

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6480936号
(P6480936)

(45) 発行日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)

(24) 登録日 平成31年2月15日 (2019. 2. 15)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 47/10 (2006. 01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 9/14 (2006. 01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/22 (2006. 01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 J 3/06 (2006. 01)	A 6 1 J 3/06	P
B 0 2 C 19/18 (2006. 01)	B 0 2 C 19/18	Z

請求項の数 13 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願2016-534227 (P2016-534227)	(73) 特許権者	390035404
(86) (22) 出願日	平成26年11月26日 (2014. 11. 26)		グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト
(65) 公表番号	特表2017-500297 (P2017-500297A)		・ベシュレンクテル・ハフツング
(43) 公表日	平成29年1月5日 (2017. 1. 5)		ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 8 アーヒエ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/075618		ン、ツイーグレルストラーセ、6
(87) 国際公開番号	W02015/078891	(74) 代理人	100069556
(87) 国際公開日	平成27年6月4日 (2015. 6. 4)		弁理士 江崎 光史
審査請求日	平成29年11月24日 (2017. 11. 24)	(74) 代理人	100111486
(31) 優先権主張番号	13425151.1		弁理士 鍛冶澤 實
(32) 優先日	平成25年11月26日 (2013. 11. 26)	(74) 代理人	100139527
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 上西 克礼
		(72) 発明者	グラッサーノ・アレッサンドロ
			イタリア国、2 0 0 5 2 モンツァ、ヴィ
			ア・ヴォルトウルノ、2 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クライオミリングによる粉末状医薬組成物の調製

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬添加剤および医薬成分を含み、上記医薬添加剤が最大で 5 0 , 0 0 0 g / m o l の分子量を有する親水性ポリアルキレングリコールであり、上記医薬成分が疎水性の第 2 の医薬添加剤である粉末状の医薬組成物を製造する方法であって；

(c) 上記医薬添加剤および上記医薬成分の混合物を周囲温度より低い温度で粉砕するステップ、
を含み、

上記の周囲温度より低い温度が、最大で 0 °C であり、そして

上記医薬添加剤と上記医薬成分との相対重量比が 1 0 0 0 : 1 ~ 5 : 1 の範囲内である方法。

【請求項 2】

上記の周囲温度より低い温度が最大で - 1 0 °C である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ステップ (c) が、冷却系と、粉砕される材料に機械的衝撃を付与するための手段を含むミリングチャンバーとを備えるクライオミルにより行われる、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

上記クライオミルが、所望の粒度の材料がミリングチャンバーを出ることを可能にするが、より粗い材料はミリングチャンバー内に保持する篩を備えている、請求項 3 に記載の

10

20

方法。

【請求項 5】

上記クライオミルが、ボールミル、コロイドミル、コニカルミル、ディスインテグレーター、ディスクミル、エッジミル、製粉ミル、ハンマーミル、ジェットミル、ペレットミル、遊星ミル、プレートミル、攪拌ミルおよび振動ミルからなる群から選択される、請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 6】

以下の先行ステップ：

(b) 上記医薬添加剤と上記医薬成分との混合物を、上記混合物の液体溶融物が押出機において凝固でき、粉末の形態で押出機を出ることができる温度プロファイルで、押出機において押し出すステップ、
を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【請求項 7】

以下の先行ステップ：

(a) 上記医薬添加剤を上記医薬成分と押出機の外で混合し、次いで得られた混合物を押出機中に供給するステップ、あるいは

上記医薬添加剤および上記医薬成分を、異なるフィーディングポイントで押出機中に供給するステップ、ここで、上記医薬添加剤のためのフィーディングポイントは、上記医薬成分のためのフィーディングポイントに対して上流に位置しているか、またはその逆である、

20

を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ (a) において、上記医薬成分を、溶融した医薬添加剤に溶解するか、またはその逆である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

以下の後続ステップ：

(d) 粉末を選別するステップ、
を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 10】

ステップ (b) において上記温度プロファイルが、温度 T_1 ～ 温度 T_2 への温度勾配を含み、ここで $T_1 > T_2$ であり、そして、

30

— T_1 は、上記医薬添加剤および／または上記医薬成分の融点／溶融域より高く；および／または

— T_2 は、上記医薬添加剤および／または上記医薬成分の融点／溶融域より低い、
請求項 6 ～ 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 11】

上記粉末状医薬組成物が最大で $100\text{ }\mu\text{m}$ の平均粒度を有する、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 12】

— 上記ポリアルキレングリコールがポリエチレングリコールであり、および／または
— 上記の第 2 の医薬添加剤が α -トコフェロールである、
請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【請求項 13】

ポリアルキレングリコールとトコフェロール成分との相対重量比が、 $1000 : 1 \sim 5 : 1$ の範囲内である、請求項 12 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬添加剤、好ましくは第 1 の医薬添加剤、および医薬成分、好ましくは第 2 の医薬添加剤または薬理学的に活性な物質を、場合により第 3 の構成成分、好ましくは

50

別の医薬添加剤と一緒に含み、上記医薬添加剤がポリアルキレングリコールである粉末状医薬組成物を製造する方法であって、上記医薬添加剤および上記医薬成分の混合物を周囲温度より低い温度で粉碎するステップを含む、方法に関する。上記の粉末状医薬組成物は、少なくとも1種の薬理学的に活性な物質を含む医薬剤形の製造において特に有用である。本発明はさらに、医薬剤形、例えば錠剤を製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

多くの医薬剤形は、全ての添加剤の均一な分布を必要とする。添加剤の均一な分布は、一定の薬剤含有量に関してだけでなく、特定量の添加剤の存在に基づく一定の特性、例えば保存安定性、加工可能性、崩壊、放出プロファイル等に関しても、製品の品質を維持するために要求される。

10

【0003】

添加剤の均一な分布は通常、例えば、剤形を例えば後続の造粒または直接打錠により成形する前に、添加剤を激しく混合することにより達成される。ミキサーにおける添加剤のブレンディングが、固体の添加剤に適した方法である。しかしながら、1種またはそれ以上の添加剤が液状または糊状の場合、特に添加剤の相容性が制限される場合、例えば一方の添加剤が親水性であり、他方の添加剤が疎水性のために添加剤の相容性が制限される場合には、ブレンディングを達成することはより困難である。

【0004】

互いに混合されるべき添加剤の個々の量が、互いに大幅に異なる場合には、特定の問題が生じる。例えば、少量の疎水性の液体（例えば0.5重量%）を親水性の添加剤の固体混合物に均一に分布させることは、むしろ困難である。

20

【0005】

例えば、周囲温度で疎水性の油状液体である α -トコフェロールは、医薬剤形における抗酸化剤として広く使用される。比較的少量（例えば0.1~0.2重量%）の α -トコフェロールを剤形全体により良好に分布させるために、他の医薬添加剤とのプレブレンドとして α -トコフェロールを使用することが知られている。疎水性の α -トコフェロールと親水性のポリエチレングリコールとのプレブレンドは、市販されている。このような製品は典型的には、噴霧凝固によって製造される。ポリエチレングリコールの熔融物を α -トコフェロールとホモジナイズし、窒素ガスにより冷却される乾燥塔に噴霧し、凝固した粒子を回収する。噴霧凝固技術は、非常に骨の折れるものであり、高価なものである。

30

【0006】

GB-A1, 147, 210（特許文献1）は、（1）冷水分散性の非ゲル化コロイド材料および水のコロイド溶液を調製すること；（2）前記コロイド溶液に、水不溶性の脂溶性ビタミン活性組成物を分散させ、第1の分散液を形成させること；（3）後者を水非混和性液分散媒体中に分散させ、第2の分散液を形成させること；（4）後者から水を、-10~0℃で水抽出剤を用いて、前記の第1の分散液の液滴が凝固するまで抽出して粒子を形成させること；（5）後者を分散媒体および水抽出剤から-10~0℃で分離すること；および（6）固体粒子から残留水分を除去すること、を含む、乾燥した、自由流動性の、微粒化した、脂溶性の、ビタミン活性生成物を製造する方法に関する。

40

【0007】

US4,603,143（特許文献2）は、主に実質的に個別の凝集体の形態にある特殊なケイ素含有材料を利用する、自由流動性で安定なビタミン活性の粉末の調製を開示している。

【0008】

US4,892,889（特許文献3）は、慣用のスプレードライヤーを利用する、直接打錠可能なビタミン粉末を製造するための方法に関する。得られる粉末は、脂溶性ビタミン、水溶性の炭水化物および30~300のブルーム強度を有するゼラチンからなる。

【0009】

US6,183,781（引用文献4）は、（1）有機溶媒に溶解したポリマーおよび

50

懸濁した不安定な薬剤を含むポリマー溶液／薬剤混合物を形成させるステップ；（２）上記ポリマー溶液／薬剤混合物から溶媒を除去し、それにより固体のポリマー／薬剤マトリックスを形成させるステップ；および（３）上記ポリマー／薬剤マトリックスを機械的に圧縮し、それにより埋め込み可能なポリマー／薬剤マトリックス塊を形成させるステップを含む、埋め込み可能なポリマー／薬剤マトリックス塊を製造するための方法を開示している。

【００１０】

US 6, 261, 599（引用文献５）およびUS 2004/0081694（引用文献６）は、溶融押出技術により製造された複数の多重微粒子を含む、徐放性経口オピオイド鎮痛薬剤形を開示している。上記押出物質は、押出ストランドの形態で押出機を出る。

10

【００１１】

DE 19522899（特許文献７）は、圧縮品の製造のために、特に錠剤化された薬剤製剤のために、顆粒を連続的に焼結する方法を開示している。いずれの成分も押出機で溶融させず、ストランドを押し出さない。

【００１２】

EP-A 0 043 254（特許文献８）は、活性物質の遅延放出を伴う医薬組成物、および当該組成物の製造方法を開示している。微粉化形態の活性物質を、微細化された高融点脂質もしくはリポイド成分および微細化された低融点脂質もしくはリポイド成分の両者と混合し、得られた混合物を、低融点成分の融点より高いが高融点成分の融点より低い温度にして、低融点成分の溶融後に、その融点未満に冷却し、続いて後処理することにより、制御された遅延放出を有し、製造が安全、容易であり費用がかからない、完成医薬組成物を得る。

20

【００１３】

EP-A 229 652（特許文献９）は、乾燥した微粒子の自由流動性の形態に加工されると、特定の酸化合物が、ビタミンE化合物の有効性を安定化することを開示している。乾燥した微粒子の自由流動性の形態にある、有効性が安定化された組成物は、有効量の特定の酸化合物で有効性が安定化された、担体に組み込まれたビタミンEから構成される。このような有効性安定化酸化合物は、ヒドロキシ酸またはアミノ酸、例えば、クエン酸、アスコルビン酸、メチオニンおよびシステインである。

【００１４】

30

EP-A 641 195（特許文献１０）は、押出工程による遅延性医薬組成物の製造のための連続的方法に関する。活性物質、低融点および高融点脂質もしくはリポイド成分の混合物を、押出機のスクリュコンベアーにより、予熱した押出機に導入し、約200～約600kPa（N/m²）の圧力で低融点成分の融点より高く最大で4℃である温度にする。約1.2～約4mmのノズル径を有するノズルプレートを通して塊を押出し、続いて冷却し、必要に応じて造粒する。

【００１５】

EP 2 246 063（特許文献１１）は、生分解性ポリマーまたはコポリマーを含む、活性物質の制御放出および徐放のための医薬組成物に関する。さらに、該文献は、少なくとも１種の活性物質、例えばペプチドまたはホルモンおよびこれらのアナログの制御放出および徐放のための医薬組成物、ならびにそのような医薬組成物の製造方法に関する。

40

【００１６】

WO 95/17174（特許文献１２）は、ジオクチルスルホスクシネートを、C₁₄-₁₈脂肪、C₁₆-₂₀脂肪酸、スクロースポリエステル、C₁₄-₁₈脂肪およびワックス、pH感受性ポリマー、食用ガムおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される材料でコーティングすることにより、摂取可能なニュートラルテイスティングの下剤組成物を製造する方法を開示している。好ましくは、２つの連続的な異なるコーティングを、流動床コーティング、噴霧凝固、スプレークエンチングまたは噴霧乾燥を含むステップにより、ジオクチルスルホスクシネートに施す。

50

【0017】

WO96/03979（特許文献13）は、非常に短い噴霧の長さで非常に小さな液滴が得られるような共鳴金属要素またはノズルの機械的振動を利用する噴霧器による噴霧乾燥および噴霧凝固技術により、活性成分の制御放出を有する固体形態を製造するための装置および方法に関する。

【0018】

WO98/35655（特許文献14）は、固体医薬形態において少なくとも2種の活性物質AおよびBを物理的に分離する方法であって、溶融プロセスを施し、活性物質Aを高融点脂質またはリポイド成分と均一に混合し、そうして得られた混合物を別の方法で造粒するかまたは微細化する方法を開示している。

10

【0019】

WO2009/135680（特許文献15）は、周囲温度で液体形態にあるかまたはロウ状の粘度を有する少なくとも1種の第1成分を提供するステップ、周囲温度超から前記第1成分の分解温度未満の範囲内の融点もしくは融点／溶融域を有する少なくとも1種の第2成分を提供するステップ、前記少なくとも1種の第1成分および前記少なくとも1種の第2成分を含む均一な液体混合物を、混合物を攪拌および加熱するか、または混合物を、前記第2成分の融点もしくは融点／溶融域超かつ前記第1成分の分解温度未満の範囲内の温度に保持することによって、形成させるステップ、該液体混合物を、少なくとも1つの噴霧凝固ユニットに、該混合物をその移送の間その液体形態に保持するために適合された少なくとも1つの移送ユニットにより移すステップ、前記混合物を噴霧凝固するステップ、ならびに噴霧凝固で得られた粉末を単離するステップを含む、粉末を製造する方法に関する。

20

【0020】

WO2011/095314（特許文献16）は、特定の温度プロファイルを有する押出機を通した溶融添加物の混合物の押出により、溶融溶液を凝固させ、粉末の形態で押出機から出すことを開示している。しかしながら、上記粉末は比較的粗く、慣用の後続の粉碎ステップでは、全ての要件を満たす微細な粉末はもたらされない。

【0021】

Li Lei et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 32(8), 2006, 991-1002（非特許文献1）は、ホットメルト押出におけるポリ（エチレンオキシド）の特性評価に関する。

30

【0022】

Andreas Gryczke et al., Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces, 86(2), 2011, 275-284（非特許文献2）は、ホットメルト押出により製造されたイブプロフェン顆粒を含む口腔内崩壊錠の開発および評価に関する。

【0023】

上記の手段は、すべての点において満足できるものではない。いくつかの手段では概して、大きな量でしか添加剤を使用できず、他の手順は非常に労力を要するものであり、高機能の装置を必要とし、さらに別の手段では、粗い粉末が得られる。実質的に異なる量の非相容性の医薬添加剤を医薬組成物に連続的かつ均一に組み込むための簡単かつ効果的な方法に対する需要が存在する。当該方法は、新しい装置のための設備投資を最小限にして、規制影響がないかもしくは規制影響が減少されているべきであり、化学的性質および加工できる構成成分の量に関して柔軟であるべきである。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0024】

【特許文献1】GB-A1, 147, 210

【特許文献2】US4, 603, 143

【特許文献3】US4, 892, 889

50

【特許文献4】US 6, 183, 781
【特許文献5】US 6, 261, 599
【特許文献6】US 2004/0081694
【特許文献7】DE 19522899
【特許文献8】EP-A 0 043 254
【特許文献9】EP-A 229 652
【特許文献10】EP-A 641 195
【特許文献11】EP 2 246 063
【特許文献12】WO 95/17174
【特許文献13】WO 96/03979
【特許文献14】WO 98/35655
【特許文献15】WO 2009/135680
【特許文献16】WO 2011/095314

10

【非特許文献】

【0025】

【非特許文献1】Li Lei et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 32 (8), 2006, 991-1002

【非特許文献2】Andreas Gryczke et al., Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces, 86 (2), 2011, 275-284

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0026】

本発明の目的は、少なくとも2種の医薬添加剤の均一な混合物を含み、従来技術の方法に対して利点を有する、粉末状の医薬組成物の製造のための方法を提供することである。粉末状の医薬組成物の製造は、連続的な方法で可能なべきであり、限られた数の方法ステップだけを含むべきである。

【課題を解決するための手段】

【0027】

30

この目的は、特許請求の範囲の主題によって実現された。

【0028】

本発明は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤または薬理的に活性な物質（薬剤）、より好ましくは α -トコフェロールを、任意選択的に第3の構成成分、好ましくは別の医薬添加剤と一緒に含み、上記医薬添加剤がポリアルキレングリコールである粉末状の医薬組成物を製造する方法であって；

（c）上記医薬添加剤および上記医薬成分の混合物を周囲温度より低い温度で粉砕するステップ、を含む方法。

40

【0029】

驚くべきことに、それぞれ非相容性の医薬添加剤および成分、例えば親水性医薬添加剤、好ましくは、ポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである第1の医薬添加剤、および疎水性医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールを、周囲温度未満の簡単な粉砕プロセスにおいて、微細な粉末状医薬組成物に変換できることが見出された。

【0030】

本発明の方法により、上記添加剤および上記成分の量が互いに大幅に異なる場合でさえ、例えば、上記医薬添加剤が99重量%またはそれ以上の量で存在し、上記医薬成分が1

50

重量%またはそれ以下の量で存在する場合でさえ（両方のパーセントは、上記粉末状の医薬組成物の全重量に関してである）、微細な粉末を得ることさえできる。

【0031】

驚くべきことに、 α -トコフェロールおよびポリエチレングリコール（PEG）を含むブレンドのクライオミリングが、ジェットミリングまたは押出材料のサイジングのいずれかより良好な結果を示すことが見出された。本発明の方法の実施可能性を、種々のミル装置（すなわちプレートミル、ハンマーミル）により実証することができた。極低温は、粉碎すべき材料を脆くし、これは、粉碎のために必要な比エネルギーが減少することを意味する。さらに、低温での粉碎は、熱的な損傷を防ぎ、相間の望ましくない化学反応の発生を妨げ、粒子凝集を減少させる。さらに、本発明の方法は、非常に簡易な操作により、すなわち、ミル装置の篩網を変えることにより、粒度を制御できる。この柔軟性が、目的に適應させた粒度分布を有する α -トコフェロール／PEGブレンドの製造を可能とし、それにより、バイオアベイラビリティ、安定性、流動性、接着強さ、乾燥特性および溶解性のような特性に関連した、粉末の挙動を調節することができる。本発明の方法は、固体の分散微小粒子の製造のための最も強力な技術の1つと考えられる噴霧凝固によって製造された市販の α -トコフェロール／PEGブレンドに匹敵する粒度分布（PSD）を達成するために確固たるものであり、着実である。

10

【0032】

クライオミリングが、粉碎した組成物の物理化学的特性に影響を及ぼさないことも見出された。どのような初期サイズの方法であっても、クライオミリングは、広範の α -トコフェロール／PEG質量比（0.01重量%～70重量%、好ましくは0.1重量%～20重量%、より好ましくは0.5重量%～10重量%）に適用することができる。本発明の方法は、簡易であり、噴霧凝固プロセスより安価である。さらに、クライオミリングで粉碎された組成物は、市販の α -トコフェロール／PEGブレンドと比較して、得られた薬剤生成物の粉末ブレンドの物理的特性（すなわち、密度、流動性、粒子分布）に影響を及ぼさない。

20

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】図1は、 α -トコフェロール／PEGと他の添加剤の粒度分布（PSD）を比較する。

30

【図2】図2は、トリアル6、7および8の粒度分布（PSD）を、市販のビタミンE／PEG6000ブレンドのものと比較して示す。

【図3】図3は、市販のビタミンE／PEG6000ブレンドのDSCを示す。

【図4】図4は、クライオミリング後のビタミンE／PEG 4%材料のDSCを示す。

【図5】図5は、クライオミリング後のビタミンE／PEG 14%材料のDSCを示す。

【図6】図6は、粒度分布（PSD）における温度の影響を示す。

【図7】図7は、粒度分布（PSD）におけるクライオミリング技術の影響を示す。

【図8】図8は、ブレンディング後の粒度分布（PSD）の比較を示す。

【0034】

40

本発明の第1の態様は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールを含む粉末状の医薬組成物を製造する方法であって、

（c）上記医薬添加剤および上記医薬成分の混合物を周囲温度より低い温度で粉碎するステップ、を含む方法に関する。

【0035】

好ましくは、ステップ（c）における粉碎はクライオミリングの形態で実施される。本明細書の目的において、語句「粉碎（grinding）」および「粉碎（millin

50

g) 」は同義である。

【0036】

好ましくは、前記の周囲温度未満の温度は、最大で0℃、または最大で−5℃、または最大で−10℃、または最大で−15℃、または最大で−20℃、または最大で−25℃、または最大で−30℃、または最大で−35℃、または最大で−40℃、または最大で−45℃、または最大で−50℃、または最大で−55℃、または最大で−60℃、または最大で−65℃、または最大で−70℃、または最大で−75℃、または最大で−80℃、または最大で−85℃、または最大で−90℃、または最大で−95℃、または最大で−100℃である。好ましくは、前記温度は、液体窒素の温度（すなわち−196℃）である。

10

【0037】

好ましくは、本発明の方法のステップ(c)におけるクライオミリングは、粉末状の医薬組成物の所望の粒度および粒度分布が達成されるまで実施される。継続時間は装置およびプロセスパラメーターに依存し、ルーチンの実験により決定することができる。

【0038】

ステップ(c)におけるクライオミリングは、連続的にまたは非連続的に実施することができる。

【0039】

好ましくは、医薬組成物を、ステップ(c)におけるクライオミリングに、少なくとも約10秒間または少なくとも約20秒間、または少なくとも約30秒間、または少なくとも約1分間付す。

20

【0040】

ステップ(c)におけるクライオミリングが連続的に実施される場合、上記の時間間隔は、ミル内における材料の平均滞留時間を指す。

【0041】

原則的に、当業者に公知の多くの異なるミル装置をクライオミリングのために使用することができる（それらの一部が低温条件により良好に適合すると考えられるが）。プレートミルおよびハンマーミルが好ましい。

【0042】

典型的には、上記ミルはクライオミル、すなわち、低温で操作でき、適当な冷却系を装備できるミルである。

30

【0043】

好ましくは、クライオミルは、粉碎させる材料に機械的衝撃を付与するための手段を含むミリングチャンバー（「粉碎ジャー（grinding jar）」と呼ばれることもある）を備える。クライオミルのタイプに応じて、前記の機械的衝撃を、当業者に公知であって、全てが微細材料の粒度を粒子径レベルでの摩損および圧縮力を通して減少させる点で共通する種々の形態において付与することができる。適切なミルには、ボールミル、ロッドミル、自生粉碎ミル、SAGミル、ペブルミル、高圧粉碎ロール、Buh rst oneミル、縦軸インパクトミル（VSIミル）、タワーミルが含まれるが、これらに限定はされない。好ましいミルは、ボールミル、コロイドミル、コニカルミル、ディスインテグレーター、ディスクミル、エッジミル、製粉ミル、ハンマーミル、ジェットミル、ペレットミル、遊星ミル、プレートミル、攪拌ミルおよび振動ミルである。

40

【0044】

さらに、クライオミルは、好ましくは篩を備えており、これにより、所望の粒度の材料はミリングチャンバーを出ることができるが、より粗い材料は追加的な機械的衝撃に付されるようにミリングチャンバー内に保持される。

【0045】

さらに、クライオミルは、好ましくは、該クライオミルに粉碎すべき出発材料を供給するフィーディングデバイスを備える。上記フィーディングデバイスおよび上記ミリングチャンバーは両者とも、好ましくは、絶縁保護（isolating protectio

50

ns) および統合冷却、例えば液体窒素での冷却を可能とする適切なパイプライン、を備える。粉碎ジャーは好ましくは、粉碎プロセス前および粉碎プロセスの間、統合冷却系からの液体窒素で連続的に冷却される。従って、サンプルは脆化され、揮発性成分は維持される。液体窒素は、好ましくは、上記系を循環し、約 -196°C で温度を維持するのに必要な正確な量で、オートフィル系から連続的に補給される。

【0046】

好ましい実施態様において、クライオミリングは、プレートミル、例えばHosokawa-Alpine (独国) 製によって、実施される。上記ミルは好ましくは、適当な目開きの篩網の放射状に配置された篩に、供給された粗い材料を導く遠心力を適用する高速回転エレメント (プレートビーター) を備えるステンレス鋼ミリングチャンバーを含む。10
粉碎された材料はその後、適切な容器に直接集められる。粗い材料は、好ましくは、ミリングチャンバーの中央に直接、フィーディングデバイスにより装入される。

【0047】

別の好ましい実施態様において、クライオミリングは、ハンマーミル、例えばNuova Guseo (イタリア) 製によって、実施される。上記ミルは好ましくは、ミルのサイズに応じて可変速度で回転する粉碎エレメント (ハンマー) を携える水平ローターシャフトを備えたステンレス鋼ミリングチャンバーを含む。粗い材料は、衝撃及び摩損により20
粉碎し、最終的に適当な目開きの篩網の放射状に配置された篩を通過させる。好ましくは、粉碎された材料はその後、適切な容器に直接集められる。ミルは、好ましくは、適当なフィーディングデバイスを用いて、その頂部から装入される。

【0048】

粉碎は、連続的にまたは回分式で実施することができる。

【0049】

本明細書の目的において、「医薬組成物」は、動物への投与、典型的にはヒトの経口投与のために適合されている任意の組成物である。

【0050】

本発明の医薬組成物は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤 (これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである)、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールを含む。

【0051】

本明細書の目的において、「ポリアルキレングリコール」は、最大で $50,000\text{ g/mol}$ 、好ましくは最大で $20,000\text{ g/mol}$ の分子量を有し、一方で「ポリアルキレンオキシド」は、 $50,000\text{ g/mol}$ を超える、好ましくは $20,000\text{ g/mol}$ を超える分子量を有する。30

【0052】

本明細書の目的において、語句「医薬成分」は、薬理学的に活性な物質 (薬剤) ならびに医薬添加剤の両方を包含する。従って、好ましくは、上記医薬成分は、薬理学的に活性な物質および医薬添加剤から選択される。

【0053】

医薬添加剤は当業者知られている (例えばR. C. Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press; 6th edition 2009; E.-M. Hoepfner et al., Fiedler - Encyclopedia of Excipients, Editio Cantor, 6th edition 2008を参照)。40

【0054】

本明細書の目的において、「医薬添加剤」は、好ましくは、典型的には医薬の活性成分のための担体として使用される、任意の薬理学的に不活性な物質とみなされる。上記医薬添加剤は、生理学的な効果 (例えばビタミンのような) を有していてもよいが、薬理学的な効果 (薬剤のような) を有さない。医薬添加剤の典型的な例には、付着防止剤 (ant 50

i a d h e r e n t s)、結合剤、コーティング材料、崩壊剤、賦形剤、希釈剤、香料、着色剤、グライダント、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味料等が含まれる。上記添加剤はいずれも、サブグループに分類することができる。例えば、保存剤は、酸化防止剤、バッファー、殺菌物質等に分類することができ、一方、結合剤は、溶液結合剤および乾燥結合剤に分類することができる。いくつかの添加剤は同時に異なる特性を示し、その結果それらはいくつかの異なる目的を果たすことができる。例えば、ポリエチレングリコールを結合剤、崩壊剤等として使用できる。

【0055】

薬理学的に活性な物質もまた、当業者に知られている。これに関して、それは例えばWHOの解剖治療化学(ATC)分類法を参照することができる。

10

【0056】

好ましい実施態様において、前記医薬成分は薬理学的に活性な物質(薬剤)である。このような場合、本発明の医薬組成物は薬理学的に活性な物質を既に含む。

【0057】

別の好ましい実施態様において、上記医薬成分は第2の医薬添加剤である。このような場合、本発明の医薬組成物は、少なくとも2種の医薬添加剤、すなわち、上記医薬添加剤(=第1の医薬添加剤)および上記医薬成分(=第2の医薬添加剤)を含む。

【0058】

上記医薬成分が薬理学的に活性な物質である場合、これは好ましくは、ホルモン類および関連化合物、例えばエストロゲン、ゲスターゲン、アンドロゲン、抗エストロゲン、抗ゲスターゲン、抗アンドロゲン;および鎮痛剤、例えばオピオイド類(好ましくはトラマドール、タペンタドール、オキシコドン、オキシモルフォン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、モルフィンからなる群から選択される);およびこれらの生理学的に許容可能な塩からなる群から選択される。

20

【0059】

上記医薬成分が第2の医薬添加剤である場合、本発明の医薬組成物は、必ずしも薬理学的に活性な物質(薬剤)を含まなくともよい。むしろ、上記医薬組成物は、専ら2種またはそれ以上の医薬添加剤からなることができる。このような場合、上記医薬組成物は、好ましくは、薬理学的に活性な物質および任意選択的にさらなる医薬添加剤の添加により、医薬剤形にさらに加工されるために適合されている。従って、好ましい実施態様において、上記医薬組成物は、医薬剤形の製造における中間体とみなすことができ、中間体それ自体はまだ、医薬剤形の薬理学的に活性な物質を含まない。

30

【0060】

好ましい実施態様において、上記混合物は、第3の構成成分、好ましくは別の、すなわち追加的な医薬添加剤を含む。

【0061】

上記混合物が上記医薬添加剤および上記医薬成分の他に第3の構成成分を含む場合、前記の第3構成成分は、好ましくは、追加的な医薬添加剤、より好ましくはポリマー、さらに好ましくはポリアルキレンオキシド、より一層好ましくは少なくとも1 Mio g/molの重量平均分子量を有するポリエチレンオキシド、最も好ましくは少なくとも4 Mio g/molの重量平均分子量を有するポリエチレンオキシドである。

40

【0062】

好ましい実施態様において、上記医薬組成物は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤(これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである)、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールから本質的になるが、さらなる成分を含まず、すなわち、さらなる医薬添加剤も薬理学的に活性な物質も含まない。別の好ましい実施態様において、上記医薬組成物は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤(これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである)、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロール、および第3の構成成分、好ましくは追加的な医薬添

50

加剤、より好ましくはポリマー、より一層好ましくはポリエチレンオキシドから本質的になるが、さらなる成分を含まず、すなわち、さらなる医薬添加剤も薬理学的に活性な物質も含まない。

【0063】

上記医薬添加剤および上記医薬成分は特に限定されない。

【0064】

好ましくは、前記の医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤は、親水性であり、前記の医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤は、疎水性であるか、あるいは逆もまたしかりである。前記医薬組成物が第3の構成成分を含む場合、これは好ましくは、同様に親水性である。

10

【0065】

当業者には、疎水性物質を親水性物質から区別する方法が知られている。本明細書の目的において、親水性物質は、好ましくは、20℃の純水において、少なくとも10g/l、より好ましくは少なくとも50g/l、さらに好ましくは少なくとも100g/l、より一層好ましくは少なくとも200g/l、最も好ましくは少なくとも300g/l、特に少なくとも400g/lの溶解性を有する。本明細書の目的において、疎水性物質は、好ましくは、20℃の純水において、最大で1g/l、より好ましくは最大で0.5g/l、さらに好ましくは最大で1.0g/l、より一層好ましくは最大で0.05g/l、最も好ましくは最大で0.01g/l、特に最大で0.005g/lの溶解性を有する。

【0066】

20

好ましい実施態様において、上記医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤は、60±30℃、より好ましくは60±25℃、さらに好ましくは60±20℃、より一層好ましくは60±15℃、最も好ましくは60±10℃、特に60±5.0℃の範囲内の融点/溶融域を有する。

【0067】

好ましい実施態様において、上記医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤は、2.0±30℃、より好ましくは2.0±25℃、さらに好ましくは2.0±20℃、より一層好ましくは2.0±15℃、最も好ましくは2.0±10℃、特に2.0±5.0℃の範囲内の融点/溶融域を有する。

【0068】

30

好ましい実施態様において、上記医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤は、0.950±0.040g/cm³、より好ましくは0.950±0.030g/cm³、さらに好ましくは0.950±0.025g/cm³、より一層好ましくは0.950±0.020g/cm³、最も好ましくは0.950±0.015g/cm³、特に0.950±0.010g/cm³の範囲内の密度(20℃で)を有する。

【0069】

好ましい実施形態において、
—前記医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤は、ポリマー、より好ましくは線状ポリマーであり、さらに好ましくは水溶性ポリマー、より一層好ましくはポリアルキレングリコール、最も好ましくはポリエチレングリコールであり；および/または
—前記医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤は、酸化防止剤、好ましくはトコフェロール成分、より好ましくはα-トコフェロールである。

40

【0070】

本明細書の目的において、語句「ポリアルキレングリコール」は、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、これらのブレンドおよびこれらのコポリマーを含む。

【0071】

本明細書の目的において、「トコフェロール成分」は、α-トコフェロール(ビタミンE)およびその誘導体、例えば酢酸トコフェロールを指す。

【0072】

50

好ましい実施態様において、前記医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤は、 $6,000 \pm 5,000 \text{ g/mol}$ の範囲内、より好ましくは $6,000 \pm 4,000 \text{ g/mol}$ 、さらに好ましくは $6,000 \pm 3,000 \text{ g/mol}$ 、より一層好ましくは $6,000 \pm 2,000 \text{ g/mol}$ 、最も好ましくは $6,000 \pm 1,500 \text{ g/mol}$ 、特に $6,000 \pm 1,000 \text{ g/mol}$ の範囲内の重量平均分子量を有する、ポリアルキレングリコール、好ましくはポリエチレングリコールである。

【0073】

好ましくは、前記医薬組成物は、薬理学的に活性な物質を（トコフェロール成分以外には）含まない。

【0074】

好ましい実施態様において、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）と、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールとの相対重量比は、 $1000:1 \sim 1:1$ 、より好ましくは $900:1 \sim 5:1$ 、さらに好ましくは $800:1 \sim 10:1$ 、より一層好ましくは $700:1 \sim 15:1$ 、最も好ましくは $600:1 \sim 20:1$ 、特に $500:1 \sim 25:1$ の範囲内である。

【0075】

好ましい実施態様において、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）と、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールとの相対重量比は、最大で $1000:1$ 、より好ましくは最大で $900:1$ 、さらに好ましくは最大で $800:1$ 、より一層好ましくは最大で $700:1$ 、最も好ましくは最大で $600:1$ 、特に最大で $500:1$ である。

【0076】

別の好ましい実施態様において、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）と、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールとの相対重量比は、少なくとも $1:1$ 、より好ましくは少なくとも $5:1$ 、さらに好ましくは少なくとも $10:1$ 、より一層好ましくは少なくとも $20:1$ 、最も好ましくは少なくとも $30:1$ 、特に少なくとも $50:1$ である。

【0077】

前記医薬組成物が第3の成分、好ましくは他の医薬添加剤を含む場合、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）と、前記第3の構成成分、好ましくは他の医薬添加剤、好ましくはポリエチレンオキシドとの相対重量比は、 $99:1 \sim 1:5$ 、より好ましくは $50:1 \sim 1:4$ 、さらに好ましくは $30:1 \sim 1:3$ 、より一層好ましくは $20:1 \sim 1:2$ 、最も好ましくは $15:1 \sim 1:1$ 、特に $10:1 \sim 2:1$ の範囲内である。

【0078】

好ましくは、前記医薬組成物における前記医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）の含有率は、前記医薬組成物の全重量を基準として、少なくとも50重量%または少なくとも55重量%、さらに好ましくは少なくとも60重量%または少なくとも65重量%、より一層好ましくは少なくとも70重量%または少なくとも75重量%、最も好ましくは少なくとも80重量%、少なくとも82.5重量%、少なくとも85重量%または少なくとも87.5重量%、特に少なくとも90重量%、少なくとも91重量%、少なくとも92重量%、少なくとも93重量%、少なくとも94重量%、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、少なくとも97重量%、少なくとも98重量%、または少なくとも99重量%である。

【0079】

好ましくは、前記医薬組成物における任意選択的に存在する第3の構成成分、好ましく

10

20

30

40

50

は他の医薬添加剤、より好ましくはポリエチレンオキシドの含有率は、前記医薬組成物の全重量を基準として、少なくとも0.1重量%または少なくとも0.2重量%、さらに好ましくは少なくとも0.5重量%または少なくとも1.0重量%、より一層好ましくは少なくとも2.0重量%または少なくとも5.0重量%、最も好ましくは少なくとも7.5重量%、少なくとも10重量%、少なくとも12.5重量%または少なくとも15重量%、特に少なくとも20重量%、少なくとも25重量%、少なくとも30重量%、少なくとも35重量%、少なくとも40重量%、少なくとも45重量%、少なくとも50重量%、少なくとも55重量%、少なくとも60重量%、または少なくとも65重量%である。

【0080】

好ましくは、前記医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、前記医薬組成物の全重量を基準として、最大で50重量%または最大で45重量%、さらに好ましくは最大で40重量%または最大で35重量%、より一層好ましくは最大で30重量%または最大で25重量%、さらに一層好ましくは最大で20重量%、最大で17.5重量%、最大で15重量%または最大で12.5重量%、最も好ましくは最大で10重量%、最大で9.0重量%、最大で8.0重量%、最大で7.0重量%、最大で6.0重量%、特に最大で5.0重量%、最大で4.0重量%、最大で3.0重量%、最大で2.0重量%または最大で1.0重量%である。

【0081】

好ましい実施態様において、前記医薬成分、好ましく薬理的に活性な成分の含有率は、前記医薬組成物の全重量を基準として、最大で10重量%または最大で9.0重量%、さらに好ましくは最大で8.0重量%または最大で7.0重量%、より一層好ましくは最大で6.0重量%または最大で5.0重量%、より一層好ましくは最大で4.5重量%、最大で4.0重量%、最大で3.5重量%または最大で3.0重量%、最も好ましくは最大で2.5重量%、最大で2.0重量%、最大で1.5重量%、最大で1.0重量%、または最大で0.75重量%、特に最大で0.5重量%、最大で0.25重量%、最大で0.1重量%、最大で0.05重量%、最大で0.01重量%、最大で0.005重量%または最大で0.001重量%である。

【0082】

好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、14.0 $\pm$ 5.0重量%、より好ましくは14.0 $\pm$ 4.0重量%、さらに好ましくは14.0 $\pm$ 3.0重量%、より一層好ましくは14.0 $\pm$ 2.0重量%、最も好ましくは14.0 $\pm$ 1.0重量%、特に14.0 $\pm$ 0.5重量%の範囲内である。

【0083】

別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、12.0 $\pm$ 5.0重量%、より好ましくは12.0 $\pm$ 4.0重量%、さらに好ましくは12.0 $\pm$ 3.0重量%、より一層好ましくは12.0 $\pm$ 2.0重量%、最も好ましくは12.0 $\pm$ 1.0重量%、特に12.0 $\pm$ 0.5重量%の範囲内である。

【0084】

さらに別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、10.0 $\pm$ 5.0重量%、より好ましくは10.0 $\pm$ 4.0重量%、さらに好ましくは10.0 $\pm$ 3.0重量%、より一層好ましくは10.0 $\pm$ 2.0重量%、最も好ましくは10.0 $\pm$ 1.0重量%、特に10.0 $\pm$ 0.5重量%の範囲内である。

【0085】

さらに別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、9.0 $\pm$ 5.0重量%、より好ましくは9.0 $\pm$ 4.0重量%、さらに好ましくは9.0 $\pm$ 3.0重量%、より一層好ましくは9.0 $\pm$ 2.0重量%、最も好ましくは

10

20

30

40

50

9. 0 ± 1. 0 重量%、特に 9. 0 ± 0. 5 重量%の範囲内である。

【0086】

好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、8. 0 ± 5. 0 重量%、より好ましくは8. 0 ± 4. 0 重量%、さらに好ましくは8. 0 ± 3. 0 重量%、より一層好ましくは8. 0 ± 2. 0 重量%、最も好ましくは8. 0 ± 1. 0 重量%、特に8. 0 ± 0. 5 重量%の範囲内である。

【0087】

別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、7. 0 ± 5. 0 重量%、より好ましくは7. 0 ± 4. 0 重量%、さらに好ましくは7. 0 ± 3. 0 重量%、より一層好ましくは7. 0 ± 2. 0 重量%、最も好ましくは7. 0 ± 1. 0 重量%、特に7. 0 ± 0. 5 重量%の範囲内である。

10

【0088】

さらに別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、6. 0 ± 5. 0 重量%、より好ましくは6. 0 ± 4. 0 重量%、さらに好ましくは6. 0 ± 3. 0 重量%、より一層好ましくは6. 0 ± 2. 0 重量%、最も好ましくは6. 0 ± 1. 0 重量%、特に6. 0 ± 0. 5 重量%の範囲内である。

【0089】

20

さらに別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、5. 0 ± 2. 5 重量%、より好ましくは5. 0 ± 2. 0 重量%、さらに好ましくは5. 0 ± 1. 5 重量%、より一層好ましくは5. 0 ± 1. 0 重量%、最も好ましくは5. 0 ± 0. 5 重量%、特に5. 0 ± 0. 2 5 重量%の範囲内である。

【0090】

別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、4. 0 ± 2. 5 重量%、より好ましくは4. 0 ± 2. 0 重量%、さらに好ましくは4. 0 ± 1. 5 重量%、より一層好ましくは4. 0 ± 1. 0 重量%、最も好ましくは4. 0 ± 0. 5 重量%、特に4. 0 ± 0. 2 5 重量%の範囲内である。

30

【0091】

さらに別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、3. 0 ± 2. 5 重量%、より好ましくは3. 0 ± 2. 0 重量%、さらに好ましくは3. 0 ± 1. 5 重量%、より一層好ましくは3. 0 ± 1. 0 重量%、最も好ましくは3. 0 ± 0. 5 重量%、特に3. 0 ± 0. 2 5 重量%の範囲内である。

【0092】

さらに別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、2. 0 ± 1. 5 重量%、より好ましくは2. 0 ± 1. 2 5 重量%、さらに好ましくは2. 0 ± 1. 0 重量%、より一層好ましくは2. 0 ± 0. 7 5 重量%、最も好ましくは2. 0 ± 0. 5 重量%、特に2. 0 ± 0. 2 5 重量%の範囲内である。

40

【0093】

別の好ましい実施態様において、医薬組成物における医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの含有率は、医薬組成物の全重量を基準として、1. 0 ± 0. 8 重量%、より好ましくは1. 0 ± 0. 6 重量%、さらに好ましくは1. 0 ± 0. 5 重量%、より一層好ましくは1. 0 ± 0. 4 重量%、最も好ましくは1. 0 ± 0. 3 重量%、特に1. 0 ± 0. 2 重量%の範囲内である。

【0094】

50

前記医薬組成物は粉末状である。「粉末」は典型的には、空气中で分散された乾燥粒子の集合として定義される。本明細書の目的に関して、「粉末状」は好ましくは、医薬組成物が、振とうするかまたは傾けた場合に自由に流動し得る、すなわち一緒に結合しない、多数の微細なもしくは非常に微細な粒子からなる乾燥パルク固体であることを意味する。好ましくは、テクスチャーは手触りが滑らかである。好ましい実施態様において、粉末状の医薬組成物は自由流動性である。

【0095】

好ましい実施態様において、上記粉末状医薬組成物は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロール、および任意選択で存在する第3の構成成分の均一な混合物である。本明細書の目的において、「均一」は、好ましくは、粉末状の医薬組成物の混合均一性（BU: blend uniformity）の尺度としての標準偏差（SD）が、最大で5.0 SD%、より好ましくは最大で4.5 SD%、さらに好ましくは最大で4.0 SD%、より一層好ましくは最大で3.5 SD%、最も好ましくは最大で3.0 SD%、特に最大で2.5 SD%であることを意味する。粉末の混合均一性を測定する方法は、当業者に公知である。例えば好適な方法は、近赤外分光法（NIR）であり、他の方法は欧州薬局方に記載されている。

【0096】

好ましくは、上記の粉末状医薬組成物の粒度（粒子径）は比較的微細である。

【0097】

好ましい実施態様において、上記粉末状医薬組成物の少なくとも90重量%が、ふるい目サイズ（sieve size）4.75 mm、3.35 mm、2.81 mm、2.38 mmまたは2.00 mm；より好ましくは1.68 mm、1.40 mm、1.20 mm、1.00 mmまたは0.853 mm；より好ましくは0.710 mm、0.599 mm、0.500 mm、0.422 mmまたは0.354 mm；さらに好ましくは0.297 mm、0.251 mm、0.211 mm、0.178 mmまたは0.152 mm；最も好ましくは0.125 mm、0.104 mm、0.089 mm、0.075 mmまたは0.066 mm；特に0.053 mm、0.044 mmまたは0.037 mmを通過する。

【0098】

特に好ましい実施態様において、上記粉末状医薬組成物の少なくとも90重量%が、ふるい目サイズ1.00 mm、0.95 mm、0.90 mmまたは0.85 mmを通過する。

【0099】

好ましい実施態様において、上記粉末状医薬組成物は、自由流動性であり、好ましくは、最大で100 μm 、より好ましくは最大で90 μm 、さらに好ましくは最大で80 μm 、より一層好ましくは最大で70 μm 、最も好ましくは最大で60 μm 、特に最大で50 μm の平均粒度を有する。粉末の平均粒度を測定する方法は、当業者に公知である。適切な方法は、例えば、レーザー光散乱または篩分析である。

【0100】

好ましい実施態様において、上記粉末状医薬組成物は、 $17 \pm 10 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $17 \pm 8 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $17 \pm 6 \mu\text{m}$ 、より一層好ましくは $17 \pm 5 \mu\text{m}$ 、さらに一層好ましくは $17 \pm 4 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $17 \pm 3 \mu\text{m}$ 、特に $17 \pm 2 \mu\text{m}$ のd10値を特徴とする。

【0101】

好ましい実施態様において、上記粉末状医薬組成物は、 $80 \pm 30 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $80 \pm 25 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $80 \pm 20 \mu\text{m}$ 、より一層好ましくは $80 \pm 15 \mu\text{m}$ 、さらに一層好ましくは $80 \pm 10 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $80 \pm 8 \mu\text{m}$ 、特に $80 \pm 6 \mu\text{m}$ のd50値を特徴とする。

【0102】

好ましい実施態様において、上記粉末状医薬組成物は、 $190 \pm 70 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $190 \pm 60 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $190 \pm 50 \mu\text{m}$ 、より一層好ましくは $190 \pm 40 \mu\text{m}$ 、さらに一層好ましくは $190 \pm 30 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $190 \pm 20 \mu\text{m}$ 、特に $190 \pm 10 \mu\text{m}$ の d_{90} 値を特徴とする。

【0103】

本発明の方法が先行するステップ（b）（以下を参照）を伴う場合、押出機を出た粉末は、ステップ（c）で得られた最終の粉末状医薬組成物の粒度および粒度分布が、ステップ（b）において押出機を出た粉末の粒度および粒度分布と一致しないように、さらに粉碎される。

【0104】

好ましくは、本発明の方法は追加的に、以下の先行ステップを含む：

（b）医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（ポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）と、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールとの混合物を、上記混合物の液体溶解物が押出機において凝固でき、粉末の形態で押出機を出ることができる温度プロファイルで、押出機において押出すステップ。

【0105】

本発明の方法の任意ステップ（b）において、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）と、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールとの混合物が、任意選択的に第3の構成成分、好ましくは別の医薬添加剤と一緒に、押出される。

【0106】

典型的には、押出は、一定の断面プロファイルの物体を作製するために使用されるプロセスとみなされる。材料が、所望の断面のダイを通して押され、または引き出される。他の製造プロセスに対するこのプロセスの2つの主要な利点は、非常に複雑な断面を作り出し、脆い材料を扱うためのその能力であり、なぜならば、上記材料は圧縮応力およびせん断応力にのみ遭遇するからである。それはまた、優れた表面仕上げを有する完成部分を形成する。

【0107】

ただし、本発明の目的に関して、押出は好ましくは独特の方法で、すなわち、生成物が、すなわち押出物が粉末となるように、行われる。これは、押出パラメーター、例えばスクリュ形状、押出温度、スクリュ回転速度、スループット、圧力等を慎重に適合させることにより達成することができる。好ましくは、押出機は、押出機内で混合物に与えられる圧力が比較的低くなるように押出ダイを備えていない。好ましくは、上記押出機は、押出ダイも、アダプター（例えばY-パイプ）も装備しない。

【0108】

本明細書の目的において、「押出物」という語句は、押出機から出ている任意の材料、例えば押出ストランドまたは粉末を指す。

【0109】

好ましくは、押出機の出口（出口オリフィス）のすぐ前の圧力は、 25 bar または 20 bar 、より好ましくは 15 bar または 10 bar 、さらに好ましくは 8.0 bar または 6.0 bar 、より一層好ましくは 5.0 bar または 4.0 bar 、最も好ましくは 3.0 bar または 2.0 bar 、特に 1.5 bar または 1.0 bar を超えない。押出機の出口のすぐ前の圧力は、慣用の手段により測定することができ、多くの市販の押出機は既に適切な位置に各マノメータを備えている。しかしながら、好ましい実施態様において、圧力は全く測定できず、押出は、できるだけ最小限の圧力、好ましくは最大で 1.0 bar 、より好ましくは最大で 0.8 bar 、さらに好ましくは最大で 0.6 bar 、より一層好ましくは最大で 0.4 bar 、最も好ましくは最大で 0.2 bar 、特に最大で 0.1 bar を付与する条件下で実施される。

【0110】

好ましくは、スクリューエレメントの設計および押出条件を、押出塊、特にその凝固後の押出塊が、圧縮されないか、またはもし圧縮を完全に避けられない場合には、圧縮の程度ができる限り低いことを保証するために調節する。例えば、スクリュー回転速度を制御することによる、そのような穏やかな押出条件を調節する方法は、当業者に知られている。

【0111】

好ましくは、上記押出機は、10 mm～100 mm、より好ましくは12 mm～90 mm、さらに好ましくは14 mm～80 mm、最も好ましくは15 mm～70 mm、特に15 mm～60 mmの内径を有する。好ましい実施態様において、上記押出機は、 18 ± 10 mm、より好ましくは 18 ± 8 mm、さらに好ましくは 18 ± 6 mm、より一層好ましくは 18 ± 4 mm、最も好ましくは 18 ± 2 mm、特に 18 ± 1 mmの内径を有する。別の好ましい実施態様において、上記押出機は、 27 ± 10 mm、より好ましくは 27 ± 8 mm、さらに好ましくは 27 ± 6 mm、より一層好ましくは 27 ± 4 mm、最も好ましくは 27 ± 2 mm、特に 27 ± 1 mmの内径を有する。さらに別の好ましい実施態様において、上記押出機は、 50 ± 10 mm、より好ましくは 50 ± 8 mm、さらに好ましくは 50 ± 6 mm、より一層好ましくは 50 ± 4 mm、最も好ましくは 50 ± 2 mm、特に 50 ± 1 mmの内径を有する。

10

【0112】

好ましくは、上記押出機は、30 cm～250 cm、より好ましくは40 cm～240 cm、さらに好ましくは50 cm～230 cm、最も好ましくは60 cm～220 cm、特に70 cm～210 cmの長さを有する。

20

【0113】

好ましい実施態様において、押出機の長さ (mm) と押出機の直径 (mm) との比は、 25 ± 15 、より好ましくは 25 ± 10 、さらに好ましくは 25 ± 8 、より一層好ましくは 25 ± 6 、最も好ましくは 25 ± 4 、特に 25 ± 2 の範囲内である。

【0114】

別の好ましい実施態様において、押出機の長さ (mm) と押出機の直径 (mm) との比は、 30 ± 15 、より好ましくは 30 ± 10 、さらに好ましくは 30 ± 8 、より一層好ましくは 30 ± 6 、最も好ましくは 30 ± 4 、特に 30 ± 2 の範囲内である。

30

【0115】

さらに別の好ましい実施態様において、押出機の長さ (mm) と押出機の直径 (mm) との比は、 40 ± 15 、より好ましくは 40 ± 10 、さらに好ましくは 40 ± 8 、より一層好ましくは 40 ± 6 、最も好ましくは 40 ± 4 、特に 40 ± 2 の範囲内である。

【0116】

好ましくは、スクリュー形状は、押出機を出る粉末状医薬組成物を得るために押出機内の凝固した材料に十分な衝撃が与えられるように、適合させる。従って、本発明の方法の押出パラメーターは、好ましくは、滑らかで優れた表面仕上げを有する非粉末状押出ストランドを製造することが概して望ましい慣用の方法の押出パラメーターとは対照的である。

40

【0117】

典型的には、スクリュー形状は、スクリューエレメント（これからスクリューが組み立てられる）を変えることにより改変することができる。慣用のスクリュー押出機は典型的には、多数のスクリューエレメントを携えるように適合された押出軸を備えている。押出機の設計および個々のスクリューエレメントの設計に応じて、押出軸は、約10～約50個またはそれを超える同一もしくは異なるスクリューエレメントを備えていることができる。二軸スクリュー押出機（異方向回転または同方向回転）において、個々のスクリューエレメントの設計は、2つの平行な押出軸について、二重反転または同回転が可能であるようであってはならない。

【0118】

50

好ましくは、各スクリューは、少なくとも5個、好ましくは少なくとも10個、最も好ましくは15個、特に少なくとも20個の同一または異なるスクリューエレメントを備える（該スクリューエレメントから組み立てられる）。

【0119】

スクリュー押出機の製造業者は通常、押出技術の個々の要求に応じて、彼らの押出機に利用できる非常に多くの異なる押出エレメントを商品化している。市販されているスクリューエレメントの例には、スクリュートランスポートエレメント、ニーディングエレメント、ブランクエレメント等が含まれる。典型的なスクリューエレメントは当業者に知られている。

【0120】

各スクリューエレメントは個々の目的を果たし、当業者は、個々の目的を果たすためにどのスクリューエレメントを選択すべきかを知っている。

【0121】

例えば、スクリュートランスポートエレメントの主の目的は、押出機内で入口から出口まで押出物質を移送すること、および任意選択的に押出ダイの前に必要な圧力を付与することである。スクリュートランスポートエレメントは、典型的には、それらの標準長さあたりの巻き（ねじ山）の数が異なるサブタイプに分類することができる。例えば、ある長さ、例えば100mmの長さに沿って2つの巻き（ねじ山）を有するスクリュートランスポートエレメントは、同一の長さに沿って3つの巻き（ねじ山）を有するスクリュートランスポートエレメントと異なる。

【0122】

一方、ニーディングエレメントの主の目的は、押出材料の構成成分を実質的に移送することなく激しい混合を達成することにある。ニーディングエレメントもまた、典型的には、それらの設計およびニーダーの相対角度が異なるサブタイプに分類できる。例えば、押出軸に関してオフセット90°である2つの連続ニーダーを有するニーディングエレメントは、押出軸に関してオフセット60°である2つの連続ニーダーを有するニーディングエレメントと異なる。

【0123】

本発明の方法における押出スクリューの設計は特に限定されない。しかしながら、好ましくは、各押出スクリューは、複数のスクリューエレメントを備える（から組み立てられる）。好ましくは、各押出スクリューは、少なくとも2つの異なるタイプのスクリューエレメント、より好ましくは少なくとも3つの異なるタイプ、さらに好ましくは少なくとも4つの異なるタイプのスクリューエレメントを含み、一方で、全てのタイプのスクリューエレメントは、単一のまたは複数のスクリューエレメント（すなわち同一タイプの）によって表されていてもよい。同一タイプのスクリューエレメントは、隣同士に位置してもよく、または代替的に、他のタイプ（複数可）のスクリューエレメントとそれぞれ規則的なもしくは不規則な順番および順序で位置していてもよい。

【0124】

好ましい実施態様において、各押出スクリューは、 $1.25 \pm 1.0D$ 、より好ましくは $1.25 \pm 0.75D$ 、さらに好ましくは $0.5 \pm 0.4D$ 、 $1.0 \pm 0.5D$ または $1.75 \pm 0.5D$ 、より一層好ましくは $0.5 \pm 0.3D$ 、 $1.0 \pm 0.4D$ または $1.75 \pm 0.4D$ 、最も好ましくは $0.5 \pm 0.25D$ 、 $1.0 \pm 0.25D$ または $1.75 \pm 0.25D$ の範囲内のピッチ（スクリュー直径に対する比として表されたスクリューフライト1回転のための軸方向距離（D））を有する少なくとも1種のスクリューエレメントを含む。

【0125】

本発明の方法の好ましい実施態様において、各押出スクリューは、少なくとも2つの異なるタイプのスクリュートランスポートエレメント（任意選択的にとりわけ、標準長さあたりのそれらの巻き（ねじ山）の数が異なっている）を備えており（から組み立てられ）、一方、少なくとも押出スクリューの一部において、より小さい数の巻き（ねじ山）を有

10

20

30

40

50

するタイプのスクリュートランスポートエレメントが、より大きい数の巻き（ねじ山）を有するスクリュートランスポートエレメントに対して上流に位置している。

【0126】

本発明の方法の別の好ましい実施態様において、各押出スクリューは、少なくとも2つの異なるタイプのスクリュートランスポートエレメント（任意選択的にとりわけ、標準長さあたりのそれらのチャンバー体積が異なっている）を備えており（から組み立てられ）、一方、少なくとも押出スクリューの一部において、より小さいチャンバー体積を有するタイプのスクリュートランスポートエレメントが、より大きいチャンバー体積を有するスクリュートランスポートエレメントに対して上流に位置している。本明細書の目的において、上記チャンバー体積は、スクリューエレメントと押出機の壁との間の空間、すなわち、押し出される物質を押出機の間中にわたって導く内部中空空間としてみなされるものである。

10

【0127】

好ましくは、各押出スクリューは、少なくとも2つの異なるタイプのスクリュートランスポートエレメント（a）および（b）を備えており（から組み立てられ）、一方、スクリュートランスポートエレメントの各タイプは、1つまたはそれ以上の単一体によって表される。好ましい実施態様において、エレメント（b）の標準長さあたりの巻き（ねじ山）の数は、エレメント（a）の巻き（ねじ山）の数を上回る。別の好ましい実施態様において、エレメント（b）の標準長さあたりのチャンバー体積は、エレメント（a）のチャンバー体積を上回る。さらに別の好ましい実施態様において、エレメント（b）のピッチは、エレメント（a）のピッチを上回る。さらに別の好ましい実施態様において、エレメント（b）の運搬速度は、エレメント（a）の運搬速度を上回る。別の好ましい実施態様において、エレメント（b）の行程体積は、エレメント（a）の行程体積を上回る。好ましくは、タイプ（a）のスクリュートランスポートエレメントおよびタイプ（b）のスクリュートランスポートエレメントから独立に選択される一連の4つの連続したエレメントが、押出スクリューの一部を形成する。

20

【0128】

好ましい実施態様において、押出スクリューの長さは押出機の長さと一致し、その結果、押出スクリュー全体が押出機ブロックにより据え付けられている。別の好ましい実施態様において、押出スクリューの長さは、それが押出機ブロックから、典型的には数cm、例えば約2.5、5または7.5cmだけ、突き出るような長さである。

30

【0129】

本発明の方法は、押出機における、医薬添加剤および医薬成分の混合物の、当該混合物の液体溶融物が押出機において凝固して粉末の形態で押出機を出られる温度プロファイルでの押出を含む。従って、押出機がスクリュー押出機である場合、その押出軸または複数の押出軸はそれぞれ、まだ凝固していない混合物を押し出す目的を果たす上流部分と、凝固した混合物を押し出す目的を果たす下流部分を含む。

【0130】

本発明の方法の好ましい実施態様において、押出スクリューの上記下流部分を形成するスクリューエレメントは、粉末状医薬組成物を得るために、比較的高い機械的衝撃を凝固した混合物に与えるスクリューエレメントを含む。従って、この下流部分における押出エレメントの設計に関する限り、押出条件は比較的過酷である。

40

【0131】

好ましくは、混合物の液体溶融物が押出機で凝固して粉末の形態で押出機を出ることができる押出機における温度プロファイルと平行して、押出エレメントによって及ぼされる機械的衝撃を増加させる押出スクリュープロファイルが存在し、これがさらに、押し出された材料が粉末の形態で押出機を出ることを支持する。

【0132】

押出機は、好ましくは、独立に異なる温度に調節可能な少なくとも2つの加熱エレメントを備えている。好ましくは、押出機は、少なくとも3つ、より好ましくは少なくとも4

50

つ、さらに好ましくは少なくとも5つ、より一層好ましくは少なくとも6つ、最も好ましくは少なくとも7つ、特に少なくとも8つの、独立に異なる温度に調節可能なそのような加熱エレメントを含む。

【0133】

これらの加熱エレメントにより、押出機内の所望の温度プロファイルを調節できる。

【0134】

好ましくは、押出機は、少なくとも4つの連続的な加熱エレメント H_1 、 H_2 、 H_3 および H_4 を有し、これらは、それぞれ対応する温度 T_1 、 T_2 、 T_3 および T_4 で設定される。 H_1 は $H_2 \sim H_4$ に対して上流に位置し、 H_2 は H_3 および H_4 に対して上流に位置し、 H_3 は H_4 に対して上流に位置する。 $T_1 \sim T_4$ の関係の好ましい実施態様をここで以下にまとめる： $T_1 = T_2 = T_3 = T_4$ ； $T_1 > T_2 = T_3 = T_4$ ； $T_1 = T_2 > T_3 = T_4$ ； $T_1 = T_2 = T_3 > T_4$ ； $T_1 < T_2 = T_3 = T_4$ ； $T_1 = T_2 < T_3 = T_4$ ； $T_1 = T_2 = T_3 < T_4$ ； $T_1 > T_2 > T_3 = T_4$ ； $T_1 > T_2 = T_3 > T_4$ ； $T_1 = T_2 > T_3 > T_4$ ； $T_1 < T_2 < T_3 = T_4$ ； $T_1 < T_2 = T_3 < T_4$ ； $T_1 = T_2 < T_3 < T_4$ ； $T_1 > T_2 > T_3 > T_4$ ；または $T_1 < T_2 < T_3 < T_4$ 。

【0135】

好ましくは、本発明の方法のステップ(b)において、押出は、スクリュウ押出機、好ましくは反転もしくは同方向回転スクリュウを有する二軸スクリュウ押出機により実施される。遊星ギア押出機(遊星ローラー押出機)により押出を実施することもできる。適切な押出機は当業者に公知であり、市販されている。適切な二軸スクリュウ押出機は、例えば、Leistritzにより商品化されているタイプZSE 18PH 40Dである。

【0136】

しかしながら、本発明の方法の骨子が、粘性または高度に粘性の塊を加工するために典型的に利用される同等の手段(前記加工は典型的には加熱、混合、冷却、せん断および/または同種のものを伴う)によっても達成されることは、当業者には理解されるところである。例となる手段には、ロール冷却器またはバレル冷却器、冷却ベルト、造粒機、コーター等が含まれる。

【0137】

押出プロセスの過程において、押し出される材料は典型的には押出機の長手方向軸に沿って入口(フィーディングポイント)から出口(放出口)へ移送される。材料の移動は、典型的には、スクリュウの回転によって、および押出機の入口に入る新しい出発物質によって、もたらされる。本発明の目的において、押出機の長手方向軸に沿った2つの位置は、押出機の方角に対して「上流」および「下流」として特定してもよい。上流の位置は、下流の位置よりも押出機の入口に近く、そして逆に、下流の位置は、上流の位置よりも押出機の出口に近い。

【0138】

押出機内の温度プロファイルを、上記混合物の液体溶融物がそれが押出機を出る前に押出機において凝固できることを確実にするために調節する。従って、本発明の方法によると、少なくとも、押出機内の1つの上流位置に、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤(これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである)と、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールが、任意選択的に第3の構成成分、好ましくは別の医薬添加剤と一緒に、溶融した状態で存在する。溶融は、典型的には、上記の上流位置で混合物(押し出した材料)の温度が十分に高くなるように温度プロファイルを調節することにより達成される。

【0139】

これは、押出機における混合物(押し出した材料)の温度が、前記の1つの上流位置において、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤(これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである)、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの両方、および任意選択的に存在す

る第3の構成成分、好ましくは他の医薬添加剤の融点／溶融域を越えなければならないことを必ずしも意味しない。上記添加剤の性質および量に応じて、温度が2つまたは3つの成分のうちのほんの1つの融点／溶融域を超え、その結果それが、他方（単数または複数）が溶解した液体溶融物を形成すれば十分であり得る。

【0140】

しかしながら、好ましくは、押出機における混合物（押し出した材料）の温度が、前記の1つの上流位置において、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの両方、および任意選択的に存在する第3の構成成分の融点／溶融域を超える。

10

【0141】

上記の液体溶融物は、最初に、その融点／溶融域未満の温度を有する混合物（押し出した材料）を、液体溶融物が形成するようにその融点／溶融域を超える温度に加熱することにより、押出機内に形成されてもよく、すなわち生成されてもよい。しかしながら、あるいは、上記液体溶融物は既に押出機に供給されていてもよく、すなわち、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの液体溶融物が、任意選択的に第3の構成成分、好ましくは他の医薬添加剤と一緒に、押出機の外で形成され、次いで押出機の入口に供給され、その結果、出発材料が既に溶解した液体状態で押出機に入ることができる。好ましくは、前記の液体状態は、押出プロセスの過程のしばらくの間維持される。

20

【0142】

押出プロセスの過程において、および温度プロファイルの結果として、液体溶融物を押出機において凝固させることができる。上記液体溶融物は凝固し、すなわち、冷却により固体物質に固体化する。従って、本発明の方法によると、少なくとも、押出機内の1つの下流位置に、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）と、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールが、任意選択的に第3の構成成分、好ましくは別の医薬添加剤と一緒に、凝固した、すなわち固体化した状態で存在する。凝固は、典型的には、前記の下流位置で混合物（押し出した材料）の温度が十分に低くなるような温度プロファイルを調節することにより達成される。

30

【0143】

これは、押出機における混合物（押し出した材料）の温度が、前記の1つの下流位置において、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールの両方、および任意選択的に存在する第3の構成成分の融点／溶融域未満でなければならないことを必ずしも意味しない。添加剤の性質および量に応じて、上記温度は、上記2つの成分のうちのただ一方の融点／溶融域未満であり、その結果、それが、その中に溶解している他方の成分と固体化することで十分であり得る。

40

【0144】

好ましくは、凝固した混合物が押出機を出る際、それは、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールおよび／または任意選択的に存在する第3構成成分の融点／溶融温度より少なくとも5℃、好ましくは少なくとも10℃、より好ましくは少なくとも15℃、さらに好ましくは少なくとも20℃、より一層好ましくは少なくとも25℃、最も好ましくは少なくとも30℃、特に少なくとも35℃低い温度を有する。

【0145】

本発明の方法の好ましい実施態様において、ステップ（b）において上記温度プロファ

50

イルは、温度 T_1 ～温度 T_2 への温度勾配を含み、ここで $T_1 > T_2$ であり、
－ T_1 は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロール、および／または任意選択的に存在する第3構成成分の融点／溶融域より大きく；および／または
－ T_2 は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロール、および／または任意選択的に存在する第3構成成分の融点／溶融域未満である。

【0146】

10

T_1 および T_2 は好ましくは、押出機の加熱エレメントにより調節される。好ましくは、 T_1 および T_2 は、加熱エレメントが加熱される温度に一致する。

【0147】

好ましくは、

－ T_1 は、 $25^\circ\text{C} \sim 115^\circ\text{C}$ 、または $30^\circ\text{C} \sim 110^\circ\text{C}$ 、より好ましくは $35^\circ\text{C} \sim 105^\circ\text{C}$ 、または $40^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、さらに好ましくは $45^\circ\text{C} \sim 95^\circ\text{C}$ 、または $50^\circ\text{C} \sim 90^\circ\text{C}$ 、より一層好ましくは $55^\circ\text{C} \sim 85^\circ\text{C}$ 、最も好ましくは $60^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 、特に $65^\circ\text{C} \sim 75^\circ\text{C}$ の範囲内であり；および／または

－ T_2 は、 $-20^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 、より好ましくは $-10^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ 、さらに好ましくは $-5^\circ\text{C} \sim 35^\circ\text{C}$ 、より一層好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ 、最も好ましくは $5^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ 、特に $10^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ の範囲内である。

20

【0148】

好ましい実施態様において、 T_1 は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールおよび／または任意選択的に存在する第3構成成分の融点より少なくとも 0.5°C または少なくとも 1.0°C 、より好ましくは少なくとも 1.5°C または少なくとも 2.0°C 、さらに好ましくは少なくとも 2.5°C または少なくとも 3.0°C 、より一層好ましくは少なくとも 3.5°C または少なくとも 4.0°C 、最も好ましくは少なくとも 4.5°C または少なくとも 5.0°C 、特に少なくとも 5.5°C または少なくとも 6.0°C 高い。

30

【0149】

別の好ましい実施態様において、 T_1 は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールおよび／または任意選択的に存在する第3構成成分の融点より少なくとも 5°C または少なくとも 10°C 、より好ましくは少なくとも 15°C または少なくとも 20°C 、さらに好ましくは少なくとも 25°C または少なくとも 30°C 、より一層好ましくは少なくとも 35°C または少なくとも 40°C 、最も好ましくは少なくとも 45°C または少なくとも 50°C 、特に少なくとも 55°C または少なくとも 60°C 高い。

【0150】

40

好ましい実施態様において、 T_2 は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールおよび／または任意選択的に存在する第3構成成分の融点より少なくとも 1.0°C または少なくとも 2.0°C 、より好ましくは少なくとも 3.0°C または少なくとも 4.0°C 、さらに好ましくは少なくとも 5.0°C または少なくとも 6.0°C 、より一層好ましくは少なくとも 7.0°C または少なくとも 8.0°C 、最も好ましくは少なくとも 9.0°C または少なくとも 10°C 、特に少なくとも 11°C または少なくとも 12°C 高い。

【0151】

別の好ましい実施態様において、 T_2 は、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（

50

これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールおよび／または任意選択的に存在する第3構成成分の融点より少なくとも 2.5°C または少なくとも 5.0°C 、より好ましくは少なくとも 7.5°C または少なくとも 10°C 、さらに好ましくは少なくとも 12.5°C または少なくとも 15°C 、より一層好ましくは少なくとも 17.5°C または少なくとも 20°C 、最も好ましくは少なくとも 25°C または少なくとも 30°C 、特に少なくとも 35°C または少なくとも 40°C 低い。

【0152】

好ましい実施態様において、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロール、および任意選択的に存在する第3構成成分は、十分に高い温度、好ましくは $T_1 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $T_1 \pm 8.0^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは $T_1 \pm 6.0^{\circ}\text{C}$ 、より一層好ましくは $T_1 \pm 4.0^{\circ}\text{C}$ 、最も好ましくは $T_1 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 、特に $T_1 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ の範囲内の温度を有する液体溶融物の形態で押出機に供給される。

10

【0153】

凝固した混合物はその後、粉末の形態で押出機を出る。これは、押出機において、液体溶融物が固体材料に凝固するだけでなく、少なくともある程度さらに粉末に粉碎されることを意味する。

【0154】

20

好ましい実施態様において、ステップ（b）および（c）を含む本発明の方法は、以下の先行ステップを含む：

（a）医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）を、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロール、および任意選択的に存在する第3構成成分と、押出機の外で混合し、次いで得られた混合物を押出機中に供給するステップ、または

医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロール、および任意選択的に存在する第3構成成分を、異なるフィーディングポイントで押出機中に供給するステップ、ここで、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコール、より好ましくはポリエチレングリコールである）のためのフィーディングポイントは、医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールのためのフィーディングポイントに対して上流に位置しているか、または逆もしかりである。

30

【0155】

ステップ（a）はステップ（b）に先行し、すなわち、ステップ（b）はステップ（a）が完了後に行われる。

【0156】

好ましくは、ステップ（a）において、前記医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロールを、溶融された医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および／または任意選択的に存在する第3の構成成分に溶解するか、あるいは逆もしかりである。

40

【0157】

別の好ましい実施態様において、本発明の方法は以下の後続ステップを含む：

（d）粉末を選別するステップ。

【0158】

典型的には、本発明の方法は、いずれの噴霧凝固ステップまたは噴霧乾燥ステップも含まない。驚くべきことに、本発明の方法により、高機能の装置およびプロセスコントロールを必要とする労力を要するステップを、製品の品質を悪化させることなしに、省けるこ

50

とが見出された。従って、特定の好ましい実施態様において、押出の他に、本発明の方法は、いずれの別個の粉碎、噴霧凝固または噴霧乾燥ステップも含まない。

【0159】

本発明の方法は、回分式でまたは連続的に実施することができる。

【0160】

好ましくは、上記方法は連続的に実施され、医薬添加剤、好ましくは第1の医薬添加剤（これはポリアルキレングリコールであり、より好ましくはポリエチレングリコールである）、および医薬成分、好ましくは第2の医薬添加剤、より好ましくは α -トコフェロール、および任意選択的に存在する第3の構成成分の混合物を、自動的に押出機に、好ましくは溶融物の形態で、添加する。第1の予備試験により、連続添加が標準的な装置により実現できることが示された。

10

【0161】

本発明のさらなる態様は、上記のような本発明の方法を含む、医薬剤形を製造する方法に関する。好ましくは、上記医薬剤形は、少なくとも400N、より好ましくは少なくとも500N、さらに好ましくは少なくとも600N、より一層好ましくは少なくとも700N、最も好ましくは少なくとも800N、特に少なくとも900Nの破壊強さを有する。そのような高い破壊強さを示す剤形は、従来技術から公知である。これに関して、例えば、WO2005/016313、WO2005/016314、WO2005/063214、WO2005/102286、WO2006/002883、WO2006/002884、WO2006/002886、WO2006/082097、WO2006/082099、WO2008/107149およびWO2009/092601を参照できる。

20

【0162】

好ましくは、医薬剤形の製造方法は、上記のような第1の医薬添加剤および第2の医薬添加剤および任意選択的に存在する第3の構成成分を、

一薬理学的に活性な物質、好ましくはオピオイド、および/または

一好ましくは少なくとも200,000g/mol、より好ましくは少なくとも500,000g/mol、さらに好ましくは少なくとも750,000g/mol、より一層好ましくは少なくとも1,000,000g/molの、特に1,000,000g/mol~10,000,000g/molの範囲内の重量平均分子量を有する、高分子量ポリ

30

アルキレンオキシド、好ましくはポリエチレンオキシド；および/または

一セルロースエーテル、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース、

と一緒に含む、粉末状医薬組成物を製剤化するステップを含む。

【0163】

従って、本発明の医薬剤形の製造方法において、粉末状医薬組成物は好ましくは中間体として使用される。

【0164】

好ましくは、上記の粉末状医薬組成物は、医薬剤形からの薬理学的に活性な物質の放出を実質的に変えず、すなわち、医薬剤形の*in vitro*放出プロファイルは、上記粉末状医薬組成物の存在により実質的に影響を受けない。これに関して、「実質的に」は、好ましくは2%、より好ましくは1%を意味し、すなわち、上記粉末状医薬組成物の存在は、好ましくは、粉末状医薬組成物を含まない剤形と比較して、2%を超えて*in vitro*放出プロファイルを変化させない。

40

【0165】

好ましい実施態様において、医薬剤形に含有される（第1の）医薬添加剤の全量が、粉末状の医薬組成物に由来し、すなわち、好ましくは、粉末状の医薬組成物から医薬剤形を製造する過程において、さらなる（第1の）医薬添加剤は添加されない。

【0166】

好ましい実施態様において、医薬剤形は、（第1の）医薬添加剤の含有率が、前記医薬

50

剤形の全重量に対して、1．0～20重量％、より好ましくは2．0～18重量％、さらに好ましくは4．0～16重量％、より一層好ましくは6．0～14重量％、最も好ましくは7．0～13重量％、特に8．0～12重量％の範囲内である。

【0167】

以下の例により本発明をさらに説明するが、その範囲を制限するものと解釈すべきではない。

【実施例】

【0168】

例1ー押出ープレブレンドの製造：

αートコフェロールーポリエチレングリコール6000プレブレンドを、二軸スクリー
ー押出機Leistritz ZSE27タイプにより製造した。

【0169】

全てのトライアルを、ニーディングエレメントなしのスクリー形状を用いて行った。

【0170】

より低いスクリー回転速度では、押出機のスループットが低すぎたため、高スクリー
ー回転速度での4％αートコフェロール濃度のトライアル（トライアル10およびトライ
アル11）のみ、他のスクリー形状を用いて試験した。これらのトライアルは、「bis」を用いて特定する。

【0171】

【表1】

因子	レベルー	レベル0	レベル+
αートコフェロール含有率 [重量％]	4	14	14
フィード速度 [kg/h]	2	4	6
スクリー回転速度 [rpm]	30	80	130

【0172】

2³の全因子計画において、以下の3つのパラメーターを変化させた：αートコフェ
ール含有率、フィード速度およびスクリー回転速度。従って、実験計画法は、8ラン＋
3つの中心点のランで合計11ランからなる。全体で4kgのαートコフェロール／PEG
ブレンドを各ランにおいて製造した。

【0173】

トライアル1～11の実験計画をここで以下の表にまとめる：

【0174】

【表2】

トライアル	バッチ	αートコフェロール濃度 [%]	フィード速度 [kg/h]	速度 [rpm]
1	1	14％	4	80
2			2	130
3			6	30
4			4	80
5			6	130
6			2	30
7			4	80
8	2	4％	6	30
9			2	30
10			2	130
11			6	130

【0175】

トライアル間で有意な差は観察できなかった。特性化が困難な粗いロウ状の材料が得られた。

【0176】

以下の粒度分布（PSD）を500μmの篩分け後に決定した：

【0177】

【表3】

α-トコフェロール／PEG 4%	収率 篩分け後 (< 500 μm %w)
トライアル8	65.0
トライアル8 (繰り返し)	67.6
トライアル9	34.0
トライアル10	30.9
トライアル10 bis	34.0
トライアル11	36.0
トライアル11 bis	32.7

10

【0178】

α-トコフェロール／PEGと他の添加剤との粒度分布 (PSD) 比較をまた、図1に示す。

【0179】

トライアル8および9 (α-トコフェロール／PEG 4%) を繰り返した。α-トコフェロール／PEG 4% トライアルにおいて、微細な粒度が、特にトライアル8およびトライアル8 (繰り返し) において、得られた。粗い粒子が少量のみ見られた。

【0180】

トライアル8は、他のトライアルより微細な粒度を示した。65重量%の粒子が、500 μm未満の平均直径を有していた。トライアル8を実験計画の最後に繰り返し、結果を確認した。収率は工業的用途のためには低すぎた。これらの条件下では、14重量%のα-トコフェロールの濃度で許容可能な粉末状態を達成することができなかった。

20

【0181】

続いて、2つの製造業者のクライオミリング装置を試験した：

- ・Hosokawa-Alpine (ドイツ) (例2)
- ・Nuova Guseo (イタリア) (例3)

例2—プレブレンドのクライオミリング— Hosokawa-Alpine：

微細な粉末状医薬組成物を得るために、α-トコフェロール／PEGを含む例1のプレブレンドを、引き続きクライオミリングに付した。

【0182】

30

【表4】

プレブレンド：

α-トコフェロール／PEG 6000 14%	14%材料は粗くてロウ状であり、種々のサイズの凝集体からなる
α-トコフェロール／PEG 6000 4%	4%材料は微細な粒度からなり、粗い粒子がわずかに見られる

【0183】

以下のプロセスパラメーターを変化させて100-UPZ (Hosokawa Alpine) で粉砕トライアルを実施した：プレートビーターの回転速度 (rpm)、温度、フィード速度 (kg/h)。14%濃度の2つのトライアル (トライアル9および10) のみ、100AFG Jet-Mill Micronizer (Hosokawa Alpine) で行った。

40

【0184】

材料をスクリーフィーディングデバイスに仕込んだ。材料は液体窒素浴に落下し、約-120℃の温度に冷却された。回転するスクリー系が、液体窒素下の脆い材料を、プレート回転ビーターおよび0.5mmの篩を備えた粉砕系に移送した。

【0185】

Hosokawa Alpineにおける粉砕：α-トコフェロール／PEG 4% に関して行ったトライアル：

【0186】

50

【表 5】

トライアル	機械	装置	フィード速度 (k g / h)	温度 (～から ～まで)	αートコフェロール 含有率 (バッチ)
1	1 0 0 U P Z - 1 4 0 0 0 R P M	液体窒素； プレートビーター； 篩 0. 5 mm	7. 5	- 6 0℃ / - 7 0℃	4 %
2	1 0 0 U P Z - 1 8 0 0 0 R P M	液体窒素； プレートビーター； 篩 0. 5 mm	5. 0	- 1 0 0℃ / - 1 2 0℃	4 %
3	1 0 0 U P Z - 1 8 0 0 0 R P M	液体窒素； プレートビーター； 篩 0. 5 mm	1 2	- 5 7℃ / - 6 2℃	4 %
4	1 0 0 U P Z - 1 8 0 0 0 R P M	液体窒素； プレートビーター； 篩 0. 5 mm	2 0	- 7 0℃ / - 8 0℃	4 %
5	1 0 0 U P Z - 1 8 0 0 0 R P M	液体窒素； プレートビーター； 篩 0. 5 mm	3 0	- 3 0℃ / - 4 0℃	4 %

【 0 1 8 7 】

フィード速度の観点からより良好なトライアルは、αートコフェロール / P E G 4 % に関して行われたトライアル 5 であった。実験の予備計画において製造されたこのバッチは、トライアル 1 ～ 4 のバッチと比較して、微細でない粒度を有していたが、流動特性は良好であった。材料の添加前後で系の電流消費に有意な差はなかった：これは、上記系が高いフィード速度であっても不具合なく作動できることを示している。標準的なフィーディングデバイスにより、材料のローディングが可能である。粉碎ツールに堆積物はなかった。

【 0 1 8 8 】

H o s o k a w a A l p i n e における粉碎：αートコフェロール / P E G 1 4 % に関して行ったトライアル：

【 0 1 8 9 】

【表 6】

トライアル	機械	装置	フィード速度 (k g / h)	温度 (～から ～まで)	αートコフェロール 含有率 (バッチ)
6	1 0 0 U P Z - 1 4 0 0 0 R P M	液体窒素； プレートビーター； 篩 0. 5 mm	1 3. 6	- 1 0℃ / - 2 5℃	1 4 %
7	1 0 0 U P Z - 1 4 0 0 0 R P M	液体窒素； プレートビーター； 篩 0. 5 mm	2 0	- 1 0℃ / - 2 5℃	1 4 %
8	1 0 0 U P Z - 1 4 0 0 0 R P M	液体窒素； プレートビーター； 篩 0. 5 mm	1 7	- 1 0℃ / - 2 5℃	1 4 %
9	1 0 0 A F G 1 0 0 0	ノズル 1. 9 mm 6 b a r	1. 4	n / a	1 4 %
1 0	1 0 0 A F G 2 0 0 0	ノズル 1. 9 mm 6 b a r	0. 4	n / a	1 4 %

【 0 1 9 0 】

材料寸法および低い熔融温度のため、スクリューフイーダーにおいて添加に関する重度の問題が観察された。振動フィーディング系を用いて、供給が可能であった。材料の添加

前後で系の電流消費に有意な差はなかった：これは、上記系が高いフィード速度であっても不具合なく作動できることを示している。粉碎ツールに堆積物はなかった。

【0191】

粉碎後、微細な白色粉末が得られた。

【0192】

リファレンス（市販の噴霧凝固ブレンド）としての、攪拌器の作動ありまたはなしでのノズル6mmおよび10mmに関して、流動性試験は失敗した。嵩密度は、トライアル間でおおよびリファレンス（市販の噴霧凝固ブレンド）と同様であった。タップ密度（Tapped density）は、リファレンス材料に関して生じる目詰まりのため、必要なパラメーターとは考えなかった。粉碎前後での材料のDSCプロファイルは類似しており、リファレンス（市販の噴霧凝固ブレンド）のDSCプロファイルと有意な差はなかった。

【0193】

嵩密度をここで以下の表に示す：

【0194】

【表7】

αートコフェロール／PEG 4%	αートコフェロールの含有率	密度 嵩 g/ml
トライアル1	4重量%	0.502
トライアル2		0.511
トライアル3		0.494
トライアル4		0.475
トライアル5		0.486
トライアル6	14重量%	0.440
トライアル7		0.439
トライアル8		0.433
トライアル9		0.505
トライアル10		0.404
αートコフェロール／PEG 14% 市販のブレンド		0.438

【0195】

市販のαートコフェロール／PEG6000ブレンドのものと比較した、トライアル6、7および8の粒度分布（PSD）を図2に示す。

【0196】

【表8】

αートコフェロール／PEG 14%	d10 (μm)	d50 (μm)	d90 (μm)
トライアル6	15.1	72.8	167.0
トライアル7	13.0	70.2	162.7
トライアル8	16.41	89.7	209.2
αートコフェロール／PEG 14% 市販のブレンド	18.86	80.49	220.2

【0197】

市販のαートコフェロール／PEG6000ブレンドのDSCを図3に示す。

【0198】

クライオミリング後のαートコフェロール／PEG4%材料のDSCを図4に示す。

【0199】

クライオミリング後のαートコフェロール／PEG14%材料のDSCを図5に示す。

【0200】

例3—ブレブレンドのクライオミリング—Nuova Guseo：

実施例1のブレブレンド材料を、スロットルフィーディングデバイスに仕込んだ。上記材料を液体窒素と接触させ、脆化させた。冷却した材料を、回転プレートビーターならび

に 0.5 および 0.8 mm の篩を備えた粉碎系に落下させた。

【0201】

以下のプロセスパラメーターを変化させて粉碎トライアルを実施した：回転速度（rpm）、網サイズおよび温度。最初のトライアル（トライアル1）をスクリーフィーディングデバイスを用いて実施したが、材料寸法および低い溶融温度のため、添加に関し重度の問題を伴っていた。他のトライアルで使用したパラメーターを表にまとめる：

【0202】

【表9】

トライアル	Rpm	網サイズ (mm)	温度 (°C)
2	5000	0.8	-60
3	6000	0.8	-60
4	7000	0.8	-58
5	5000	0.5	-60
6	6000	0.5	-54
7	7000	0.5	-50
8	7000	0.5	-30
9	7000	0.5	-15

10

【0203】

粉碎後、微細な白色～黄色の粉末が得られた。リファレンス（市販の噴霧凝固ブレンド）に関しては、攪拌器の作動ありまたはなしでのノズル6mmおよび10mmに関して、流動性試験は失敗した。嵩密度は、トライアル間でおよびリファレンス（市販の噴霧凝固ブレンド）と比較して類似であった。タップ密度は、材料の目詰まりのため、必要なパラメーターとは考えなかった（リファレンス（市販の噴霧凝固ブレンド）に関しても）：

20

【0204】

【表10】

α-トコフェロール／PEG 14%	密度
	嵩 g/ml
トライアル1	0.500
トライアル2	0.518
トライアル3	0.501
トライアル4	0.491
トライアル5	0.498
トライアル6	0.485
トライアル7	0.466
トライアル8	0.466
トライアル9	0.478
α-トコフェロール／PEG 14% 市販のブレンド	0.438

30

【0205】

粒度分布（PSD）における温度の影響を図6に示す。

【0206】

40

【表11】

	d10 (μm)	d50 (μm)	d90 (μm)
α-トコフェロール／PEG 14% トライアル7	15.2	86.1	174.4
α-トコフェロール／PEG 14% トライアル8	19.6	96.5	195.0
α-トコフェロール／PEG 14% トライアル9	21.1	109.0	251.2

【0207】

粒度分布（PSD）におけるクライオミリング技術の影響を図7に示す。

【0208】

【表 1 2】

	d 1 0 (μ m)	d 5 0 (μ m)	d 9 0 (μ m)
α ートコフェロール／PEG 1 4 % 市販のブレンド	1 8 . 9	8 0 . 5	2 2 0 . 2
α ートコフェロール／PEG 1 4 % トライアル7 H o s o k a w a	1 9 . 6	9 6 . 5	1 9 5 . 0
α ートコフェロール／PEG 1 4 % トライアル7 N u o v a G u s e o	1 5 . 2	8 6 . 1	1 7 4 . 4

【0 2 0 9】

クライオミリング前後のブレンド内における相対 α ートコフェロール含有率：

10

【0 2 1 0】

【表 1 3】

ミル製造業者	α ートコフェロール 含有率	相対 α ートコフェロール 含有率 粉碎前	相対 α ートコフェロール 含有率 粉碎後
H o s o k a w a	4 %	9 3 . 7 %	9 3 . 5 – 9 5 . 5 %
	1 4 %	1 1 1 . 1 %	1 1 1 . 2 – 1 1 1 . 3 %
N u o v a G u s e o	1 4 %	9 8 . 5 %	9 5 . 3 – 9 7 . 4 %

【0 2 1 1】

20

上記データから結論付けられるように、クライオミリングプロセスを用いると、 α ートコフェロールは分解しなかった。

【0 2 1 2】

実施例 4 – α ートコフェロール／PEG ブレンディングトライアル：

4 . 1 例 2 および 3 で得られたクライオミリングで粉碎されたブレンドをそれぞれ、薬剤生成物製剤の他の成分とブレンドした。上記ブレンド内の α ートコフェロールの含量均一性および物理的特性（すなわち流動性、密度、流動分布（P S D））を調べた。

【0 2 1 3】

実験計画

以下を用いる 3 つのブレンディングトライアル（同一の質および量の組成物）：

30

リファレンス 1 4 % α ートコフェロール／PEG 市販のブレンド

1 4 % α ートコフェロール／PEG 材料（H o s o k a w a 製によりクライオミリングで粉碎した、例 2）

1 4 % α ートコフェロール／PEG 材料（N u o v a G u s e o 製によりクライオミリングで粉碎した、例 3）

全体のバッチサイズは 4 8 k g であった。

【0 2 1 4】

以下のブレンドを製造した：

【0 2 1 5】

【表 1 4】

	25mg	50mg	100mg	100mg BIS	150mg	200mg	250mg
API [mg/tbl]	29.12 7.28%	58.24 14.56%	116.48 29.12%	116.48 29.12%	174.72 38.83%	232.96 35.84%	291.20 41.60%
PEO [mg/tbl]	225.16 56.29%	225.16 56.29%	187.12 46.78%	179.32 44.83%	166.83 37.07%	260.39 40.06%	245.00 35.00%
HPMC [mg/tbl]	85.12 21.28%	56.00 14.00%	56.00 14.00%	56.00 14.00%	63.00 14.00%	91.00 14.00%	98.00 14.00%
PEG 6000 [mg/tbl]	56.31 14.08%	56.31 14.08%	37.54 9.39%	45.34 11.34%	42.24 9.39%	61.01 9.39%	60.80 8.69%
α -toc/PEG [mg/tbl]	4.29 1.07%	4.29 1.07%	2.86 0.72%	2.86 0.72%	3.21 0.71%	4.64 0.71%	5.00 0.71%

10

【0 2 1 6】

ブレンディング後の粒度分布 (PSD) の比較を図 8 に示す。

【0 2 1 7】

【表 1 5】

	d 1 0 (μ m)	d 5 0 (μ m)	d 9 0 (μ m)
α -トコフェロール/PEG 14% 市販のブレンド	24.73	130.10	407.10
α -トコフェロール/PEG 14% Hosokawa 材料	22.97	122.00	391.30
α -トコフェロール/PEG 14% Nuova Guseo 材料	25.15	129.70	404.10

20

【0 2 1 8】

密度および流動性をここで以下の表にまとめる：

【0 2 1 9】

【表 1 6】

	密度			流動性
	嵩 g/ml	タップ g/ml (2500 taps)%	Carr Index %	Stirrer 1s/100g
α -トコフェロール /PEG 14% 市販のブレンド	0.455	0.583	21.82	153.5
α -トコフェロール /PEG 14% Hosokawa 材料	0.447	0.582	23.21	156.3
α -トコフェロール /PEG 14% Nuova Guseo 材料	0.450	0.581	22.52	161.1

30

40

【0 2 2 0】

α -トコフェロール含量均一性をここで以下の表にまとめる：

【0 2 2 1】

【表 17】

	100mg タペンタドール およびα-トコフェロール ／PEG14%市販ブレンド を含む改変防止製剤	100mg トラマドールお よびα-トコフェロール／ PEG14%市販ブレンド を含む改変防止製剤	100mg トラマドールお よびα-トコフェロール／ PEG14%本発明ブレンド を含む改変防止製剤
	α-トコフェロール	α-トコフェロール (%)	α-トコフェロール (%)
トップ1	97.5	94.5	98.6
ミドル1	96.9	102.2	99.3
ボトム1	95.8	95.0	98.2
トップ2	101.0	93.7	101.0
ミドル2	97.9	98.9	97.3
ボトム2	95.7	96.1	99.3
トップ3	101.7	94.7	99.8
ミドル3	96.9	95.2	97.8
ボトム3	95.8	96.8	99.5
ミドル4	96.0	94.7	96.4
平均	97.4	96.2	98.7
RSD %	2.2	2.7	1.4

10

【0222】

切断ロッドにおける重量均一性をここで以下の表にまとめる：

20

【0223】

【表 18】

時間 (分)	α-トコフェロール／PEG 14% 市販ブレンド (mg／切断ロッド)		α-トコフェロール／PEG 14% 本発明ブレンド (mg／切断ロッド)	
	平均重量	重量RSD	平均重量	重量RSD
開始	669.3	0.55%	668.9	0.43%
20	666.5	0.45%	669.7	0.37%
40	666.4	0.50%	670.6	0.60%
60	669.2	0.45%	669.3	0.39%
80	667.4	0.45%	669.0	0.45%
100	667.7	0.37%	666.0	0.50%
120	667.1	0.37%	669.8	0.30%
140	667.0	0.40%	668.0	0.49%

30

両バッチのための押出速度：16.8 kg／h

【0224】

切断ロッドにおけるα-トコフェロールの含量均一性をここで以下の表にまとめる。

【0225】

【表 19】

時間 (分)	製造された 切断ロッド概算 (#)	αートコフェロール ／PEG14% 市販ブレンド (%)	αートコフェロール ／PEG14% 本発明ブレンド (%)
開始	0	90.4	92.7
8	3350	90.4	93.7
16	6700	90.7	93.7
32	13400	91.2	93.1
48	20100	90.6	93.4
64	26800	89.4	92.2
80	33500	91.0	94.2
96	40200	90.7	93.0
112	46900	90.6	93.1
128	53600	90.9	93.4
平均		90.6	93.3
標準偏差		0.48865	0.56421
CV%		0.5	0.6

両バッチのための押出速度：16.8 kg/h

【0226】

上記の実験データは、本発明によるブレンドの特性が、少なくとも、本発明の方法よりも相当に骨が折れ、高価である方法によって製造された市販の製品の特性と同じように良好であることを示す。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

1. 医薬添加剤および医薬成分を含み、上記医薬添加剤がポリアルキレングリコールである粉末状の医薬組成物を製造する方法であって；

(c) 上記医薬添加剤および上記医薬成分の混合物を周囲温度より低い温度で粉碎するステップ、
を含む方法。

2. 上記の周囲温度より低い温度が最大で−10℃である、上記1に記載の方法。

3. ステップ(c)が、冷却系と、粉碎される材料に機械的衝撃を付与するための手段を含むミリングチャンバーとを備えるクライオミルにより行われる、上記1または2に記載の方法。

4. 上記クライオミルが、所望の粒度の材料がミリングチャンバーを出ることを可能にするが、より粗い材料はミリングチャンバー内に保持する篩を備えている、上記3に記載の方法。

5. 上記クライオミルが、ボールミル、コロイドミル、コニカルミル、ディスインテグレーター、ディスクミル、エッジミル、製粉ミル、ハンマーミル、ジェットミル、ペレットミル、遊星ミル、プレートミル、攪拌ミルおよび振動ミルからなる群から選択される、上記3または4に記載の方法。

6. 以下の先行ステップ：

(b) 上記医薬添加剤と上記医薬成分との混合物を、上記混合物の液体溶融物が押出機において凝固でき、粉末の形態で押出機を出ることができる温度プロファイルで、押出機において押し出すステップ、

を含む、上記1～5のいずれか1つに記載の方法。

7. 以下の先行ステップ：

(a) 上記医薬添加剤を上記医薬成分と押出機の外で混合し、次いで得られた混合物を押出機中に供給するステップ、あるいは

上記医薬添加剤および上記医薬成分を、異なるフィーディングポイントで押出機中に供給するステップ、ここで、上記医薬添加剤のためのフィーディングポイントは、上記医薬

10

20

30

40

50

成分のためのフィーディングポイントに対して上流に位置しているか、またはその逆である、

を含む、上記 6 に記載の方法。

8. ステップ (a) において、上記医薬成分を、溶融した医薬添加剤に溶解するか、またはその逆である、上記 7 に記載の方法。

9. 以下の後続ステップ：

(d) 粉末を選別するステップ、

を含む、上記 1～8 のいずれか 1 つに記載の方法。

10. ステップ (b) において上記温度プロファイルが、温度 T_1 ～温度 T_2 への温度勾配を含み、ここで $T_1 > T_2$ であり、そして、

— T_1 は、上記医薬添加剤および／または上記医薬成分の融点／溶融域より高く；および／または

— T_2 は、上記医薬添加剤および／または上記医薬成分の融点／溶融域より低い、
上記 6～9 のいずれか 1 つに記載の方法。

11. 上記粉末状医薬組成物が最大で $100\ \mu\text{m}$ の平均粒度を有する、上記 1～10 のいずれか 1 つに記載の方法。

12. 上記医薬添加剤が親水性であり、上記医薬成分が疎水性であるか、またはその逆である、上記 1～11 のいずれか 1 つに記載の方法。

13. 上記医薬成分が第 2 の医薬添加剤である、上記 1～12 のいずれか 1 つに記載の方法。

14.

— 上記ポリアルキレングリコールがポリエチレングリコールであり、および／または

— 上記の第 2 の医薬添加剤が α -トコフェロールである、

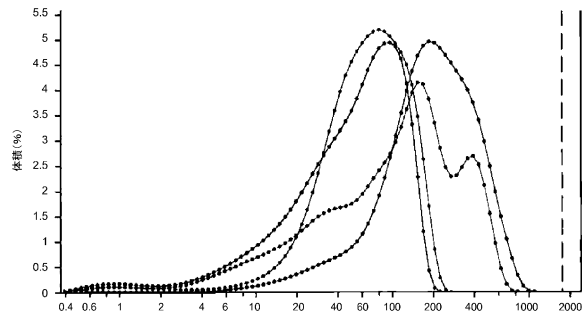
上記 13 に記載の方法。

15. ポリアルキレングリコールとトコフェロール成分との相対重量比が、 $1000 : 1 \sim 5 : 1$ の範囲内である、上記 14 に記載の方法。

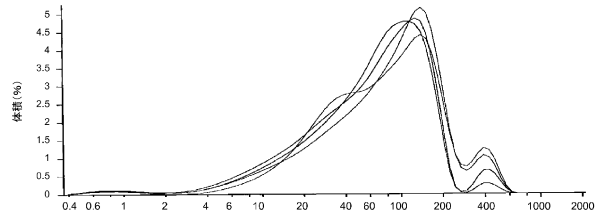
10

20

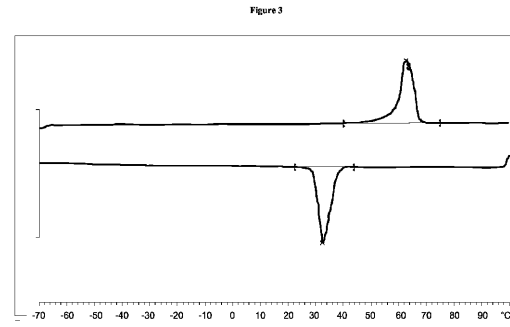
【図 1】



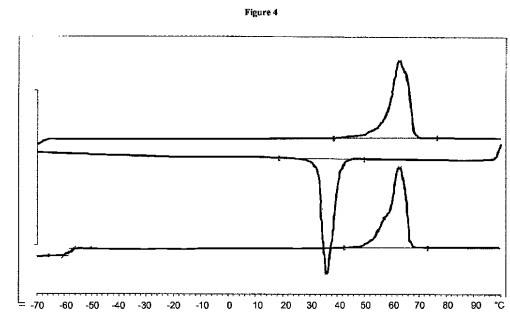
【図 2】



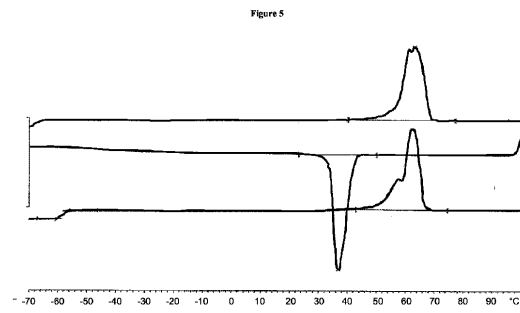
【図 3】



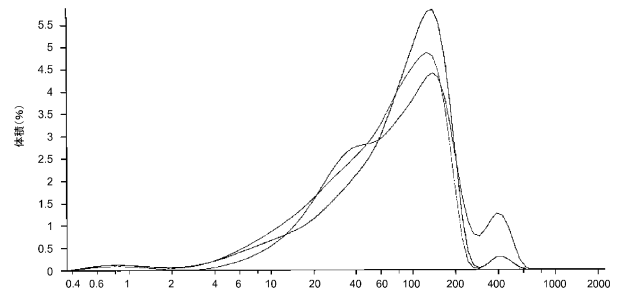
【図 4】



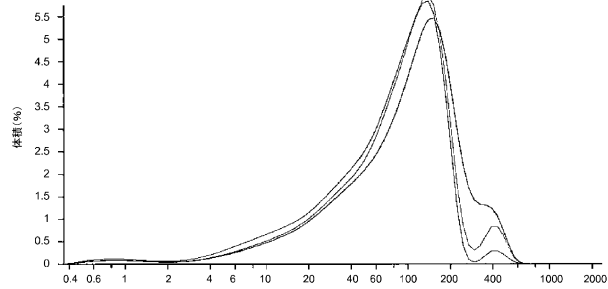
【図 5】



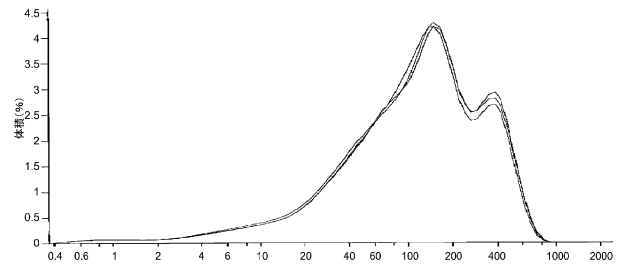
【図 7】



【図 6】



【図 8】



フロントページの続き

- (72)発明者 ペラキオッティ・アンナ
イタリア国、ミラノ 20010 コルナレード、ヴィア・ガリバルディ、23
- (72)発明者 ミネッリ・マッテオ
イタリア国、ペルージャ 0623 グアルド・タディーノ、ヴィア・デッラ・ヴィオレ、8
- (72)発明者 ヴォルピ・ダニエレ
イタリア国、ヴァレーゼ 21042 カロンノ・ペルトゥゼッラ、ヴィア・カドゥーティ・ディ・ナッシリヤ、80

審査官 横山 敏志

- (56)参考文献 特開2013-155124 (JP, A)
国際公開第2011/059074 (WO, A1)
国際公開第2013/025449 (WO, A1)
特表2000-513333 (JP, A)
特開2004-143071 (JP, A)
Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009年 6月 2日, Vol.99, No.1, pp.196-208

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K47/00-47/69
A61K9/00-9/72
A61J3/06
B02C19/18
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Science Direct