide and vinca alkaloids such as vinorelbine, vincristine and vinblastine.

*Antihyperlipidemic agents.* Lipid-lowering agents, or "hyperlipidemic" agents, include HMG-CoA reductase inhibitors such as atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin and cerivastatin, and other lipid-lowering agents such as clofibrate, fenofibrate, gemfibrozil and taurine.

*Anti-hypertensive agents.* These include amlodipine, benazepril, dardipine, diltiazem, diazoxide, doxazosin, enalapril, eprosartan, losartan, valsartan, felodipine, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, guanadrel, guanethidine, guanfacine, hydralazine, metyrosine, minoxidil, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, phenoxybenzamine, prazosin, quinapril, reserpine, and terazosin.

*Cardiovascular preparations.* Cardiovascular preparations include, by way of example, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors such as enalapril, 1-carboxymethyl-3-1-carboxy-3-phenyl-(1S)-propylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(3S)-1-benzazepine-2-one, 3-(5-amino-1-carboxy-1S-pentyl)amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-3S-1H-1-benzazepine-1-acetic acid or 3-(1-ethoxycarbonyl-3-phenyl-(1S)-propylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-(3S)-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride; cardiac glycosides such as digoxin and digitoxin; inotropes such as amrinone and milrinone; calcium channel blockers such as verapamil, nifedipine, nicardipene, felodipine, isradipine, nimodipine, bepridil, amlodipine and diltiazem; beta-blockers such as atenolol, metoprolol, pindolol, propafenone, propranolol, esmolol, sotalol, timolol, and acebutolol; antiarrhythmics such as moricizine, ibutilide, procainamide, quinidine, disopyramide, lidocaine, phenytoin, tocainide, mexiletine, flecainide, encainide, bretylium and amiodarone; and cardioprotective agents such as dexrazoxane and leucovorin; vasodilators such as nitroglycerin; and diuretic agents such as acetazolamide, amiloride, azosemide, bendroflumethiazide, bumetanide, chlorothiazide, chlorthalidone, ethacrynic acid, furosemide, hydrochlorothiazide, metolazone, muzolimine, nesiritide, piretanide, spironolactone, torsemide, triamterine, and triptamide.

*Anti-viral agents.* Antiviral agents that can be delivered using the present dosage forms include the antih herpes agents acyclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, idoxuridine, sorivudine, trifluridine, valacyclovir, and vidarabine; the antiretroviral agents didanosine,

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-22-

stavudine, zalcitabine, and zidovudine; and other antiviral agents such as amantadine, interferon alpha, ribavirin and rimantadine.

*Sex steroids.* The sex steroids include, first of all, progestogens such as acetoxypregnenolone, allylestrenol, anagestone acetate, chlormadinone acetate, cyproterone, 5 cyproterone acetate, desogestrel, dihydrogesterone, dimethisterone, ethisterone (17 $\alpha$ -ethinyltestosterone), ethynodiol diacetate, flurogestone acetate, gestadene, hydroxyprogesterone, hydroxyprogesterone acetate, hydroxyprogesterone caproate, hydroxymethylprogesterone, hydroxymethylprogesterone acetate, 3-ketodesogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol, megestrol acetate, melengestrol acetate, norethindrone, 10 norethindrone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, norgestrienone, normethisterone, and progesterone. Also included within this general class are estrogens, e.g.: estradiol (i.e., 1,3,5-estratriene-3,17 $\beta$ -diol, or "17 $\beta$ -estradiol") and its esters, including estradiol benzoate, valerate, cypionate, heptanoate, decanoate, acetate and diacetate; 17 $\alpha$ -estradiol; ethinylestradiol (i.e., 17 $\alpha$ -ethinylestradiol) and esters and ethers thereof, 15 including ethinylestradiol 3-acetate and ethinylestradiol 3-benzoate; estriol and estriol succinate; polyestrol phosphate; estrone and its esters and derivatives, including estrone acetate, estrone sulfate, and piperazine estrone sulfate; quinestrol; mestranol; and conjugated equine estrogens. Androgenic agents, also included within the general class of sex steroids, are drugs such as the naturally occurring androgens androsterone, androsterone acetate, androsterone propionate, 20 androsterone benzoate, androstenediol, androstenediol-3-acetate, androstenediol-17-acetate, androstenediol-3,17-diacetate, androstenediol-17-benzoate, androstenediol-3-acetate-17-benzoate, androstenedione, dehydroepiandrosterone (DHEA; also termed "prasterone"), sodium dehydroepiandrosterone sulfate, 4-dihydrotestosterone (DHT; also termed "stanolone"), 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, dromostanolone, dromostanolone propionate, ethylestrenol, nandrolone phenpropionate, nandrolone decanoate, nandrolone ferylpropionate, nandrolone 25 cyclohexanepropionate, nandrolone benzoate, nandrolone cyclohexanecarboxylate, oxandrolone, stanozolol and testosterone; pharmaceutically acceptable esters of testosterone and 4-dihydrotestosterone, typically esters formed from the hydroxyl group present at the C-17 position, including, but not limited to, the enanthate, propionate, cypionate, phenylacetate, acetate, 30 isobutyrate, buccilate, heptanoate, decanoate, undecanoate, caprate and isocaprate esters; and pharmaceutically acceptable derivatives of testosterone such as methyl testosterone, testolactone, oxymetholone and fluoxymesterone.

*Muscarinic receptor agonists and antagonists.* Muscarinic receptor agonists include, by way of example: choline esters such as acetylcholine, methacholine, carbachol, bethanechol 35 (carbamylmethylcholine), bethanechol chloride, cholinomimetic natural alkaloids and synthetic analogs thereof, including pilocarpine, muscarine, MeN-A-343, and oxotremorine. Muscarinic

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-23-

receptor antagonists are generally belladonna alkaloids or semisynthetic or synthetic analogs thereof, such as atropine, scopolamine, homatropine, homatropine methyl bromide, ipratropium, methantheline, methscopolamine and tiotropium.

*Peptide drugs.* Peptidyl drugs include the peptidyl hormones activin, amylin, angiotensin, atrial natriuretic peptide (ANP), calcitonin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin N-terminal flanking peptide, ciliary neurotrophic factor (CNTF), corticotropin (adrenocorticotropin hormone, ACTH), corticotropin-releasing factor (CRF or CRH), epidermal growth factor (EGF), follicle-stimulating hormone (FSH), gastrin, gastrin inhibitory peptide (GIP), gastrin-releasing peptide, gonadotropin-releasing factor (GnRF or GNRH), growth hormone releasing factor (GRF, GRH), human chorionic gonadotropin (hCG), inhibin A, inhibin B, insulin, luteinizing hormone (LH), luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH),  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\beta$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\gamma$ -melanocyte-stimulating hormone, melatonin, motilin, oxytocin (pitocin), pancreatic polypeptide, parathyroid hormone (PTH), placental lactogen, prolactin (PRL), prolactin-release inhibiting factor (PRIF), prolactin-releasing factor (PRF), secretin, somatotropin (growth hormone, GH), somatostatin (SIF, growth hormone-release inhibiting factor, GIF), thyrotropin (thyroid-stimulating hormone, TSH), thyrotropin-releasing factor (TRH or TRF), thyroxine, vasoactive intestinal peptide (VIP), and vasopressin. Other peptidyl drugs are the cytokines, e.g., colony stimulating factor 4, heparin binding neurotrophic factor (HBNF), interferon- $\alpha$ , interferon  $\alpha$ -2a, interferon  $\alpha$ -2b, interferon  $\alpha$ -n3, interferon- $\beta$ , etc., interleukin-1, interleukin-2, interleukin-3, interleukin-4, interleukin-5, interleukin-6, etc., tumor necrosis factor, tumor necrosis factor- $\alpha$ , granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), macrophage colony-stimulating factor, midkine (MD), and thymopoietin. Still other peptidyl drugs that can be advantageously delivered using the present systems include endorphins (e.g., dermorphin, dynorphin,  $\alpha$ -endorphin,  $\beta$ -endorphin,  $\gamma$ -endorphin,  $\sigma$ -endorphin, [Leu<sup>5</sup>]enkephalin, [Met<sup>5</sup>]enkephalin, substance P), kinins (e.g., bradykinin, potentiator B, bradykinin potentiator C, kallidin), LHRH analogues (e.g., buserelin, deslorelin, fertirelin, goserelin, histrelin, leuprolide, lutrelin, nafarelin, triptorelin), and the coagulation factors, such as  $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_2$ -macroglobulin, antithrombin III, factor I (fibrinogen), factor II (prothrombin), factor III (tissue prothrombin), factor V (proaccelerin), factor VII (proconvertin), factor VIII (antihemophilic globulin or AHG), factor IX (Christmas factor, plasma thromboplastin component or PTC), factor X (Stuart-Power factor), factor XI (plasma thromboplastin antecedent or PTA), factor XII (Hageman factor), heparin cofactor II, kallikrein, plasmin, plasminogen, prekallikrein, protein C, protein S, and thrombomodulin and combinations thereof.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-24-

Genetic material may also be delivered using the present dosage forms, e.g., nucleic acids, RNA, DNA, recombinant RNA, recombinant DNA, antisense RNA, antisense DNA, ribozymes, ribooligonucleotides, deoxyribonucleotides, antisense ribooligonucleotides, and antisense deoxyribonucleotides. Representative genes include those encoding for vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, Bcl-2, cystic fibrosis transmembrane regulator, nerve growth factor, human growth factor, erythropoietin, tumor necrosis factor, and interleukin-2, as well as histocompatibility genes such as HLA-B7.

In contrast to many erodible dosage forms, the low variability of the present dosage forms is particularly important for poorly soluble drugs such as phenytoin and carbamazepine, both anticonvulsant drugs used in the treatment of epilepsy, as noted above, and for which, due to wide variation in drug absorption from patient to patient, doctors must now titrate their patients individually to find a proper (i.e., safe and effective) dosage regimen. In this regard, the dosage forms of the invention are useful for more consistent delivery of sparingly soluble drugs that have a narrow therapeutic index, i.e., drugs for which the toxic dose is not significantly higher than the effective dose.

The dosage forms of the present invention are particularly useful for delivering drugs directly into the stomach for an extended period of time, for example, when the drug is preferentially absorbed in the small intestine (e.g., ciprofloxacin), or for providing continuous, local-only (non-systemic) action, for example, when the drug is calcium carbonate, and which when incorporated into the dosage forms of the present invention becomes a non-systemic, controlled-release antacid. The dosage forms are also useful for delivering drugs continuously to the stomach that are only soluble in that portion of the gastrointestinal tract. For instance, the dosage forms of the present invention are useful for the delivery of calcium carbonate or other calcium salts intended to be used as an antacid or as a dietary supplement to prevent osteoporosis. Calcium salts are soluble in the stomach but not in the remainder of the G.I. tract, as a result of the presence of stomach acid. With conventional dosage forms, the dwell time of the delivered agent in the stomach is limited usually to only about 20 to 40 minutes, which, in turn, results in a calcium availability of only about 15 to 30%. As a consequence, extremely large dosage forms (2.5 grams), which are difficult for patients to swallow, are commonly utilized. In contrast, by providing controlled delivery for about 4 to 8 hours, plus gastric retention of from about 4 to 8 hours, the dosage forms of the present invention assure more complete bioavailability of elemental calcium from the administered drug, i.e., calcium carbonate. This results in a greater likelihood of patients receiving the intended dose and, also, avoids the need for impractically large dosage forms.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-25-

The dosage forms of the present invention are also useful for delivering drugs to treat local disorders of the stomach, such as those that are effective for eradicating *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) from the submucosal tissue of the stomach, to treat stomach and duodenal ulcers, to treat gastritis and esophagitis and to reduce risk of gastric carcinoma. The dosage forms of the present invention are particularly useful for the foregoing indications because they provide enhanced gastric retention and prolonged release. In a preferred such embodiment, a dosage form of the invention will comprise a combination of (a) bismuth (e.g., as bismuth subsalicylate), (b) an antibiotic such as tetracycline, amoxicillin, thiamphenicol, or clarithromycin, and (c) a proton pump inhibitor, such as omeprazole. A combination of bismuth subsalicylate, thiamphenicol and omeprazole is a particularly preferred combination that may be delivered using the dosage forms of the present invention for the eradication of *H. pylori*.

Drugs delivered from the gastric-retentive, controlled delivery dosage forms of the invention continuously bathe the stomach and upper part of the small intestine--in particular, the duodenum--for many hours. These sites, particularly the upper region of the small intestine, are the sites of most efficient absorption for many drugs. By continually supplying the drug to its most efficient site of absorption, the dosage forms of the present invention allow for more effective oral use of many drugs.

Since the dosage forms of the present invention provide the drug by means of a continuous delivery instead of the pulse-entry delivery associated with conventional dosage forms, two particularly significant benefits result from their use: (1) a reduction in side effects from the drug(s); and (2) an ability to effect treatment with less frequent administration of the drug(s) being used. For instance, when administered in a conventional dosage form, the sparingly soluble drug, ciprofloxacin, an antibiotic administered to treat bacterial infections such as urinary tract infections, is currently given two times daily and may be frequently accompanied by gastrointestinal side effects such as diarrhea. However, using the dosage forms of the present invention, the number of daily doses can be decreased to one with a lower incidence of side effects.

The invention is not, however, limited to dosage forms for delivering poorly soluble drugs. Drugs having moderate to substantial aqueous solubility can also be delivered using the present dosage forms. If necessary, they may or may not be encased in a protective vesicle and/or coated with a delayed release (e.g., enteric) coating so that a controlled release profile is maintained. Preferred such drugs include, without limitation, metformin hydrochloride, vancomycin hydrochloride, captopril, enalapril or its salts, erythromycin lactobionate, ranitidine hydrochloride, sertraline hydrochloride, ticlopidine hydrochloride, amoxicillin, cefuroxime axetil, cefaclor, clindamycin, doxifluridine, gabapentin, tramadol, fluoxetine hydrochloride, ciprofloxacin hydrochloride, acyclovir, levodopa, ganciclovir, bupropion, lisinopril, losartan, and

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-26-

esters of ampicillin. Particularly preferred such drugs are metformin hydrochloride, ciprofloxacin hydrochloride, gabapentin, lisinopril, enalapril, losartan, and sertraline hydrochloride.

Any of the aforementioned active agents may also be administered in combination using the present dosage forms. Examples of particularly important drug combination products include, but are not limited to, an ACE inhibitor or an angiotensin II antagonist in combination with a diuretic. Specific examples of ACE inhibitors are captopril, lisinopril, or enalapril, and examples of diuretics include triamterine, furosemide, bumetanide, and hydrochlorothiazide. Alternatively, either of these diuretics can advantageously be used in combination with a beta-adrenergic blocking agent such as propranolol, timolol or metoprolol. These particular combinations are useful in cardiovascular medicine, and provide advantages of reduced cost over separate administrations of the different drugs, plus the particular advantage of reduced side effects and enhanced patient compliance. For example, it has been shown that small doses of a diuretic plus small doses of either an ACE inhibitor or a beta blocker provide the additive effects of lowering blood pressure without the additive side effects of the two together.

The benefits of this invention will be achieved over a wide range of drug loadings, with the weight ratio of drug to polymer generally, although not necessarily, ranging from 1:1000 to about 85:15, typically from 1:500 to about 85:15, more typically from 1:400 to about 80:20. Preferred loadings (expressed in terms of the weight percent of drug relative to total of drug and polymer) are those within the range of approximately 10% to 80%, more preferably within the range of approximately 30% to 80%, and most preferably, in certain cases, within the range of approximately 30% to 70%. For some applications, however, the benefits will be obtained with drug loadings as low as 0.01%, as may be inferred from the aforementioned ratios.

#### V. DOSAGE FORMS, PROTECTIVE VESICLES AND COATINGS:

The formulations of this invention are typically in the form of tablets. Other formulations contain the matrix/active agent particles in capsules or compressed into a tablet. The encapsulating material should be highly soluble so that the particles are freed and rapidly dispersed in the stomach after the capsule is ingested. Such dosage forms are prepared using conventional methods known to those in the field of pharmaceutical formulation and described in the pertinent texts, e.g., in Genmaro, A.R., editor, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, cited *supra*. Tablets and capsules represent the most convenient oral dosage forms, in which cases solid pharmaceutical carriers are employed.

Tablets may be manufactured using standard tablet processing procedures and equipment. One method for forming tablets is by direct compression of a particulate composition, with the individual particles of the composition comprised of a matrix of a biocompatible, hydrophilic, erodible polymer having the active agent incorporated therein, alone or in combination with one

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-27-

or more carriers, additives, or the like. As an alternative to direct compression, tablets can be prepared using wet-granulation or dry-granulation processes. Tablets may also be molded rather than compressed, starting with a moist or otherwise tractable material, and using injection or compression molding techniques using suitable molds fitted to a compression unit. Tablets may also be prepared by extrusion in the form of a paste, into a mold, or to provide an extrudate to be "cut" into tablets. However, compression and granulation techniques are preferred, with direct compression particularly preferred.

Tablets prepared for oral administration according to the invention, and manufactured using direct compression, will generally contain other inactive additives such as binders, lubricants, disintegrants, fillers, stabilizers, surfactants, coloring agents, and the like. Binders are used to impart cohesive qualities to a tablet, and thus ensure that the tablet remains intact after compression. Suitable binder materials include, but are not limited to, starch (including corn starch and pregelatinized starch), gelatin, sugars (including sucrose, glucose, dextrose and lactose), polyethylene glycol, waxes, and natural and synthetic gums, e.g., acacia sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, cellulosic polymers (including hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, ethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and the like), and Veegum. Lubricants are used to facilitate tablet manufacture, promoting powder flow and preventing particle capping (i.e., particle breakage) when pressure is relieved. Useful lubricants are magnesium stearate (in a concentration of from 0.25 wt.% to 3 wt.%, preferably 0.5 wt.% to 1.0 wt.%), calcium stearate, stearic acid, and hydrogenated vegetable oil (preferably comprised of hydrogenated and refined triglycerides of stearic and palmitic acids at about 1 wt.% to 5 wt.%, most preferably less than about 2wt. %). Disintegrants are used to facilitate disintegration of the tablet, thereby increasing the erosion rate relative to the dissolution rate, and are generally starches, clays, celluloses, algin, gums, or crosslinked polymers (e.g., crosslinked polyvinyl pyrrolidone). Fillers include, for example, materials such as silicon dioxide, titanium dioxide, alumina, talc, kaolin, powdered cellulose, and microcrystalline cellulose, as well as soluble materials such as mannitol, urea, sucrose, lactose, lactose monohydrate, dextrose, sodium chloride, and sorbitol. Solubility-enhancers, including solubilizers *per se*, emulsifiers, and complexing agents (e.g., cyclodextrins), may also be advantageously included in the present formulations. Stabilizers, as well known in the art, are used to inhibit or retard drug decomposition reactions that include, by way of example, oxidative reactions.

As noted above, the active agent/polymer matrix particles of the invention may also be administered in packed capsules. Suitable capsules may be either hard or soft, and are generally made of gelatin, starch, or a cellulosic material, with gelatin capsules preferred. Two-piece hard gelatin capsules are preferably sealed, such as with gelatin bands or the like. See, for example,

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-28-

*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, cited *supra*, which describes materials and methods for preparing encapsulated pharmaceuticals.

As previously mentioned, the dosage forms of the present invention are particularly useful for delivering drugs having little or no solubility in water. However, the dosage forms can be used to deliver a drug incorporated into a protective vesicle and/or coated with a protective (e.g., enteric) coating, in which case the drug can be, but is not necessarily, water soluble. That is, as explained in U.S. Patent No. 5,972,389 to Shell et al., cited *supra*, water-soluble drugs can be rendered sparingly soluble or insoluble when incorporated into protective vesicles and/or coated with a protective coating. Suitable vesicles include, but are not limited to, liposomes and nanoparticles, e.g., nanospheres, nanocapsules and nanocrystals composed of amino acids.

Certain water-soluble drugs may be incorporated directly into the dosage form without prior incorporation into vesicles. This occurs when the solubility of the drug is less than 25% (w/w) at 20° C or when the molecular weight of the active compound is greater than 300 daltons.

By incorporating a drug either in a protective vesicle or enteric coating into the dosage form of the present invention, the benefits of gastric retention and gradual release to the G.I. tract are combined with the advantageous properties of the vesicle or enteric coating. Advantageous properties associated with the use of protective vesicles and coatings include, for example, protecting the drug from the detrimental environment of the G.I. tract (e.g., from degradative enzymes and low pH), enhancing drug absorption and/or altering drug solubility. This is particularly true of reducing an insoluble drug to nanoparticles with or without surfactant or polymeric additives and incorporating these nanoparticles into the gastric retentive dosage form. In this context, the drug in combination with either agent is continuously and gradually released from the gastric-retentive system to bathe the duodenum and the remainder of the small intestine in a prolonged manner which is determined by the rate at which the polymer erodes. Moreover, less drug may be required to achieve therapeutic efficacy because less drug may be lost as a result of degradation within the stomach. Once released, the drug stabilized through the use of a vesicle or enteric coating may be more readily available for absorption through the intestine.

In addition, the vesicle employed can be selected to improve the bioavailability of a drug by bypassing the liver and taking the drug directly into the lymphatic system. For example, Peyer's patches are regions lining approximately 25% of the G.I. tract and function as absorption sites to the lymphatic system. Vesicles such as liposomes have been shown to be preferentially taken up by Peyer's patches. By incorporating an antigen-associated liposome into the dosage forms of the present invention, controlled and continuous delivery of the antigen to the lymphoid system over a period of several hours is possible as a result of the preferential absorption of the liposome by the Peyer's patches. Also, the liposome provides further protection of the drug from

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-29-

the time it leaves the dosage form until it reaches the absorption site. By delivering the antigen in this manner, there is no longer a need to ingest large amounts of the antigen to avoid degradative gastric acidity and proteolytic enzymes. Methods for preparing liposome encapsulated drug systems are known to and used by those of skill in the art. A general discussion, which includes an extensive bibliography regarding liposomes and methods for their preparation, can be found in

Further examples of such vesicles include microparticulate systems, which are exemplified by nanoparticles and proteinoid and amino acid microspheres and pharmacosomes. Nanoparticles include, for example, nanospheres, nanocapsules, and nanocrystals. The matrix-like structure of the nanosphere allows the drug to be contained either within the matrix or coated on the outside. Nanoparticles may also consist of stabilized submicron structures of drug with or without surfactant or polymeric additives. Nanocapsules have a shell of polymeric material and, as with the nanospheres, the drug can be contained either within the shell or coated on the outside. Polymers that can be used to prepare the nanoparticles include, but are not limited to, polyacrylamide, poly(alkyl methacrylates), poly(alkyl cyanoacrylates), polyglutaraldehyde, poly(lactide-co-glycolide) and albumin. For details pertaining to nanoparticle preparation, see, e.g., Allemann, E., et al., "Drug-Loaded Nanoparticles--Preparation Methods and Drug Targeting Issues," *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39(5):173-191, 193.

As noted above, when employing protective vesicles, the drug need not be sparingly soluble. Thus, the dosage forms of the invention are applicable to drugs of higher solubility in that the rate at which the drug solubilizes is retarded due to the vesicle as it is bound up with the dosage form. As the dosage form erodes, the vesicle containing the drug is freed to the G.I. tract and allowed to pass into the intestines. As a result, a greater amount of drug is retained in the stomach for a longer period of time when compared to the administration of either drug alone or the drug within the vesicle in the absence of the dosage form.

The drug particles may also be provided with a protective coating to ensure delayed release, i.e., a coating that serves to delay dissolution of the drug particles until they have passed out of the acidic environment of the stomach. This is particularly preferred when the drug is moderately to significantly water-soluble, so as to maintain the desired controlled release profile. Drug particles with delayed release coatings may be manufactured using standard coating procedures and equipment. Such procedures are known to those skilled in the art and described in the pertinent texts, e.g., in *Remington*, supra. Generally, a delayed release coating composition is applied using a coating pan, an airless spray technique, fluidized bed coating equipment, or the like. Delayed release coating compositions comprise a polymeric material, e.g., cellulose butyrate phthalate, cellulose hydrogen phthalate, cellulose propionate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-30-

methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate, dioxypopyl methylcellulose succinate, carboxymethyl ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polymers and copolymers formed from acrylic acid, methacrylic acid, and/or esters thereof. Preferred enteric coatings herein are comprised of methacrylic acid copolymers, types A, B, or C, which are commercially available from Rohm Tech, Inc. (Malden, Mass.), and water-based  
5 dispersions of cellulose acetate phthalate latex, which is commercially available from Eastman Fine Chemicals (Kingsport, Tenn.).

The dosage forms of the invention may also be formulated as bilayer tablets, trilayer tablets, or shell-and-core tablets, with bilayer and trilayer tablets preferred. In any of these  
10 embodiments wherein a dosage form is composed of two or more discrete regions each with different functions or attributes (e.g., a bilayer tablet with one layer being primarily swellable, and the other layer being primarily erodible), two or more drugs can be delivered in two or more different regions (e.g., layers), where the polymer or polymers in each region are tailored to provide a dissolution, erosion and/or release profile, taking the solubility and molecular weight of  
15 the drug into account. For example, a bilayer tablet may be prepared with one drug incorporated into an erosional layer and a second drug, which may or may not be identical to the first drug, incorporated into a swelling layer, or a single drug may be incorporated into an erosional layer, with no active agent in the swelling layer. As another example, a trilayer tablet may be prepared with a two outer layers containing drug, comprised of a polymer that is primarily erodible, with a  
20 swellable intermediate layer therebetween. The function of the swelling layer is to provide sufficient particle size throughout the entire period of drug delivery to promote gastric retention in the fed mode. In other embodiments, a drug may be included in a coating for immediate release.

#### VI. BILAYER TABLETS:

25 Of the above-mentioned dosage forms having two or more discrete regions, bilayer tablets are preferred for active agents that are water insoluble or sparingly soluble in water, such as those identified in Section IV. The bilayer tablet is composed of a first layer that is primarily swellable (the "swellable layer") and a second layer that is primarily erodible (the "erodible layer"), wherein the swellable layer is composed of at least one primarily swellable polymer as described in  
30 Section III, and the erodible layer is composed of at least one swellable but primarily erodible polymer, also described in Section III. As discussed in the aforementioned section, a "primarily swellable" polymer or polymer mixture is a polymer or polymer mixture that will enhance drug release as a result of diffusion relative to disintegration release by providing high swelling, while a "primarily erodible" polymer or a "primarily erodible" polymer mixture is a polymer or polymer  
35 mixture that will increase disintegration rate relative to diffusion rate.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-31-

The active agent may be present in either or both layers, but will generally be incorporated into the erodible layer rather than the swellable layer. In the latter case, the bilayer is composed of a first layer (the erodible layer) that serves to release the active agent by a combination of erosion and diffusion, while the second layer (the swellable layer) aids in gastric retention via flotation, swelling, or other means.

Preferred swellable layers in the bilayer tablets of the invention are polyalkylene oxides, with poly(ethylene oxide)s particularly preferred, and high molecular weight poly(ethylene oxide)s most preferred. Optimal high molecular weight poly(ethylene oxide)s have number average molecular weights of at least 4 million, preferably at least 5 million, and most preferably 7 million or more. One example of a suitable poly(ethylene oxide) having a number average molecular weight on the order of 7 million is Polyox 303 (Union Carbide). The swellable polymer will generally represent at least 90 wt.%, preferably at least 95 wt.%, and most preferably at least 99 wt.% of the swellable layer, with the remainder of the swellable layer composed of one or more inactive additives as described in Section V. In an exemplary embodiment, the swellable layer contains a lubricant such as magnesium stearate (in a concentration of from 0.25 wt.% to 3 wt. %, preferably from about 0.5 wt.% to 1.0 wt.%), calcium stearate, stearic acid, or hydrogenated vegetable oil (preferably comprised of hydrogenated and refined triglycerides of stearic and palmitic acids at about 1 wt.% to 5wt. %, most preferably less than about 2wt. %). The preferred lubricant is magnesium stearate.

The erodible layer in the bilayer tablets is preferably composed of one or more lower molecular weight polyalkylene oxides as well as other hydrophilic polymers, including crosslinked hydrophilic polymers. Preferred lower molecular weight polyalkylene oxides have number average molecular weights in the range of about 200,000 to 2,000,000, and exemplary such polymers that are available commercially include Polyox WSR N-60K, Polyox WSR 1105 and Polyox WSR N-80, having number average molecular weights of 2 million, 900,000 and 200,000, respectively. Other preferred components of the erodible layer of the bilayer tablet are as follows: additional hydrophilic polymers such as poly(N-vinyl lactams), particularly poly(vinylpyrrolidone) (PVP) (e.g., Povidone); disintegrants such as crosslinked polymers, e.g., crosslinked poly(vinylpyrrolidone) (for example, Crospovidone) and others set forth in Section V; fillers such as microcrystalline cellulose, lactose, lactose monohydrate, and others set forth in Section V; and lubricants such as magnesium stearate and others set forth above and in Section V. The erodible layer may comprise, for instance: about 30 wt.% to about 55 wt.%, preferably about 35 wt.% to about 45 wt.% polyalkylene oxide; about 0.25 wt.% to about 3 wt.% magnesium stearate; about 2.5 wt.% to about 20 wt.% disintegrant; and about 5 wt.% to about 35 wt.% filler.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-32-

In exemplary bilayer tablets of the invention, the active agent will represent approximately 5 wt.% to 15 wt.% of the erodible layer, and will not be incorporated in the swellable layer. The bilayer tablets of the invention may be used to deliver any of the water-insoluble or sparingly soluble active agents discussed in Section IV. Exemplary active agents, in this embodiment, are diuretic agents. Diuretic agents include, without limitation, acetazolamide, 5 amiloride, azosemide, bendroflumethiazide, bumetanide, chlorothiazide, chlorthalidone, ethacrynic acid, furosemide, hydrochlorothiazide, metolazone, muzolimine, nesiritide, piretanide, spironolactone, torsemide, triamterine, triparamide, and the like, and a particularly preferred diuretic agent for administration using the bilayer tablet delivery system is furosemide. 10 Furosemide-containing bilayer tablets of the invention will typically contain 20 mg or 40 mg furosemide, to be administered once or twice daily.

As with the other types of dosage forms described herein, the bilayer tablets will generally provide for release of at least 80%, preferably at least 85%, and most preferably at least 90%, of the active agent over a time period in the range of about 2 to 8 hours as determined *in vitro* using USP disintegration test equipment. In addition, in this embodiment, the *in vivo* 15 disintegration time of the erodible layer should be at least two hours shorter than the *in vivo* disintegration time of the swellable layer.

#### VII. DOSAGE AND ADMINISTRATION:

20 The dose of drugs from conventional medication forms is specified in terms of drug concentration and administration frequency. In contrast, because the dosage forms of the present invention deliver a drug by continuous, controlled release, a dose of medication used in the disclosed systems is specified by drug release rate and by duration of release. The continuous, controlled delivery feature of the system allows for (a) a reduction in drug side effects, since only 25 the level needed is provided to the patient, and (b) a reduction in the number of doses per day.

Different drugs have different biological half-lives, which determine their required frequency of administration (once daily, four times daily, etc.). Thus, when two or more drugs are co-administered in one conventional medication unit, an unfavorable compromise is often required, resulting in an underdose of one drug and an overdose of the other. One of the 30 advantages of the dosage forms of the present invention is that they can be used to deliver multiple drugs without requiring such compromises. For example, in an alternative embodiment, a plurality of drug-containing, spherical, spheroidal- or cylindrical-shaped particles are provided, some of the particles containing a first drug/polymer composition designed to release the first drug at its ideal rate and duration (dose), while other particles contain a second drug/polymer 35 composition designed to release the second drug at its ideal rate and duration. In this embodiment, the polymers or polymer molecular weight values used for each of the drugs can be the same or

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-33-

different. Control of the release rate of the differing drugs can also be obtained by combining different numbers of each of the drug/polymer particles in a common dosage form such as a capsule. For example, where two drugs are combined in a capsule made from five particles, three particles would contain one drug and the other two particles would contain the other drug.

5 Furthermore, the invention provides dosage forms of separate particles, each comprising polymers that may erode at different rates. As a result, the dosage forms of the present invention achieve a plurality of drug delivery rates. For example, the dosage form may comprise three particles, the first and second containing a swellable polymer that erodes and delivers drug over a period of 4 hours, and the third containing a swellable polymer that erodes and delivers drug over a period of 8 hours. In this regard, requisite erosion rates can be achieved by combining polymers of differing erosion rates into a single particle.

10 In addition, the invention provides dosage forms of separate particles, some comprising polymers that swell, but do not erode and some comprising polymers that swell and erode (with either the same or differing erosion rates). As a result, the dosage forms can achieve a plurality of delivery rates. For example, the dosage form may comprise three particles, the first containing a swellable polymer that delivers drug over a period of 8 hours, the second containing a swellable/erodible polymer that erodes and delivers drug over a period of 4 hours, and the third containing a swellable/erodible polymer that erodes and delivers drug over a period of 6 hours. In this example, the dosage form may contain one, two or three different drugs.

20 Drugs that are otherwise chemically incompatible when formulated together can be delivered simultaneously via separate swellable particles contained in a single dosage form. For example, the incompatibility of aspirin and prednisolone can be overcome with a dosage form comprising a first swellable particle with one drug and a second swellable particle with the other. In this manner, the gastric retention and simultaneous delivery of a great number of different drugs is now possible.

#### EXAMPLE 1

Drug dosage forms containing topiramate, an anti-epileptic drug with a water solubility of 1% at 20 °C, were prepared in the form of compressed tablets containing swellable, erodible matrix particles with the active agent therein. The *in vitro* release profile of the tablets was evaluated using a USP Dissolution Test and a USP Disintegration Test, in order to determine which of the latter two tests provided a better correlation to *in vivo* results.

35 The matrix particles in the tablets were formulated so as to contain 20 wt.% Polyox N-60K poly(ethylene oxide) (number average molecular weight approximately 2,000,000), 58.07 wt.% Polyox N-80 (number average molecular weight approximately 200,000), and 0.5 wt.% magnesium stearate. The weight of each tablet was 600 mg, tablet hardness was approximately

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-34-

17.1 kP, and approximate tablet dimensions were 7.2 x 5.3 x 18.7 mm. When hydrated under static conditions, the increase in tablet size was found to be approximately 60% within two hours. These tablets were tested in a Distek® 2100B Dissolution System, using the USP Dissolution Test described in USP 24 - NF 19, Supplement 4, Section 711, with a paddle speed of 50 rpm in 900 ml of deionized water. The resulting release rate curve showed an almost zero-order release, with 90% of the drug released from the dosage form by eight hours.

The *in vivo* release profile was determined using visual observation and fluoroscopy in the four beagle dogs, with barium sulfate substituted for topiramate to render the tablet radio-opaque. One tablet was administered to each of the four dogs with a small amount of water approximately 30 minutes after the dogs were fed 50 gm of a standard meal (50:50 wet:dry food). The tablet was observed in the dog's stomach, gradually reducing in size until only very small particles were visible at 1.25 hours. This was consistent for all four dogs.

The tablets were also tested in a USP Disintegration Apparatus (55-mm stroke at 30 strokes/min) with a fluted disk in place. The tablets gradually eroded over time with approximately 5% of the tablet remaining at 2 hours.

The resulting curves from these three tests are shown in Figure 1. Additional work has indicated an *in vivo* / *in vitro* correlation of 1.6 for topiramate formulations. Data generated from the disintegration testing has indicated that the Polyox N-80 (200,000 molecular weight) acts more like a disintegrant than a binder. The disintegrating influence of the Polyox N-80 seems to be independent of the presence of higher molecular weight poly(ethylene oxide)s such as Polyox N-60K. Although the presence of the higher molecular weight polymers influences the swelling capacity of the matrix, they seem to have little impact as a binder to counteract the disintegration facilitated by the lower molecular weight Polyox N-80. This was not evident in the release rate profiles obtained from the standard dissolution testing with the USP Dissolution Apparatus II.

To formulate an extended release swellable/erodible tablet based on the release rates obtained from the USP Dissolution Apparatus II would most likely result in unacceptable clinical results. Although the USP Disintegration Apparatus was designed to test immediate release dosage forms, it is a more accurate tool in predicting *in vivo* erosion of matrix systems. The disintegration apparatus can simulate mechanical action, and the test media can be changed to incorporate some of the other factors acting on the dosage form *in vivo* - enzyme effects, pH effects, etc.

The dog has been determined to be a good model for estimating human retention and gastric transit time. Figure 2 shows the release profile of a dosage form that was formulated to disintegrate in approximately 4 hours in a dog's stomach. The dosage form disintegrated in approximately 8 hours in a USP Disintegration apparatus, but no disintegration was visible in the

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-35-

USP Dissolution apparatus, even when the paddle speed was increased to 100 rpm. There was, accordingly, a significant difference between the dissolution results and the disintegration results.

This is an indication that for a dosage form wherein drug release is primarily erosion controlled rather than dissolution controlled, the dissolution apparatus should only be used as a quality control tool to characterize the dosage form. Although a correlation would need to be developed for each drug matrix, a far better predictor of *in vivo* release is the USP Disintegration apparatus.

#### EXAMPLE 2

Four batches of barium tablets were manufactured, with each tablet containing: at least one of Polyox N-60K (as above), Polyox N-80 (as above), and Polyox 303 (number average molecular weight 7,000,000); 21.35 wt.% barium sulfate (as a contrast agent), and 0.5 wt.% magnesium stearate (as a lubricant). The tablets were manufactured using direct compression at 3000 lbs. and an automated Carver Press. The polymer content of the dosage forms are identified in Table 1 below:

Table 1

Dosage Form	Batch #	Polymer/Binder Content
GR/1	1	20.02% Polyox N-60K, 58.13% Polyox N-80
GR/2	2	20.02% Polyox 303, 21.07% Polyox N-80, 37.06% microcrystalline cellulose
GR/3	3	50.06% Polyox N-60K, 28.09% Polyox N-80
GR/4	4	50.06% Polyox N-60K, 28.09% microcrystalline cellulose

#### Tablet Characterization

The tablets weighed 600 mg each with average modified capsule dimensions of 7.2 x 4.8 x 18.6 mm. Tablet characteristics, i.e., weight, height, and hardness, are provided in Table 2.

Table 2

Dosage Form	Weight (mg)	Tablet Height (mm)	Tablet Hardness (kP)
GR/1	599.4 ± 0.8	4.83 ± 0.03	17.8 ± 1.2
GR/2	601.2 ± 1.8	4.61 ± 0.02	20.6 ± 0.9
GR/3	600.0 ± 1.1	4.84 ± 0.04	20.4 ± 1.9
GR/4	600.9 ± 1.5	4.65 ± 0.01	21.3 ± 1.5

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-36-

Swelling Measurements:

The extent of swelling of these dosage forms was measured by a static projector method. Glass culture dishes pre-partitioned into quadrants were placed on an overhead projector that was positioned approximately two feet from a wall. Three tablets from each batch were placed into a labeled quadrant (one tablet per quadrant) containing enough water to completely submerge the tablets. The image of each tablet was projected onto the wall and the outline of each tablet was traced onto paper. The paper was replaced for each time point: 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 8 hours. The width and length of each projected image was measured and recorded. The extent of swelling was measured by estimating the area of the caplet and comparing the swollen area to the initial area (T=0); see Figure 3.

The two-dimensional tablet area increased by at least 32% within the first 30 minutes, by at least 50% within the first hour and by at least 72% within the first two hours. The estimated dimensions of the tablets for the first two hours of swelling are provided in Table 3.

15 **Table 3**

Dosage Form	Tablet Dimensions at T=0 (mm)	Tablet Dimensions at 1 hour (mm)	Tablet Dimensions at 2 hours (mm)
GR/1	7.22 x 4.83 x 18.59	9.54 x 6.38 x 21.09	10.70 x 7.16 x 22.47
GR/2	7.26 x 4.61 x 18.68	9.35 x 5.94 x 20.70	10.22 x 6.49 x 21.89
GR/3	7.22 x 4.84 x 18.59	9.48 x 6.36 x 21.35	10.70 x 7.18 x 22.54
GR/4	7.23 x 4.65 x 18.67	9.21 x 5.92 x 20.94	10.19 x 6.56 x 22.02

Disintegration Testing:

Each of the four GR dosage forms was tested in a USP Disintegration tester with fluted disks (N=3). The results are shown in Figure 4. The GR/1 dosage form eroded within 2-2.5 hours, the GR/2 within 4-4.5 hours, the GR/3 within 5-6 hours, and the GR/4 within 6-7 hours.

Dog Study Results:

Each of the four dosage forms was administered to each of five beagle dogs with a small amount of water 15 minutes after the dogs were fed 50 gm of their standard meal (50:50 wet:dry food). The dogs were all female, approximately one year old and weighed between 11 and 15 lbs. (5-7 kg). The location of the tablet (in or out of the stomach) and its approximate size was monitored every 30 minutes by fluoroscopy. Table 4 and Figure 5 summarize the erosion time of the dosage forms in the stomach of the dogs for GR/1, GR/2, GR/3 and GR/4.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-37-

Table 4

Subject #	Last Time Visualized (hours)			
	GR/1	GR/2	GR/3	GR/4
1	2.25	3.25	3.25	5.75
2	2.75+	2.75	4.75	7.25
3	2.25	3.75	4.75	7.25
4	2.25	2.75	2.75	4.75
5	2.25	4.75	4.25	5.25
Mean	2.35	3.45	3.95	6.05
Std. Dev. <sub>v1</sub>	0.22	0.84	0.91	1.15
Range	2.25 - 2.75+	2.75 - 4.75	2.75 - 4.75	4.75 - 7.25

5 For all dosage forms, the tablets can actually be seen decreasing in size over time in the dog's stomachs. The erosion of the dosage forms in the stomach was observed over a two-hour period, with the movement and action of each tablet in the stomach visualized on a monitor prior to recording the image. This allowed the operator to verify that the tablet was not positioned with the end facing the camera and thus presenting a misleading tablet size. There was a good correlation between *in vivo* disintegration of the various dosage forms and the *in vivo* erosion in the dogs, as seen in Table 5.

Table 5

Comparison of Disintegration Times *in vitro* Disintegration Tester vs. *in vivo* in Dogs

Dosage Form	<i>in vitro</i> Disintegration (hrs)	<i>in vivo</i> Dog Erosion (hrs)
GR/1	2 - 2.5	2.4 ± 0.2
GR/2	4 - 4.5	3.5 ± 0.8
GR/3	5 - 6	4.0 ± 0.9
GR/4	6 - 7	6.1 ± 1.2

15

**EXAMPLE 3**

20 Three dosage forms of furosemide were manufactured according to the invention. Dosage forms labeled GR-B1 and GR-B2 were bilayer dosage forms in which one layer contained the active agent. The third dosage form was labeled GR-S1 and was a matrix tablet containing furosemide. All tablets were manufactured on a manual Carver Press using a 0.3937" X 0.6299"

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-38-

modified oval tool from a dry blend of the furosermide and the excipients. For the bilayer tablets, the layer containing the active agent was weighed out and tamped down before the material for the other layer was added, and the entire tablet compressed. The dosage forms were made according to the formulations in Table 6. The commercially obtained components were as follows: Polyox 303, 1105 and N-80, obtained from Union Carbide; Lactose Monohydrate NF, obtained from the Foremost Ingredient Group, Baraboo WI (Fast Flo 316); polyvinyl pyrrolidone, obtained from BASF (Povidone; Plasdone® K-29/32), crosslinked polyvinyl pyrrolidone, obtained from ISP Technologies (Crospovidone; Kollidon® CL); microcrystalline cellulose, obtained from FMC Biopolymer (Avicel PH-101). Drug release was monitored using the USP Disintegration tester as in Example 2.

Component	GR-S1	GR-B1	GR-B2
<b>First Layer</b>			
Furosermide USP	6.15%	10%	10%
Lactose Monohydrate NF	0	29%	0%
Polyethylene oxide (Polyox 1105)	30%	15%	25%
Polyethylene oxide (Polyox N-80)	35%	25%	35%
Microcrystalline cellulose (Avicel PH-101)	22.85%	0%	24%
Crospovidone (type Kollidon CL)	0%	15%	0%
Povidone (Plasdone K-29/32)	5%	5%	5%
Magnesium Stearate	1%	1%	1%
Mass of Layer	650 mg	400 mg	400 mg
<b>Second Layer</b>			
Polyethylene oxide (Polyox 303)	N/A	99%	99%
Magnesium Stearate	N/A	1%	1%
Mass of Layer	N/A	300 mg	300 mg
<b>Total Tablet Mass</b>	<b>650 mg</b>	<b>700 mg</b>	<b>700 mg</b>

	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
GR-B1	57.7	81.9	92.0	93.2	-
GR-B2	42.3	71.5	84.0	88.8	90.5
GR-S1	34.8	69.0	93.0	97.4	-

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-39-

**EXAMPLE 4**

A five-way non-random cross-over pharmacoscintigraphy study in healthy volunteers compared three gastric retentive 40 mg dosage forms of furosemide to an immediate release commercially available 40 mg tablet and a solution of furosemide administered as 13 divided doses of 3 mg over the course of 6 hours (simulated controlled release). The three dosage forms investigated were those listed in Example 3 with the addition of small amounts of radiolabel for the  $\gamma$ -scintigraphy. For the bilayer tablets, two different radiolabels were utilized to track the location and disintegration of both layers. The non-random dosing scheme is listed in Table 7.

Table 7: Non-Random Dosing Scheme

Dosing Period	Formulation Dosed
Period A, or period 1	Simulated Controlled Release (Sim-CR) 13 doses of 3 mg over 6 hours- Total of 39 mg furosemide
Period B, or period 2	GR-B1, 40-mg furosemide in a gastric retentive dosage form
Period C, or period 3	GR-B2, 40-mg furosemide in a gastric retentive dosage form
Period D, or period 4	GR-S1, 40-mg furosemide in a gastric retentive dosage form
Period E, or period 5	Lasix <sup>®</sup> , 40-mg (IR) – commercial immediate release dosage form of Furosemide

The study was conducted under controlled conditions. The subjects were kept on a low sodium diet for approximately 72 hours prior to the dosing and for the first 30 hours post-dose. Urine samples were collected for 24 hours prior to dosing and 30 hours after dosing while plasma samples were collected for 30 hours after dosing. Scintigraphy was also performed on the subjects. Subjects were housed in the clinic for approximately 30 hours prior to dosing until 30 hours post-dose.

Tables 8 and 9 summarize some of the results obtained. For the bilayer tablets, the *in vivo* disintegration of the active layer (layer 1) and the swelling layer (layer 2) are listed in addition to the gastric retention (GR) time. For the single layer tablets, the time of the entire tablet disintegration and the gastric retention time are listed. In addition, the location of the tablet at the completion of the disintegration of the active layer (GR-B1 and GR-B2) or the entire tablet (GR-S1) is listed. The bioavailability is based on the plasma AUC and is measured relative to the bioavailability of the immediate release (IR) tablet.

As shown in Table 9, the best relative bioavailability was obtained with the GR-B1 dosage form, which demonstrates a moderate disintegration time.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-40-

Table 8: Summary of Mean Pharmacokinetic Parameters

	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (hour)
A: Sim CR	1381±560 (N=15)	200±69.4 (N=15)	5.4±2.0 (N=15)
B: GR-B1	1325±525 (N=11)	291±138 (N=11)	4.5±2.5 (N=11)
C: GR-B2	1087±403 (N=15)	179±93 (N=15)	5.5±2.9 (N=15)
D: GR-S1	946±478 (N=14)	172±104 (N=14)	6.6±2.9 (N=14)
E: IR	1428±470 (N=13)	386±164 (N=13)	2.4±1.0 (N=13)

Table 9: Summary of Relative Bioavailability by Subject  
(reported as % of the IR AUC<sub>last</sub>)

5

Subject	A: Sim CR	B: GR-B1	C: GR-B2	D: GR-S1
1	96.58	92.01	81.40	55.16
2	73.02	80.68	47.80	68.29
3	123.37	89.19	89.79	63.01
4	75.70	-	78.52	52.09
5	98.66	-	72.11	85.60
6	99.52	-	57.23	61.94
7	78.14	98.54	63.03	58.00
8	71.11	61.37	48.65	29.01
9	90.18	116.40	77.23	89.44
10	88.09	84.43	72.34	75.06
11	117.83	86.40	84.65	38.94
12	61.83	77.08	70.85	80.01
13	104.32	-	78.67	77.93
Average	90.64	87.34	70.94	64.19
Std. Dev.	18.45	15.12	13.21	17.84
N	13	9	13	13

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-41-

CLAIMS

1. An erodible, gastric-retentive drug dosage form for delivering a pharmacologically active agent to the stomach, duodenum, and upper small intestine of a patient, the dosage form comprising the pharmacologically active agent incorporated in a matrix of at least one biocompatible, hydrophilic polymer that (a) swells in the presence of water in gastric fluid such that the size of the dosage form is sufficiently increased to provide gastric retention in the stomach of a patient in whom the fed mode has been induced, (b) gradually erodes within the gastrointestinal tract over a determinable time period, and (c) releases the active agent throughout the determinable time period, wherein the dosage form is formulated so as to provide an active agent release profile *in vivo* that corresponds to a desired active agent release profile obtained for the dosage form *in vitro* using USP disintegration test equipment.

2. The dosage form of claim 1, wherein a first fraction of the active agent is released from the dosage form by diffusing out of the polymer matrix as a result of (a) and a second fraction of the active agent is released from the dosage form by erosion of the polymer matrix during (b).

3. The dosage form of claim 2, wherein the second fraction is greater than the first fraction.

4. The dosage form of claim 3, wherein at least 75 wt.% of the active agent is released within the determinable time period.

5. The dosage form of claim 4, wherein at least 85 wt.% of the active agent is released within the determinable time period.

6. The dosage form of claim 1, wherein the at least one biocompatible hydrophilic polymer is selected from the group consisting of: polyalkylene oxides; cellulosic polymers; acrylic acid and methacrylic acid polymers, and esters thereof; maleic anhydride polymers; polymaleic acid; poly(acrylamides); poly(olefinic alcohols); poly(N-vinyl lactams); polyols; polyoxyethylated saccharides; polyoxazolines; polyvinylamines; polyvinylacetates; polyimines; starch and starch-based polymers; polyurethane hydrogels; chitosan; polysaccharide gums; zein; shellac-based polymers; and copolymers and mixtures thereof.

35

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-42-

7. The dosage form of claim 6, wherein the at least one biocompatible hydrophilic polymer is a polyalkylene oxide polymer or copolymer, a cellulosic polymer, a gum, or a mixture thereof.
- 5 8. The dosage form of claim 7, wherein the at least one biocompatible hydrophilic polymer is a polyalkylene oxide selected from the group consisting of poly(ethylene oxide), poly(ethylene oxide-co-propylene oxide), and mixtures thereof.
- 10 9. The dosage form of claim 8, wherein the at least one biocompatible hydrophilic polymer is poly(ethylene oxide) optionally in admixture with poly(ethylene oxide-co-propylene oxide).
- 15 10. The dosage form of claim 6, wherein the at least one biocompatible hydrophilic polymer is a cellulose polymer selected from the group consisting of hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethylcellulose, and mixtures thereof.
- 20 11. The dosage form of claim 6, wherein the at least one biocompatible hydrophilic polymer is xanthan gum.
12. The dosage form of claim 1, wherein the at least one biocompatible hydrophilic polymer has a number average molecular weight in the range of approximately 5,000 and 20,000,000.
- 25 13. The dosage form of claim 1, wherein the weight ratio of the active agent to the biocompatible hydrophilic polymer is in the range of about 1:500 to about 85:15.
14. The dosage form of claim 13, wherein the weight ratio of the active agent to the biocompatible hydrophilic polymer is in the range of about 5:95 to about 80:20.
- 30 15. The dosage form of claim 14, wherein the weight ratio of the active agent to the biocompatible hydrophilic polymer is in the range of about 30:70 to about 80:20.
- 35 16. The dosage form of claim 15, wherein the weight ratio of the active agent to the biocompatible hydrophilic polymer is in the range of about 30:70 to about 70:30.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-43-

17. The dosage form of claim 1, wherein at least one of the biocompatible hydrophilic polymers is crosslinked.
18. The dosage form of claim 1, wherein the active agent has an aqueous solubility of less than about 25 wt.% at 20°C.
19. The dosage form of claim 18, wherein the active agent has an aqueous solubility of less than about 10 wt.% at 20°C.
20. The dosage form of claim 19, wherein the active agent has an aqueous solubility of less than about 5 wt.% at 20°C.
21. The dosage form of claim 1, wherein the active agent has a molecular weight greater than 300 daltons.
22. The dosage form of claim 18, wherein the at least one biocompatible hydrophilic polymer has a number average molecular weight in the range of about 10,000 to 8,000,000.
23. The dosage form of claim 18, wherein the active agent is selected from the group consisting of topiramate, nifedipine, acyclovir, alprazolam, phenytoin, carbamazepine, ranitidine, cimetidine, famotidine, clozapine, nizatidine, omeprazole, gemfibrozil, lovastatin, nitrofurantoin, losartan, docetaxel and paclitaxel.
24. The dosage form of claim 23, wherein the active agent is topiramate.
25. The dosage form of claim 23, wherein the active agent is paclitaxel.
26. The dosage form of claim 18, wherein the active agent is a *Helicobacter pylori* eradicator.
27. The dosage form of claim 26, wherein said eradicator is selected from the group consisting of bismuth subsalicylate, bismuth citrate, amoxicillin, tetracycline, minocycline, doxycycline, clarithromycin, thiamphenicol, metronidazole, omeprazole, ranitidine, cimetidine, famotidine and combinations thereof.
28. The dosage form of claim 27, wherein said eradicator is bismuth subsalicylate.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-44-

29. The dosage form of claim 1, wherein the active agent is contained within a vesicle.
30. The dosage form of claim 29, wherein the active agent is water soluble but rendered sparingly water soluble by the vesicle.
31. The dosage form of claim 30, wherein the vesicle is selected from the group consisting of liposomes, nanoparticles, proteinoid and amino acid microspheres, and pharmacosomes.
32. The dosage form of claim 31, wherein the vesicle is comprised of a nanoparticle.
33. The dosage form of claim 32, wherein the nanoparticle is a nanosphere, a nanocrystal, or a nanocapsule.
34. The dosage form of claim 30, wherein the active agent is selected from the group consisting of metformin hydrochloride, vancomycin hydrochloride, captopril, erythromycin lactobionate, ranitidine hydrochloride, sertraline hydrochloride, ticlopidine hydrochloride, amoxicillin, cefuroxime axetil, cefaclor, clindamycin, doxifluridine, tramadol, fluoxetine hydrochloride, ciprofloxacin hydrochloride, ganciclovir, bupropion, lisinopril, minocycline, doxycycline, and esters of ampicillin.
35. The dosage form of claim 34, wherein the active agent is metformin hydrochloride.
36. The dosage form of claim 34, wherein the active agent is ciprofloxacin hydrochloride.
37. The dosage form of claim 1, wherein the active agent is enterically coated.
38. The dosage form of claim 37, wherein the active agent is water soluble but rendered sparingly water soluble by said vesicle.
39. The dosage form of claim 1, wherein the dosage form is comprised of a tablet.
40. The dosage form of claim 1, wherein the dosage form is comprised of a capsule.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-45-

41. A gastric-retentive drug dosage form for delivering a pharmacologically active agent to the stomach, duodenum, and upper small intestine of a patient, the dosage form comprising a bilayer tablet having (a) a first layer that swells in the presence of water in gastric fluid such that the size of the dosage form is sufficiently increased to provide gastric retention in the stomach of a patient in whom the fed mode has been induced; and (b) a second layer that contains the pharmacologically active agent and gradually erodes within the gastrointestinal tract over a determinable time period, wherein the bilayer tablet provides an active agent release profile *in vivo* that corresponds to a desired active agent release profile obtained for the dosage form *in vitro* using USP disintegration test equipment.

5

10

42. A sustained release oral dosage form for delivering a pharmacologically active agent to the stomach, duodenum, and upper small intestine of a patient, the dosage form comprising a therapeutically effective amount of the pharmacologically active agent in a matrix of at least one biocompatible hydrophilic polymer, wherein the matrix delivers greater than about 80% of the active agent over a time period in the range of about 2 to about 8 hours *in vitro* as determined using USP disintegration test equipment, and further wherein the tablet is retained in the stomach when administered to a mammal in whom the fed mode has been induced.

15

43. The dosage form of claim 42, wherein the matrix represents one layer of a bilayer tablet.

20

44. The dosage form of claim 47, wherein the bilayer tablet contains a second layer that swells in the presence of water or gastric fluid so that the size of the dosage form is sufficiently increased to provide gastric retention in the stomach of a mammal in whom the fed mode has been induced.

25

45. The dosage form of claim 41, wherein the pharmacologically active agent is a diuretic agent.

30

46. The dosage form of claim 45, wherein the diuretic agent is selected from the group consisting of acetazolamide, amiloride, azosemide, bendroflumethiazide, bumetanide, chlorothiazide, chlorthalidone, ethacrynic acid, furosemide, hydrochlorothiazide, metolazone, muzolimine, nesiritide, piretanide, spironolactone, torsemide, triamterine, and tripamide.

35

47. The dosage form of claim 46, wherein the diuretic agent is furosemide.

WO 03/035029

PCT/US02/34298

-46-

48. The dosage form of claim 44, wherein the *in vivo* disintegration time of the first layer is at least two hours shorter than the *in vivo* disintegration time of the second layer.

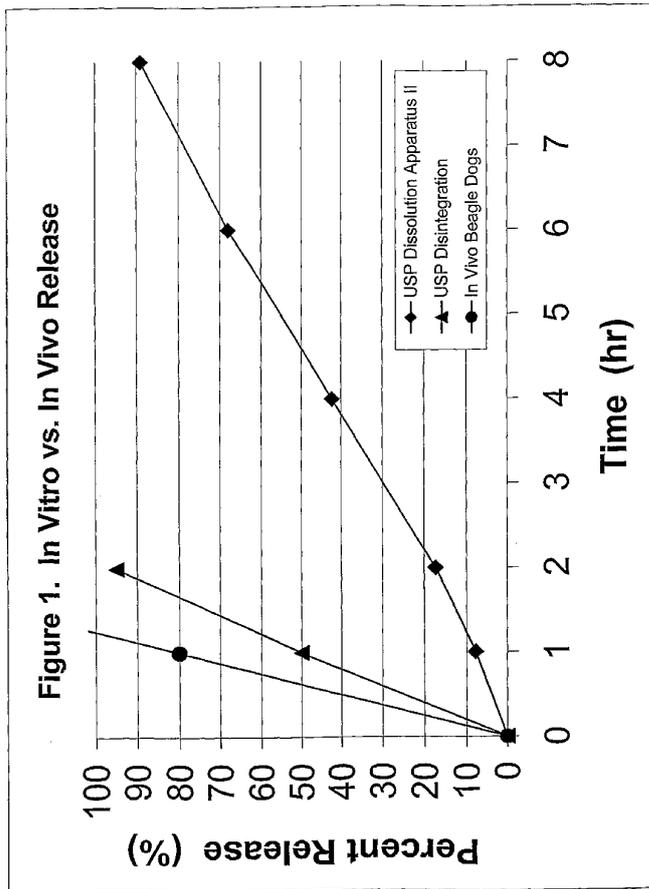
5 49. A method for selecting an optimized controlled release dosage form for administration to a patient such that the dosage form will have a predetermined drug release profile *in vivo*, the method comprising:

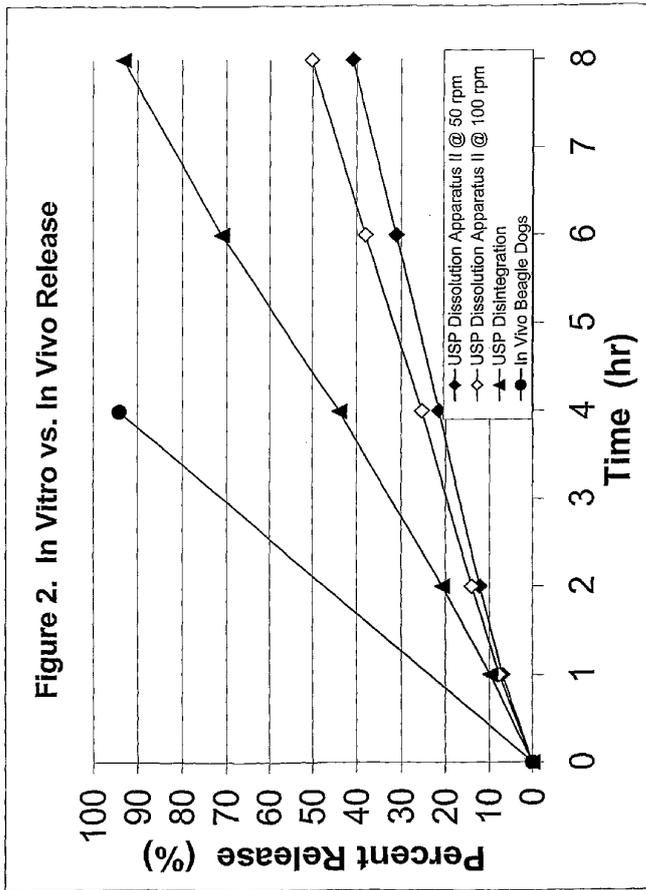
- (a) preparing a plurality of different candidate dosage forms each comprised of a biocompatible, hydrophilic polymer and a pharmacologically active agent incorporated therein;
- 10 (b) obtaining the *in vitro* drug release profile for each candidate dosage form in an aqueous medium in a USP disintegration tester;
- (c) comparing the *in vitro* drug release profiles obtained in (b), and determining which of the *in vitro* drug release profiles correlates most closely with a desired *in vivo* drug release profile; and
- 15 (d) selecting the dosage form having the determined *in vitro* drug release profile for administration to a patient.

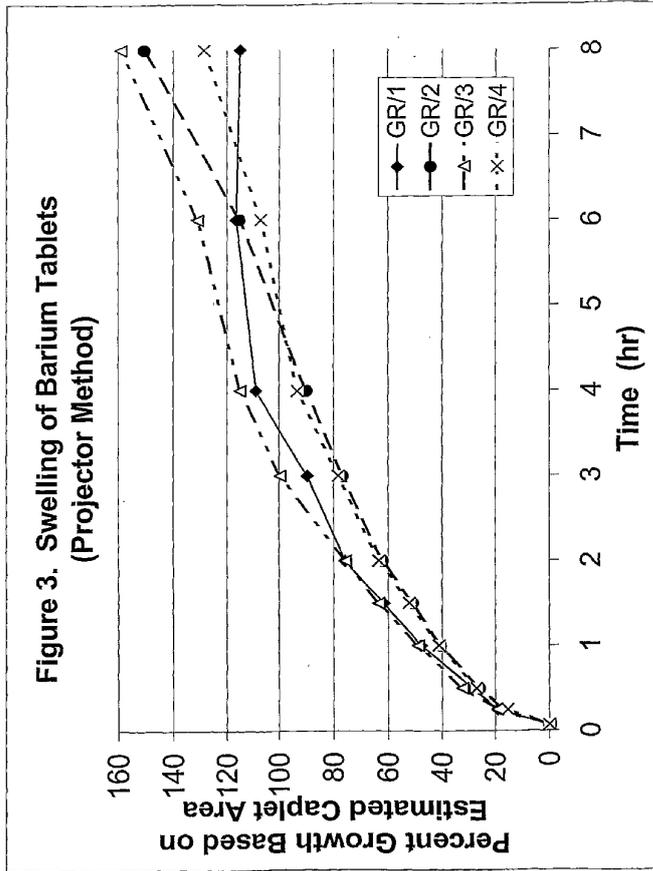
20 50. The method of claim 49, wherein the candidate dosage forms are all comprised of the same biocompatible, hydrophilic polymer but differ with respect to the amount or molecular weight thereof.

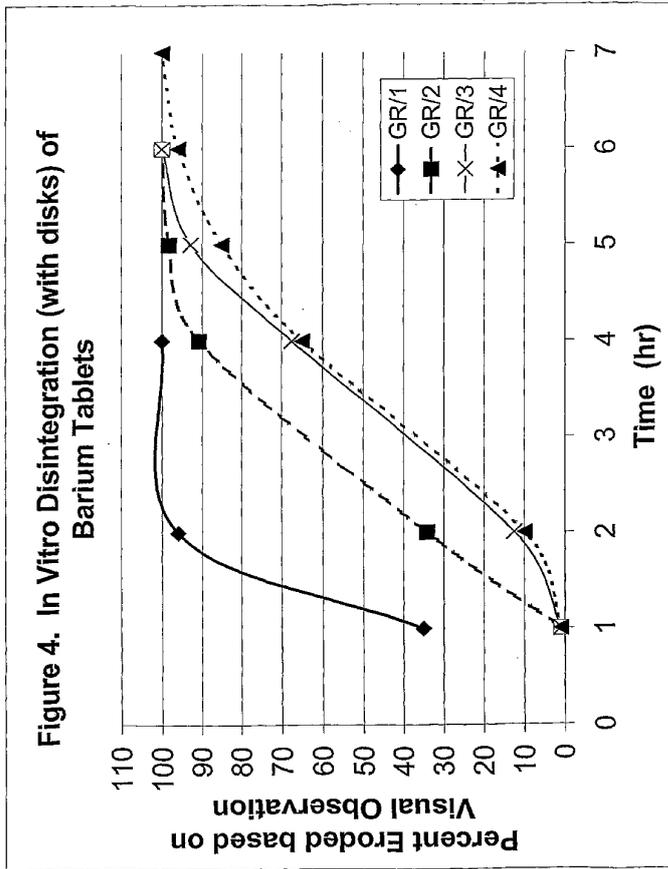
51. The method of claim 49, wherein the candidate dosage forms all contain the same pharmacologically active agent but differ with respect to the amount thereof.

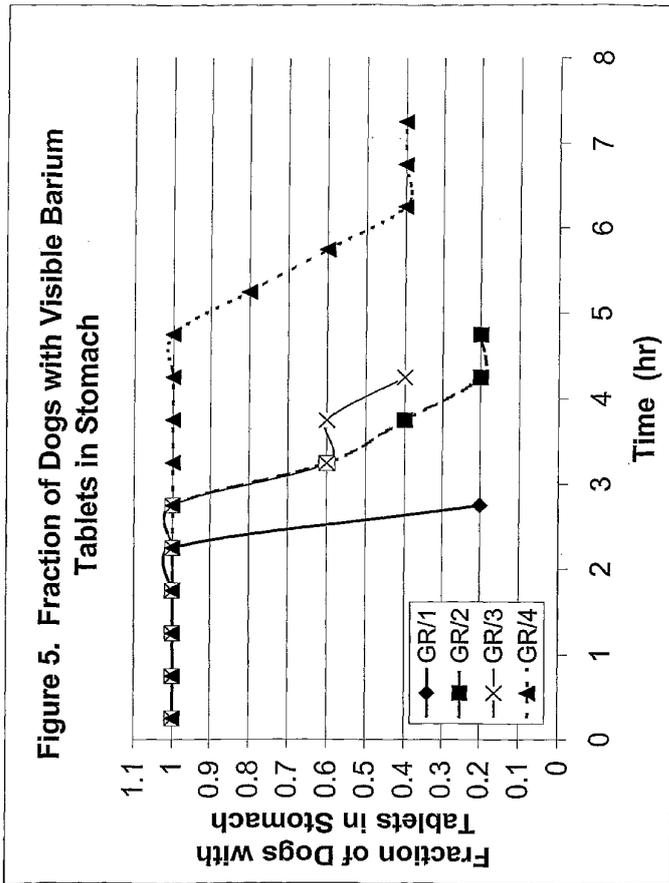
25 52. A method for delaying the passage of a pharmacologically active agent through the gastrointestinal tract of a patient, said method comprising orally administering the dosage form of claim 1 to the patient.











## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/34298
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/00 A61K9/20 A61K9/22 A61K31/351 A61K31/635 A61K33/00 A61K49/04 A61P25/08 A61P7/10		
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 A61P		
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) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/018070 A1 (SHELL JOHN W ET AL) 30 August 2001 (2001-08-30) the whole document ---	1-28, 37, 39-48
X	WO 01 56544 A (DEPOMED INC) 9 August 2001 (2001-08-09) the whole document ---	1-28, 37, 39-48
X	WO 98 55107 A (DEPOMED INC ; SHELL JOHN W (US); LOUIE HELM JENNY (US)) 10 December 1998 (1998-12-10) the whole document ---	1-28, 37, 39-48
X	US 4 434 153 A (URQUHART JOHN ET AL) 28 February 1984 (1984-02-28) the whole document ---	1-28, 37, 39-48
	-/-	
<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 (see specification) *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 ** 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 7 February 2003		Date of mailing of the international search report 20/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Economou, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 02/34298

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 00 38650 A (ALZA CORP) 6 July 2000 (2000-07-06) page 8, line 1 -page 10, line 3 page 14, line 7 -page 61, line 17 claims 1-25 ---	1-28, 37, 39-48
P,X	WO 02 083687 A (CARLSSON HANS ;ASTRAZENECA AB (SE); LARSSON ANETTE (SE)) 24 October 2002 (2002-10-24) examples 1-20 -----	1-28, 37, 39-48

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/34298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001018070	A1	30-08-2001	US 2002051820 A1 02-05-2002
			AU 729529 B2 01-02-2001
			AU 8138698 A 21-12-1998
			EP 0998271 A1 10-05-2000
			JP 2000513028 T 03-10-2000
			WO 9855107 A1 10-12-1998
WO 0156544	A	09-08-2001	AU 3466101 A 14-08-2001
			EP 1251832 A2 30-10-2002
			WO 0156544 A2 09-08-2001
WO 9855107	A	10-12-1998	AU 729529 B2 01-02-2001
			AU 8138698 A 21-12-1998
			EP 0998271 A1 10-05-2000
			JP 2000513028 T 03-10-2000
			WO 9855107 A1 10-12-1998
			US 2001018070 A1 30-08-2001
			US 2002051820 A1 02-05-2002
US 4434153	A	28-02-1984	US 4764380 A 16-08-1988
			US 4642233 A 10-02-1987
			US 4649043 A 10-03-1987
			US 4659558 A 21-04-1987
WO 0038650	A	06-07-2000	AU 2199500 A 31-07-2000
			WO 0038650 A1 06-07-2000
WO 02083687	A	24-10-2002	WO 02083687 A1 24-10-2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/341	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/36	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/616	A 6 1 K 31/616	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 33/04	A 6 1 P 33/04	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 バーナー, プレット

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94018, エル グラナダ, エル グラナダ プールバ  
ード 239

Fターム(参考) 4C076 AA37 AA40 AA45 AA67 AA94 BB04 BB06 BB07 CC01 CC16  
CC17 CC21 CC27 DD41C DD67A EE16B EE16M EE23A EE23M EE31A  
FF32  
4C086 BA02 BC50 CA01 DA17 GA07 GA12 MA01 MA05 MA24 MA35  
MA37 MA38 MA52 NA12 ZA06 ZB26 ZB35  
4C206 HA31 MA01 MA05 MA44 MA55 MA57 MA58 MA72 NA12 ZC35