

(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2005-530777

(P2005-530777A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005.10.13)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 9/20

F I

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 9/20

テーマコード (参考)

4 C O 7 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2004-505016 (P2004-505016)  
 (86) (22) 出願日 平成15年5月13日 (2003.5.13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年1月7日 (2005.1.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/014944  
 (87) 国際公開番号 W02003/097017  
 (87) 国際公開日 平成15年11月27日 (2003.11.27)  
 (31) 優先権主張番号 60/380, 508  
 (32) 優先日 平成14年5月14日 (2002.5.14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 10/298, 813  
 (32) 優先日 平成14年11月18日 (2002.11.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590000824  
 ナショナル スターチ アンド ケミカル  
 インベストメント ホールディング コ  
 ーポレーション  
 アメリカ合衆国, デラウェア 19720  
 , ニューキャッスル, ユニケマ ブールバ  
 ード 1000  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100098486  
 弁理士 加藤 憲一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 完全に線状の短鎖アルファ-グルカン類の医薬用賦形剤としての使用

## (57) 【要約】

本発明は、イソアミラーゼを使用して十分に枝切りされている低アミロース含有澱粉を結合剤として含む錠剤、及びそのような錠剤を製造する方法に関する。そのような結合剤類は、直接圧縮を含めた、いかなる錠剤化方法においても有用であって、微晶質セルロースの代替として使用され得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

結合剤-充填剤及び少なくとも 1 種の活性薬剤を含む固形投与剤形であって、前記結合剤-充填剤が高度に結晶質で十分に枝切りされた線状のグルカンを含む澱粉組成物から実質的に成るものであり、そこでは該澱粉組成物が、

- a) 約 4.0 より大きいデキストロース当量、
- b) DSCで測定される、少なくとも約 90 の融解ピーク温度 $T_p$ 、
- c) DSCで測定される、少なくとも約 25 J/g のエンタルピー H、
- d) 少なくとも約 25  $\mu$ で約 90  $\mu$ 以下の平均粒子サイズ

を特徴とするものである、固形投与剤形。

10

## 【請求項 2】

該澱粉組成物が、

- a) イソアミラーゼを用いて低アミロース澱粉を十分に枝切りする工程、
- b) 該枝切りされた澱粉を結晶化させる工程、及び
- c) 高度に結晶質で枝切りされた該澱粉を乾燥する工程

を含む方法によって調製されて、少なくとも約 25  $\mu$ で約 90  $\mu$ 以下の平均粒子サイズを有する澱粉組成物を得るものである、請求項 1 に記載の投与剤形。

## 【請求項 3】

該結晶の平均粒子サイズが少なくとも約 30  $\mu$ である、請求項 2 に記載の投与剤形。

## 【請求項 4】

該結晶の平均粒子サイズが少なくとも約 40  $\mu$ である、請求項 2 に記載の投与剤形。

20

## 【請求項 5】

該低アミロース澱粉が少なくとも 95 重量%のアミロペクチンを含むものである、請求項 2 に記載の投与剤形。

## 【請求項 6】

該澱粉組成物のデキストロース当量が約 5.0 より大きい、請求項 1 に記載の投与剤形。

## 【請求項 7】

該澱粉組成物のデキストロース当量が約 6.0 より大きい、請求項 1 に記載の投与剤形。

30

## 【請求項 8】

該澱粉組成物の嵩密度が少なくとも約 0.3 g/ml である、請求項 1 に記載の投与剤形。

## 【請求項 9】

該澱粉組成物の嵩密度が少なくとも約 0.4 g/ml であり、そして約 0.7 g/ml 以下である、請求項 8 に記載の投与剤形。

## 【請求項 10】

該澱粉組成物の融解ピーク温度が少なくとも約 100 である、請求項 1 に記載の投与剤形。

## 【請求項 11】

該澱粉組成物の融解ピーク温度が少なくとも約 110 である、請求項 1 に記載の投与剤形。

40

## 【請求項 12】

該澱粉組成物のエンタルピーが少なくとも約 30 J/g である、請求項 1 に記載の投与剤形。

## 【請求項 13】

該投与剤形が錠剤である、請求項 1 に記載の投与剤形。

## 【請求項 14】

該錠剤が医薬錠剤である、請求項 13 に記載の投与剤形。

## 【請求項 15】

50

該錠剤が直接圧縮によって調製されるものである、請求項 1 3 に記載の投与剤形。

【請求項 1 6】

該錠剤が少なくとも約 20 kP の硬度を有するものである、請求項 1 5 に記載の投与剤形。

【請求項 1 7】

該錠剤が少なくとも約 30 kP の硬度を有するものである、請求項 1 5 に記載の投与剤形。

【請求項 1 8】

該錠剤が少なくとも約 38 kP の硬度を有するものである、請求項 1 5 に記載の投与剤形。

10

【請求項 1 9】

該澱粉組成物が化学的に変性されたものである、請求項 1 に記載の投与剤形。

【請求項 2 0】

少なくとも約 10 μ で約 80 μ 以下の平均結晶粒子サイズによって更に特徴付けられる、請求項 1 に記載の投与剤形。

【請求項 2 1】

a) 低アミロース澱粉を糊化する工程、  
 b) イソアミラーゼを用いて該澱粉を完全に枝切りする工程、  
 c) 該枝切りされた澱粉を結晶化する工程、  
 d) 該枝切りされた澱粉を乾燥して、少なくとも約 25 μ で約 90 μ 以下の平均粒子サイズを有する澱粉組成物を得る工程、  
 e) 該澱粉組成物に活性薬剤を添加して、錠剤用混合物を形成する工程、及び  
 f) 該混合物を錠剤に成形する工程  
 を含む、請求項 1 に記載の投与剤形を製造する方法。

20

【請求項 2 2】

該枝切りされた澱粉を結晶化する工程の前に、低分子量成分の少なくともいくらかを除去する工程を更に含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

直接圧縮を用いて、該混合物が錠剤に成形される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

該低アミロース澱粉が、低アミロースコーンスターチ、低アミロースタピオカスターチ、低アミロースポテトスターチ、及び低アミロースライススターチからなる群から選択されるものである、請求項 2 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 5】

a) 水溶液中において約 5 ~ 約 25 重量% の固形分レベルで低アミロース澱粉をスラリーにする工程、  
 b) 該澱粉を糊化する工程、  
 c) イソアミラーゼを用いて該澱粉を完全に枝切りする工程  
 d) 該枝切りされた澱粉を結晶化する工程、  
 e) 該枝切りされた澱粉を乾燥して、少なくとも約 25 μ で約 90 μ 以下の平均粒子サイズと、少なくとも約 10 μ で約 80 μ 以下の平均結晶粒子サイズを有する澱粉組成物を得る工程、  
 f) 該澱粉組成物に活性薬剤を添加して、錠剤用混合物を形成する工程、及び  
 g) 該混合物を錠剤に成形する工程  
 を含む、請求項 2 1 に記載の投与剤形を製造する方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、良好な結合特性及び崩壊特性を有する、完全に線状の短鎖アルファー グルカン類の、医薬用賦形剤として、特に直接圧縮可能な充填剤及び結合剤としての使用、並

50

びにそのような澱粉を含有する固形投与剤形に関している。

【背景技術】

【0002】

錠剤及びカプセルのような固形投与剤形は、通常、望ましい医薬効果を達成するのに十分な量で存在する活性成分に加えて、賦形剤と呼ばれる幾つかの不活性な物質から成る。これらの賦形剤は、一般に、充填剤（増量剤及び稀釈剤とも呼ばれる）、成分類を結合させる結合剤、両方の機能を果たす結合剤-充填剤、及び流体環境中に置かれた時にその錠剤の破碎を助けて活性成分を放出させる崩壊剤のように、それらの機能に従って分類される。

【0003】

錠剤化及びカプセル充填の操作のような固形投与剤形の製造は、通常圧縮下で結合する特定の粉末の能力に基づいている。標準的な直接圧縮粉末には、微晶質のセルロース、圧縮可能な糖、特定のカルシウム塩、ラクトース及びデキストロースが含まれる。これらの内で、微晶質のセルロースが好ましい結合剤であって、良好な崩壊特性を呈する。しかしながら、この結合剤を用いて形成された錠剤は、流動性が乏しく嵩密度が低いために大きな重量変動を有する傾向がある。微晶質のセルロースは、また、非常に高価である。他の好ましい結合剤には、直接圧縮可能な磷酸カルシウム（二又は三塩基性）、圧縮可能な糖、及び直接圧縮可能なラクトース（無水物及び一水和物）が含まれるが、それぞれがその不都合な点を有する。即ち、そのカルシウム塩は、高いレベルの活性成分で錠剤を製造することが出来ず、でこぼこな表面を持つ傾向が有り、目標とする硬度を達成するためにより高い圧縮力を要し、種々の薬剤との高いレベルの化学的不適合性を有し、そして一般に高濃度で崩壊剤の使用を必要とする。糖（大抵蔗糖で出来ている）は暗色化の問題を示し、年と共に硬度を増す傾向を有し、薬剤と反応するかもしれない。ラクトースは、種々のアミノ薬剤とで、そして熱及び湿気に曝されるときに、褐変反応を呈し、また崩壊剤の使用をも必要とする。マンニトール及びソルビトールは、特定の味の利点を有するが、いずれかが結合特性を欠いており、崩壊剤を必要としており、又は吸湿性過ぎて、また還元糖の存在がしばしば薬剤の不安定性を生じ、そして高価である。

10

20

【0004】

澱粉賦形剤はその技術において公知である。米国特許第6,010,717号には、少なくとも10%の長鎖アミロース、高くて25%の冷水溶解性、及び少なくとも1m<sup>2</sup>/gの比表面積で特徴付けられる砕解された澱粉粒体に基づいて錠剤化されている賦形剤が開示されている。米国特許第5,585,114号及び第5,629,018号には、結晶質の直鎖グルカン（アミロース）から成る多糖マトリックスを含有する緩効性投与剤形が開示されている。これらの特許は、澱粉を含有するアミロースを利用している。

30

【0005】

基礎として澱粉を含有する低アミロースを使用しても良い他の澱粉賦形剤が、その技術において公知である。例えば、国際公開第97/31627号には、錠剤化賦形剤として微晶質澱粉が開示され、そこではエンド酵素（endo-enzyme）である「澱粉分解」（starch-splitting）酵素を使用して、その微晶質澱粉が製造されている。この特許は澱粉枝切り酵素を使用していない。

40

【0006】

更に、澱粉枝切り酵素を使用する澱粉賦形剤もその技術において知られている。米国特許第5,468,286号には、90%を超えるアミロペクチンを含有する澱粉をアルファ-1,6-D-グルカノヒドロラーゼで酵素処理して、その澱粉を部分的に枝切りし、そしてアミロペクチン、部分的に枝切りされたアミロペクチン及びそれらの組合せを含有する混合物を得ることによって、錠剤賦形剤を製造する方法が開示されている。

【0007】

これらの澱粉のどれもが、直接圧縮の錠剤化における微晶質セルロースの望ましいバインダー特性の全てを呈するものではない。微晶質セルロースの高コストのために、いかなる錠剤化方法においても、特に直接圧縮において、結合剤としての使用に適する圧縮可能

50

な澱粉に対するニーズがある。

【0008】

驚くべきことには、高度に結晶化された完全に線状の短鎖アルファ-1,4-グルカン類が、直接圧縮錠剤を含めて固形投与剤形における結合剤-充填剤として微晶質セルロースのための優れた代替物を提供し、そして優れた崩壊特性を有することが、今回見出された。

【発明の開示】

【0009】

本発明は、イソアミラーゼを使用して十分に枝切りされている低アミロース含有澱粉を結合剤-充填剤として含む固形投与剤形、及びそのような投与剤形を製造する方法に関する。そのような賦形剤類は、優れた結合特性、流動特性及び充填特性を提供する、直接圧縮を含めた、いかなる錠剤化方法においても有用である。その澱粉賦形剤は、錠剤投与剤形における微晶質セルロースの全体又は部分的な置換として使用され得て、あるいは直接圧縮可能な他の非微晶質セルロース賦形剤類と組合せて使用され得るものであり、優れた溶解特性を有する。

10

【0010】

ここで用いられるように、投与剤形 (dosage form) の語句は、活性薬剤を送達するために賦形剤類を用い、錠剤類 (すぐに放出、制御された放出、改良された放出及び発泡性のもの等)、カプセル類、ペレット類、及び粒体類を含む医薬投与剤形類のみならず、これらの生成物の非医薬剤形類をも意味するように、その最も広い意味に意図されているものである。

20

【0011】

賦形剤には、ここで用いられるように、結合剤類、充填剤類、及び薬学的に不活性化他の全ての成分類が含まれる。

【0012】

ここで用いられるように、短鎖アミロースの語句は、アルファ-1,4-D-グルコシド結合類によって結合された約5~65の無水グルコース単位を含有する線状のポリマー類を言う。

【0013】

十分に又は完全に枝切りされた澱粉とは、ここで用いられるように、論理的には100重量%の短鎖アミロースを含むもの、実際的には、更なる酵素活性が短鎖アミロースのパーセントに測定可能な変化をもたらさない程高度に枝切りされているものを意味することを、意図するものである。

30

【0014】

発明の詳細な説明

本発明は、イソアミラーゼを使用して十分に枝切りされている低アミロース含有澱粉を結合剤-充填剤として含む固形投与剤形、及びそのような投与剤形を製造する方法に関する。そのような結合剤-充填剤類は、優れた結合特性及び充填特性、加えて優れた溶解特性を提供する、直接圧縮を含めた、いかなる錠剤化方法においても有用である。

【0015】

澱粉とは、ここで用いられるように、ここでの使用に適するかもしれない、いかなる天然資源からも誘導される全ての澱粉を含むように意図されている。異種交配 (crossbreeding)、転位 (translocation)、転換 (inversion)、形質転換 (transformation)、又は遺伝子あるいは染色体技術の他のいかなる方法をも含み、それらの変形も含めた、標準的な品種改良 (breeding) 技術によって得られる植物から誘導される澱粉も、適している。加えて、人工的な突然変異体から成長した植物から誘導された澱粉、及び突然変異による品種改良 (mutation breeding) の知られた標準的な方法によって形成されるかもしれない上記の一般的な組成物の変形物もまた、ここでは適している。

40

【0016】

その澱粉のための一般的な原料は、穀物類 (cereals)、塊茎類 (tubers)、根類 (roo

50

ts)、マメ類 (legumes) 及び果実類 (fruits) である。天然の原料は、コーン (とうもろこし (maize))、えんどう (pea)、ポテト、さつまいも、バナナ、大麦、小麦、米、カラス麦 (oat)、サゴ (sago)、アマランス (amaranth)、タピオカ (カサバ (cassava))、葛うこん (arrowroot)、カンナ (canna) 及びモロコシ (sorghum) の、ろうのような (waxy) 種々のもの、特にとうもろこし、ポテト、カサバ及び米であり得る。ここで用いられるように、「ワキシー」 (waxy) 又は「低アミロース」 (low amylose) 澱粉の語句は、約 10 重量% 以下のアミロースを含有する澱粉を含むように意図されている。約 5 重量% 以下のアミロースを含有するこれらの澱粉が、本発明において特に適している。

【0017】

その澱粉は、完全な加水分解を達成し得るイソアミラーゼ又は他の枝切り酵素によって完全に加水分解される。その澱粉ベースの酵素的加水分解は、その分野において知られた技術を用いて実施される。使用される酵素の量は、用いられる酵素原料と活性及びベース材料に依存している。標準的には、澱粉の約 0.05 ~ 約 2 重量%、特に約 0.1 ~ 約 0.4 重量% の量で、その酵素が使用される。

10

【0018】

酵素活性のための最適なパラメータは、使用される酵素によって変化するであろう。酵素分解の速度は、酵素濃度、基質濃度、pH、温度、阻害剤の存在の有無、及びいくらかでも在れば改質の程度とタイプを含む、当技術で知られた因子に依存する。これらのパラメータは、その澱粉ベースの消化速度を最適化するように調製されて良い。

【0019】

イソアミラーゼ加水分解の前に、当分野で知られた技術を用いて、その澱粉が糊化される。当分野で知られた技術には、例えば米国特許第 4,465,702 号、第 5,037,929 号、第 5,131,953 号及び第 5,149,799 号において開示されるものが含まれる。「Production and Use of Pregelatinized Starch」、Starch: Chemistry and Technology, Vol. III Industrial Aspects, R.L. Whistler and E.F. Paschall, Editors, Academic Press, New York 1967 のチャプター XXII も参照されたい。糊化プロセスは、その澱粉分子を粒状構造から出して、より容易にそして均一にその酵素に澱粉分子を分解させる。

20

【0020】

その澱粉類は、転化されても良く、そして酸化、酸加水分解、酵素加水分解、熱及び又は酸デキストリン化によって調製された流動性又は薄層沸騰性 (thin-boiling) の澱粉類を含むものであるが、それらに限定されない。これらのプロセスは当技術において良く知られている。

30

【0021】

一般に、酵素処理は、水性又は緩衝液のスラリー中で、処理されるベース澱粉による約 10 ~ 約 40% の澱粉固形分レベルで実施される。今回の発明では、約 15 ~ 35% の固形分レベルが特に有用であり、約 18 ~ 30% の固形分レベルが更に特に有用である。代替のものとしては、そのプロセスが固体支持体上に固定された酵素を使用しても良い。

【0022】

通常、その澱粉組成物のその後の望ましいいかなる乾燥をも助長するために、反応速度を低減させることなく可能な最も高い固形分濃度で、酵素の消化が実施される。攪拌が困難になり、あるいは有効でなくなり、そしてその澱粉分散液がより取り扱い難くなるので、高い固形分含有量によって反応速度が低減されるかもしれない。

40

【0023】

そのスラリーの pH と温度は、有効な酵素加水分解を提供するように調製されねばならない。これらのパラメータは、使用されるべき酵素に依存しており、そしてそれらは当技術において知られたものである。一般に、約 25 ~ 約 70、特に約 50 ~ 約 60 の温度が用いられる。一般に、当分野において知られた技術を使用して、約 3.0 ~ 約 6.0、特に約 3.5 ~ 約 4.5 に pH が調整される。

50

## 【0024】

その酵素反応は、その澱粉が完全に枝切りされるまで続けられる。一般に、その酵素反応は、約1～約24時間、特に約4～約12時間かかるであろう。その反応時間は、使用される澱粉のタイプ、使用される酵素の量、並びに固形分%、pH及び温度の反応パラメータによる。

## 【0025】

加水分解の量は、当技術において良く知られた方法で、アルファ-1,6-D グルカノヒドロラーゼ活性で取り除かれる還元基の濃度を測定することによって、モニターされて規定されても良い。粘度における変化、ヨウ素反応、又は分子量の変化をモニターするような他の技術が、反応の終点を特定するために用いられても良い。その澱粉が完全に枝切りされるときには、モニターされる測定値がもはや変化しないであろう。一般には、その澱粉が少なくとも約95重量%で、より詳細には少なくとも約98重量%で、最も詳細には少なくとも約99重量%で枝切りされてしまったときに、澱粉が完全に枝切りされる。その枝切りされた澱粉は、通常14～25個のグルコース単位の平均鎖長、及び約0.2%未満、特に約0.1%未満のアルファ-1,6-D グルコシド結合を有するであろう。

10

## 【0026】

任意に、熱、酸又は塩基での不活性化のような当分野において知られたいかなる技術によって、その酵素が失活(変性)されても良い。例えば、少なくとも30分間そのpHを3.0未満に調整することによって、酸での不活性化が実施されても良く、あるいはその温度を約80～約90に上昇させて、その温度で少なくとも約20分間維持してその酵素を十分に失活させることによって、熱での不活性化が実施されても良い。

20

## 【0027】

その酵素加水分解の前又は後のいずれかで、その澱粉が更に化工されても良い。そのような化工は、物理的な加工、酵素による又は化学的な化工であっても良い。物理的な加工には、例えば米国特許第5,725,676号に記載されたプロセスによるせん断又は熱的阻害によるものが含まれる。

## 【0028】

化学的な化工には、架橋、アセチル化及び有機エステル化、ヒドロキシアルキル化、リン酸化及び無機エステル化、陽性イオン、陰性イオン、非イオン及び両性イオンでの化工、並びにスクシネーションが含まれるが、それらに限定されない。そのような化工は、当技術分野において、例えば Modified Starches: Properties and Uses, Ed. Wurzburg, CRC Press, Inc., Florida (1986) で知られている。

30

## 【0029】

ここで使用するために妥当な特性を有するいかなる澱粉ベースも、その多糖に固有の又は処理中に生じる臭気及び色を澱粉から除去するために、当技術で知られたいかなる方法によって精製されても良い。澱粉を処理するのに適した精製プロセスは、欧州特許出願公開第554,818号(Kasicaら)によって代表される特許群に記載される。アルカリ洗浄技術も有用であり、それらは米国特許第4,477,480号(Sedel)及び米国特許第5,187,272号(Bertalanら)に代表される特許群に記載される。それらのような精製方法は、枝切りされた澱粉についても有用である。

40

## 【0030】

結果として得られる溶液は、通常その意図されている最終用途に応じて望ましいpHに調整される。一般に、そのpHは、当分野で知られた技術を用いて、約5.0～約7.5、特に約6.0～約7.0に調整される。更に、その澱粉分散液から沈降したいかなる短鎖アミロースが再分散されても良い。

## 【0031】

もしその枝切りされた澱粉組成物の精製が望まれる場合には、透析、濾過、遠心分離、又は澱粉組成物を単離及び濃縮するのに当技術において知られたいかなる他の方法によって、反応の不純物及び副生成物が除去されても良い。例えば、その分解された澱粉は、少

50

糖類のような可溶性の低分子量部分を除去して、結果的により高い結晶質の澱粉を得るために、当分野において知られた技術を用いて洗浄されても良い。

【0032】

枝切りされた澱粉は、当技術において知られた方法、例えばそれを静止させて老化させることによって、結晶化される。次いでその澱粉は、当技術において知られた方法を用いて、詳細には濾過、遠心分離、あるいはスプレー乾燥、凍結乾燥、フラッシュ乾燥又は空気乾燥を含む乾燥によって、更にとりわけ濾過又はフラッシュ乾燥によって、回収される。その乾燥された粉末の粒子サイズは、限定されるものではないが凝集による場合を含めて、当技術において知られた方法を用いて調整される。乾燥粉末の粒子サイズは、当技術において知られた方法によって製造される間に制御されて、少なくとも約25 $\mu$ 、詳細には少なくとも約30 $\mu$ 、さらに詳細には少なくとも約40 $\mu$ 、そして約90 $\mu$ 以下の平均粒子サイズを得る。

10

【0033】

任意に、改良された流動性と圧縮性を考慮して、水分含有量が調整されても良い。本発明に不可欠な高度の結晶性を得るために、通常老化及び乾燥を制御することによって、結晶化を制御することが重要である。乾燥方法及び結晶化後の他のプロセスでその結晶を実質的に破壊されないことが、更に重要である。

【0034】

特に有用な実施態様は、低い固形分レベルで、特に約5～約25重量%、更にとりわけ約10～約20重量%の固形分レベルで、その澱粉が枝切りされることである。そのような低い固形分レベルでは、後述する掘場プロセスによって測定される、大きな平均結晶粒子サイズ、詳細には少なくとも約10 $\mu$ 、更に詳細には少なくとも約25 $\mu$ 、最も詳細には少なくとも約40 $\mu$ 、そして約80 $\mu$ 以下のものが可能になる。結晶粒子サイズは、水溶液中での粒子サイズを意味するように意図されている。

20

【0035】

その結果得られる澱粉は、枝切りされた澱粉からの高度に結晶質の短鎖アミロースの形であって、医薬用賦形剤としてユニークな機能を果たす。その澱粉は、後述する手順を用いるDSC(示差走査熱量法)によって測定される、少なくとも約90、更に詳細には少なくとも約100、最も詳細には少なくとも約110の融解ピーク温度 $T_p$ で特徴付けられる。その澱粉は、また後述する手順を用いるDSCによって測定される、少なくとも約25 J/g、更に詳細には少なくとも約30 J/gのエントルピー $H$ によっても特徴付けられる。そのようなDSC値は、生成物の高い結晶性を示している。

30

【0036】

枝切りされた澱粉は、通常少なくとも約5.0、更に詳細には少なくとも約6.0、最も詳細には少なくとも約7.0のデキストロース当量(DE)によって特徴付けられる。但し、プロセス条件を変えて、特に低分子量の加水分解生成物を除去することによって、より低いデキストロース当量(例えば少なくとも約4.0のDE)が達成されても良い。

【0037】

デキストロース当量は、ここで用いられるように、加水分解物の還元力を意味するように意図されている。各澱粉分子は、一つの還元末端を有し、そのためにDEは分子量に反比例する。無水のD-グルコースのDEが100と定義されて、未加水分解澱粉のDEが実質的にゼロである。

40

【0038】

その澱粉は、少なくとも約0.3 g/ml、更に詳細には少なくとも約0.4 g/mlであって、約0.7 g/ml以下である嵩密度によって、更に特徴付けられる。

【0039】

その澱粉は、結合剤-充填剤として作用するのみならず、優れた溶解特性を持った固形投与剤形をもたらし医薬用賦形剤としてユニークな機能を果たす。そのような澱粉は、直接圧縮で調製されても良い錠剤の良好な圧縮性と硬度を可能にする。一般に、2000 lb s.(8896.4 N)において100%の枝切り澱粉で出来たコンパクト錠剤の硬度は、

50

後述する実施例 3 において記載される方法論によって測定されるように、少なくとも約 20 キロパスカル (kP)、更に詳細には少なくとも約 30 kP、最も詳細には少なくとも約 38 kP である。

【0040】

結果的に得られる結合剤-充填剤は、凝離を防止するために活性薬剤における含有量の均一性を得るために、そして製造効率のために、錠剤の望ましい重量を確保するのに重要である直接圧縮のための優れた流動性をも提供する。本発明の結合剤-充填剤を使用することによって、約 25 度未満、特に約 30 度未満の安息角が達成され得る。

【0041】

その澱粉は、当技術における一般的なレベルで、詳細には錠剤の約 1 ~ 約 95 重量%、より詳細には約 1 ~ 約 60 重量%、最も詳細には約 10 ~ 約 50 重量%で、投与剤形中に使用される。結合剤-充填剤の量は、DC充填剤-結合剤の希釈可能性、活性薬剤(類)の物理化学的性質、望まれる効力、その配合剤の適合性、使用される製造方法、使用される投与方法、並びに望まれる硬度、もろさ、崩壊、溶解、及び/又は最終錠剤の安定性に依存する。

10

【0042】

その澱粉は、直接圧縮を含めて、そのような投与剤形を調製するために、当技術における公知のいかなる方法を使用して導入されても良い。

【0043】

澱粉適合性の種々の活性薬剤が、本発明の錠剤に採用されて良い。その活性成分の個別の性質は重要ではなくて、栄養補足物類、洗浄剤類、染料類、殺虫剤類、農薬類、酵素類、及び食物類のような医薬及び非医薬の活性成分も使用されて良い。代表的な生成物には、医薬用途のみならず洗浄剤類、肥料類、殺虫剤類、動物飼料ペレット類、成形炭類、ブイオンキューブ類並びに他の食物及び非食物錠剤のためのカプセル類及び錠剤類が含まれるが、それらに限定されない。

20

【0044】

本発明の結合剤-充填剤は、圧縮された錠剤において特に有用である。その圧縮された錠剤は、当技術で知られたいかなる方法を用いて、特に錠剤成分の直接圧縮によって、製作されても良い。その他の場合では、その配合物の他の成分と共にその澱粉生成物を乾燥混合することによって、流動床技術、ローラコンパクター、押出し、又は高せん断粗砕機によるように混合物を粗砕することによって、並びに錠剤を乾燥成形(dry compacting)することによって、その錠剤が調製されても良い。

30

【0045】

その配合物に十分な加工特性、圧縮特性及び崩壊特性を付与するために、当技術において公知の医薬用賦形剤がその医薬投与剤形に添加されても良い。そのような賦形剤には、流動性増強剤類、減摩剤類及び滑剤類、崩壊剤類、着色剤類、風味類、並びに甘味剤類が含まれるが、それらに限定されるものではない。これらの賦形剤は当技術において良く知られており、望まれる適合性及び特性によってのみ限定されるものである。

【0046】

減摩剤類及び滑剤類には、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、グリセリルベヘネート、鉱油、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、植物油、ステアリン酸亜鉛、及び二酸化珪素が含まれる。

40

【0047】

本発明に適した崩壊剤類には、澱粉類、アルギン類、ガム類、クロスカルメロース(crosscarmellose)、クロスポビドン(crospovidone)、澱粉グリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、微晶質セルロース、ポラクリリンカリウム(polacrillin potassium)、及びメチルセルロースが含まれる。

【0048】

もし、最終的に望まれる生成物が医薬投与剤形以外であれば、当技術に公知の代替りの添加剤類が存在しても良い。例えば、バスオイル錠剤中の風味類及び芳香類、又は洗浄剤

50

の錠剤中の界面活性剤類がある。

【実施例】

【0049】

以下の実施例は、本発明を更に示して説明するために提示されるものであり、いかなる関連においても限定するものと取られるべきではない。使用される全てのパーセントは重量/重量基準である。

以下の試験手順は、実施例全体において使用されるものである。

【0050】

示差走査熱量法 (Differential scanning calorimetry)

示差走査熱量法の測定を、Perkin-Elmer DSC-7 (米国コネチカット州 Norwalk) で行った。その装置を、インジウムを用いて校正した。澱粉：水の比が1：3で約10mgの澱粉のサンプルを調製し、10 /分で5 から160 まで加熱する。空のステンレス鋼のパンを対照として使用する。

【0051】

重合度 (DP) / デキストローズ当量 (DE)

最終生成物のDP又はDEは、ネルソン/ソモジー還元糖法 (Nelson/Somogyi Reducing Sugar Method) を用いて測定した。ネルソンの「A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose」 J. Biol. Chem. 153:375 381 (1944)、及びソモジーの「Notes on sugar determination」 J. Biol. Chem. 195:19 23 (1952) を参照されたい。

【0052】

以下の溶液を試験前に調製した。

溶液A：25gの無水炭酸ナトリウム、25gの酒石酸ナトリウムカリウム、及び200gの硫酸ナトリウムを800mlの脱イオン(D.I.)水中に溶解する。1リッターに希釈し、濁りがあれば濾過する。

溶液B：30gの硫酸銅五水和物を、4滴の濃縮硫酸を含有する200mlのD.I.水中に溶解する。

溶液C：50gのモリブデン酸アンモニウムを900mlのD.I.水中に溶解し、42mlの濃縮硫酸を添加する。6gの砒酸ソーダ五水和物を別途に50mlのD.I.水中に溶解し、これをモリブデン酸アンモニウム溶液に添加する。全体を1リッターに希釈する。完全な溶解を得るのに必要であれば、55 に暖める。

溶液D：1mlの溶液Bを25mlの溶液Aに添加する。

溶液E：溶液CをD.I.水5倍に(50mlを250mlに)希釈する。

【0053】

方法

1. グルコース又はマルトースを用いて、0.05mg/ml、0.1mg/ml、0.2mg/ml、0.4mg/mlの標準糖溶液を調製した。ブランクとして水を使用した。

2. 100mlのD.I.水に0.2gのサンプルを溶解し、密閉ジャー中で沸騰することによってサンプル溶液を調製した。

3. マイクロ遠心分離機チューブ中で、0.5mlの標準溶液又はサンプル溶液を0.5mlの溶液Dに添加した。その混合物を沸騰水浴中で20分間加熱し、次いで5分以内で室温に冷却した。これらの溶液を10秒間旋回した。

4. その混合物を、強く攪拌(渦)しながら3mlの溶液Eに移した。それらの溶液を10分間そのままにしておき、次いで再度攪拌した。

5. 520nmでの吸光度を測定した。

濃度に対するその標準糖吸光度でプロットした標準曲線を使って、生成物DPを得た。

【0054】

粒子サイズ

Horiba Laser Scanning Particle Distribution Analyzer LA 900 (Horiba Instru 50

ment社、米国カリフォルニア州 Irvine) を使って、サンプルの粒子サイズの中央値を得た。分光透過度が約 85% まで低下するまで、一定の攪拌下で、水中の結晶化サンプルをその Horiba 装置のサンプル容器に滴下のように添加した。次いで粒子サイズを測定して、粒子サイズの中央値を記録した。粉末にされた最終生成物について、サンプルを広げておおよそ 85% の分光透過度を達成した。その粒子サイズを測定し、粒子サイズ中央値を記録した。

【0055】

#### 鎖の長さ<sup>1</sup>と直線性

NMR を使って枝切りされた澱粉サンプルを解析し、その平均鎖長と、アルファ<sup>1</sup>、4 のアルファ<sup>1</sup>、6 に対する結合比を決定した。2.5 ml の D<sub>2</sub>O / TSP (トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム) 中に 5 ~ 6 mg の澱粉を懸濁させ、約 1 時間の間その懸濁物を加圧加熱することによって、その NMR サンプルを調製した。結果的に得られた透明溶液を 5 mm の NMR チューブに移し、その NMR スペクトルが取得されるまでスチーム浴上で熱く維持した。サンプル類を処理するためのこの手順は、結晶質の澱粉材料が溶液中に残ることを確実にした。400 MHz の Bruker DPX 400 分光計で 90° において、プロトン NMR スペクトルを取得した。

10

【0056】

対象の共鳴についての化学シフト割り当て (90° での TSP に関連) は次のとおりであった。アルファ<sup>1</sup>、4 中鎖結合が 5.38 ppm の化学シフトを有し、アルファ<sup>1</sup>、6 中鎖 (分岐点) が 4.96 ppm、還元末端基のアルファ<sup>1</sup>型が 5.23 ppm、そして還元末端基のベータ型が 4.65 ppm であった。

20

【0057】

その還元末端基の中鎖共鳴に対する比から、澱粉サンプルについての平均鎖長を算出した。アルファ<sup>1</sup>、6 結合対アルファ<sup>1</sup>、4 結合の量から、アルファ<sup>1</sup>、6 結合 (分岐点) のパーセンテージを算出した。

【0058】

#### キスデトローズ当量 (DE)

プロセス中の DE 測定について、フェーリング容量滴定法 (Fehling Volumetric Titration Method) を使用した。フェーリング溶液を以下のように調製した。

A. 34.64 g の硫酸銅五水和物を蒸留水中に溶解し、500 ml に希釈した。

30

B. 173 g の酒石酸ナトリウムカリウム四水和物と 50 g の水酸化ナトリウムを蒸留水中に溶解し、500 ml に希釈した。

【0059】

500 ml の三角フラスコを D.I. 水でリンスした。50 ml の D.I. 水を次いで添加した。フェーリング溶液 A 及び B のそれぞれ 5 ml と、2 個の沸騰チップと共に 2 滴のメチレンブルーを添加した。屈折計を使用して反応固形分を測定した後、ビーカー中でその反応溶液を希釈することによって、D.I. 水を用いて、2 ~ 4% の澱粉固形分を含有する澱粉溶液を調整した。次の工程に進む前に、その溶液が的確に調製されたことを確認するために、屈折計によってその固形分をチェックした。澱粉溶液の入ったビーカーの重量を測定し、それを記録した。準備しておいたフェーリング溶液と共に、15 g の澱粉溶液を三角フラスコ中に添加した。ホットプレート上で 2 分間攪拌しながらそれらを沸騰された後、普通に青味がかかった色が見られた。その青味がかかった色が見えなくなり、異なる赤みがかかった酸化第一銅が形成するまで、ピペットを用いてビーカーから澱粉溶液を徐々に添加した。

40

その溶液を均一に保つために、その澱粉溶液をプラスチックのピペットで攪拌し続けた。赤みがかかった色の最終点に達した時に、澱粉溶液を含有するビーカーの重量を再度測定し、消費された澱粉の重量を決定した。D.E. の算出は、次の式から理解され得る。

【0060】

【数 1】

$$D.E. = \frac{[\text{フェーリングファクター} \times 100]}{[(\text{澱粉溶液から要求される g}) \times (\text{澱粉溶液の濃度})]}$$

【0061】

10

破裂強さ

Pharmatron (ニューハンプシャー州 DR. Schleuniger 社の錠剤試験機 Model 6D) を用いて 6 個の読み取り値の平均として、破裂強さを決定した。

【0062】

分子量

ゲル透過クロマトグラフィー (GPC) を使用して、分子量を決定した。Viscotek、3 重検出ソフトウェア及びハードウェアで構成された Waters 150C Gel Permeation Chromatograph を使用した。Polymer Laboratories からのカラム (PL ゲルカラムガード、高度に架橋された球状ポリスチレン/ジビニルベンゼンで出来た  $10^5$ 、 $10^3$  及び  $10^2$  オングストロームのカラム、300 mm の長さ / 7.5 mm の内径 (I.D.)、10  $\mu$ m パッキング) を使用した。5 mM の硝酸ナトリウムを含有した DMSO の移動相を使用した。0.7 ml / 分の流速、80 の温度で試験を完了させた。

20

【0063】

実施例 1 イソアミラーゼ枝切りワキシーとうもろこし澱粉を用いる結晶質生成物の調製

A. 2 kg のワキシーとうもろこし澱粉を 5.4 リッターの水の中にスラリー化した。3 : 1 の水 : 塩酸 (HCl) を添加して、そのスラリーの pH を 4.0 に調整した。310 ~ 315 ° F (154 ~ 157.2 ) の温度、80 psi (5.52  $\times 10^5$  Pa) の背圧の十分な水蒸気で、そのスラリーをジェット加熱した。その加熱された澱粉溶液を、55 の水浴中の反応容器に入れた。澱粉に基づくイソアミラーゼ (日本の林原社から商業的に入手可能) 0.2 % (重量 / 重量) を添加して、枝切り反応を開始させた。反応条件を、全反応中、55、pH 4.0 に維持した。

30

【0064】

5 時間の反応の後、水酸化ナトリウムの 3 % 溶液を使用して、その pH を 5.5 に調整した。次いで、そのサンプルを沸騰水浴中で 85 ~ 90 に 20 分間加熱することによって、イソアミラーゼ酵素を変性させた。そのサンプルを室温に冷却し、室温 (25 ) で一晩 (16 時間) 攪拌した。その生成物を濾過して、澱粉ケーキを生成し、空気乾燥した。その生成物は、ネルソン / ソモジー還元糖試験で 15 の重合度 (DP) を有しており、タイプ B の X 線回折を与えた。

【0065】

B. 結晶化のために、室温に代えて、そのサンプルを 40 に冷却して、40 で一晩維持することを除いて、実施例 1 A の方法を繰り返した。その生成物は、タイプ A の X 線回折を与えた。

40

C. 4 でサンプルを結晶化することを除いて、実施例 1 A の方法を繰り返した。

D. 反応時間を 5 時間ではなくて 24 時間とすることを除いて、実施例 1 A の方法を繰り返した。その生成物は、14 の D.P. を有し、タイプ A の X 線回折を与えた。

【0066】

GPC の検討では、4 サンプルの全てが 95 % を超えて枝切りされていた。

サンプル 1 A、1 B、及び 1 D についての DSC の結果を、表 1 に示す。

【0067】

## 【表 1】

表 1 :

サンプル	開始 (°C)	ピーク (°C)	終了 (°C)	ΔH (J/g)
1A	62.1	89.4	103.7	26.3
1B	66.6	95.8	119.8	40.0
1D	92.7	115.7	133.4	28.7

10

## 【0068】

## 実施例 2 低固形分反応を用いる結晶質澱粉生成物の調製

1.8 kg のワキシーとうもろこし澱粉を 5.4 リットルの水中にスラリー化した。310 ~ 315 ° F (154 ~ 157.2 ° C) の温度、80 psi (5.52 × 10<sup>5</sup> Pa) の背圧の十分な水蒸気で、そのスラリーをジェット加熱した。その加熱された澱粉溶液を 10% 固定分まで希釈し、そして 55 ° C の水浴中の反応容器に入れた。3:1 の水: HCl を添加して、そのサンプルの pH を 4.0 に調整した。そのサンプルの温度を 55 ° C に維持し、0.2% のイソアミラーゼを添加して、枝切り反応を開始させた。サンプル DE が 7.5 に達した (約 8 時間) 後、その pH を 30 分間で 2.0 まで減少させて酵素を変性させ、次いで 3% の水酸化ナトリウムを用いて 6.0 まで増加させた。そのサンプルを室温に冷却し、一晚 (16 時間) 結晶化させた。濾過によりサンプルケーキを得て、そしてそのサンプルを空気乾燥した。

20

## 【0069】

以下の試験を使用して、そのサンプルの錠剤硬度を調べた。そのサンプルを粗く砕き、US #40 メッシュ (0.420 mm の開口) を使用して篩い分けした。600 mg の通過物を秤量して、シングルパンチの錠剤成形機上で圧縮した。2000 lbs. (8896.4 N) の圧縮力、2 ~ 3 秒のコンパクション時間での 100% 結合剤が、37 kPa の錠剤破碎強度をもたらした。これは、結果として得られた結晶質材料が良好な錠剤硬度を有することを示している。

30

## 【0070】

## 実施例 3 錠剤化及び錠剤特性の検討

## A. 結合剤の圧縮性に関する解析検討

ヘッケル (Heckel) プロットが、結合剤の結合メカニズムの解釈を可能にする。そこで、以下の方法論に従って各結合剤についてヘッケルプロットを得た。シングルパンチの錠剤成形機及び 2 分の 1 インチ平坦面パンチ並びに対応するダイを、この検討のために使用した。約 600 mg の結合剤をそのダイのくぼみ中に供給し、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000 lbs. (それぞれ、2224.1、4448.2、6672.3、8896.4、11120.6、13344.7、15568.8、17792.9、20017.0、22241.1 ニュートン) の圧縮力で圧縮した。図 1 は、以下の式を使った、結合剤についてのヘッケルプロットを示す。

40

## 【0071】

## 【数 2】

$$\text{Log} \frac{1}{E} = kP + A$$

ここで、Pは適用された圧力、Eは適用圧力Pでの多孔度、そしてkはその粉末の降伏値に関する定数である。 10

## 【0072】

サンプル2の傾きは、「Avicel」(登録商標)PH102のものより大きい。これは、サンプル2の結合剤としての圧縮性が「Avicel」(登録商標)PH102よりも良好であることを示している。

## 【0073】

## B. 純粋結合剤の圧縮性の検討

シングルパンチの錠剤成形機によって、各100%結合剤を圧縮した。約600mgの結合剤を2分の1インチダイのくぼみ中に供給し、2000lbs.(8896.4N)の圧縮力で圧縮した。Pharmaton(ニューハンプシャー州DR. Schleuniger社の錠剤試験機モデル6D)を使用して、破裂強さを決定した。 20

## 【0074】

## 【表 2】

サンプル	平均 (kP)	標準偏差 (kP)
Avicel® PH 102	38.40	±1.90
サンプル 1D	34.40	±2.70

30

## 【0075】

## C. 希釈の可能性に関する検討

上記のように調製した4サンプルを使用して、非圧縮性の賦形剤(磷酸二カルシウム)での結合剤希釈を実施した。3:1の賦形剤:結合剤粉末混合物を生じるように、磷酸二カルシウムと共にその結合剤類をブレンドした。シングルパンチの錠剤成形機により、2000lbs.(8896.4N)の圧縮力、及び600mg錠剤重量でその粉末混合物を圧縮した。表2は、上記のように調製された結合剤サンプル、及び工業的な標準の微晶質セルロース(MCC, Avicel PH102, FMC社、ロット番号2813)に関する錠剤硬度をまとめたものである。 40

## 【0076】

【表 3】

表 2 :

サンプル	%水分	錠剤硬度 (kP)
MCC (Avicel PH102)	---	7.5±1.0
1A	12	12.0±1.0
1B	7.1	8.5±1.0
1C	8.7	11.0±1.0
1D	10.4	9.5±1.0

10

表 2 に見られるように、4 サンプルの全てが、結合剤として微晶質セルロースよりも良好な性能を示し、より硬い錠剤をもたらしている。

20

【0077】

#### 実施例 4 酸転化ワキシーとうもろこし澱粉から結晶質生成物の調製

A. 500 lbs. (227 kg) の酸転化ワキシーとうもろこし澱粉を 1500 lbs. (681 kg) の水中にスラリー化した。3:1 の水:塩酸を使用して、その pH を 4.0 に調整した。その澱粉を水蒸気 回分式 加熱処理した。その加熱処理された澱粉の温度を 55 まで冷却した後、一定の攪拌下で 0.2% のイソアミラーゼ酵素を添加した。8 時間の反応の後、サンプル D.E. を 6.5 のレベルにした。この時点で、55 で 30 分間の間に pH を 2.0 に低下させて、そのイソアミラーゼ酵素を変性した。次いで、pH を 6.0 に再調整した後、その澱粉溶液を室温に冷却し、濾液溶解が一定の水準に達するまで、室温で結晶化させた。

30

【0078】

B. その澱粉が、80 の水流動性を有する酸転化ワキシーとうもろこし澱粉であることを除いて、実施例 4 A の方法を繰り返した。その最終 D.E. は 7.0 のレベルに達した。そして結晶化の後に、その生成物を脱水してフラッシュ乾燥した。

【0079】

GPC の検討は、異なるベース材料を使用したにもかかわらず、これら二つのサンプルが非常に類似していることを示していた。サンプル 4 A とサンプル 4 B で出来た錠剤について 2000 lbs. (8896.4 N) で 100% 結合剤の破裂強さを求めた。その結果を DSC データと共に表 3 に示す。

40

【0080】

【表 4】

表 3 :

サンプル	錠剤硬度 (kP)	DSC			
		To(°C)	Tp(°C)	Tc(°C)	ΔH(J/g)
4A	21.9 @7.2%M	47.2	96.2	127.7	32.0
4B	37.4 @8.2%M	84.0	109.0	122.8	33.2
	23.9 @6.1%M				

10

## 【0081】

実施例 5 イソアミラーゼ枝切りワキシーポテトスターチを使用する結晶質生成物の調製

1 kg の酸転化ワキシーポテトスターチを 4 リッターの水中でスラリー化した。310 ~ 315 ° F (154 ~ 157.2 ) の温度、80 psi ( 5.52 × 10<sup>5</sup> Pa ) の背圧の十分な水蒸気で、そのスラリーをジェット加熱した。その加熱された澱粉溶液を 55 の水浴中の反応容器に入れた。3 : 1 の水 : HCl を添加して、そのサンプルの pH を 4.0 に調整した。そのサンプルの温度を 55 まで冷却した後、0.2 % のイソアミラーゼを添加した。その反応を一晩 ( 16 時間 ) 続けて、次いで 3 % の水酸化ナトリウムを用いて pH を 5.5 まで増加させた。そのサンプルを沸騰水浴中で 85 ~ 90 に 30 分間加熱し、その酵素を変性させた。酵素を変性した後、そのサンプルを室温で一晩結晶化させ、濾過し、そして空気乾燥した。そのサンプルを次いで篩い分けして、75 ~ 250 μ m の粒子サイズを得た。そのサンプルについての DSC 結果を表 4 に示す。

20

## 【0082】

30

【表 5】

表 4

サンプル	開始 (°C)	ピーク (°C)	終了 (°C)	ΔH (J/g)
サンプル 5	62.2	96.6	115.3	36.2

40

## 【0083】

そのサンプルに関する錠剤硬度の検討は、100 % 結合剤、2000 Lbs . ( 889 6.4 N ) の圧縮力及び 600 mg 錠剤重量において、その枝切りされ結晶化されたワキシーポテトサンプルの錠剤硬度が、工業用標準 Avicel PH102 ( FMC 社からの MCC ) に等しいことを示していた。25 % 結合剤及び 75 % 非圧縮性結合剤 ( 燐酸二カルシウム ) において、その枝切りされ結晶化されたワキシーポテトサンプルの錠剤硬度が、Avicel PH102 よりもやや良好であった。結果を表 5 に纏める。

50

【 0 0 8 4 】

【 表 6 】

表 5 :

サンプル	100%結合剤での錠剤硬度 (kP)	25%結合剤での錠剤硬度 (kP)
Avicel PH102	38.5+/-1.0	7.5+/-0.5
サンプル 5	38.0+/-0.8	8.4+/-0.3

10

【 0 0 8 5 】

実施例 6 イソアミラーゼ枝切り結晶質澱粉とプルラナーゼ枝切り結晶質澱粉の比較

A. 2 kg のワキシ-とうもろこし澱粉を 5.4 リッターの水中でスラリーにした。3 : 1 の水 : 塩酸 (HCl) を添加して、そのスラリーの pH を 5.5 に調整した。310 ~ 315 ° F (154 ~ 157.2 ) の温度、80 psi ( 5.52 × 10<sup>5</sup> Pa ) の背圧の十分な水蒸気で、そのスラリーをジェット加熱した。その加熱された澱粉溶液を 55 の水浴中の反応容器に入れた。澱粉に基づく 9.6 % (重量 / 重量) のプルラナーゼ (Novo Nordisk から商業的に入手可能) を添加して、その枝切り反応を開始させた。全反応の間、反応条件を維持した。

20

【 0 0 8 6 】

48 時間反応を続けた後、そのファンネル粘度が 7.5 秒であった。80 部の硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O) を添加して、その澱粉を沈殿させた。そのサンプルを室温まで冷却し、室温 (25 ) で一晩 (16 時間) 攪拌した。

【 0 0 8 7 】

B. 実施例 1 A、1 B、1 D 及び 6 A の結合剤を、3 : 1 の比に燐酸二カルシウムとブレンドした後に、2000 lbs. ( 8896.4 N ) の圧縮力で圧縮した。回転式 Piccola 成形機と、目標重量が 300 g の 16 分の 3 インチ ( 4.8 mm ) の成形用具を使用して、その錠剤を圧縮した。

30

【 0 0 8 8 】

## 【表 7】

表 6

硬度試験データ (300mg 3/16インチ (4.8mm) フラットフェイス型錠剤、圧縮力  
2000 lbs (8896.4N))

サンプル	平均 (kP)	標準偏差 (kP)
1 Avicel® PH 102	7.75	±0.80
2 サンプル 1A	18.32	±1.02
3 サンプル 1B	14.98	±0.56
4 サンプル 1D	17.80	±0.65
5 サンプル 6A	7.78	±1.01.70

10

20

## 【0089】

表 6 から判るように、イソアミラーゼ枝切り澱粉 (サンプル 1 A、1 B 及び 1 C) を用いて調製したサンプルは、微晶質セルロース又はプルラナーゼ枝切り澱粉 (サンプル 6 A) を使用した場合よりもかなり硬い。

## 【0090】

## 実施例 7 錠剤配合組成物

## A. カフェイン錠剤

カフェイン、直接圧縮 (DC) 結合剤サンプル 1 D、ラクトース無水物、圧縮性糖、A c - D i - S o l (F M C 社製のクロスカルメロースナトリウム)、及び C a b O S i l (C a b o t 社のヒュームド二酸化珪素) を、T u r b u l a ミキサー中で 5 分間ブレンドし、次いで U S # 4 0 メッシュを通して篩い分けし、更に 1 0 分間ブレンドした。ステアリン酸を U S # 4 0 メッシュを通して篩い分けし、その混合物に添加し、もう 3 分間ブレンドした。次いで、ステアリン酸マグネシウムを U S # 4 0 メッシュを通して篩い分けし、その混合物に添加し、更に 3 分間ブレンドした。

30

## 【0091】

3 / 8 フラット面取り端部パンチと対応するダイを備えた 1 0 ステーションの P i c c o l a 成形機を使用して、それらの錠剤を圧縮した。その結果を以下の表 7 に示す。

40

## 【0092】

【表 8】

## カフェイン錠剤の配合組成

成分	機能	重量%		
		6A1	6A2	
カフェイン USP, Spectrum (Chemical Mfg. Corp)	モデル薬剤	46.39	46.39	10
Avicel PH 102	DC 結合剤	18.00		
サンプル 1D	DC 結合剤		18.00	
Lactose Anhydrous, DC Grade (Quest International)	充填剤/希釈剤	17.08	17.08	
圧縮可能な糖 (Domino Sugar Corp)	充填剤/希釈剤	16.53	16.53	
Cab-O-Sil (Cabot Corporation)	滑剤	0.50	0.50	20
Ac-Di-Sol (FMC)	崩壊剤	1.00	1.00	
ステアリン酸 (Spectrum Chemical Mfg. Corp)	減摩剤	0.25	0.25	
ステアリン酸マグネシウム (Witco Corp.)	減摩剤	0.25	0.25	30

【 0 0 9 3 】

【表 9】

表 7

Avicel PH 102とサンプル1Dを含有するカフェイン錠剤についての破裂強さ

錠剤	Avicel® PH 102	サンプル1D
平均硬度	14.68 kP	15.99 kP
標準偏差	0.7696	0.7447

【 0 0 9 4 】

B . アミトリプチリン塩酸塩、DC 結合剤としてのサンプル 1 D、ラクトース無水物、

50

Ac-Di-Sol、Cab O Silを秤量し、Turbulaミキサー中で5分間混合した。その混合物を#40メッシュを通して篩い分けした後、更に10分間混合した。次いで、ステアリン酸を#40メッシュを通して篩い分けして添加し、全体のバッチをTurbulaミキサー中で更に2分間混合した。

【0095】

配合の後、1/4標準凹パンチと対応するダイを備えた10ステーションのPiccola成形機によって、その錠剤を圧縮した。その結果を以下の表8に示す。

【0096】

【表10】

10

### アミトリプチリン塩酸塩錠剤の配合組成

成分	機能	重量%	
		6B1	6B2
アミトリプチリン塩酸塩 USP, (Spectrum Chemical Mfg. Corp)	モデル薬剤	9.09	9.09
Avicel PH 102 サンプル 1D	DC 結合剤 DC 結合剤	15.00	15.00
Lactose Anhydrous, DC grade (Quest International)	充填剤/希釈剤	73.16	73.16
Ac-Di-Sol (FMC corp.)	崩壊剤	2.00	2.00
Cab-0-Sil (Cabot Corp.)	滑剤	0.25	0.25
ステアリン酸マグネシウム (Witco Corp.)	減摩剤	0.50	0.50

20

30

【0097】

【表 1 1】

表 8

Avicel PH 102とサンプル1D含有アミトリプチリン塩酸塩錠剤の破裂強さ

錠剤	Avicel® PH 102	サンプル1D
平均硬度	6.205 kP	7.685 kP
標準偏差	0.332	0.534

10

【0098】

活性薬剤を含有する配合物の二つの例からの硬度データは、その枝切りされた澱粉賦形剤が、微晶質セルロースより優れた、又は類似の結合特性を有し、硬い錠剤を製作し得ることを示している。

20

【0099】

## 実施例 8 錠剤の溶解

溶解試験は、USP 24のガイドラインに従った。USP タイプ 2の溶解装置（ニュージャージー州 Distekのモデル Premiere 5100）をその試験に使用した。8チャンネルの蠕動ポンプ（ドイツ Hewlett Packardのモデル HP 89092A）を介して、8個の0.1cmフローセルを備えたUV/Vis分光光度計（ドイツ Hewlett Packardのモデル HP 8453）に、この装置を接続した。所定の時間間隔で放出される薬剤の百分率を算出してサンプリング時間に対してプロットし、放出プロファイルを得た。実施例 7の錠剤に関する溶解プロファイルを図 2 及び図 3 中に示す。

30

【0100】

この検討において、その性能を市販の微晶質セルロース（MCC）と比較することによって、直接圧縮性結合剤としての枝切り澱粉の作用を評価した。類似の錠剤重量及び硬度を得る為には、枝切り澱粉とMCCについての所望の錠剤化圧縮力が類似している。ある場合には、枝切り澱粉含有錠剤が更に良好な錠剤化性能を示した。一般に、重量変動が全ての錠剤について非常に小さい。アミトリプチリン錠剤の場合には、枝切り澱粉含有錠剤がMCC含有錠剤よりも少ない重量変動を示した。

【0101】

一般に、硬度の変動は、全ての錠剤について低い。最も枝切りされた澱粉を含有する錠剤は、MCC含有錠剤よりも高い硬度強度及び変動を示した。

40

全ての錠剤が、45分以内に100%の薬剤を放出し得た。

【図面の簡単な説明】

【0102】

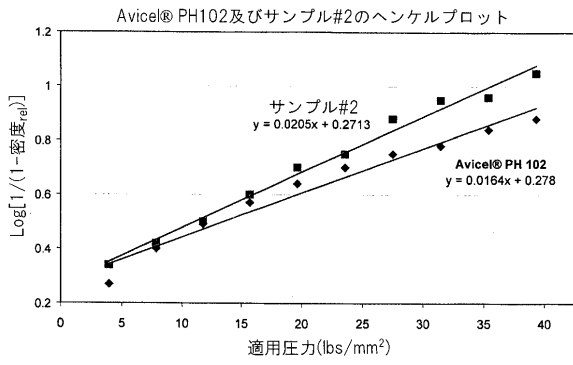
【図 1】微晶質セルロース（Avicel（登録商標）PH102）及び枝切りされた澱粉結合剤についてのヘッケルプロットを表している。

【図 2】アミトリプチリン錠剤についての溶解プロファイルを表している。

【図 3】カフェイン錠剤についての溶解プロファイルを表している。

【 図 1 】

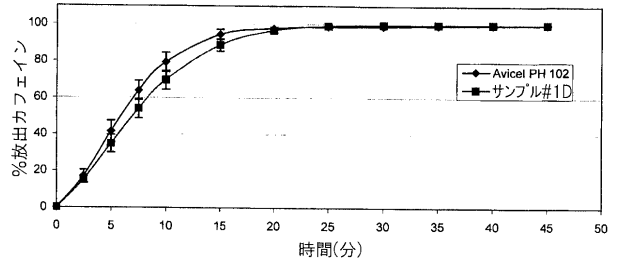
Figure 1



【 図 2 】

Figure 2

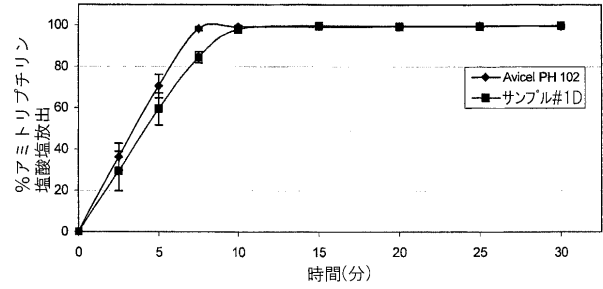
DC結合剤としてAvicel® PH102又はサンプル#1Dを含有する  
カフェイン錠剤についての溶解プロフィール



【 図 3 】

Figure 3

DC結合剤としてAvicel® PH102又はサンプル#1Dを含有する  
アミトリプチリン塩酸錠剤の溶解プロフィール



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 03/14944		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/20 A61K47/36				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C12P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	US 5 468 286 A (WAI-CHIU CHUNG ET AL) 21 November 1995 (1995-11-21) cited in the application column 1, line 7 - line 18 column 3, line 45 - line 54 column 4, line 14 - line 20 column 6, line 44 - line 50 column 8, line 6 - line 7 example 1 table II claims 1,2,7,9 --- -/--	1-24		
<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 : <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;">           'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            'E' earlier document but published on or after the international filing date            'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td style="vertical-align: top;">           '*T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            '*X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            '*Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.            '*&amp;' document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	'*T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention '*X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone '*Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '*&' document member of the same patent family
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	'*T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention '*X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone '*Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '*&' document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
26 September 2003		16/10/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Hedegaard, A		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internati — Application No  
 PCT/US 03/14944

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 499 648 A (NAT STARCH CHEM INVEST) 26 August 1992 (1992-08-26) page 3, line 40 - line 58 page 5, line 35 - line 39 example 2 table II claims 1,7,19,20 ---	1-24
X	WO 99 09066 A (CARRIERE FRANCOIS ;DUMOULIN YVES (CA); ROUGIER INC (CA)) 25 February 1999 (1999-02-25) page 9, line 19 -page 10, line 29 page 12, line 18 -page 13, line 16 examples 5,7 claims 1,14,17,25 ---	1-24
X	US 5 409 726 A (LITTLE JEANETTE A ET AL) 25 April 1995 (1995-04-25) examples 1,10 tables 1,2 ---	1-24
X	US 6 090 594 A (KETTLITZ BERND WOLFGANG ET AL) 18 July 2000 (2000-07-18) example 7 claims 1,5 ---	1-24
A	WO 00 55209 A (AVENTIS CROPSCIENCE GMBH) 21 September 2000 (2000-09-21) the whole document -----	1-24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/US 03/14944

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5468286	A	21-11-1995	NONE	
EP 0499648	A	26-08-1992	EP 0499648 A1 DE 69100804 D1 DE 69100804 T2	26-08-1992 27-01-1994 14-04-1994
WO 9909066	A	25-02-1999	CA 2211778 A1 AU 8724198 A WO 9909066 A1	14-02-1999 08-03-1999 25-02-1999
US 5409726	A	25-04-1995	US 6113976 A AU 5093893 A CA 2143324 A1 EP 0656750 A1 JP 8500490 T MX 9305224 A1 WO 9405163 A1 US 5372835 A US 5374442 A US 5395640 A US 5436019 A US 5378491 A US 5387426 A AT 139417 T AU 652743 B2 AU 7333791 A BG 96799 A CA 2036490 A1 CS 9102191 A3 DE 69120314 D1 EP 0443844 A1 FI 923749 A HU 67293 A2 JP 5506776 T NO 923259 A PL 291448 A1 US 5368878 A WO 9112728 A1 US 5378286 A	05-09-2000 29-03-1994 17-03-1994 14-06-1995 23-01-1996 31-05-1994 17-03-1994 13-12-1994 20-12-1994 07-03-1995 25-07-1995 03-01-1995 07-02-1995 15-07-1996 08-09-1994 18-09-1991 24-03-1994 21-08-1991 13-05-1992 25-07-1996 28-08-1991 20-08-1992 28-03-1995 07-10-1993 19-10-1992 25-01-1993 29-11-1994 05-09-1991 03-01-1995
US 6090594	A	18-07-2000	AT 177789 T DE 69508307 D1 DE 69508307 T2 DK 688872 T3 EP 0688872 A1 ES 2129756 T3 FI 951794 A GR 3030374 T3 JP 8056690 A NO 951460 A	15-04-1999 22-04-1999 15-07-1999 27-09-1999 27-12-1995 16-06-1999 16-10-1995 30-09-1999 05-03-1996 16-10-1995
WO 0055209	A	21-09-2000	DE 19911001 A1 AU 3428600 A CA 2365462 A1 CN 1352652 T WO 0055209 A1 EP 1161457 A1 US 2003054501 A1	21-09-2000 04-10-2000 21-09-2000 05-06-2002 21-09-2000 12-12-2001 20-03-2003

## フロントページの続き

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72) 発明者 シ, ヨン - チェン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 4 4, ヒルズボロー, ターヒューン レーン 1 3 3

(72) 発明者 キュイ, シャオヤン

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 5 0 2, ベル ミード, ハットフィールド コート 4

(72) 発明者 チャクラバルティ, シブ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 8 6 9, ランドルフ, ドレーク コート 6

F ターム(参考) 4C076 AA37 CC01 DD29 DD41 DD67 EE31 EE32 EE38A FF04 FF05

FF06 GG14