

(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2005-508971

(P2005-508971A)

(43) 公表日 平成17年4月7日(2005.4.7)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/138	A 6 1 K 31/138	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/16	A 6 1 K 9/16	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	4 C 2 O 6
A 6 1 K 9/30	A 6 1 K 9/30	
A 6 1 K 9/36	A 6 1 K 9/36	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-537610 (P2003-537610)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成14年10月23日 (2002.10.23)		アストラゼネカ アクチボラグ
(85) 翻訳文提出日	平成16年4月26日 (2004.4.26)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/004835		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02003/035043	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成15年5月1日 (2003.5.1)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	0125492.9	(74) 代理人	100076691
(32) 優先日	平成13年10月24日 (2001.10.24)		弁理士 増井 忠次
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 製剤

(57) 【要約】

本発明は、> 1 5 % (w / w) タモキシフェンを含んでなる医薬製剤を提供する。本発明のさらなる態様において、本発明は、約 0 . 4 5 % ~ 1 % (w / w) アナストロゾールをさらに含んでなる前記製剤を提供する。本発明はまた、錠剤の形態の前記製剤と前記製剤の調製法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

> 15% のタモキシフェンを含んでなり、
さらに：

- a) 有効量の希釈剤；
- b) 有効量の崩壊剤；
- c) 有効量の結合剤；および
- d) 有効量の滑沢剤；

を含んでなる医薬製剤であって、

2% (w/w) 以下の水分含量を有し、約 30,000 ~ 約 55,000 cm² / 100 g タモキシフェンの顆粒表面積を有する顆粒を含む、前記製剤。 10

【請求項 2】

有効量のアナストロゾールをさらに含んでなる、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

錠剤である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

有効量の皮膜形成要素；
有効量の可塑剤；および
有効量の乳白剤

を含んでなるコーティング剤をさらに含んでなる、請求項 3 に記載の医薬製剤。 20

【請求項 5】

- a) 約 2.75 mg のヒドロキシプロピルメチルセルロース；
- b) 約 0.54 mg のポリエチレングリコール 300；および
- c) 約 0.90 mg の二酸化チタン

を含んでなるコーティング剤をさらに含んでなる、請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

約 > 15% ~ 約 20% (w/w) までのクエン酸タモキシフェン；
約 0.5% ~ 約 0.67% (w/w) までのアナストロゾール；
約 1% ~ 約 4% (w/w) までの結合剤；
約 2 ~ 5% (w/w) の崩壊剤；および
約 (0.5 ~ 2% の) 滑沢剤

を含んでなる、医薬錠剤。 30

【請求項 7】

第一の希釈剤を約 60% ~ 約 80% (w/w) までの量でさらに含む、請求項 6 に記載の錠剤。

【請求項 8】

第二の希釈剤を約 5 ~ 20% (w/w) の量でさらに含み、両方の希釈剤の全量は、錠剤の全重量の約 60 ~ 80% (w/w) である、請求項 7 に記載の錠剤。

【請求項 9】

本質的に、下記の a) ~ g) からなる錠剤：

- a) 約 30.4 mg のクエン酸タモキシフェン；
- b) 1.0 mg のアナストロゾール；
- c) 約 118.0 mg の乳糖一水和物；
- d) 約 18.0 mg の微結晶性セルロース；
- e) 約 7.2 mg のクロスカルメロースナトリウム；
- f) 約 3.6 mg のポビドン；および
- g) 約 1.8 mg のステアリン酸マグネシウム。

【請求項 10】 40

下記の a) ~ g) を含む、クエン酸タモキシフェンの医薬製剤を調製する方法：

- a) クエン酸タモキシフェン、アナストロゾール、乳糖一水和物、微結晶性セルロース 50

、クロスカルメロースナトリウム、及びポビドンを乾式混合して乾性混合物を形成すること；

b) 乾性混合物を水と混合して湿性造粒物を形成すること；

c) 大きな凝集物を砕くこと；

d) 2% (w/w) 以下の水分含量まで顆粒を乾燥させて乾性顆粒を形成すること；

e) 乾性顆粒を粉碎して粉碎乾性顆粒を形成すること；

f) 粉碎乾性顆粒へ滑沢剤を加えること；および

g) 滑沢剤を含有する乾性顆粒を混和すること。

【請求項 11】

下記の a) ~ h) を含む、医薬製剤を作製する方法：

10

a) クエン酸タモキシフェン、アナストロゾール、少なくとも 1 つの希釈剤、崩壊剤、および結合剤を含む成分を混合機へ充填すること；

b) 上記成分を混合して均一な分布を有する成分の混合物を形成すること；

c) 成分の混合物へ水を加えて湿性塊を形成すること；

d) 湿性塊を篩いに通して顆粒を形成すること；

e) 顆粒を乾燥させて 2% (w/w) 以下の水分含量を有する乾燥顆粒を形成すること；

f) 乾燥顆粒へ滑沢剤を加えて滑沢剤：乾燥顆粒混合物を形成すること；

g) 滑沢剤：乾燥顆粒混合物を破碎すること；および

h) 破碎混合物を混和して混和顆粒を形成すること。

20

【請求項 12】

顆粒を錠剤に圧縮することをさらに含んでなる、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記錠剤へフィルムコートを施すことをさらに含んでなる、請求項 12 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

タモキシフェンは、乳癌の治療及び予防に使用される抗エストロゲンである。タモキシフェンの固形用量製剤を調製する研究者が直面している課題は、高比率（例えば、> 15% w/w）のクエン酸タモキシフェンを有する製剤を提供することにある。さらなる課題は、アナストロゾールのようなアロマターゼ阻害剤の低用量を高比率のタモキシフェンと組み合わせて提供することにある。

30

【0002】

本明細書に提供されるのは、> 15 重量% (w/w)、好ましくは 23% までのタモキシフェンを含んでなる医薬製剤である。このように、本発明によれば、> 15% のタモキシフェンを含んでなり、さらに：

a) 有効量の希釈剤；

b) 有効量の崩壊剤；

c) 有効量の結合剤；および

d) 有効量の滑沢剤；

40

を含んでなる医薬製剤が提供され、ここで前記製剤は、2% (w/w) 以下の水分含量を有し、約 30,000 ~ 約 55,000 cm² / 100 g の顆粒表面積を有する顆粒を含む。比率に関して言えば、「(w/w)」は、他に断らなければ、成分の重量の製剤全量の重量に対する比を意味する。クエン酸タモキシフェンが好ましいが、本明細書に記載の製剤は、他のタモキシフェンの塩や同等量の遊離塩基にも適用される。タモキシフェンは、約 23 重量% (w/w) まで提供することができる。好ましくは、タモキシフェンは、16% ~ 20% (w/w) の範囲において、最も好ましくは 16.5% と 17.5% (w/w) の間で提供することができる。タモキシフェンは、アロマターゼ阻害剤と組み合わせた製剤において提供してよい。本発明において使用することができるアロマターゼ阻害剤は、例えば、アナストロゾール、ホルメスタン、アタメスタン、レトロゾール、ペント

50

ロゾール、ダドロゾール、又はボロゾールである。本発明の驚くべき側面において、製剤は、アロマターゼ阻害剤の低い濃度で、アロマターゼ阻害剤の良好な含量均一性を提供する。アナストロゾールは、本明細書において低い濃度で、例えば約 0.45% ~ 約 1% (w/w)、好ましくは 0.45% ~ 約 0.80% (w/w) まで、なおより好ましくは約 0.5% ~ 約 0.67% (w/w) まで、より好ましくは 0.50% ~ 約 0.70% (w/w) まで、そして最も好ましくは 0.56% (w/w) での量で提供することができる。アナストロゾールは、強力で選択的な非ステロイド性アロマターゼ阻害剤である。それは、例えば、タモキシフェン療法後に疾患が進行した、閉経後の女性の進行性乳癌の治療に使用される。

【0003】

本医薬製剤は、有効成分を他の活性薬剤と組み合わせて提供することができる。他の成分も医薬製剤で提供してよい。これらの成分は、例えば、2001年度のヨーロッパ薬局方(「PhEur」)に説明される規格を有して提供することができる。本製剤は、有効量の結合剤を、例えば、1~4重量%(w/w)の量で含んでよい。本発明における使用に適した結合剤には、ポビドンのようなポリマー結合剤とヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース結合剤が含まれる。好ましい結合剤は、ポビドンである。本製剤は、さらに、有効量の崩壊剤を、例えば約2重量%~約5重量%(w/w)の量で含んでよい。本明細書における使用に適した崩壊剤には、例えば、グリコール酸ナトリウムデンプンとクロスボビドンが含まれる。好ましい崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウムである。本製剤は、さらに、有効量の少なくとも1つの希釈剤を、例えば約60重量%~約80重量%(w/w)の量で含んでよい。2つの希釈剤が提供される場合、第一の希釈剤は、約50重量%(w/w)からの量で提供してよい。使用することができる好適な希釈剤には、乳糖一水和物と微結晶性セルロースが含まれる。好ましい第一の希釈剤は、乳糖一水和物である。乳糖一水和物は、好ましくは、微結晶性セルロースと組み合わせて、それぞれ、約55重量%~約75重量%、好ましくは約65重量%と、約5重量%~約20重量%、好ましくは約10重量%(w/w)で提供される。リン酸二カルシウム二水和物と微結晶性セルロース、又はマンニトールと微結晶性セルロースの組合せも使用してよい。本製剤はまた、有効量の滑沢剤を、例えば約0.5~2重量%(w/w)の量で含んでよい。本明細書において使用することができる滑沢剤には、脂肪酸とその塩が含まれる。使用することができる好適な滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウムとステアリン酸、好ましくはステアリン酸マグネシウムが含まれる。

【0004】

錠剤賦形剤のさらなる例は、「医薬賦形剤の手引き(Handbook of Pharmaceutical Excipients)」(第3版、2000年度、監修者:Kibbe, 出版社:米国製薬協会)に示され、これは参照により本明細書に組み込まれる。

【0005】

これらの成分を使用して顆粒を作製し、これは、圧縮して錠剤コアを形成しても、又はカプセル剤のような他の製剤に使用してもよい。顆粒は、好ましくは、圧縮して錠剤コアを形成する。このコアは、例えば、典型的なコーティング方法により被覆してよい。コーティング剤は、有効量の皮膜形成要素(film former)、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース;有効量の可塑剤、例えばポリエチレングリコール300のような低分子ポリエチレングリコール;並びに、有効量の乳白剤、例えば二酸化チタンを含む場合がある。

【0006】

本成分は、6% RSD(相対標準偏差)の活性薬剤の含量均一性を提供するのに有効な量で提供することができる。例えば、0.90mg~1.1mgの量のアナストロゾールと18mg~22mgの量のタモキシフェン遊離塩基同等物は、いずれも、本明細書に記載の製剤及び方法に従って作製した錠剤において、6%以下か又はより良好な測定RSDを有した。それぞれの医薬物質についての理想的な含量均一性は、好ましくは<2% RSDであり、本明細書に記載の製剤及び方法を使用して達成することができる。

10

20

30

40

50

【0007】

本明細書にさらに提供されるのは、タモキシフェンの医薬製剤を作製する方法であり、前記方法は：1) タモキシフェン、アナストロゾール、乳糖一水和物、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、及びポビドンを混合(mix)して乾性混合物(mixture)を形成すること；2) 乾性混合物を水と混合して湿性塊を形成すること(ここで、水は、例えば乾性混合物へ水を噴霧することによって乾性混合物へ加えることができる)；3) 例えば、篩いに通すことによって、大きな凝集物を砕くこと；4) 2% (w/w) 以下の水分含量まで顆粒を乾燥させて乾性顆粒を形成すること；5) 乾性顆粒を破砕(mill)して破砕乾性顆粒を形成すること；6) 破砕乾性顆粒へ滑沢剤を加えること；7) 滑沢剤を含有する破砕乾性顆粒を混和(blend)すること；および8) この混和物(blender)を錠剤へ圧縮することを含んでなる。

10

【0008】

本明細書にまた提供されるのは、タモキシフェン製剤を作製する方法であり、前記方法は、1) タモキシフェン、アナストロゾール、少なくとも1つの希釈剤、崩壊剤、及び結合剤を含んでなる成分を混合機へ充填すること；2) 上記成分を混合(mix)して均一な分布を有する成分の混合物(mixture)を形成すること；3) 成分の混合物へ水を加えて湿性塊を形成すること；4) 湿性塊を篩いに通すこと；5) 顆粒を乾燥させて2% (w/w) 以下の水分含量を有する乾燥顆粒を形成すること；6) 乾燥顆粒へ滑沢剤を加えて滑沢剤：乾燥顆粒混合物を形成すること；7) 滑沢剤：乾燥顆粒混合物を破砕(mill)すること；および8) 破砕混合物を混和(blend)して混和顆粒を形成することを含んでなる。この方法の代わりの態様において、上記の工程6) および工程7) に換えて、顆粒と滑沢剤をそれぞれ別々に破砕してから滑沢剤を顆粒へ加えるように、破砕の後で滑沢剤を加えてもよい。

20

【0009】

顆粒は、例えばカプセル剤や錠剤において使用することができる。錠剤の場合、本方法は、さらに混和顆粒を圧縮して錠剤コアを形成することを含む。上記に記載の方法は、さらに、フィルムコートを施すことを含む場合があり、ここで前記フィルムコートは、皮膜形成要素、可塑剤、乳白剤、及び水を混合することによって作製される。

【0010】

本明細書に提供される製剤及び方法は、乳癌、好ましくは早期乳癌を有する患者を本明細書に記載の製剤を患者へ投与することによって治療するのに有用である。

30

乾性混合物は、上記に記載される成分、即ち、タモキシフェン、アナストロゾール、乳糖一水和物、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、及びポビドンのいくつかを加えることによって調製することができる。好ましくは、成分は、対称添加(symmetrical addition)によるように、層状に提供される。成分は、好ましくは、特定の順序で加えられ、例えば、乾性混合物は、以下のように容器へ加えてもよい：第一の希釈剤の3/10、結合剤と第二の希釈剤のすべて、第一の希釈剤の2/10、クエン酸タモキシフェンの1/2、アナストロゾールのすべて、タモキシフェンの1/2、第一の希釈剤の2/10、クロスカルメロースナトリウムのすべて、そして第一の希釈剤の残り。

【0011】

4% (w/w) クロスカルメロースナトリウムを含有する製剤は、この崩壊剤を顆粒内(intra-granularly)と顆粒外に加えることによって作製した。顆粒内に加えられた崩壊剤を含有する製剤を作製し、崩壊剤の半分を顆粒内に、半分を顆粒外に含有する製剤を作製した。顆粒外材料は、滑沢剤混和段階の間に加えた。圧縮の間に各バッチ由来の錠剤の複合試料を採取してその破壊強度(crushing strength)と崩壊時間を測定した。顆粒内及び顆粒外(extra-granularly)の崩壊剤を使用して作製した製剤では、錠剤の破壊強度、崩壊時間、及び顆粒フローにおいて観察された差は無視し得るものであった。従って、崩壊剤を単一工程で加えることは、錠剤や顆粒剤の物理特性に対して何ら有害な効果を伴わずに可能であることが示された。

40

【0012】

50

上記に記載の乾性混合物は、測定される相対標準偏差 (RSD) が 6 % 以下であるか又はより良好であるアナストロゾールの含量均一性を達成するのに十分な時間の間混合すべきである。乾式混合工程に使用可能である装置は、好ましくは、高せん断混合造粒機である。高いインペラ速度は、両成分の含量均一性及び均質性を改善することができる。

【0013】

例えば、それぞれ 8 分及び 10 分の混合時間では、成分を層状に混合機へ充填した場合、バッチサイズの範囲にわたり (例えば、5.4 kg と 18 kg の混合サイズで) 良好な含量均一性 (RSD < 2 %) が見出される。上記のように成分を混合機へ充填すると、タモキシフェンとアナストロゾールの両方について良好な含量均一性を有する材料を生じる。

10

【0014】

本発明の方法を行うときは、結合剤 (例えば、ポビドン) を乾式混合段階の間に加えることが好ましい。

本明細書に記載の方法の湿式造粒工程を行うときは、典型的には、水を 53 mg / 錠 (乾性混合物の構成成分 1 kg につき 229 g) ~ 約 80 mg / 錠 (乾性混合物の構成成分 1 kg につき 449 g) の間の量で、好ましくは約 67 mg / 錠で乾性混合物へ加える。53 mg / 錠では、より細かい材料が得られる (顆粒剤の 54 % ~ 71 % が < 125 µm) が、それでも錠剤パンチのいくつかの薄膜化 (filming) を伴う良好なフロー特性を有する。80 mg / 錠のレベルで水を提供すると、優れたフローを有する粗い顆粒を生じたが、これらの顆粒より形成した錠剤は、硬さが低下し、崩壊時間が長期化した。

20

【0015】

最適レベルの水を使用して製造したバッチについて湿式混合時間を 50 % より多く延長すると、顆粒の圧縮性が低下する。18 kg のバッチでは、好ましくは、全体で 7.5 分の湿式混合時間を使用する。湿式混合は、好ましくは、遅いインペラ速度で行なう。

【0016】

湿性顆粒は、好ましくは約 0.375 インチ角以上、好ましくは約 0.5 インチ角までの矩形の網目を含有する篩を通過させることができる。適正な網目サイズを選択する場合、目標は、流動床乾燥機において容易に流動化して (視覚的に評価されるように) 湿性塊の堆積と非効率的な乾燥を避けることができる材料を生成することである。湿性顆粒は、好ましくは大きな凝集物を壊した後で、2 % (w/w) 以下の水分含量まで乾燥させる。上記のレベルまで乾燥させた顆粒は、好ましい圧縮性、例えば、約 6 ~ 12、好ましくは 7 ~ 11 Kp (キロポンド)、最も好ましくは約 9 Kp の破壊強度を与える。

30

【0017】

乾燥顆粒は、好ましくは 0.062 インチ角以上の網目を有する篩を使用して、破碎してもよい。

滑沢剤を、破碎乾性顆粒へ加えてもよい。ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤は、それを篩いに通過させることによって破碎してもよい。篩いの網目は、好ましくは、約 0.041 角インチである。この破碎の一般的な目的は、ステアリン酸マグネシウムの塊を除く (de-lump) ことである。破碎乾性顆粒を混合してもよい。

【0018】

顆粒 (好ましくは滑沢剤を含有する) を混和し、この顆粒を、好ましくは上記の硬さ (6 k p 又は 12 k p、好ましくは 10 分以下の水中崩壊時間を有する (米国薬局方とヨーロッパ薬局方に、具体的のプロトコールを見出すことができる)) を有する錠剤へ圧縮することができる。約 35,000 ~ 約 50,000 cm² / 100 g の範囲内の表面積を有する顆粒は、良好な圧縮性を示す。本発明の所定の方法を行う場合、錠剤の破壊強度を高め、キャッピングを妨げることに役立つプレ圧縮を適用することが好ましい。

40

【0019】

本製剤において使用される場合、クエン酸タモキシフェンに好ましい表面積は 0.95 m² / g より大きく、アナストロゾールでは 0.5 ~ 1.5 m² / g である。

上記に記載の錠剤をコーティングしてもよい。好適なコーティング剤は、Opaspr

50

ay White M-I-28813 及び White Speedpaste 30001 (D.F. アンステッズ (Ansteads) 社) のような濃縮物より調製することができる。例えば、White Speedpaste 30001 は、33.3% (w/w) 二酸化チタン、2% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC 606) を含み、10% (w/w) 工業用メタノール変性アルコール (IMS) を保存剤として含む。コーティング剤混合物の濃縮物からの調製の間に加える追加の成分には：ポリエチレングリコール 300 のような好適な可塑剤と、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような皮膜形成要素が含まれる。この白いフィルムコートは、例えば、有孔ドラムコーティング機を使用して錠剤へ施してもよい。

【0020】

フィルムコートは、慣用の有孔ドラムコーティング機を使用して施してもよい。例えば、約 10 kg 及び 50 kg のスケールで、アナストロゾール / クエン酸タモキシフェン組合せ錠剤は、25 / 相対湿度 (RH) 60% で 6 ヶ月、40 / 75% RH で 6 ヶ月、そして 50 (周囲湿度) で 6 ヶ月において良好な安定性を示することが明らかになった。アナストロゾールでは 0.2% 以下の分解しか観察されず、クエン酸タモキシフェンでは 0.7% 以下の分解しか観察されなかった。

【0021】

本発明を以下の非限定的な実施例を参照にして例解する。

実施例 1

表 1 に示すような諸成分とアナストロゾール及びクエン酸タモキシフェンの組合せを含んでなる錠剤を以下に示す：

【0022】

【表 1】

表 1

アナストロゾール / クエン酸タモキシフェンの白色フィルムコート錠剤の組成.

成分 (錠剤コア)	要約の呼称	量 (mg/錠)
クエン酸タモキシフェン	PhEur, USP, JP	30.4
アナストロゾール	-	1.0
乳糖一水和物 (450 メッシュ)	PhEur, USNF, JP	118.0
微結晶性セルロース (Avicel PH101)	PhEur, USNF, JP	18.0
クロスカルメロースナトリウム	PhEur, USNF, JP	7.2
ポビドン (K29-32)	PhEur, USP, JP	3.6
ステアリン酸マグネシウム	PhEur, USNF, JP	1.8
精製水 ^a	PhEur, USP, JP	67.0
錠剤コアの名目重量		180.0
成分 (フィルムコート)		量 (mg/錠)
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (6 cps)	PhEur, USP, JP	2.70
ポリエチレングリコール 300	PhEur, USNF, JP	0.54
Opaspray White (M-1-28813) ^b		2.70
精製水 ^a	PhEur, USP	30.0
コート錠の名目重量		184.19

【0023】

^a 精製水は、錠剤コアの製造の間に造粒液として使用し、顆粒乾燥の間に除去する。精製水はまた、フィルムコーティングの間に溶媒 / 担体液としても使用し、コーティング処

10

20

30

40

50

理の間に除去する。精製水の量は、処理条件に合わせて変更してよい。

【0024】

^bOpaspray White (M-1-28813) は、カラルコン (Colorcon) 社 (ダートフォード、ケント州、イギリス) により供給される専売製品であり、二酸化チタン (0.9 mg / 錠) と HPMC (0.05 mg / 錠) を提供する。

【0025】

3つの18kg混合物を調製し、それらを混和段階で合わせることによって、54キログラムのバッチを調製した。このバッチは以下のようにして作製した：表1の成分の乾性混合物を混合造粒機のボウルへ以下の順序で加えた：1/4 Pharmatose (登録商標) 乳糖一水和物 (DMV インターナショナル、Veghel, オランダ)、Plasdon (登録商標) ポビドン (インターナショナル・スペシャリティ・プロダクツ、ニュージャージー州、アメリカ)、Avicel (登録商標) PH-101 微結晶性セルロース (FMC インターナショナル、フィラデルフィア、ペンシルヴェニア州、アメリカ)、1/4 乳糖、1/2 クエン酸タモキシフェン、アナストロゾール、1/2 クエン酸タモキシフェン、1/4 乳糖、Ac-Di-Sol (登録商標) クロスカルメロースナトリウム (FMC インターナショナル、フィラデルフィア、ペンシルヴェニア州、アメリカ)、及び1/4 乳糖。ここで特定したレベルは近似であり、秤量及び充填の手順を簡略化するように調整したものである。粉末化した成分を固定ボウル式混合造粒機において10分間混合した。チョッパーを使用しない、速いインペラ速度 (例、350 cpm) を使用した。加圧タンクへ精製水 (66.5 mg / 錠、1kg の乾性混合成分あたり373g) を移した。この水は、インペラを低速 (例、250 cpm) で使用して、約5.5分の間にわたり乾性混合物へ噴霧した。2分間の混合の後で、チョッパーを低速 (例、1500 rpm) で開始した。水をすべて加えて、混合物を調べた後で、ボウルの縁や混合ブレードに付着している材料を取り除いた。この乾性混合物をさらに混合して中等度の粘稠度 (コンシステンシー) の湿性塊を生成し、必要なら水を加えた。全体の湿式混合時間は約8分であった。乾性混合物は、クエン酸タモキシフェンを16.9% (w/w) のレベルで、アナストロゾールを0.56% (w/w) のレベルで含有した。HPLCにより判定されるように、良好な含量均一性を得た。

【0026】

この湿性顆粒を、0.375" 矩形網目篩いを使用する、Comil (Ytron Quadro, チェシャム、バッキンガムシア、イギリス) のような回転インペラ篩いミルに通した。湿性顆粒を流動床乾燥機へ移し、2% (w/w) 以下の水分含量まで乾燥させた (乾燥損失法により判定)。

【0027】

Comil 付属の0.039インチ篩いに通した乾燥顆粒へ、ステアリン酸マグネシウム (マリンクロット、セントルイス、ミズーリ州、アメリカ) を加えた。

3つの18kg混合物を合わせ、V-ブレンダーにおいて3分間混和した。Manesty Betapress (Manesty 社、リバプール、イギリス) のような回転式錠剤プレスを使用する、8mm、円形、標準凹面無地、クロム先端工具を使用して、錠剤を圧縮した。

【0028】

Opaspray White M-I-28813を使用して調製した白色フィルムコートでこの錠剤を被覆した。諸成分は表1に示す。

上記の製剤化は、7~10kpの破壊強度と5~9分の崩壊時間を有する高品質の錠剤をもたらした。本錠剤は0.2%未満の脆砕性 (friability) を有した。アナストロゾールとタモキシフェンの含量は、それぞれ0.99 mg / 錠 (1.74% RSD) と20.61 mg / 錠 (1.97% RSD) であった。溶解試験は、75 rpmのパドル速度を使用するUSP2 (米国薬局方) 溶解装置を使用し、1000mlの0.02モルHCl (pH 1.8) において、各活性薬剤の少なくとも85%が30分以内に放出されることを示した。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 02/04835
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/36 A61K31/41 A61K31/135		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, 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 6 245 352 B1 (ARBUTHNOT GORDON NELSON ET AL) 12 June 2001 (2001-06-12)	1-13
Y	* col 2, second paragraph; col 3, last paragraph; examples 1-9; claims *	2-13
X	EP 0 336 522 A (NAT RES DEV) 11 October 1989 (1989-10-11)	1-13
Y	* Example 1 *	2-13
	--- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2003		Date of mailing of the international search report 11/04/2003
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 Büttner, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 02/04835

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ATAC TRIALISTS' GROUP: "Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: A sub-protocol of the 'ArimidexTM and Tamoxifen Alone or in Combination' (ATAC) trial."</p> <p>BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 85, no. 3, 2001, pages 317-324, XP009005805 ISSN: 0007-0920 * abstract; page 321, discussion *</p> <p>---</p>	2-13
Y	<p>"Rote Liste", ROTE LISTE SERVICE , FRANKFURT XP002231011 1998 76120</p> <p>-----</p>	2-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 02/04835**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-8, 11-13
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/AB 02 04835

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-8, 11-13

The subject matter of present claims 1-8, 11-13 is defined by means of the functional features: adjuvants acting as diluent, disintegrant, binder or lubricant; surface area of the granules.

Because of the character of the functional features, it cannot be guaranteed that the search performed is complete.

It cannot be excluded that compositions fulfilling the requirements of the functional feature have not been identified as doing so in the prior art. If such compositions have not been identified in the application either, they have not been covered by the search.

The search has been carried out, based on compositions given in claim 9 and in the examples. It is further pointed out that substantive examination can only be carried out to the same extent as the search.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 02/04835

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6245352	B1	12-06-2001	AU 4328800 A
			WO 0064416 A2
EP 0336522	A	11-10-1989	AT 52689 T
			AU 594660 B2
			AU 5317486 A
			CA 1269936 A1
			DE 3671167 D1
			DK 442186 A
			EP 0208755 A1
			EP 0336522 A2
			WO 8604234 A2
			GB 2169803 A ,B
			IE 860132 L
			JP 62501500 T
			US 4902717 A
			ZA 8600333 A

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4196	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/24	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 5/32	A 6 1 P 5/32	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 D 249/08	C 0 7 D 249/08	5 3 0

(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,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100111420

弁理士 金本 恵子

(72)発明者 デ・マタス, マルセル

イギリス国チェシャー エスケイ 1 0 ・ 4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パー
ク

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 AA44 CC27 CC30 DD29H DD41C DD67 EE16 EE23H
EE31 EE32H EE45 EE47 FF05 FF06 FF09 GG12 GG14 GG16
4C086 AA01 AA02 BC60 MA03 MA05 MA10 MA35 MA41 MA52 NA20
ZB26 ZC11 ZC20
4C206 AA01 AA02 FA23 MA03 MA05 MA55 MA61 MA72 NA20 ZB26
ZC11 ZC20