

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7659580号
(P7659580)

(45)発行日 令和7年4月9日(2025.4.9)

(24)登録日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/223 (2006.01)	A 6 1 K 31/223
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16

請求項の数 12 (全51頁)

(21)出願番号	特願2022-578763(P2022-578763)	(73)特許権者	522491188 エクスダブリューファーマ リミテッド 英国領ケイマン諸島、グランド ケイマ ン、ウエスト ベイ ロード 8 0 2、ハ イピスカス ウェイ、グランド パピリオ ン、ピー・オー・ボックス 3 1 1 1 9
(86)(22)出願日	令和3年6月17日(2021.6.17)	(74)代理人	110000855 弁理士法人浅村特許事務所
(65)公表番号	特表2023-537192(P2023-537192 A)	(72)発明者	カラボルニ、サミ アメリカ合衆国、カリフォルニア、クバ チーノ、ファイアーウッド ドライブ 1 0 1 5 2
(43)公表日	令和5年8月31日(2023.8.31)	(72)発明者	シャン、ウィリアム ダブリュー アメリカ合衆国、カリフォルニア、フリ ーモント、トム ブラロック ストリート 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/US2021/037830		
(87)国際公開番号	WO2021/257832		
(87)国際公開日	令和3年12月23日(2021.12.23)		
審査請求日	令和4年12月23日(2022.12.23)		
(31)優先権主張番号	63/040,780		
(32)優先日	令和2年6月18日(2020.6.18)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			

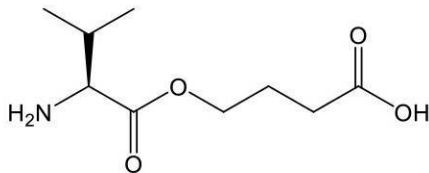
(54)【発明の名称】 水溶性医薬品有効成分の医薬造粒物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

複数の顆粒を含む経口投与用の造粒物であって、
前記顆粒が、95重量%超の式(2a)の化合物：

【化1】



(2a)

10

又はその薬学的に許容される塩；

0.1重量%～3.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース；及び

0.1重量%～2.0重量%の親水性ヒュームドシリカ

を含み、

重量%が、前記顆粒の総重量に基づき、

前記顆粒は、

150 μm～500 μmのD50を特徴とする粒径分布(PSD)を特徴とし、前記
粒径分布はレーザー回折又はふるい分析によって決定される粒径分布であり、

0.90～1.00の真球度を特徴とし、真球度が、動画像分析によって決定される、

20

造粒物。

【請求項 2】

前記顆粒が、

98.5重量%超の式(2a)の化合物；

0.5重量%以下のヒドロキシプロピルセルロース；及び

1.0重量%以下の親水性ヒュームドシリカ

を含み、

重量%が、前記顆粒の総重量に基づく、請求項1に記載の造粒物。

【請求項 3】

前記顆粒が、

98重量%～99重量%の式(2a)の化合物；

0.25重量%～0.75重量%のヒドロキシプロピルセルロース；及び

0.5重量%～1.5重量%の親水性ヒュームドシリカ

を含み、

重量%が、前記顆粒の総重量に基づく、請求項1に記載の造粒物。

【請求項 4】

前記顆粒が、

50µm～250µmの粒径分布D10、及び

400µm～750µmの粒径分布D90

を特徴とし、前記粒径分布が、レーザー回折又はふるい分析によって決定される、請求項1に記載の造粒物。

【請求項 5】

前記顆粒が、2重量%未満の摩損度を有し、摩損度が、音波ふるいを使用して決定される、請求項1に記載の造粒物。

【請求項 6】

前記顆粒が、0.50g/mL～1.20g/mLのかさ密度を有し、かさ密度が、USP 616、方法Iに従って決定される、請求項1に記載の造粒物。

【請求項 7】

前記顆粒が、コーティングを含む、請求項1に記載の造粒物。

【請求項 8】

前記コーティングが、制御放出コーティングを含む、請求項1に記載の造粒物。

【請求項 9】

請求項1に記載の造粒物を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物が、経口製剤を含む、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記医薬組成物が、即時放出顆粒を含む、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記医薬組成物が、制御放出顆粒を含む、請求項9に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照によりその全体が組み込まれる、2020年6月18日に出願された米国仮特許出願第63/040,780号の米国特許法第119条(e)に基づく利益を主張する。

【0002】

本発明は、高い水溶解度を特徴とする高負荷の医薬品有効成分(active pharmaceutical ingredient)を有する顆粒を有する医薬造粒物に関する。顆粒は、狭い粒径分布及び滑らかな外面を有する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0003】

ある特定の治療方法において、高用量の医薬品有効成分を投与することが必要である。そのような治療において患者に投与される医薬製剤の量を最小限に抑えるために、医薬組成物が、高含有量の医薬品有効成分を含有し、医薬賦形剤の量を最小限に抑えることが望ましい。

【0004】

経口制御放出剤形は、胃腸管内に所望の放出プロファイルを提供するコーティングでコーティングされた顆粒を含有することができる。所望の経口制御放出プロファイルの達成を促進するために、経口剤形は、制御放出コーティングを有する顆粒を含む造粒物を含むことができる。

10

【0005】

経口医薬懸濁液の嗜好性を向上させるために、医薬品有効成分を含有する粒子のサイズは、500 μm 未満であることが望ましい。

【0006】

高いかさ密度の医薬品有効成分 (API)、500 μm 未満の粒径を有し、コーティングに適した表面を有する医薬造粒物が望まれる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明によれば、造粒物は複数の顆粒を含み、顆粒は95重量%超の医薬品有効成分 (API) を含み、重量%は造粒物の総重量に基づき、医薬品有効成分は100 mg / mL超の水溶解度を含む。

20

【0008】

本発明によれば、医薬組成物は、本発明による造粒物を含む。

【0009】

本発明によれば、本発明による造粒物を調製する方法は、医薬品有効成分、結合剤、及び帯電防止剤を混合して、乾燥混合物を形成することと、乾燥混合物を湿式造粒して、湿式造粒物を得ることと、湿式造粒物を湿式塊状化して、湿式塊状造粒物を得ることと、湿式塊状造粒物を乾燥させて、造粒物を得ることと、を含む。

【図面の簡単な説明】

30

【0010】

当業者は、本明細書に記載される図面が例示のみを目的としていることを理解するであろう。図面は、本開示の範囲を限定することを意図しない。

【0011】

【図1A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物(1)についての粒径分布を示す。

【図1B】2つの異なる倍率での医薬造粒物(1)のSEM画像を示す。

【図1C】2つの異なる倍率での医薬造粒物(1)のSEM画像を示す。

【図2A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物(2)についての粒径分布を示す。

40

【図2B】2つの異なる倍率での医薬造粒物(2)のSEM画像を示す。

【図2C】2つの異なる倍率での医薬造粒物(2)のSEM画像を示す。

【図3A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物(3)についての粒径分布を示す。

【図3B】2つの異なる倍率での医薬造粒物(3)のSEM画像を示す。

【図3C】2つの異なる倍率での医薬造粒物(3)のSEM画像を示す。

【図4A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物(4)についての粒径分布を示す。

【図4B】2つの異なる倍率での医薬造粒物(4)のSEM画像を示す。

【図4C】2つの異なる倍率での医薬造粒物(4)のSEM画像を示す。

50

【図 5 A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物（ 5 ）についての粒径分布を示す。

【図 5 B】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 5 ）のSEM画像を示す。

【図 5 C】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 5 ）のSEM画像を示す。

【図 6 A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物（ 6 ）についての粒径分布を示す。

【図 6 B】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 6 ）のSEM画像を示す。

【図 6 C】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 6 ）のSEM画像を示す。

【図 7 A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物（ 7 ）についての粒径分布を示す。

【図 7 B】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 7 ）のSEM画像を示す。

【図 7 C】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 7 ）のSEM画像を示す。

【図 8 A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物（ 8 ）についての粒径分布を示す。

【図 8 B】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 8 ）のSEM画像を示す。

【図 8 C】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 8 ）のSEM画像を示す。

【図 9 A】異なる湿式塊状化時間を使用して調製した医薬造粒物（ 9 ）についての粒径分布を示す。

【図 9 B】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 9 ）のSEM画像を示す。

【図 9 C】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 9 ）のSEM画像を示す。

【図 9 D】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 9 ）のSEM画像を示す。

【図 9 E】2つの異なる倍率での医薬造粒物（ 9 ）のSEM画像を示す。

【図 9 F】医薬造粒物（ 9 ）を形成するために使用した粒子のサイズ分布を示す。

【図 10 A】ジェットミリングの前後の医薬品有効成分の粒径分布を示す。

【図 10 B】ジェットミリングの前後の医薬品有効成分の粒径分布を示す。

【図 11】実施例 1 ~ 9 についての造粒物及び湿式塊状化処理条件を要約した表である。

【図 12】実施例 1 ~ 9 の造粒物についての特性を要約した表である。

【図 13】700倍の倍率での実施例 13の結晶化したまま (a s - c r y s t a l l i z e d) の医薬品有効成分のSEM画像を示す。

【図 14】ジェットミリング後の700倍の倍率での実施例 13の医薬品有効成分のSEM画像を示す。

【図 15】実施例 13に記載の結晶化したままの医薬品有効成分の粒径分布を示す。

【図 16】ジェットミリング後の実施例 13に記載の医薬品有効成分の粒径分布を示す。

【図 17】100倍の倍率で実施例 13に記載されるように調製された顆粒のSEM画像を示す。

【図 18】240倍の倍率で実施例 13に記載されるように調製された顆粒のSEM画像を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下の詳細な説明の目的のために、本開示によって提供される実施形態は、相反することが明示的に指定されている場合を除き、様々な代替的な変形及び工程シーケンスを想定し得ることを理解されたい。更に、任意の動作の実施例以外、又は別様に示される場合、例えば、明細書及び特許請求の範囲で使用される成分の量を表す全ての数は、全ての例において用語「約」によって修飾されているものとして理解されるべきである。したがって、相反することが示されない限り、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、本発明によって得られる所望の特性に応じて変動し得る近似値である。少なくとも、かつ、等価物の見解の適用を特許請求の範囲に限定しようとするものではなく、各数値パラメータは、少なくとも報告された有意な桁の数に照らし合わせて、かつ通常の見捨五入技法を適用することによって解釈されるべきである。

【0013】

10

20

30

40

50

本発明の広い範囲を記載する数値範囲及びパラメータは、近似値であるにもかかわらず、特定の例において記載される数値は、できる限り正確に報告される。しかしながら、任意の数値は、それらのそれぞれの試験測定値に見られる標準偏差から必然的に得られる特定の誤差を本質的に含有する。

【0014】

また、本明細書に列挙される任意の数値範囲は、その中に包含される全ての部分範囲を含むことを意図していることを理解されたい。例えば、「1～10」の範囲は、記載された最小値1と記載された最大値10との間の（及びそれらを含む）全ての部分的な範囲、すなわち、1以上の最小値と、10以下の最大値と、を有することが意図される。

【0015】

「即時放出」は、経口投与後、50分未満、40分未満、30分未満、20分未満、又は10分未満等の、経口投与後1時間未満内に、実質的に全ての医薬品有効成分を患者の消化管内に放出する医薬組成物を指す。例えば、からの即時放出投薬量は、経口投与後、50分未満、40分未満、30分未満、20分未満、又は10分未満内等の、1時間未満内に、医薬組成物中の医薬品有効成分の90%超、95%超、又は98%超を消化管内に放出することができる。即時放出医薬組成物は、消化管の上部から全身循環に吸収される医薬品有効成分に適切であり得る。

【0016】

「制御放出」医薬組成物としては、修飾放出製剤、遅延放出製剤、徐放性製剤、及び持続放出製剤が挙げられる。これらの製剤は、患者による経口投与後、所望の速度及び/若しくは所望の時間に、並びに/又は消化管での特定の位置若しくは複数の位置において、医薬組成物から医薬品有効成分を放出することを意図する。米国薬局方は、修飾放出系を、即時放出剤形によって満たされない治療有効性又は利便性の目的を達成するために薬物放出の時間経過若しくは位置、又はその両方が選択されるものと定義する。より具体的には、修飾放出(MR)固形経口剤形としては、徐放性(ER)及び遅延放出(DR)製品が挙げられる。遅延放出製品は、投与後速やかにではなく、一度に薬剤を一斉に放出するものである。修飾放出製剤としては、腸溶性コーティングを使用する遅延放出製剤、結腸送達用等の部位特異的又は時限放出製剤、例えば、ゼロ次、一次、又は二相性放出プロファイルを提供することができる製剤を含む徐放、並びに脈動放出及び遅延徐放等のプログラム放出が挙げられ得る。

【0017】

「アルコキシ」は、Rがアルキルであるラジカル-ORを指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシが挙げられる。アルコキシ基は、例えば、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₅アルコキシ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₃アルコキシ、エトキシ又はメトキシであり得る。

【0018】

「アルキル」は、親アルカンの単一の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される、飽和、分枝、又は直鎖一価の炭化水素ラジカルを指す。アルキル基は、例えば、C₁₋₆アルキル、C₁₋₅アルキル、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₃アルキルであり得る。アルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、又はtert-ブチルであり得る。

【0019】

「シクロアルキル」は、飽和環状アルキルラジカルを指す。シクロアルキル基は、例えば、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₅シクロアルキル、C₅₋₆シクロアルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり得る。例えば、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから選択され得る。

【0020】

「アルコキシカルボニル」は、ラジカル-C(=O)-O-Rを指し、式中、Rは、C₁₋₆アルキル、例えば、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₃アルキルであり得る。例えば、

10

20

30

40

50

Rは、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、及びtert-ブチルから選択され得る。

【0021】

「シクロアルコキシカルボニル」は、ラジカル-C(=O)-O-Rを指し、式中、Rは、C₃₋₈シクロアルキル、例えば、C₄₋₇シクロアルキル又はC₄₋₆シクロアルキルであり得る。例えば、Rは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから選択され得る。

【0022】

「患者」は、哺乳動物、例えば、ヒトを指す。

【0023】

「薬学的に許容される」とは、連邦政府若しくは州政府の規制機関によって、又は米国薬局方若しくは動物、より具体的にはヒトにおいて使用するための他の一般的に認められている薬局方に記載されている、承認された又は承認可能なものを指す。

【0024】

「薬学的に許容される塩」は、親化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。そのような塩には、無機酸、並びに親化合物内の一級、二級、又は三級アミン等の1つ以上のプロトン化可能な官能基で形成される酸付加塩が含まれる。好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。塩は、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリルスルホン酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等により形成され得る。塩は、親化合物中に存在する1つ以上の酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオン、又はそれらの組み合わせ、あるいはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基との配位によって置き換えられる場合に形成され得る。薬学的に許容される塩は、塩酸塩であり得る。薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩であり得る。2つ以上のイオン化可能な基を有する化合物では、薬学的に許容される塩は、二塩、例えば、二塩酸塩等の1つ以上の対イオンを含むことができる。

【0025】

「薬学的に許容される塩」という用語は、水和物及び他の溶媒和物、並びに結晶形態又は非結晶形態の塩を含む。特定の薬学的に許容される塩が開示される場合、特定の塩(例えば、塩酸塩)は塩の例であり、他の塩は、当業者に公知の技法を使用して形成され得ることを理解されたい。加えて、当該技術分野で一般に既知の技法を使用して、当業者は、薬学的に許容される塩を対応する化合物、遊離塩基、及び/又は遊離酸に変換することができるであろう。

【0026】

「プロドラッグ」は、活性薬物を放出するために体内での変換を必要とする薬物分子の誘導体を指す。プロドラッグは、必ずしもそうではないが、親薬物に変換されるまで薬理学的に不活性であることが多い。プロドラッグは、典型的には、官能基を介して、プロ部分(promoiety)(本明細書で定義される)を薬物に結合させることによって得ることができる。

【0027】

かさ密度は、USP 616、方法1に従って決定することができる。

【0028】

10

20

30

40

50

タップかさ密度は、USP 616に従って決定することができる。

【0029】

比表面積は、レーザー回折によって決定することができる。

【0030】

ハウスナー比は、USP 1174に従って決定することができる。

【0031】

パラメータD90は、試料中の材料の総体積の90%までを含む、試料のサイズ分布における点を指す。例えば、400 μ mのD90について、試料体積の90%が、400 μ m以下のサイズを有し、D50は、試料中の材料の総体積の50%未満が含まれるサイズである。同様に、D10は、試料中の材料の総体積の10%未満が含まれるサイズを指す。試料の体積分布は、レーザー回折又はふるい分析によって決定することができる。

10

【0032】

次に、医薬造粒物、医薬造粒物を含む組成物、及び医薬造粒物を作製する方法について言及する。開示される医薬造粒物、医薬造粒物を含む組成物、及び医薬造粒物を作製する方法は、特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。それとは反対に、特許請求の範囲は、全ての代替物、修正物、及び同等物を包含することが意図されている。

【0033】

本開示によって提供される造粒物は、複数の顆粒を含み、顆粒は、95重量%超、例えば、98重量%超、又は99重量%超の医薬品有効成分を含み、重量%は、顆粒の総重量に基づき、造粒物は、例えば、150 μ m~400 μ m、150 μ m~350 μ m、又は150~300 μ mの粒径分布(D50、中央径)を特徴とする。造粒物は、例えば、450 μ m未満、400 μ m未満、350 μ m未満、300 μ m未満、250 μ m未満、又は200 μ m未満のD50を特徴とする。

20

【0034】

顆粒は、高負荷の医薬品有効成分又は高負荷の医薬品有効成分の組み合わせを含むことができる。例えば、顆粒は、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、又は99重量%超の医薬品有効成分を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。顆粒は、例えば、95重量%~99.5重量%の医薬品有効成分、96重量%~99.5重量%の医薬品有効成分、96重量%~99重量%、97重量%~99重量%、又は98重量%~99重量%の医薬品有効成分を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。

30

【0035】

顆粒は、高い水溶解度を有する医薬品有効成分を含むことができる。

【0036】

例えば、医薬品有効成分は、100mg/mL超、150mg/mL超、200mg/mL超、250mg/mL超、300mg/mL超、350mg/mL超、400mg/mL超、500mg/mL超、600mg/mL超の水溶解度を有することができる。医薬品有効成分は、例えば、100mg/mL~600mg/mL、200mg/mL~500mg/mL、又は250mg/mL~450mg/mLの水溶解度を有することができる。

40

【0037】

水溶解度は、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)によって決定される。

【0038】

100mg/mL超の水溶解度を有する医薬品有効成分の例としては、アセトヒドロキサム酸、アリスキレン、アミフォスチン、アミノカプロン酸、アミノレブリン酸、アミノフィリン、アスコルピン酸、ベンゼトニウム、ベンズフェタミン、ベタゾール、プレチリウム、プロモテオフィリン、プロムフェニラミン、プロノポール、塩酸プロピオン、フォルリン酸、カプトプリル、カルバモイルコリン、抱水クロラル、シドフォビル、シトルリン、クラブラン酸、クリンダマイシン、リン酸コデイン、サイクロセリン、システアミン、シタラピン、d-グルコース、ジノプロストロメタミン、d-セリン、ジフィリン

50

、エデト酸、エムトリシタピン、エスケタミン塩酸塩、アルケタミン塩酸塩、エタンブトール塩酸塩、ビスグリシン酸鉄、フルラゼパム、ホメピゾール、フラミセチン、ガバペンチン、
 - アミノ酪酸、ゲミフロキサシン、ゲンタマイシン、グルコン酸、グルコノラクトン、グルコサミン、グルタチオン、イバンドロネート、イブチリド、イソニアジド、ケトロラク、ラクチトール、ラクトース、ラクツロース、塩酸レバミゾール、レベチラセタム、レボカルニチン、リスデキサメフェタミン、マンニトール、塩酸メトホルミン、メテナミン、メチマゾール、アミノレプリン酸メチル、ミガーラスタット塩酸塩、ミグルスタット、ナルメフェン塩酸塩、ナルトレキソン塩酸塩、臭化ネオスチグミン、ネチルマイシン、ニコチンアミド、ニコチン、ニトロフラール、ノルフロキサシン、オルニチン、オキシコドン、ペニシラミン、ペントキシベリン、フェンホルミン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピドール酸、ピペラジン、ピラセタム、プレガバリン、塩酸プロカルバジン、塩酸プロメタジン、ピリドキシン、ピルピン酸、塩酸ラニチジン、ロリテトラサイクリン、ロピニロール、スコポラミン、セレノメチオニン、アスコルビン酸ナトリウム、ナトリウムオキシベート、テルブタリン、塩酸チアミン、トブラマイシン、トラネキサム酸、トロメタミン塩、バラシクロビル、及び塩酸ベンラファキシン、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩が挙げられる。

10

【0039】

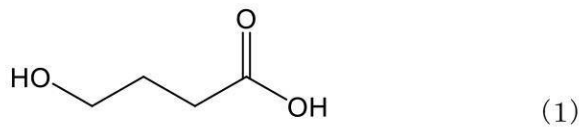
100 mg / mL 超の水溶解度を有する医薬品有効成分は、100 mg / mL 超の水溶解度を有する塩形態、水和物、及び/又は溶媒和物を含み、親医薬品有効成分は、100 mg / mL 未満の水溶解度を有する。

20

【0040】

医薬品有効成分は、
 - ヒドロキシ酪酸又は
 - ヒドロキシ酪酸の誘導体を含むことができる。
 - ヒドロキシ酪酸は、式(1)の構造を有する：

【化1】

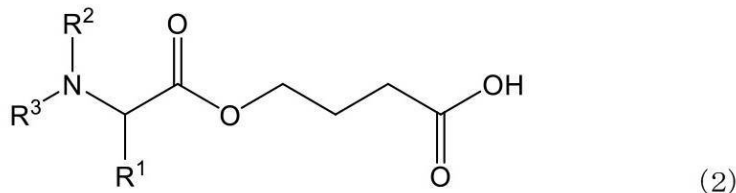


【0041】

- ヒドロキシ酪酸のプロドラッグ誘導体は、式(2)の構造：

30

【化2】



又はその薬学的に許容される塩を有することができ、式中、

R¹ は、水素及び C₁ - 6 アルキルから選択され得、

R² 及び R³ の各々は、独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、及び C₃ - 8 シクロアルコキシカルボニルから選択され得る。

40

【0042】

式(2)の化合物において、R¹ は、水素及び C₁ - 3 アルキルから選択され得る。

【0043】

式(2)の化合物において、R¹ は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、及びイソ - プロピルから選択され得る。

【0044】

式(2)の化合物において、R¹ は、イソ - プロピルであり得る。

50

【 0 0 4 5 】

式(2)の化合物において、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも1つは、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され得る。

【 0 0 4 6 】

式(2)の化合物において、 R^2 及び R^3 の各々は、独立して、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され得る。

【 0 0 4 7 】

式(2)の化合物において、 R^2 及び R^3 の各々は、水素であり得る。

【 0 0 4 8 】

式(2)の化合物において、 R^1 は、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され得、 R^2 は、 C_{1-6} アルコキシカルボニル及び C_{5-6} シクロアルコキシカルボニルから選択され得る。

10

【 0 0 4 9 】

式(2)の化合物において、 R^2 及び R^3 の各々は、水素であり得、 R^1 は、水素及び C_{1-3} アルキルから選択され得る。

【 0 0 5 0 】

式(2)の化合物において、 R^2 及び R^3 の各々は、水素であり得、 R^1 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、及びイソ-プロピルから選択され得る。

【 0 0 5 1 】

式(2)の化合物において、 R^2 及び R^3 の各々は、水素であり得、 R^1 は、イソ-プロピルであり得る。

20

【 0 0 5 2 】

式(2)の化合物において、 R^1 が結合している炭素原子は、(R)-立体配置であり得る。

【 0 0 5 3 】

式(2)の化合物において、 R^1 が結合している炭素原子は、(S)-立体配置であり得る。

【 0 0 5 4 】

式(2)の化合物は、

4 - ((tert-ブトキシカルボニル)グリシル)オキシ)ブタン酸、

30

4 - (グリシルオキシ)ブタン酸、

4 - (D-バリル)オキシ)ブタン酸、

4 - (L-アラニル)オキシ)ブタン酸、

4 - ((エトキシカルボニル)グリシル)オキシ)ブタン酸、

4 - ((イソプロポキシカルボニル)グリシル)オキシ)ブタン酸、

4 - (((シクロヘキシルオキシ)カルボニル)グリシル)オキシ)ブタン酸、

4 - ((エトキシカルボニル)-D-バリル)オキシ)ブタン酸、

4 - (L-バリル)オキシ)ブタン酸、

前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、及び

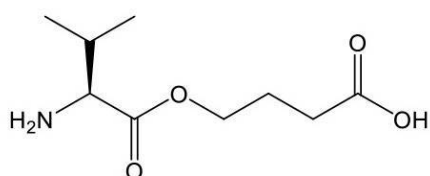
前述のうちのいずれかの組み合わせから選択され得る。

40

【 0 0 5 5 】

式(2)の化合物は、4 - (L-バリル)オキシ)ブタン酸(2a)又はその薬学的に許容される塩であり得る：

【化3】



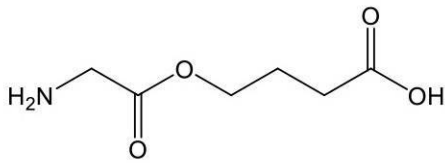
(2a)。

50

【0056】

式(2)の化合物は、4-(グリシルオキシ)ブタン酸(2b)又はその薬学的に許容される塩であり得る：

【化4】



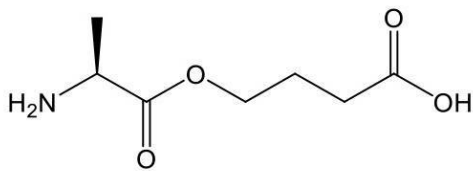
(2b)。

10

【0057】

式(2)の化合物は、4-((L-アラニル)オキシ)ブタン酸(2c)又はその薬学的に許容される塩であり得る：

【化5】



(2c)。

20

【0058】

式(2)~(2c)の化合物は、 α -ヒドロキシ酪酸のプロドラッグであり、経口投与すると、患者の血液中に α -ヒドロキシ酪酸が得られる。式(2)~(2c)の化合物は、患者において、10%F超、20%F超、30%F超、40%F超、50%F超、又は60%F超の α -ヒドロキシ酪酸の相対的経口バイオアベイラビリティを示す

【0059】

顆粒に組み込む前に、医薬品有効成分は、高いかさ密度を有することができる。

【0060】

医薬品有効成分は、例えば、0.20g/mL未満、0.30g/mL未満、0.40g/mL未満、又は0.50g/mL未満のかさ密度を有することができる。

30

【0061】

医薬品有効成分は、例えば、0.15g/mL~0.33g/mL、0.16g/mL~0.32g/mL、0.17g/mL~0.31g/mL、0.18g/mL~0.30g/mL、0.19g/mL~0.29g/mL、又は0.20g/mL~0.28g/mLのかさ密度を有することができる。

【0062】

医薬品有効成分は、例えば、0.15g/mL~0.50g/mL、0.20g/mL~0.45g/mL、0.25g/mL~0.40g/mL、又は0.30g/mL~0.40g/mLのタップかさ密度を有することができる。

【0063】

医薬品有効成分は、例えば、1 μ m~3 μ mのD10、6.5 μ m~8.5 μ mのD50、及び15 μ m~17 μ mのD90を特徴とする粒径分布を有することができる。

40

【0064】

医薬品有効成分は、例えば、図9Fに実質的に示されるような粒径分布を有することができる。

【0065】

医薬品有効成分をジェットミルして粒径を減少させることができる。

【0066】

医薬品有効成分は、例えば、0.10g/mL~0.30g/mL、0.12g/mL~0.28g/mL、0.14g/mL~0.26g/mL、0.16g/mL~0.2

50

4 g / mL、又は 0.18 g / mL ~ 0.22 g / mL のかさ密度を有することができる。
【0067】

医薬品有効成分は、例えば、0.15 g / mL ~ 1 g / mL、0.15 g / mL ~ 0.8 g / mL、0.15 g / mL ~ 6 g / mL、0.25 g / mL ~ 0.50 g / mL、0.27 g / mL ~ 0.48 g / mL、0.29 g / mL ~ 0.46 g / mL、0.31 g / mL ~ 0.44 g / mL、又は 0.33 g / mL ~ 0.42 g / mL のタップかさ密度を有することができる。

【0068】

医薬品有効成分は、例えば、 $200\text{ m}^2 / \text{kg}$ ~ $1200\text{ m}^2 / \text{kg}$ 、例えば、 $400\text{ m}^2 / \text{kg}$ ~ $1000\text{ m}^2 / \text{kg}$ 、又は $400\text{ m}^2 / \text{kg}$ ~ $800\text{ m}^2 / \text{kg}$ の比表面積を有
10
することができる。比表面積は、レーザー回折を使用して決定される。医薬品有効成分は、例えば、 $200\text{ m}^2 / \text{kg}$ 超、 $400\text{ m}^2 / \text{kg}$ 超、 $600\text{ m}^2 / \text{kg}$ 超、 $800\text{ m}^2 / \text{kg}$ 超、 $1,000\text{ m}^2 / \text{kg}$ 超又は超の比表面積を有することができる。

【0069】

医薬品有効成分は、例えば、 $10\text{ }\mu\text{m}$ ~ $14\text{ }\mu\text{m}$ の D10、 $32\text{ }\mu\text{m}$ ~ $36\text{ }\mu\text{m}$ の D50、及び $65\text{ }\mu\text{m}$ ~ $80\text{ }\mu\text{m}$ の D90 を特徴とする粒径分布を有することができる。

【0070】

医薬品有効成分は、例えば、図 16 に実質的に示されるような粒径分布を有することができる。

【0071】

ジェットミルされた医薬品有効成分は、例えば、0.20 g / mL 未満、0.30 g / mL 未満、0.40 g / mL 未満、又は 0.50 g / mL 未満のタップかさ密度を有
20
することができる。

【0072】

ジェットミルされた医薬品有効成分は、例えば、0.10 g / mL ~ 0.30 g / mL、0.12 g / mL ~ 0.28 g / mL、0.14 g / mL ~ 0.26 g / mL、0.16 g / mL ~ 0.24 g / mL、又は 0.18 g / mL ~ 0.22 g / mL のタップかさ密度を有することができる。

【0073】

ジェットミルされた医薬品有効成分は、例えば、 $6\text{ }\mu\text{m}$ ~ $10\text{ }\mu\text{m}$ の D10、 $14\text{ }\mu\text{m}$ ~ $18\text{ }\mu\text{m}$ の D50、及び $24\text{ }\mu\text{m}$ ~ $32\text{ }\mu\text{m}$ の D90 を特徴とする粒径分布を有
30
することができる。

【0074】

ジェットミルされた医薬品有効成分は、例えば、図 16 に実質的に示されるような粒径分布を有することができる。

【0075】

本開示によって提供される医薬組成物は、医薬品有効成分、結合剤、及び帯電防止剤を含むことができる。

【0076】

顆粒は、結合剤又は結合剤の組み合わせを含むことができる。顆粒は、例えば、1重量%未満の結合剤、0.8重量%未満、0.6重量%未満、0.4重量%未満、又は0.2重量%未満の結合剤を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。顆粒は、例えば、0.1重量% ~ 1.0重量%の結合剤、0.2重量% ~ 0.9重量%、0.2重量% ~ 0.8重量%、0.25重量% ~ 0.75重量%、又は0.3重量% ~ 0.7重量%の結合剤を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。
40

【0077】

顆粒は、例えば、1.5重量%未満の結合剤、1.2重量%未満、1.0重量%未満、0.8重量%未満、又は0.6重量%未満の結合剤を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。

【0078】

顆粒は、好適な結合剤を含むことができる。好適な結合剤の例としては、デンプン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、及びゼラチン等の天然結合剤；ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリメタクリレート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びポリエチレングリコール等の合成結合剤；並びに修飾セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、キシリトール、及びマンニトール等の糖類が挙げられる。

【0079】

他の好適な結合剤の例としては、アカシア、コポビドン、カルボマー、コーンスターチ、アルファ化デンプン、カルシウムカルボキシメチルセルロース、グリコール酸カルシウムセルロース、カルメロサムカルシウム (carmellosum calcium)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルメロースナトリウム、セラトニア、キトサン塩酸塩、デキストレート、デキストリン、エチルセルロース、液状グルコース、グアーガラトマンナン (guar galatomannan)、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒプロメロース/ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Methocel (登録商標)、イヌリン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキッド、ポビドン、アルギン酸ナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、圧縮糖、ゼイン、ゼラチン、ポリメタクリレート、ソルビトール、グルコース、及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。

【0080】

顆粒は、帯電防止剤又は帯電防止剤の組み合わせを含むことができる。

【0081】

顆粒は、例えば、2重量%未満の帯電防止剤、1.25重量%未満、1重量%未満、0.75重量%未満、0.5重量%未満、又は0.25重量%未満の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。顆粒は、例えば、0.1重量%~2.0重量%の帯電防止剤、0.2重量%~1.8重量%、0.5重量%~1.50重量%、又は0.75重量%~1.25重量%の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。

【0082】

顆粒は、好適な帯電防止剤を含むことができる。

【0083】

好適な帯電防止剤の例としては、シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、及び前述のうちのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【0084】

帯電防止剤は、親水性ヒュームドシリカ等の親水性シリカ等のシリカを含むことができる。

【0085】

帯電防止剤は、例えば、Evonik Industries製のAerosil (登録商標) ヒュームドシリカ、Cabot Corporation製のCab-o-sil (登録商標) ヒュームドシリカ、又はBrenntag Solutions Group製のHDK (登録商標) ヒュームドシリカ等の親水性ヒュームドシリカを含むことができる。

【0086】

帯電防止剤は、Evonik Industriesから入手可能なAerosil (登録商標) 200を含むことができる。

【0087】

親水性ヒュームドシリカは、 $100\text{ m}^2/\text{g} \sim 300\text{ m}^2/\text{g}$ 、例えば、 $175\text{ m}^2/\text{g} \sim 225\text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積 (BET、4%の水性分散液中の3.7~4.5のpH値、1.5%以下の105 での2時間の乾燥減量、約 $40\text{ g/L} \sim 60\text{ g/L}$ のタップ密度

10

20

30

40

50

、及び発火物質に基づいて99.8%超のSiO₂含有量を有することができる。

【0088】

ある特定の造粒物において、帯電防止剤はタルクを含む。医薬品グレードのタルクは、例えば、Imerys Talc及びElementis PLCから入手可能である。ある特定の造粒物において、帯電防止剤はタルクを含まない。

【0089】

造粒物又は顆粒は、例えば、95.0重量%～99.5重量%の医薬品有効成分、0.1重量%～1.0重量%の結合剤、及び0.1重量%～2.0重量%の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、造粒物又は顆粒の総重量に基づく。

【0090】

造粒物又は顆粒は、例えば、98重量%～99重量%の医薬品有効成分、0.25重量%～0.75重量%の結合剤、及び0.5重量%～1.5重量%の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、造粒物又は顆粒の総重量に基づく。

【0091】

造粒物又は顆粒は、例えば、98.25重量%～98.75重量%の医薬品有効成分、0.33重量%～0.65重量%の結合剤、及び0.74重量%～1.25重量%の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、造粒物又は顆粒の総重量に基づく。

【0092】

医薬品有効成分、結合剤、及び帯電防止剤に加えて、顆粒は、例えば、流量制御剤、滑沢剤、崩壊剤、充填剤、圧縮助剤、界面活性剤、希釈剤、着色剤、緩衝剤、流動促進剤、及び前述のうちのいずれかの組み合わせ等の1つ以上の賦形剤を含むことができる。

【0093】

顆粒は、例えば、1つ以上の賦形剤のうちの3重量%未満、1つ以上の賦形剤のうちの2重量%未満、1重量%未満、又は0.5重量%未満を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。顆粒は、例えば、1つ以上の賦形剤のうちの0重量%～3重量%、1つ以上の賦形剤のうちの0.1重量%～3重量%、0.5重量%～2重量%、又は1重量%～2重量%を含むことができ、重量%は、顆粒の総重量に基づく。

【0094】

好適な流量制御剤又は流動促進剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ヒュームドシリカ(コロイド状二酸化ケイ素)、デンプン、タルク、及び前述のうちのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【0095】

好適な滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、水添ヒマシ油、水添植物油、軽油、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸亜鉛、及び前述のうちのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【0096】

好適な崩壊剤の例としては、クエン酸クロスカルメロースナトリウム、コロイド状シリコーンジオキシド、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、及び前述のうちのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【0097】

界面活性剤は、イオン性界面活性剤又は非イオン性界面活性剤を含むことができる。好適なイオン性界面活性剤の例としては、ドクサートナトリウム(スルホコハク酸ジオクチルナトリウム塩)、ラウリル硫酸ナトリウム、及び前述のうちのいずれかの組み合わせが挙げられる。好適な非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンステアレート、ポロキサマー、ポリソルベート、ソルビタンエステル、グリセリルモノオレエート、及び前述のうちのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【0098】

好適な充填剤及び圧縮助剤の例としては、ラクトース、炭酸カルシウム、硫酸カルシウ

10

20

30

40

50

ム、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、スクロース、及び前述のうちのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【0099】

造粒物又は顆粒は、医薬品有効成分、結合剤、及び帯電防止剤からなり得る。医薬品有効成分に加えて、造粒物は、ヒドロキシプロピルセルロースからなる結合剤及び/又は親水性ヒュームドシリカからなる帯電防止剤からなり得る。造粒物又は顆粒は、式(2)の化合物から選択される医薬品有効成分、結合剤がヒドロキシプロピルセルロースからなる結合剤、及び帯電防止剤が親水性ヒュームドシリカからなる帯電防止剤からなり得る。造粒物は微量の水を有し得る。ある特定の顆粒物において、医薬品有効成分は、4-(L-バリル)オキシ)ブタン酸(2a)若しくはその薬学的に許容される塩を含まず、結合剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含まず、かつ/又は帯電防止剤は、タルクを含まない。

10

【0100】

本開示によって提供される顆粒は、例えば、0.91~0.99、又は0.92~0.98等の0.90~1の真球度を特徴とすることができ、真球度は、湿潤分散粒子形状法を使用するか、又は動画像分析によって決定される。本開示によって提供される造粒物は、例えば、0.90超、0.91超、0.92超、0.93超、0.94超、又は0.95超の平均真球度を特徴とすることができる。本開示によって提供される造粒物は、例えば、0.94超、0.95超、0.96超、0.97超、0.98超、又は0.99超の平均真球度を特徴とする複数の顆粒を含むことができる。

20

【0101】

本開示によって提供される顆粒は固体であり、顆粒全体にわたって実質的に均質な組成物を特徴とする。

【0102】

高用量の医薬品有効成分について、特に投与前に懸濁液中で再構成される場合、嗜好性を改善するために、顆粒は小さな平均直径を有することが有用であり得る。

【0103】

本開示によって提供される造粒物は、例えば、150 μ m~500 μ m、150 μ m~450 μ m、150 μ m~400 μ m、225 μ m~400 μ m、150 μ m~350 μ m、例えば、175 μ m~325 μ m、200 μ m~300 μ m、又は225 μ m~275 μ mの例えば粒径分布D50を特徴とすることができる。造粒物は、例えば、500 μ m未満、450 μ m未満、400 μ m未満、350 μ m未満、300 μ m未満、250 μ m未満、又は200 μ m未満の粒径分布D50を特徴とすることができる。

30

【0104】

造粒物は、例えば、50 μ m~150 μ m、60 μ m~140 μ m、70 μ m~120 μ m、又は80 μ m~110 μ mの粒径分布D10を特徴とすることができる。造粒物は、例えば、200 μ m未満、180 μ m未満、160 μ m未満、又は140 μ m未満の粒径分布D10を特徴とすることができる。

【0105】

造粒物は、例えば、450 μ m~750 μ m、475 μ m~725 μ m、500 μ m~700 μ m、525 μ m~675 μ m、又は550 μ m~650 μ mの粒径分布D90を特徴とすることができる。造粒物は、例えば、800 μ m未満、700 μ m未満、600 μ m未満、又は500 μ m未満の粒径分布を特徴とすることができる。

40

【0106】

造粒物は、例えば、50 μ m~150 μ mの粒径分布D10、220 μ m~320 μ mの粒径分布D50、及び480 μ m~560 μ mの粒径分布D90を特徴とすることができる。

【0107】

造粒物は、例えば、60 μ m~140 μ mの粒径分布D10、230 μ m~310 μ m

50

の粒径分布 D 5 0、及び 4 9 0 μm ~ 5 5 0 μm の粒径分布 D 9 0 を特徴とすることができる。

【 0 1 0 8 】

造粒物は、例えば、7 0 μm ~ 1 3 0 μm の粒径分布 D 1 0、2 4 0 μm ~ 3 0 0 μm の粒径分布 D 5 0、及び 5 0 0 μm ~ 5 4 0 μm の粒径分布 D 9 0 を特徴とすることができる。

【 0 1 0 9 】

造粒物は、例えば、7 0 μm ~ 2 3 0 μm の粒径分布 D 1 0、及び 4 0 0 μm ~ 7 5 0 μm の粒径分布 D 9 0 を特徴とすることができる。

【 0 1 1 0 】

造粒物は、例えば、8 0 μm ~ 1 2 0 μm の粒径分布 D 1 0、及び 5 1 0 μm ~ 6 5 0 μm の粒径分布 D 9 0 を特徴とすることができる。

【 0 1 1 1 】

本開示によって提供される造粒物についての粒径分布の例を図 9 A に示す。

【 0 1 1 2 】

粒径分布は、レーザー回折又はふるい分析によって決定することができる。

【 0 1 1 3 】

造粒物は、例えば、0 . 4 0 g / m L 超、0 . 5 0 g / m L 超、0 . 6 0 g / m L 超、0 . 9 0 g / m L 超、1 . 1 0 g / m L 超、1 . 3 0 g / m L 超、又は 1 . 5 0 g / m L 超のかさ密度を有することができる。

【 0 1 1 4 】

造粒物は、例えば、0 . 4 0 g / m L ~ 1 . 6 0 g / m L、0 . 4 0 g / m L ~ 1 . 2 0 g / m L、0 . 4 0 g / m L ~ 0 . 8 0 g / m L、0 . 5 0 g / m L ~ 1 . 6 0 g / m L、0 . 5 0 g / m L ~ 1 . 4 0 g / m L、0 . 5 0 g / m L ~ 1 . 2 0 g / m L、0 . 6 0 g / m L ~ 1 . 6 0 g / m L、0 . 7 0 g / m L ~ 1 . 5 0 g / m L、0 . 8 0 g / m L ~ 1 . 4 0 g / m L、又は 1 . 0 0 g / m L ~ 1 . 2 0 g / m L のかさ密度を有することができる。造粒物は、例えば、0 . 5 g / m L ~ 0 . 8 g / m L、0 . 5 5 g / m L ~ 0 . 7 5 g / m L、又は 0 . 6 g / m L ~ 0 . 7 g / m L のかさ密度を有することができる。

【 0 1 1 5 】

かさ密度は、かさ密度シリンダーを使用して決定することができる。

【 0 1 1 6 】

本開示によって提供される顆粒の例の走査型電子顕微鏡写真 (S E M) 画像を、それぞれ、1 1 0 倍、2 2 0 倍、1 , 0 0 0 倍、及び 2 , 0 0 0 倍の倍率で図 9 B ~ 9 C に示す。図 9 B ~ 9 E に示す顆粒は、実質的に滑らかな表面を特徴とする。

【 0 1 1 7 】

滑らかな顆粒表面は、実質的に均一な厚さを有する薄い連続コーティングで顆粒をコーティングする能力を促進する。コーティングの品質は、制御放出製剤にとって重要であり得る。例えば、粗い及び / 又は多孔質の表面は、滑らかな表面と同等の放出プロファイルを達成するために、著しく多量のコーティングを必要とする傾向がある。加えて、粗い及び / 又は多孔質の表面のコーティングは、様々な溶解又は放出プロファイルをもたらすことができる。

【 0 1 1 8 】

本開示によって提供される造粒物は、乾燥すると、例えば、0 . 0 5 重量% ~ 1 . 5 重量%、0 . 1 重量% ~ 1 . 4 重量%、0 . 2 重量% ~ 1 . 2 重量%、0 . 2 重量% ~ 1 . 3 重量%、0 . 3 重量% ~ 1 . 2 重量%、0 . 7 重量% ~ 1 . 1 重量%、0 . 9 2 重量% ~ 0 . 9 8 重量%、0 . 9 3 重量% ~ 0 . 9 7 重量%、又は 0 . 9 4 重量% ~ 0 . 9 6 重量% の乾燥減量 (L O D) を特徴とすることができ、重量% は、造粒物の総重量に基づく。本開示によって提供される造粒物は、乾燥すると、例えば、1 . 5 重量% 未満、1 . 3 重量% 未満、1 . 1 重量% 未満、0 . 9 重量% 未満、0 . 7 重量% 未満、0 . 5 重量% 未

10

20

30

40

50

満、又は0.1重量%未満の乾燥減量（LOD）を特徴とすることができ、重量%は、造粒物の総重量に基づく。LODは、造粒物の調製中及び乾燥後に顆粒に組み込まれた水の除去を表す。

【0119】

LODは、熱重量分析によって決定される。

【0120】

本開示によって提供される造粒物は、例えば、2重量%未満、1.5重量%未満、1重量%未満、又は0.5重量%未満等の0重量%～2重量%の摩損度値を特徴とすることができ、重量%は、造粒物の総重量に基づく。本開示によって提供される造粒物は、例えば、0.1重量%～2重量%、0.2重量%～1.8重量%、0.2重量%～1.6重量%、0.4重量%～1.2重量%、又は0.6重量%～1.2重量%の摩損度値を特徴とすることができ、重量%は、造粒物の総重量に基づく。低い摩損度を有する顆粒は、高い摩損度を有する顆粒よりもコーティングしやすい。摩損度は、少なくとも2分間、毎分3,600個の音波エネルギーパルスに対応する8の振幅で動作した音波ふるいに造粒物を供することによって生成される75µm未満の直径を有する顆粒の量（重量%）として定義される。

10

【0121】

本開示によって提供される造粒物は、例えば、1.02%未満の摩損度を有することができ、摩損度は、音波ふるいを使用して決定される。

【0122】

本開示によって提供される造粒物は、医薬品有効成分及び1つ以上の賦形剤を混合して、乾燥混合物を形成することと、乾燥混合物を湿式造粒して、湿式造粒物を得ることと、湿式造粒物を湿式塊状化して、造粒物を得ることと、によって調製され得る。湿式造粒及び湿式塊状化する工程は、1回以上、例えば、1～6回、例えば、1回、2回、3回、4回、5回、6回、又はそれ以上繰り返すことができる。

20

【0123】

乾燥混合物は、例えば、医薬品有効成分、結合剤、及び帯電防止剤を含むことができる。

【0124】

乾燥混合物は、医薬品有効成分又は医薬品有効成分の組み合わせを含むことができる。乾燥混合物は、95重量%超の医薬品有効成分、96重量%超、97重量%超、98重量%超、又は99重量%超の医薬品有効成分を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。乾燥混合物は、例えば、95重量%～99.5重量%の医薬品有効成分、96重量%～99重量%、97重量%～99重量%、又は98重量%～99重量%の医薬品有効成分を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

30

【0125】

乾燥混合物は、結合剤又は結合剤の組み合わせを含むことができる。乾燥混合物は、例えば、3重量%未満、2.5重量%未満、2重量%未満、1.5重量%未満、1重量%未満の結合剤、0.8重量%未満、0.6重量%未満、0.4重量%未満、又は0.2重量%未満の結合剤を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。乾燥混合物は、例えば、0.1重量%～3.0重量%の結合剤、0.1重量%～2.0重量%、0.1重量%～1.5重量%、0.2重量%～0.9重量%、0.2重量%～0.8重量%、0.25重量%～0.75重量%、又は0.3重量%～0.7重量%の結合剤を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

40

【0126】

乾燥混合物は、例えば、3重量%未満の帯電防止剤、2重量%未満、1.25重量%未満、1重量%未満、0.75重量%未満、0.5重量%未満、又は0.25重量%未満の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。乾燥混合物は、例えば、0.1重量%～2.0重量%の帯電防止剤、0.2重量%～1.75重量%、0.5重量%～1.50重量%、又は0.75重量%～1.25重量%の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

50

【0127】

乾燥混合物は、例えば、95.0重量%～99.5重量%の医薬品有効成分、0.1重量%～1.0重量%の結合剤、及び0.1重量%～2.0重量%の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

【0128】

乾燥混合物は、例えば、98重量%～99重量%の医薬品有効成分、0.25重量%～0.75重量%の結合剤、及び0.5重量%～1.5重量%の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

【0129】

乾燥混合物は、例えば、98.25重量%～98.75重量%の医薬品有効成分、0.33重量%～0.65重量%の結合剤、及び0.74重量%～1.25重量%の帯電防止剤を含むことができ、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

10

【0130】

医薬品有効成分は、乾燥混合物に添加する前に、スクリーニング、脱塊化 (de-lumped)、同時ミル (co-milled)、Fitzミル、ピンミル (pin-milled)、又はジェットミルすることができる。

【0131】

医薬品有効成分は、例えば、30 μ m未満、25 μ m未満、20 μ m未満、又は15 μ m未満のD90を特徴とするサイズ分布を有することができる。医薬品有効成分は、例えば、10 μ m～30 μ m、11 μ m～25 μ m、又は10 μ m～20 μ mのD90を特徴とするサイズ分布を有することができる。結晶化したままの医薬品有効成分は、ジェットミルして、好適な粒径分布を得ることができる。

20

【0132】

乾燥混合物は、ボウル内で、例えば、0.5分～5分間混合して、均質な乾燥混合物を得ることができる。

【0133】

造粒することは、(a)乾燥混合物を造粒して、乾燥造粒物を得る工程と、(b)乾燥造粒物に水を添加し、造粒して、湿式造粒物を得る工程と、を含むことができる。

【0134】

乾燥混合物を造粒することは、例えば、700rpm～1000rpm、例えば、800rpm～900rpmの混合器速度、及び例えば、3,000rpm～4200rpm、例えば、3,200rpm～4,000rpm、又は3,400rpm～3,800rpmのチョッパー速度で、例えば、5分～20分、例えば、5分～15分、又は5分～10分間造粒することを含むことができる。

30

【0135】

工程(a)で得られた乾式造粒物は、湿式造粒することができる。

【0136】

湿式造粒中、例えば、0.0025重量%/分～0.0075重量%/分の速度で水を乾燥造粒物に添加することができる。重量%は、乾燥造粒物の総重量に基づく。湿式造粒物は、例えば、5分～20分、例えば、5分～15分、又は5分～10分間造粒することができる。湿式造粒中、混合器速度は、例えば、700rpm～1000rpm、例えば、800rpm～900rpmであり得、チョッパー速度は、例えば、3,000rpm～4200rpm、例えば、3,200rpm～4,000rpm、又は3,400rpm～3,800rpmであり得る。

40

【0137】

プロセスの終わりに、湿式造粒物は、例えば、3重量%～7重量%の水、例えば、3.5重量%～6.5重量%、又は4重量%の水～6重量%の水を含有することができる。重量%は、湿式造粒物の総重量に基づく。

【0138】

添加した水の量は、造粒物に組み込まれた/消費された水の量を計量することによって

50

決定される。

【0139】

湿式造粒中、湿式造粒物の温度は、例えば、20 ~ 25 に維持することができる。

【0140】

次いで、湿式造粒物は、湿式塊状化して、滑らかで高密度な顆粒を形成することができる。

【0141】

湿式塊状化は、例えば、400 rpm ~ 700 rpm、例えば、500 rpm ~ 600 rpmの混合器速度、及び例えば、1300 rpm ~ 2300 rpm、例えば、1500 rpm ~ 2100 rpmのチョッパー速度で、20分 ~ 100分、例えば、30分 ~ 90分、30分 ~ 80分、又は30分 ~ 60分間行うことができる。

10

【0142】

湿式塊状化の間、湿式造粒物の温度は、例えば、20 ~ 25、例えば、22 ~ 25の温度で維持することができる。湿式造粒物の温度は、例えば、造粒物を含有する混合ボウルを、温度制御された浴中に浸漬することによって維持することができる。

【0143】

湿式塊状化は、例えば、22 ~ 24の温度で、525 rpm ~ 575 rpmの混合器速度、及び1700 rpm ~ 1900 rpmのチョッパー速度で、20分 ~ 80分、例えば、25分 ~ 70分、30分 ~ 60分、又は35分 ~ 55分間、造粒ボウルを使用して行うことができる。

20

【0144】

湿式塊状化の間、湿式造粒物は、例えば、0.01重量% ~ 0.1重量%の水、0.02重量% ~ 0.085重量%、0.025重量% ~ 0.075重量%、又は0.035重量% ~ 0.065重量%の水を含むことができ、水は、湿式造粒物の総重量に基づく。

【0145】

湿式塊状化後、造粒物を乾燥させることができる。

【0146】

乾燥減量が1.0 w / 重量%未満になるまで、造粒物をオープン又は流動層乾燥機中で乾燥させることができる。

【0147】

本開示により提供される方法によって調製された造粒物は、100 μm ~ 425 μmの粒径範囲の55重量% ~ 70重量%の収率、100 μm ~ 425 μmの粒径範囲の63重量%の収率、200 μm ~ 350 μmの粒径範囲の30重量% ~ 40重量%の収率、及び200 μm ~ 350 μmの粒径範囲の36重量%の収率を特徴とすることができ、粒径範囲は、ふるい分析により決定され、重量%は、造粒物の総重量に基づく。

30

【0148】

本開示により提供される造粒物を調製するためのある特定の方法において、医薬品有効成分は、例えば、30 μm未満、25 μm未満、又は20 μm未満の粒径分布D50を有することができる。医薬品有効成分は、例えば、200 mg / kg ~ 1200 mg / kgの形態の比重を有することができる。

40

【0149】

1つ以上の造粒工程の間、造粒の温度は、例えば、20 ~ 25の温度に維持することができる。2 g / 分未満の速度等、可能な限り遅い速度で造粒物に水を添加することが望ましい場合がある。水をゆっくりと加えることで、凝集を最小限に抑えることができる。1つ以上の造粒工程の間、約5重量% ~ 25重量%、例えば、10重量% ~ 20重量%の総水を添加することができ、重量%は、医薬品有効成分の総重量に基づく。1つ以上の造粒工程の各々の間、600 rpm超、700 rpm超、800 rpm超、又は1000 rpm超等、可能な限り速い混合器速度を維持することが有用であり得る。

【0150】

1つ以上の湿式塊状化工程の間、造粒物の温度は、例えば、15 ~ 25の形態の温

50

度に維持することができる。1つ以上の湿式塊状化工程の各々の間、600rpm超、700rpm超、800rpm超、又は1000rpm超等、可能な限り速い混合器速度を維持することが有用であり得る。

【0151】

造粒及び湿式塊状化工程は、造粒物が所望のかさ密度を示すまで、かつ/又は造粒物のかさ密度が著しく増加しないまでである。例えば、造粒物のかさ密度が最後の湿式塊状化工程の後に10%未満又は5%未満増加すると、造粒物は、完全であるとみなすことができる。造粒及び湿式塊状化工程は、最後の湿式塊状化工程の後、床の高さが著しく減少しなくなるまで繰り返すことができる。

【0152】

本開示によって提供される顆粒は、1つ以上のコーティングを含むことができる。

【0153】

コーティングは、例えば、300µm未満、200µm未満、150µm未満、100µm未満、50µm未満、又は25µm未満の平均厚さを有することができる。

【0154】

コーティングされた顆粒は、例えば、50重量%未満のコーティング、40重量%未満、30重量%未満、20重量%未満、又は10重量%未満のコーティングを含むことができ、重量%は、コーティングされた顆粒の総重量に基づく。高度な水溶性医薬品有効成分を含有する剤形は、医薬品有効成分の放出速度を低減させるために厚いコーティングを必要とする。

【0155】

コーティングは、薬学的に許容されるポリマー、可塑剤、粘着防止剤、着色剤又は顔料、流動促進剤、及び粘度調整剤を含むことができる。

【0156】

例えば、コーティングは、即時放出コーティング、又は制御放出コーティングを含むことができる。制御放出コーティングは、例えば、遅延放出コーティング、pH放出コーティング、持続放出コーティング、又は修飾放出コーティングを含むことができる。遅延放出薬物送達システムは、投与後の特定の時間又は一定の期間にわたって薬物を送達するように設計される。

【0157】

コーティングは、水溶性コーティングを含むことができ、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルセルロース、及び前述のうちのいずれかの組み合わせ等のポリマーを含むことができる。

【0158】

コーティングは、貯蔵中に剤形が水を吸収することから保護するための水不溶性コーティング又は耐水性コーティングを含むことができる。好適な水不溶性又は耐水性コーティングの例としては、エチルセルロース、ポリアクリレート、ポリメタクリレート等のポリマー、及び前述のうちのいずれかの組み合わせが挙げられ得る。

【0159】

コーティングは、例えば、時間依存性放出、pH依存性放出、又は持続性放出を提供することができる。

【0160】

コーティングは、流動床装置内の顆粒上にコーティングの溶液、懸濁液、又は分散液を噴霧する等の任意の好適な方法によって、本開示により提供される顆粒に適用することができる。

【0161】

本開示により提供される医薬組成物は、本開示により提供される造粒物を含むことができる。

【0162】

10

20

30

40

50

医薬組成物は、経口投与のための任意の好適な剤形を含むことができる。

【0163】

好適な経口剤形の例としては、錠剤、カプセル、タブレット、サシェ、ボトル、スティックパック、及び懸濁液が挙げられる。

【0164】

経口剤形は、例えば、0.1グラム～10グラムの医薬品有効成分、0.2グラム～8グラム、0.5グラム～5グラム、1グラム～4.5グラム、又は1.5グラム～4グラムの医薬品有効成分を含むことができる。経口剤形は、例えば、0.5グラム超、1グラム超、2グラム超、3グラム超、4グラム超、6グラム超、又は8グラム超の医薬品有効成分を含むことができる。

10

【0165】

本開示によって提供される経口製剤は、経口錠剤製剤を含むことができる。

【0166】

本開示によって提供される経口製剤は、経口懸濁液を含むことができる。

【0167】

本発明の態様

本発明は、以下の態様によって更に定義される。

【0168】

態様1．複数の顆粒を含む造粒物であって、顆粒が、95重量%超の医薬品有効成分(API)を特徴とし、造粒物が、150 μ m～300 μ mの粒径分布(PSD)(D50)を特徴とし、重量%が、造粒物の総重量に基づく、造粒物。

20

【0169】

態様2．造粒物が、98重量%～99重量%の医薬品有効成分を含み、重量%が、造粒物の総重量に基づく、態様1に記載の造粒物。

【0170】

態様3．造粒物が、225 μ m～275 μ mのPSD(D50)を特徴とする、態様1又は2に記載の造粒物。

【0171】

態様4．造粒物が、2重量%未満の摩損度を特徴とし、重量%が、造粒物の総重量に基づく、態様1～3のいずれか1つに記載の造粒物。

30

【0172】

態様5．造粒物が、50 μ m～150 μ mのPSD(D10)、及び450 μ m～750 μ mのPSD(D90)を特徴とし、PSDが、ふるい分析によって決定される、態様1～4のいずれか1つに記載の造粒物。

【0173】

態様6．造粒物が、80 μ m～120 μ mのPSD(D10)、及び510 μ m～650 μ mのPSD(D90)を特徴とし、PSDが、ふるい分析によって決定される、態様1～4のいずれか1つに記載の造粒物。

【0174】

態様7．造粒物が、106 μ mのPSD(D10)、267 μ mのPSD(D50)、及び533 μ mのPSD(D90)を特徴とし、PSDが、ふるい分析によって決定される、態様1～4のいずれか1つに記載の造粒物。

40

【0175】

態様8．造粒物が、0.150g/mL～0.320g/mLの医薬品有効成分かさ密度を有し、かさ密度が、USP616、方法Iを使用して決定される、態様1～7のいずれか1つに記載の造粒物。

【0176】

態様9．造粒物が、0.250g/mL～0.280g/mLの医薬品有効成分かさ密度を有し、かさ密度が、USP616、方法Iを使用して決定される、態様1又は2に記載の造粒物。

50

【 0 1 7 7 】

態様 1 0 . 造粒物が、0 . 7 0 g / m L ~ 1 . 7 0 g / m L のかさ密度を有し、かさ密度が、USP 6 1 6、方法 I を使用して決定される、態様 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 7 8 】

態様 1 1 . 造粒物が、0 重量% ~ 1 . 5 重量%の乾燥減量 (LOD) を特徴とし、重量%が、乾燥後の造粒物の重量に基づく、態様 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 7 9 】

態様 1 2 . 造粒物が、0 . 2 重量% ~ 1 . 2 重量%の乾燥減量 (LOD) を特徴とし、重量%が、乾燥後の造粒物の重量に基づく、態様 1 ~ 1 0 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

10

【 0 1 8 0 】

態様 1 3 . 造粒物が、0 . 9 5 % ~ 1 . 1 0 % の摩損度を特徴とし、摩損度が、実施例に記載されるように、ふるい振とう機を使用して決定される、態様 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 8 1 】

態様 1 4 . 造粒物が、1 . 0 2 % の摩損度を特徴とし、摩損度が、実施例に記載されるように、ふるい振とう機を使用して決定される、態様 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 8 2 】

態様 1 5 . 顆粒が、0 . 9 0 ~ 1 . 0 0 の真球度を特徴とし、真球度が、動画像分析によって決定される、態様 1 ~ 1 4 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

20

【 0 1 8 3 】

態様 1 6 . 顆粒が、図 9 B ~ 9 E に実質的に示される表面粗さを特徴とする、態様 1 ~ 1 4 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 8 4 】

態様 1 7 . 医薬品有効成分が、1 0 0 m g / m L 超の水溶解度を有する、態様 1 ~ 1 5 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 8 5 】

態様 1 8 . 医薬品有効成分が、1 0 0 m g / m L ~ 1 , 0 0 0 m g / m L の水溶解度を有する、態様 1 ~ 1 5 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

30

【 0 1 8 6 】

態様 1 9 . 医薬品有効成分が、 --- -ヒドロキシ酪酸又はその薬学的に許容される塩を含む、態様 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

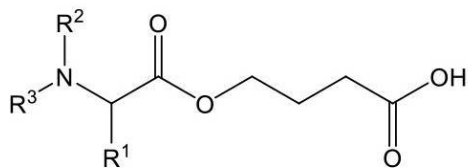
【 0 1 8 7 】

態様 2 0 . 医薬品有効成分が、 --- -ヒドロキシ酪酸、 --- -ヒドロキシ酪酸の誘導体、又は前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩を含む、態様 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 8 8 】

態様 2 1 . 医薬品有効成分が、式 (2) の化合物：

【 化 6 】



(2)

40

又はその薬学的に許容される塩を含み、

R^1 が、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^2 及び R^3 の各々が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、及び C_{3-6} シクロアルコキシカルボニルから独立して選択される、態様 1 ~ 1 8 のいずれか

50

1 つに記載の造粒物。

【 0 1 8 9 】

態様 2 2 . 医薬品有効成分が、

4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) グリシル) オキシ) ブタン酸、

4 - (グリシルオキシ) ブタン酸、

4 - ((D - バリル) オキシ) ブタン酸、

4 - ((L - アラニル) オキシ) ブタン酸、

4 - (((エトキシカルボニル) グリシル) オキシ) ブタン酸、

4 - (((イソプロポキシカルボニル) グリシル) オキシ) ブタン酸、

4 - (((シクロヘキシルオキシ) カルボニル) グリシル) オキシ) ブタン酸、

4 - (((エトキシカルボニル) - D - バリル) オキシ) ブタン酸、

4 - ((L - バリル) オキシ) ブタン酸、

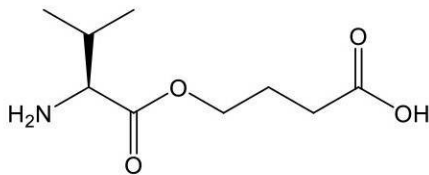
前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、及び

前述のうちのいずれかの組み合わせから選択される、態様 2 1 に記載の造粒物。

【 0 1 9 0 】

態様 2 3 . 医薬品有効成分が、4 - ((L - バリル) オキシ) ブタン酸 (2 a) 又はその薬学的に許容される塩である、態様 2 1 に記載の造粒物：

【 化 7 】



(2a)

【 0 1 9 1 】

態様 2 4 . 造粒物が、結合剤、及び帯電防止剤を更に含む、態様 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 9 2 】

態様 2 5 . 造粒物が、9 8 重量% ~ 9 9 重量%の医薬品有効成分、0 . 2 5 重量% ~ 0 . 7 5 重量%の結合剤、及び0 . 5 重量% ~ 1 . 5 重量%の帯電防止剤を含み、重量%が、造粒物の総重量に基づく、態様 2 4 に記載の造粒物。

【 0 1 9 3 】

態様 2 6 . 造粒物が、9 8 . 5 重量%の医薬品有効成分、0 . 5 重量%の結合剤、及び1 . 0 重量%の帯電防止剤を含み、重量%が、造粒物の総重量に基づく、態様 2 4 に記載の造粒物。

【 0 1 9 4 】

態様 2 7 . 結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースを含む、態様 2 4 ~ 2 6 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 9 5 】

態様 2 8 . 帯電防止剤が、親水性ヒュームドシリカを含む、態様 2 4 ~ 2 7 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 9 6 】

態様 2 9 . 顆粒が、コーティングを含む、態様 1 ~ 2 8 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 1 9 7 】

態様 3 0 . 造粒物が、2 重量%未満のコーティングを含み、重量%が、造粒物の総重量に基づく、態様 2 9 に記載の造粒物。

【 0 1 9 8 】

態様 3 1 . コーティングされた顆粒が、9 5 重量%超の医薬品有効成分を含み、重量%が、顆粒の総重量に基づく、態様 2 9 又は 3 0 に記載の造粒物。

【 0 1 9 9 】

10

20

30

40

50

態様 32 . コーティングが、制御放出コーティングを含む、態様 29 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 2 0 0 】

態様 33 . 態様 1 ~ 32 のいずれか 1 つに記載の造粒物を含む、医薬組成物。

【 0 2 0 1 】

態様 34 . 医薬組成物が、経口製剤を含む、態様 33 に記載の医薬組成物。

【 0 2 0 2 】

態様 35 . 医薬組成物が、即時放出製剤を含む、態様 33 又は 34 に記載の医薬組成物。

【 0 2 0 3 】

態様 36 . 医薬組成物が、制御放出製剤を含む、態様 33 又は 34 に記載の医薬組成物。 10

【 0 2 0 4 】

態様 37 . 医薬品有効成分、結合剤、及び帯電防止剤を混合して、乾燥混合物を形成することと、乾燥混合物を 5 分 ~ 10 分間湿式造粒して、湿式造粒物を得ることと、湿式造粒物を 30 分 ~ 60 分間湿式塊状化して、湿式造粒物を得ることと、湿式造粒物を乾燥させて、造粒物を得ることと、を含む、態様 1 ~ 32 のいずれか 1 つに記載の造粒物を調製する方法。

【 0 2 0 5 】

態様 38 . 湿式造粒することが、乾燥混合物を、800 rpm ~ 900 rpm の混合器速度及び 3200 rpm ~ 4000 rpm のチョッパー速度で 5 分 ~ 15 分間造粒することと、0.0025 重量% / 分 ~ 0.0075 重量% / 分の速度で水を添加することと、 20 重量% が、乾燥混合物の総重量に基づく、添加することと、湿式造粒の間、湿式造粒物の温度を 20 ~ 25 の温度に維持することと、を含む、態様 37 に記載の方法。

【 0 2 0 6 】

態様 39 . 湿式造粒することが、850 rpm の混合器速度及び 3600 rpm のチョッパー速度で 5 分間 ~ 60 分間造粒することと、0.005 重量% / 分の速度で水を添加することと、重量% が、混合物の総重量に基づく、添加することと、湿式造粒物の温度を 22 ~ 24 に維持することと、を含む、態様 37 に記載の方法。

【 0 2 0 7 】

態様 40 . 湿式塊状化することが、550 rpm の混合器速度、及び 1,500 rpm ~ 2,100 rpm のチョッパー速度で 30 分 ~ 60 分間湿式塊状化することと、湿式造粒物の温度を 20 ~ 25 の温度に維持することと、を含む、態様 37 ~ 39 のいずれか 1 つに記載の方法。 30

【 0 2 0 8 】

態様 41 . 湿式塊状化することが、500 rpm ~ 600 rpm の混合器速度、及び 1800 rpm のチョッパー速度で 30 分 ~ 60 分間湿式塊状化することと、湿式造粒物の温度を 22 ~ 24 に維持することと、を含む、態様 37 ~ 39 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 0 9 】

態様 42 . 混合物が、98 重量% ~ 99 重量% の医薬品有効成分、0.25 重量% ~ 0.75 重量% の結合剤、及び 0.5 重量% ~ 1.5 重量% の帯電防止剤を含み、重量% が、混合物の総重量に基づく、態様 37 ~ 41 のいずれか 1 つに記載の方法。 40

【 0 2 1 0 】

態様 43 . 混合物が、98.5 重量% の医薬品有効成分、0.5 重量% の結合剤、及び 1.0 重量% の帯電防止剤を含み、重量% が、混合物の総重量に基づく、態様 37 ~ 41 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 1 】

態様 44 . 造粒物が、100 μm ~ 425 μm の粒径範囲の 55 重量% ~ 70 重量% の収率を特徴とし、粒径範囲が、レーザー回折によって決定され、重量% が、造粒物の総重量に基づく、態様 37 ~ 43 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 1 2 】

態様 45 . 造粒物が、 $100\ \mu\text{m} \sim 425\ \mu\text{m}$ の粒径範囲の63重量%の収率を特徴とし、粒径範囲が、レーザー回折によって決定され、重量%が、造粒物の総重量に基づく、態様 37 ~ 44 のいずれか1つに記載の方法。

【0213】

態様 46 . 造粒物が、 $200\ \mu\text{m} \sim 350\ \mu\text{m}$ の粒径範囲の30重量% ~ 40重量%の収率を特徴とし、粒径範囲が、レーザー回折によって決定され、重量%が、造粒物の総重量に基づく、態様 37 ~ 45 のいずれか1つに記載の方法。

【0214】

態様 47 . 造粒物が、 $200\ \mu\text{m} \sim 350\ \mu\text{m}$ の粒径範囲の36重量%の収率を特徴とし、粒径範囲が、レーザー回折によって決定され、重量%が、造粒物の総重量に基づく、態様 37 ~ 46 のいずれか1つに記載の方法。

10

【0215】

態様 48 . 湿式造粒物が、0.025重量% ~ 0.075重量%の水を含み、重量%が、湿式造粒物の総重量に基づく、態様 37 ~ 47 のいずれか1つに記載の方法。

【0216】

態様 49 . 湿式造粒物が、0.05重量%の水を含み、重量%が、湿式造粒物の総重量に基づく、態様 37 ~ 47 のいずれか1つに記載の方法。

【0217】

態様 1A . 複数の顆粒を含む造粒物であって、顆粒が、95重量%超の医薬品有効成分(API)を含み、重量%が、造粒物の総重量に基づき、医薬品有効成分が、 $100\ \text{mg} / \text{mL}$ 超の水溶解度を含む、造粒物。

20

【0218】

態様 2A . 医薬品有効成分が、 $30\ \mu\text{m}$ 未満のD90を特徴とする粒径分布を特徴とする、態様 1A に記載の造粒物。

【0219】

態様 3A . 医薬品有効成分が、 $200\ \text{m}^2 / \text{kg} \sim 1200\ \text{m}^2 / \text{kg}$ の比表面積を特徴とし、比表面積が、レーザー回折を使用して決定される、態様 1A 又は 2A に記載の造粒物。

【0220】

態様 4A . 医薬品有効成分が、 $0.1\ \text{g} / \text{mL} \sim 0.4\ \text{g} / \text{mL}$ のかさ密度を特徴とし、かさ密度が、USP 616、方法1に従って決定される、態様 1A ~ 3A のいずれか1つに記載の造粒物。

30

【0221】

態様 5A . 医薬品有効成分が、 $0.15\ \text{g} / \text{mL} \sim 0.35\ \text{g} / \text{mL}$ のかさ密度を有し、かさ密度が、USP 616、方法Iを使用して決定される、態様 1A ~ 4A のいずれか1つに記載の造粒物。

【0222】

態様 6A . 医薬品有効成分が、 $100\ \text{mg} / \text{mL} \sim 1,000\ \text{mg} / \text{mL}$ の水溶解度を有する、態様 1A ~ 5A のいずれか1つに記載の造粒物。

【0223】

態様 7A . 顆粒が、96重量% ~ 99.5重量%の医薬品有効成分を含み、重量%が、顆粒の総重量に基づく、態様 1A ~ 6A のいずれか1つに記載の造粒物。

40

【0224】

態様 8A . 造粒物が、 $150\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ のD50を特徴とする粒径分布(PSD)を特徴とし、粒径分布が、レーザー回折又はふるい分析によって決定される、態様 1A ~ 7A のいずれか1つに記載の造粒物。

【0225】

態様 9A . 造粒物が、 $200\ \mu\text{m} \sim 400\ \mu\text{m}$ の粒径分布D50を特徴とし、粒径分布が、レーザー回折又はふるい分析によって決定される、態様 1A ~ 7A のいずれか1つに記載の造粒物

50

【0226】

態様10A．造粒物が、50 μ m～250 μ mの粒径分布D10、及び400 μ m～750 μ mの粒径分布D90を特徴とし、粒径分布が、レーザー回折又はふるい分析によって決定される、態様1A～7Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0227】

態様11A．造粒物が、80 μ m～120 μ mの粒径分布D10、及び510 μ m～650 μ mの粒径分布D90を特徴とし、粒径分布が、レーザー回折又はふるい分析によって決定される、態様1A～7Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0228】

態様12A．造粒物が、0.50g/mL～1.20g/mLのかさ密度を有し、かさ密度が、USP 616、方法Iに従って決定される、態様1A～11Aのいずれか1つに記載の造粒物。

10

【0229】

態様13A．造粒物が、0.40g/mL～0.80g/mLのかさ密度を有し、かさ密度が、USP 616、方法Iに従って決定される、態様1A～12Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0230】

態様14A．造粒物が、0.05重量%～1.5重量%の乾燥減量(LOD)を特徴とし、重量%が、乾燥後の造粒物の重量に基づく、態様1A～13Aのいずれか1つに記載の造粒物。

20

【0231】

態様15A．造粒物が、0.2重量%～1.2重量%の乾燥減量(LOD)を特徴とし、重量%が、乾燥後の造粒物の重量に基づく、態様1A～13Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0232】

態様16A．造粒物が、2重量%未満の摩損度を特徴とし、重量%が、造粒物の総重量に基づき、摩損度が、実施例に記載される方法に従ってふるい振とう機を使用して決定される、態様1A～15Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0233】

態様17A．造粒物が、1.10重量%未満の摩損度を特徴とし、重量%が、造粒物の総重量に基づき、摩損度が、実施例に記載される方法に従ってふるい振とう機を使用して決定される、態様1A～15Aのいずれか1つに記載の造粒物。

30

【0234】

態様18A．造粒物が、1.02重量%未満の摩損度を特徴とし、重量%が、造粒物の総重量に基づき、摩損度が、実施例に記載される方法に従ってふるい振とう機を使用して決定される、態様1A～15Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0235】

態様19A．顆粒が、0.90～1.00の真球度を特徴とし、真球度が、動画像分析によって決定される、態様1A～18Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0236】

態様20A．顆粒が、図9B～9Eに実質的に示される表面粗さを特徴とする、態様1A～19Aのいずれか1つに記載の造粒物。

40

【0237】

態様21A．顆粒が、図19～20に実質的に示される表面粗さを特徴とする、態様1A～19Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0238】

態様22A．医薬品有効成分が、
- ヒドロキシ酪酸又はその薬学的に許容される塩を含む、態様1A～21Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0239】

態様23A．医薬品有効成分が、
- ヒドロキシ酪酸の誘導体又はその薬学的に許容さ

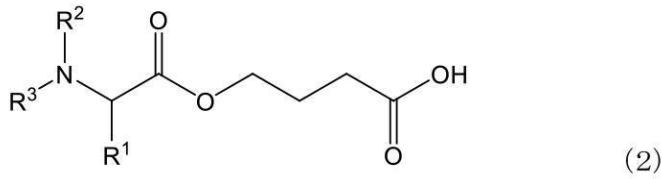
50

れる塩を含む、態様 1 A ~ 2 1 A のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 2 4 0 】

態様 2 4 A . 医薬品有効成分が、式 (2) の化合物 :

【 化 8 】



10

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R^1 が、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^2 及び R^3 の各々が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、及び C_{3-6} シクロアルコキシカルボニルから独立して選択される、態様 1 A ~ 2 1 A のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 2 4 1 】

態様 2 5 A . 医薬品有効成分が、

4 - ((tert - ブトキシカルボニル) グリシル) オキシ) ブタン酸、

4 - (グリシルオキシ) ブタン酸、

4 - ((D - バリル) オキシ) ブタン酸、

4 - ((L - アラニル) オキシ) ブタン酸、

4 - (((エトキシカルボニル) グリシル) オキシ) ブタン酸、

4 - (((イソプロポキシカルボニル) グリシル) オキシ) ブタン酸、

4 - (((シクロヘキシルオキシ) カルボニル) グリシル) オキシ) ブタン酸、

4 - (((エトキシカルボニル) - D - バリル) オキシ) ブタン酸、

4 - ((L - バリル) オキシ) ブタン酸、

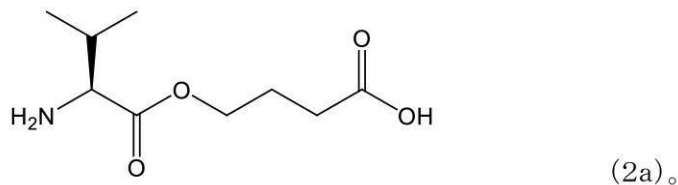
前述のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、及び

前述のうちのいずれかの組み合わせから選択される、態様 1 A ~ 2 1 A のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 2 4 2 】

態様 2 6 A . 医薬品有効成分が、4 - ((L - バリル) オキシ) ブタン酸 (2 a) 又はその薬学的に許容される塩である、態様 1 A ~ 2 1 A のいずれか 1 つに記載の造粒物 :

【 化 9 】



30

【 0 2 4 3 】

態様 2 7 A . 顆粒が、結合剤、及び帯電防止剤を更に含む、態様 1 A ~ 2 6 A のいずれか 1 つに記載の造粒物。

【 0 2 4 4 】

態様 2 8 A . 顆粒が、2 重量 % 以下の結合剤を含み、重量 % が、顆粒の総重量に基づく、態様 2 7 A に記載の造粒物。

【 0 2 4 5 】

態様 2 9 A . 顆粒が、1 . 5 重量 % 以下の帯電防止剤を含み、重量 % が、顆粒の総重量に基づく、態様 2 7 A 又は 2 8 A に記載の造粒物。

【 0 2 4 6 】

態様 3 0 A . 顆粒が、9 8 重量 % ~ 9 9 重量 % の医薬品有効成分、0 . 2 5 重量 % ~ 0

40

50

、75重量%の結合剤、及び0.5重量%～1.5重量%の帯電防止剤を含み、重量%が、顆粒の総重量に基づく、態様27A～29Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0247】

態様31A．顆粒が、98.5重量%超の医薬品有効成分、0.5重量%以下の結合剤、及び1.0重量%以下の帯電防止剤を含み、重量%が、顆粒の総重量に基づく、態様27A～29Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0248】

態様32A．結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースを含む、態様27A～31Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0249】

態様33A．ヒドロキシプロピルセルロースが、10 μ m～35 μ mのD10、45 μ m～90 μ mのD50、及び100 μ m～300 μ mのD90を特徴とするサイズ分布を含む、態様32Aに記載の造粒物。

【0250】

態様34A．ヒドロキシプロピルセルロースが、50,000ダルトン～110,000ダルトンの重量平均分子量を含む、態様32A又は33Aに記載の造粒物。

【0251】

態様35A．ヒドロキシプロピルセルロースが、25 で Brookfield 粘度計を使用して決定される場合、300mPaxsec～600mPaxsecの粘度を含む、態様32A～34Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0252】

態様36A．帯電防止剤が、親水性ヒュームドシリカを含む、態様30A～35Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0253】

態様37A．親水性ヒュームドシリカが、発火物質に基づいて99.8%超のSiO₂含有量を有する、態様36Aに記載の造粒物。

【0254】

態様38A．親水性ヒュームドシリカが、175m²/g～225m²/gの比表面積(BET)を有する、態様36A又は37Aに記載の造粒物。

【0255】

態様39A．親水性ヒュームドシリカが、4%の水性分散液中に3.7～4.5のpH値を有する、態様36A又は37Aに記載の造粒物。

【0256】

態様40A．親水性ヒュームドシリカが、1.5重量%未満のLODを有する、態様36A又は37Aに記載の造粒物。

【0257】

態様41A．親水性ヒュームドシリカが、30g/L～70g/Lのタップ密度を有する、態様36A又は37Aに記載の造粒物。

【0258】

態様42A．顆粒が、コーティングを含む、態様1A～41Aのいずれか1つに記載の造粒物。

【0259】

態様43A．顆粒が、1重量%～10重量%のコーティングを含み、重量%が、顆粒の総重量に基づく、態様42Aに記載の造粒物。

【0260】

態様44A．コーティングが、シールコーティング、制御放出コーティング、又はそれらの組み合わせを含む、態様42A又は43Aに記載の造粒物。

【0261】

態様45A．態様1A～44Aのいずれか1つに記載の造粒物を含む、医薬組成物。

【0262】

10

20

30

40

50

態様 4 6 A . 医薬組成物が、経口製剤を含む、態様 4 5 A に記載の医薬組成物。

【 0 2 6 3 】

態様 4 7 A . 経口製剤が、経口懸濁液を含む、態様 4 5 A 又は 4 6 A に記載の医薬組成物。

【 0 2 6 4 】

態様 4 8 A . 医薬組成物が、即時放出製剤を含む、態様 4 5 A ~ 4 7 A のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 2 6 5 】

態様 4 9 A . 医薬組成物が、制御放出製剤を含む、態様 4 5 A ~ 4 8 A のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【 0 2 6 6 】

態様 5 0 A . 態様 1 A ~ 4 4 A のいずれか 1 つに記載の造粒物を調製する方法であって、医薬品有効成分、結合剤、及び帯電防止剤を混合して、乾燥混合物を形成することと、乾燥混合物を湿式造粒して、湿式造粒物を得ることと、湿式造粒物を湿式塊状化して、湿式塊状造粒物を得ることと、湿式塊状造粒物を乾燥させて、造粒物を得ることと、を含む、方法。

【 0 2 6 7 】

態様 5 1 A . 乾燥混合物を湿式造粒することが、5 分 ~ 1 0 分間、湿式造粒することを含む、態様 5 0 A に記載の方法。

【 0 2 6 8 】

態様 5 2 A . 湿式造粒することが、5 重量% ~ 2 0 重量%の総水を添加することを含み、重量%が、医薬品有効成分の総重量に基づく、態様 5 0 A 又は 5 1 A に記載の方法。

20

【 0 2 6 9 】

態様 5 3 A . 湿式造粒の間、湿式造粒物の温度が、2 0 ~ 2 5 の温度である、態様 5 0 A ~ 5 2 A のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 7 0 】

態様 5 4 A . 湿式造粒物を湿式塊状化することが、3 0 分 ~ 6 0 分間、湿式塊状化することを含む、態様 5 0 A ~ 5 3 A のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 7 1 】

態様 5 5 A . 方法が、乾燥させる工程の前に、湿式造粒する工程及び湿式塊状化する工程を 1 回以上繰り返すことを含む、態様 5 0 A ~ 5 4 A のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【 0 2 7 2 】

態様 5 6 A . 方法が、造粒物の比重が顕著に増加しなくなるまで、乾燥させる工程の前に、湿式造粒する工程及び湿式塊状化する工程を 1 回以上繰り返すことを含む、態様 5 0 A ~ 5 5 A のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 7 3 】

態様 5 7 A . 湿式造粒することが、乾燥混合物を、8 0 0 r p m ~ 9 0 0 r p m の混合器速度及び 3 2 0 0 r p m ~ 4 0 0 0 r p m のチョッパー速度で 5 分 ~ 1 5 分間造粒することと、0 . 0 0 2 5 重量% / 分 ~ 0 . 0 0 7 5 重量% / 分の速度で水を添加することと、重量%が、乾燥混合物の総重量に基づく、添加することと、湿式造粒の間、湿式造粒物の温度を 2 0 ~ 2 5 の温度に維持することと、を含む、態様 5 0 A ~ 5 6 A のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【 0 2 7 4 】

態様 5 8 A . 湿式造粒することが、8 5 0 r p m の混合器速度及び 3 6 0 0 r p m のチョッパー速度で 5 分間 ~ 6 0 分間造粒することと、0 . 0 0 5 重量% / 分の速度で水を添加することと、重量%が、混合物の総重量に基づく、添加することと、湿式造粒物の温度を 2 0 ~ 2 5 に維持することと、を含む、態様 5 0 A ~ 5 7 A のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 7 5 】

態様 5 9 A . 湿式塊状化することが、5 5 0 r p m の混合器速度、及び 1 , 5 0 0 r p

50

m ~ 2, 100 rpm のチョッパー速度で30分 ~ 60分間湿式塊状化することと、湿式造粒物の温度を15 ~ 25 の温度に維持することと、を含む、態様50A ~ 58Aのいずれか1つに記載の方法。

【0276】

態様60A . 湿式塊状化することが、500 rpm ~ 600 rpm の混合器速度、及び1800 rpm のチョッパー速度で30分 ~ 60分間湿式塊状化することと、湿式造粒物の温度を20 ~ 25 に維持することと、を含む、態様50A ~ 58Aのいずれか1つに記載の方法。

【0277】

態様61A . 結合剤が、ヒドロキシプロピルセルロースを含む、態様50A ~ 58Aのいずれか1つに記載の方法。

10

【0278】

態様62A . 帯電防止剤が、親水性ヒュームドシリカを含む、態様50A ~ 58Aのいずれか1つに記載の方法。

【0279】

態様63A . 混合物が、95重量%超の医薬品有効成分、0.25重量%超の結合剤、及び0.5重量%超の帯電防止剤を含み、重量%が、混合物の総重量に基づく、態様50A ~ 58Aのいずれか1つに記載の方法。

【0280】

態様64A . 混合物が、98重量% ~ 99重量%の医薬品有効成分、0.25重量% ~ 0.75重量%の結合剤、及び0.5重量% ~ 1.5重量%の帯電防止剤を含み、重量%が、混合物の総重量に基づく、態様50A ~ 58Aのいずれか1つに記載の方法。

20

【0281】

態様65A . 混合物が、98.2重量% ~ 98.8重量%の医薬品有効成分、0.3重量% ~ 0.7重量%の結合剤、及び0.8重量% ~ 1.2重量%の帯電防止剤を含み、重量%が、混合物の総重量に基づく、態様50A ~ 58Aのいずれか1つに記載の方法。

【0282】

態様66A . 乾燥後、湿式造粒物が、0.025重量% ~ 0.075重量%の水を含み、重量%が、湿式造粒物の総重量に基づく、態様50A ~ 65Aのいずれか1つに記載の方法。

30

【0283】

態様67A . 乾燥後、湿式造粒物が、0.05重量%の水を含み、重量%が、湿式造粒物の総重量に基づく、態様50A ~ 66Aのいずれか1つに記載の方法。

【実施例】

【0284】

本開示によって提供される実施形態は、以下の実施例を参照することによって更に例示され、これは、造粒物、顆粒、経口投薬製剤、及び本開示によって提供される造粒物を作製する方法を記載する。本開示の範囲から逸脱することなく、材料及び方法の両方に対する多くの変更が実施され得ることは、当業者には明らかであろう。

【0285】

実施例では、以下の材料を使用した。医薬品有効成分は、式(2a)、4-(L-バシル)オキシ)ブタン酸の化合物であった。結合剤は、Pharmacoat (登録商標)606 HPMC (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) (Shin-Etsu Chemical Company, Ltd.) (実施例1)又はKlucel (登録商標)EXF HPC (ヒドロキシプロピルセルロース) (Ashland) (実施例2~9)であった。帯電防止剤は、Aerosil (登録商標)200 (親水性ヒュームドシリカ、BWT SA200 m²/g) (Evonik Industries)であった。ミリングは、Comil (登録商標) (Quadro Engineering) を使用して行った。

40

【0286】

50

実施例の各々についての乾燥混合物の成分を表 1 に示す。

【表 1】

表1. 乾燥混合物成分。

実施例	乾燥混合物 (重量%)		
	API	結合剤	帯電防止剤
1	96.0	3.0	1.0
2	98.6	0.4	1.0
3	98.5	0.5	1.0
4	98.0	1.0	1.0
5	98.5	0.5	1.0
6	98.5	0.5	1.0
7	98.5	0.5	1.0
8	98.5	0.5	1.0
9	98.5	0.5	1.0

10

20

【0287】

実施例 1 ~ 9 の各々についてのプロセス条件を図 1 1 に要約し、造粒物の特性を図 1 2 に要約する。

【0288】

実施例 1

医薬造粒物 (1)

重量 % を単位として乾燥混合物の成分を表 1 に示す。

【0289】

湿式造粒中に合計 3 . 7 6 重量 % の水を添加し、重量 % は、乾燥混合物の総重量に基づく。床の高さが約 2 倍に低下するまで水を添加し、これは、かさ密度の実質的な増加を意味した。湿式造粒は、8 0 0 r p m の混合器速度及び 2 , 0 0 0 r p m のチョッパー速度で 7 分間造粒し、湿式造粒物の平均温度は 2 5 . 2 であった。

30

【0290】

湿式造粒物を 3 0 分間湿式塊状化した。

【0291】

医薬造粒物 (1) の特定の特性を図 1 2 に示す。

【0292】

湿式塊状化中の顆粒のサイズ分布を図 1 A に示し、得られた顆粒の S E M 画像を、それぞれ 3 4 倍及び 1 0 0 倍の倍率で図 1 B 及び 1 C に示す。

40

【0293】

実施例 2

医薬造粒物 (2)

重量 % を単位として乾燥混合物の成分を表 1 に示す。

【0294】

湿式造粒中に合計 3 . 6 9 重量 % の水を添加し、重量 % は、乾燥混合物の総重量に基づく。湿式造粒は、8 0 0 r p m の混合器速度及び 2 , 0 0 0 r p m のチョッパー速度で 6 分間造粒し、湿式造粒物の平均温度は 2 5 . 4 であった。

【0295】

50

湿式造粒物は、1,200rpmの混合器速度及び2,000rpmのチョッパー速度で45分間、湿式塊状化しながら、湿式造粒物の温度は32.1の平均温度に維持した。

【0296】

医薬造粒物(2)の特定の特性を図12に示す。

【0297】

湿式塊状化中の顆粒のサイズ分布を図2Aに示し、得られた顆粒のSEM画像を、それぞれ34倍及び100倍の倍率で図2B及び2Cに示す。

【0298】

実施例3

医薬造粒物(3)

重量%を単位として乾燥混合物の成分を表1に示す。

【0299】

湿式造粒中に合計3.75重量%の水を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。湿式造粒は、850rpmの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で6分間造粒し、湿式造粒物の平均温度は32であった。

【0300】

最初の造粒後、サブバッチを、湿式塊状化のためにジャケット付きボウル中に混合した。20分の湿式塊状化の後、造粒物に目に見える変化はなかった。

【0301】

湿式造粒を、850RPMの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で更に24分間継続した。湿式造粒中に8.0重量%の追加の量の水を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

【0302】

湿式造粒物は、850rpmの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で36分間、湿式塊状化しながら、湿式造粒物の温度は16~33であった。湿式造粒を、850rpmの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で更に24分間継続した。湿式造粒中に8.0重量%の追加の量の水を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

【0303】

医薬造粒物(3)の特定の特性を図12に示す。

【0304】

湿式塊状化中の顆粒のサイズ分布を図3Aに示し、得られた顆粒のSEM画像を、それぞれ40倍及び220倍の倍率で図3B及び3Cに示す。

【0305】

実施例4

医薬造粒物(4)

重量%を単位として乾燥混合物の成分を表1に示す。医薬品有効成分を、乾燥混合物に添加する前に、0.045インチのスクリーンを取り付けたComil(登録商標)に通過させた。医薬品有効成分はジェットミルしなかった。

【0306】

湿式造粒中に合計5.0重量%の水を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。注射器及び噴霧空気を4psiに設定した2流体スプレーノズルを使用して水を添加した。湿式造粒を、850rpmの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で10分間造粒した。

【0307】

処理を通じて、ジャケット付きの4Lボウルを使用した。湿式塊状化の間、付属の冷却器を使用して、生成物の過熱を防止した。最初の造粒後、サブバッチを、更なる造粒のためにジャケット付きボウル中で混合し、その後湿式塊状化を行った。

【0308】

湿式造粒を更に14分間継続した。この造粒の第2の段階の間、更に5.1重量%の水

10

20

30

40

50

を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。

【0309】

湿式造粒物は、850rpmの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で50分間、湿式塊状化しながら、湿式造粒物の温度は、22.9 ~ 25.4 に維持した。

【0310】

医薬造粒物(4)の特定の特性を図12に示す。

【0311】

20分間の湿式塊状化の前後の顆粒のサイズ分布を図4Aに示し、得られた顆粒のSEM画像を、それぞれ110倍及び340倍の倍率で図4B及び4Cに示す。

【0312】

実施例5

医薬造粒物(5)

重量%を単位として乾燥混合物の成分を表1に示す。医薬品有効成分を、乾燥混合物に添加する前に、0.045インチのスクリーンを取り付けたComil(登録商標)に通過させた。医薬品有効成分はジェットミルしなかった。

【0313】

湿式造粒中に合計5.0重量%の水を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。注射器及び噴霧空気を4psiに設定した2流体スプレーノズルを使用して水を添加した。湿式造粒を、850rpmの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で10分間造粒した。

【0314】

最初の造粒後、サブバッチを、第1の湿式塊状化のためにジャケット付きボウル中に混合した。最初の造粒物を、850rpmの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で20分間、湿式塊状化した。湿式塊状化の間、ジャケット付き4Lボウルに取り付けた水冷却器を使用して、温度を21 ~ 22 に維持した。

【0315】

湿式塊状化後、第2の湿式造粒を行った。第2の湿式造粒の間、547rpmの混合器速度及び1800rpmのチョッパー速度で、6.5重量%の追加の量の水を添加した。

【0316】

第2の湿式造粒後、第2の湿式塊状化を行った。第2の湿式造粒物を、547rpmの混合器速度及び3600rpmのチョッパー速度で更に40分間、湿式塊状化した。ボウルの温度を24 ~ 31 に維持した。

【0317】

医薬造粒物(5)の特定の特性を図12に示す。

【0318】

湿式塊状化中の顆粒のサイズ分布を図5Aに示し、得られた顆粒のSEM画像を、それぞれ110倍及び340倍の倍率で図5B及び5Cに示す。

【0319】

実施例6

医薬造粒物(6)

重量%を単位として乾燥混合物の成分を表1に示す。医薬品有効成分を、乾燥混合物に添加する前に、0.045インチのスクリーンを取り付けたComil(登録商標)に通過させた。医薬品有効成分はジェットミルしなかった。

【0320】

湿式造粒中に合計5.0重量%の水を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。注射器及び噴霧空気を4psiに設定した2流体スプレーノズルを使用して水を添加した。湿式造粒を、850rpmの混合器速度及び3,600rpmのチョッパー速度で10分間造粒した。

【0321】

最初の造粒後、2つのサブバッチを、第1の湿式塊状化のためにジャケット付きボウル

10

20

30

40

50

中に混合した。最初の造粒物を、547 rpmの混合器速度及び1,800 rpmのチョッパー速度で20分間、湿式塊状化した。湿式塊状化の間、ジャケット付き4 Lボウルに取り付けた水冷却器を使用して、温度を21 ~ 22 に維持した。

【0322】

湿式塊状化後、第2の湿式造粒を行った。第2の湿式造粒の間、850 rpmの混合器速度及び3600 rpmのチョッパー速度で、3.0重量%の追加の量の水を添加した。

【0323】

第2の湿式造粒後、第2の湿式塊状化を行った。第2の湿式造粒物を、547 rpmの混合器速度及び3600 rpmのチョッパー速度で更に30分間、湿式塊状化した。第2の湿式塊状化の間、ボウルの温度を18 ~ 21 に維持した。

【0324】

医薬造粒物(6)の特定の特性を図12に示す。

【0325】

湿式塊状化中の顆粒のサイズ分布を図6Aに示し、得られた顆粒のSEM画像を、それぞれ110倍及び340倍の倍率で図6B及び6Cに示す。

【0326】

実施例7

医薬造粒物(7)

重量%を単位として乾燥混合物の成分を表1に示す。この造粒には、異なるロットの医薬品有効成分を使用した。医薬品有効成分は、実施例1~6で使用した医薬品有効成分よりも凝集が少なかった。医薬品有効成分を、乾燥混合物に添加する前に、0.045インチのスクリーンを取り付けたComil(登録商標)に通過させた。医薬品有効成分は湿式ミルしなかった。

【0327】

湿式造粒中に合計5.0重量%の水を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。注射器及び噴霧空気を4 psiに設定した2流体スプレーノズルを使用して水を添加した。湿式造粒を、850 rpmの混合器速度及び3,600 rpmのチョッパー速度で9.7分間造粒した。

【0328】

湿式造粒物は、547 rpmの混合器速度及び1,800 rpmのチョッパー速度で最大20分間、湿式塊状化しながら、温度を21 に維持した。

【0329】

医薬造粒物(7)の特定の特性を図12に示す。

【0330】

湿式塊状化中の顆粒のサイズ分布を図7Aに示し、得られた顆粒のSEM画像を、それぞれ110倍及び340倍の倍率で図7B及び7Cに示す。

【0331】

実施例8

医薬造粒物(8)

重量%を単位として乾燥混合物の成分を表1に示す。実施例8で使用した医薬品有効成分は、実施例7及び9で使用したものと同一であった。

【0332】

湿式造粒中に合計4.8重量%の水を添加し、重量%は、乾燥混合物の総重量に基づく。注射器及び噴霧空気を4 psiに設定した2流体スプレーノズルを使用して水を添加した。湿式造粒を、850 rpmの混合器速度及び3,600 rpmのチョッパー速度で11.5分間造粒した。

【0333】

湿式造粒物は、547 rpmの混合器速度及び1,800 rpmのチョッパー速度で最大60分間、湿式塊状化しながら、湿式造粒物の温度は、21 ~ 23.5 に維持した。

【0334】

10

20

30

40

50

医薬造粒物（ 8 ）の特定の特性を図 1 2 に示す。

【 0 3 3 5 】

湿式塊状化中の顆粒のサイズ分布を図 8 A に示し、得られた顆粒の S E M 画像を、それぞれ 3 4 倍及び 1 1 0 倍の倍率で図 8 B 及び 8 C に示す。

【 0 3 3 6 】

実施例 9

医薬造粒物（ 9 ）

0 . 2 6 3 g / m L のかさ密度を有する医薬品有効成分を、 0 . 0 5 6 インチのスクリーンを取り付けた C o m i l （登録商標）に通過させた。同時ミリングする前に、医薬品有効成分を乾燥環境中で保管した。

【 0 3 3 7 】

重量 % を単位として乾燥混合物の成分を表 1 に示す。

【 0 3 3 8 】

ポンプ及び噴霧空気を 4 p s i に設定した 2 流体スプレーノズルを使用して、蒸留水（ 4 . 7 重量 % ）を乾燥混合物に添加した。

【 0 3 3 9 】

造粒物は、処理を通じて、ジャケット付きの 4 リットルの腸内に保持した。

【 0 3 4 0 】

湿式造粒を、 8 5 0 r p m の混合器速度及び 3 , 6 0 0 r p m のチョッパー速度で 9 . 7 分間造粒した。

【 0 3 4 1 】

湿式造粒物は、 5 4 7 r p m の混合器速度及び 1 , 8 0 0 r p m のチョッパー速度で最大 6 0 分間、湿式塊状化しながら、湿式造粒物の温度は、 2 3 . 1 ~ 2 3 . 6 であった。湿式塊状化の間、冷却器を腸に取り付けて、 2 5 未満の温度を維持した。

【 0 3 4 2 】

湿式塊状化の間の条件を表 2 に示す。

【表 2 】

表2. 湿式塊状化の条件。

時間 (分)	電力 (kW)	ボウル 温度 (°C)	浴温度 (°C)	床の高さ (cm)	混合器/チョッパー (rpm)
10	0.44	-	21.0	4.0	547/1800
20	0.40	23.1	21.0	4.0	
40	0.43	23.2	21.0	3.5	
60	0.40	23.6	21.0	3.5	

【 0 3 4 3 】

湿式塊状化の間の P S D の進化を図 9 A に示す。微粒子及び大粒子の数は、湿式塊状化の間に減少し続けた。

【 0 3 4 4 】

レーザー回折を使用して決定した場合の 6 0 分間の湿式塊状化後の造粒のより詳細な P S D を図 9 F に示す。

【 0 3 4 5 】

顆粒の S E M 画像を、それぞれ 1 1 0 倍、 2 2 0 倍、 1 , 0 0 0 倍、及び 2 , 0 0 0 倍の倍率で図 9 B ~ 9 E に示す。

【 0 3 4 6 】

実施例 10

医薬品有効成分の特徴付け

図 10 A 及び 10 B は、それぞれ、非ミル医薬品有効成分及びミル医薬品有効成分から調製した顆粒の粒径分布を示す。この医薬品有効成分は、実施例 7 ~ 9 で使用したものと同じであり、99.3%の純度を有した。

【0347】

実施例 1 ~ 6 で使用した医薬品有効成分は、0.15 g/mL のかさ密度を有した。

【0348】

実施例 12 及び 13 で使用した医薬品有効成分は、一般に、より大きな結晶サイズを特徴とする異なる形態を有した(図 13 ~ 18)。結晶化したままの医薬品有効成分をジェットミルして、結晶サイズを約 20 µm 未満に減少させた。

10

【0349】

図 13 は、700 倍の倍率での結晶化したままの医薬品有効成分の SEM 画像を示す。

【0350】

図 14 は、700 倍の倍率でのジェットミル医薬品有効成分の SEM 画像を示す。

【0351】

図 15 及び 16 は、それぞれ、レーザー回折によって決定される場合、結晶化したままの医薬品有効成分及びジェットミル医薬品有効成分の粒径分布を示す。結晶化したままの医薬品有効成分の PSD は、11.8 µm の D10、34.0 µm の D50、及び 72.3 µm の D90 を特徴とした。ジェットミル医薬品有効成分の PSD は、7.8 µm の D10、16.1 µm の D50、及び 21.5 µm の D90 を特徴とした。

20

【0352】

結晶化したままの医薬品有効成分及びジェットミル医薬品有効成分の比表面積分布をレーザー回折により決定した。結晶化したままの医薬品有効成分は、291 m²/kg の比表面積を有し、ジェットミル医薬品有効成分は、478 m²/kg の比表面積を有した。他の試料では、ジェットミル医薬品有効成分は、1174 m²/kg の比表面積を特徴とした。

【0353】

実施例 13 で使用した医薬品有効成分の特定の特性を、表 3 に示す。

【表 3】

30

表3. 医薬品有効成分の特性。

特性	単位	結晶化したまま	ジェットミル
APIかさ密度	g/mL	0.20	0.12
APIタップかさ密度	g/mL	0.38	0.20
ハウスナー比	-	1.85	1.700
PSD (D10)	µm	12	8
PSD (D50)	µm	34	16
PSD (D90)	µm	71	28
比表面積	(m ² /kg)	291	478

40

【0354】

50

実施例 1 1

摩損度測定

200 μm ~ 350 μm の顆粒を、45メッシュ及び70メッシュのスクリーンを使用して分離した。スクリーニングした造粒物を、音波ふるいにおいて200メッシュのスクリーン上に配置し、次いで、毎分3,600の音波エネルギーパルスに対応する8の非常に高い振幅に2分間曝露した。造粒物を、音波振とうに曝露する前後に秤量した。約1.02重量%の材料が、200メッシュのスクリーンを通過した。この材料は、顆粒の摩耗によって生じた微粒子であるとみなされ、摩損度と定義される。

【0355】

実施例 1 2

医薬造粒物 (12)

98.5重量%の医薬品有効成分(394.0g)、0.5重量%の結合剤2.0g)、及び1.0重量%の帯電防止剤(4.0g)を混合することによって、造粒組成物(800.0g)を調製し、重量%は、混合物の総重量に基づいた。医薬品有効成分は、式(2a)の化合物、4-(L-バリル)オキシ)ブタン酸であり、ジェットミルした。結合剤は、Klucel(登録商標)EXF HPC(ヒドロキシプロピルセルロース)(Ashland)であった。帯電防止剤は、Aerosil(登録商標)200(親水性ヒュームドシリカ、BWT SA 200m²/g)(Evonik Industries)であった。ミリングは、Comil(登録商標)(Quadro Engineering)を使用して行った。

【0356】

医薬品有効成分を、32Rスクリーン、正方形インペラ、及び0.175インチのスペーサー、及び1349.8rpmでミルした。

【0357】

組成物を、造粒のために2つの400gのバッチに分離した。各サブバッチを約6.75分間造粒し、3.0psiの噴霧空気圧を使用して約1.8g/分の流量で12.1gの水を添加した。床の高さは4.0cmであった。混合器速度は850rpmであり、チョッパー速度は3600rpmであった。

【0358】

湿式塊状化のために2つのサブバッチを混合した。

【0359】

組成物を、8.0cmの床の高さ、及び547rpmの混合器速度、及び1800rpmのチョッパー速度で、24.7の最終温度で10分間、湿式塊状化した。

【0360】

湿式塊状化後、32Rのスクリーンサイズ、正方形インペラ、及び3000rpmの速度で0.175インチのスペーサーを使用して、組成物を湿式ミルした。

【0361】

次いで、湿式ミル組成物を、1.8g/分の流量及び3psiの噴霧空気圧で41g(10.25重量%)の水を添加しながら22分間造粒した。床の高さは6.0cmであった。混合器速度は850rpmであり、チョッパー速度は3600rpmであった。

【0362】

造粒した組成物を、5.2cmの最終の床の高さ、及び547rpmの混合器速度、及び1800rpmのチョッパー速度で、24.7 ~ 30.9の温度で40分間、湿式塊状化した。

【0363】

顆粒を40で20時間オープン乾燥させた。

【0364】

乾燥した顆粒は、0.41g/mLのかさ密度、1.38のハウスナー比、及び1174m²/kgの表面積を有した。

【0365】

10

20

30

40

50

実施例 13

医薬造粒物 (13)

98.5重量%の医薬品有効成分(394.0g)、0.5重量%の結合剤2.0g)、及び1.0重量%の帯電防止剤(4.0g)を混合することによって、製剤(400.0g)を調製し、重量%は、製剤の総重量に基づいた。医薬品有効成分は、式(2a)の化合物、4-(L-バلیل)オキシ)ブタン酸であり、ジェットミルした。結合剤は、Klucel(登録商標)EXF HPC(ヒドロキシプロピルセルロース)(Ashland)であった。帯電防止剤は、Aerosil(登録商標)200(親水性ヒュームドシリカ、BWT SA200m²/g)(Evonik Industries)であった。ミリングは、Comil(登録商標)(Quadro Engineering)を

10

【0366】

インペラ及びチョッパーを取り付けた4Lのジャケット付きボウルを用いて、GMX Granumelist(登録商標)高剪断造粒機(Freund-Vector Corporation)を使用して製剤を造粒した。

【0367】

乾燥製剤を、湿式造粒のために2つの400gのサブバッチに分けた。

【0368】

第1の湿式造粒工程では、湿式造粒の間に合計9.0重量%(18.1g)の水を添加し、重量%は、乾式製剤サブバッチの総重量に対してである。約2.0g/分の流量で混合ボウルに水を滴下することによって添加した。湿式造粒は、約25の湿式造粒物の平均温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、約9.3分間、造粒した。床の高さは7.0cmから4.0cmに約40%低下した。

20

【0369】

第1の湿式塊状化工程では、湿式造粒したサブバッチを混合し、20.0~23.4の湿式造粒物の平均温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、約20分間、湿式塊状化した。床の高さは7.0cmから5.0cmに約30%低下した。

【0370】

第2の造粒工程では、第1の湿式塊状化工程の生成物を、25.2の湿式造粒物の平均温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、26.7分間、造粒した。水(53.6g)を、4.0psiの噴霧空気圧を使用して、造粒床から4.19cmの距離で噴霧することによって添加した。床の高さは5.0cmから4.0cmに低下した。

30

【0371】

第2の湿式塊状化工程では、第2の湿式造粒物を、約30~40の湿式造粒物の温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、40分間、湿式塊状化した。床の高さは4.0cmから3.5cmに約12%低下した。

【0372】

第3の造粒工程では、第2の湿式塊状化工程の生成物を、25.2の湿式造粒物の平均温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、8.4分間、造粒した。水(17.3g)を、4.0psiの噴霧空気圧を使用して、造粒床から5.69cmの距離で噴霧することによって添加した。床の高さは約3.5cmで同じままであった。

40

【0373】

第3の湿式塊状化工程では、第3の湿式造粒物を、約30~40の湿式造粒物の温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、20分間、湿式塊状化した。床の高さは3.5cmから3.0cmに約14%低下した。

【0374】

第4の造粒工程では、第3の湿式塊状化工程の生成物を、25.2の湿式造粒物の平

50

均温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、8.3分間、造粒した。水(17.3g)を、4.0psiの噴霧空気圧を使用して、造粒床から5.9cmの距離で噴霧することによって添加した。床の高さは3.0cmから2.8cmに低下した。

【0375】

第4の湿式塊状化工程では、第3の湿式造粒物を、約19~20の湿式造粒物の温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、20分間、湿式塊状化した。床の高さは3.0cmでほぼ同じままであった。

【0376】

次いで、第4の湿式塊状化工程の生成物を、正方形インペラ、0.150インチのスペーサーを使用して、3005rpmのミリング速度で、032Rスクリーンを取り付けたComil(登録商標)を使用して湿式ミルした。

10

【0377】

第5の湿式塊状化工程では、湿式ミルした造粒物を、15~25の湿式造粒物の温度で、850rpmの混合器速度、及び3,600rpmのチョッパー速度で、20分間、湿式塊状化した。床の高さは3.0cmから2.4cmに低下した。

【0378】

第5の湿式塊状化工程の生成物を、40で19時間乾燥させた。

【0379】

医薬造粒物(13)を調製するために使用した処理条件の要約を表4に示す。

20

30

40

50

【表 4】

表4. 処理条件。

工程	造粒条件						湿式塊状化条件			
	時間 (分)	水 (g)	流量 (g/分)	噴霧空気 (psi)	開始の 床の 高さ (cm)	終了の 床の 高さ (cm)	時間 (分)	開始の 床の 高さ (cm)	終了の 床の 高さ (cm)	温度 (°C)
第1の造粒物 サブバッチ1	9.4	18.1	1.9	該当なし	7.0	4.0				
第1の造粒物 サブバッチ2	9.2	18.2	2.0	該当なし	7.0	4.0				
第1の湿式 塊状化							20.0	7.0	5.0	20~25
第2の造粒物	26.7	53.6	1.9~2.1	4.0	5.0	4.0				
第2の湿式 塊状化							40.0	4.0	3.5	30~40
第3の造粒物	8.4	17.3	2.1	4.0	3.5	3.5				
第3の湿式 塊状化							20.0	3.5	3.0	35~37
第4の造粒物	8.3	17.3	2.1	4.0	3.0	2.8				
第4の湿式 塊状化							20.0	3.0	3.0	19~20
1)湿式 ミリング										
第5の湿式 塊状化	-	-	-	-	-	-	20	3.0	2.4	18~24

¹⁾0.32Rのスクリーン、3005のミリング速度で、正方形インペラ及び0.150のスペーサーを使用した湿式ミリング。

【0380】

顆粒の約35%は500 μ m超の粒径を有し、53%は210 μ m~500 μ mの粒径を有し、28%は210 μ m未満の粒径を有し、粒径はふるい分析により決定した。

【0381】

医薬造粒物(13)の特定の特性を表5に示す。

10

20

30

40

50

【表 5】

表5. 医薬造粒物(13)の特性。

特性	単位	実施例13
API かさ密度	g/mL	0.12 ジェットミル
かさ密度	g/mL	0.638
¹ 35~70メッシュ かさ密度	g/mL	0.600
¹ 35~70メッシュ バッチ収率	%	53
² >35メッシュ バッチ収率	%	19
³ <70メッシュ バッチ収率	%	28
¹ 212 μ m~500 μ m。 ² >212 μ m。 ³ <500 μ m。		

10

20

【0382】

図19及び20は、それぞれ100倍及び240倍の倍率での顆粒の写真を示す。

【0383】

本明細書に開示される実施形態を実施する代替の方法が存在することに留意すべきである。したがって、本実施形態は、例示的であり、限定的ではないとみなされるべきである。更に、特許請求の範囲は、本明細書で与えられる詳細に限定されるものではなく、それらの完全な範囲及びその等価物に権利を有する。

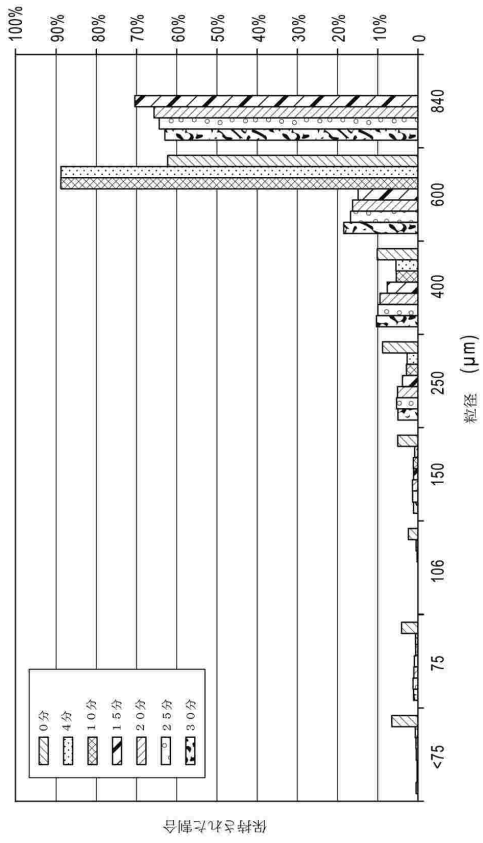
30

40

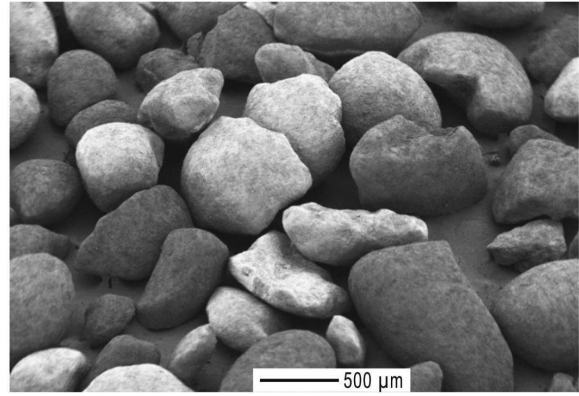
50

【図面】

【図 1 A】



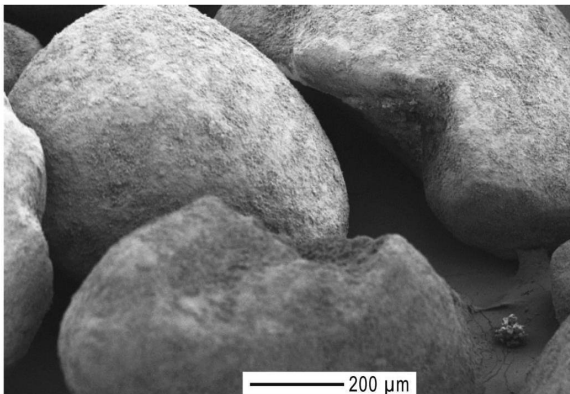
【図 1 B】



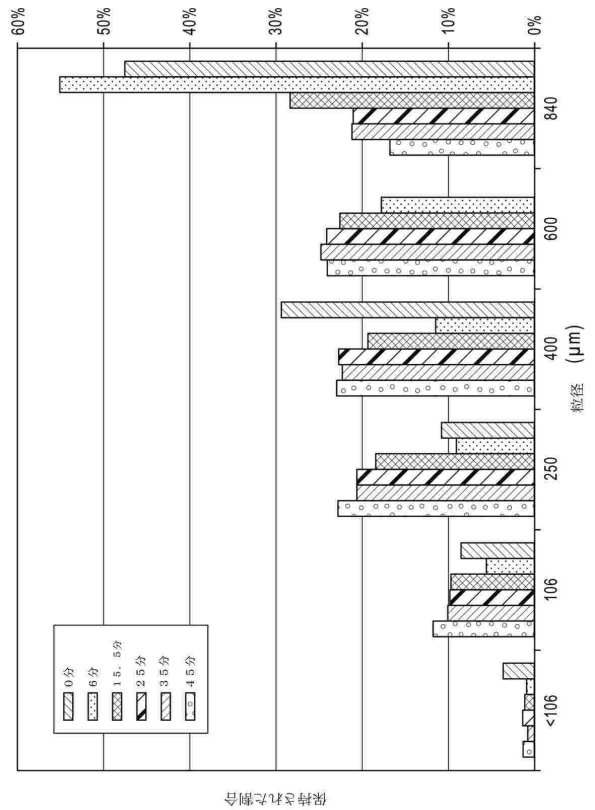
10

20

【図 1 C】



【図 2 A】

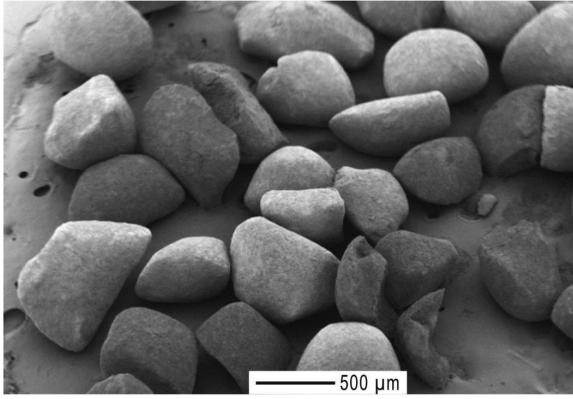


30

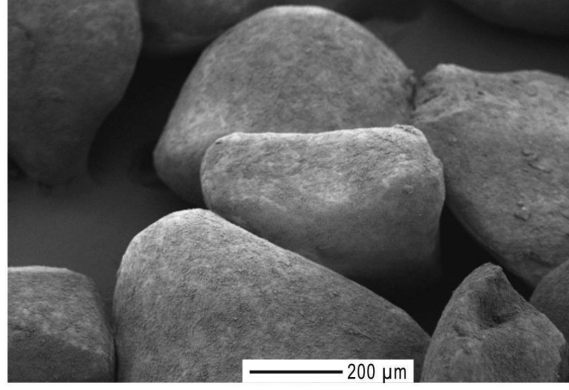
40

50

【 2 B 】

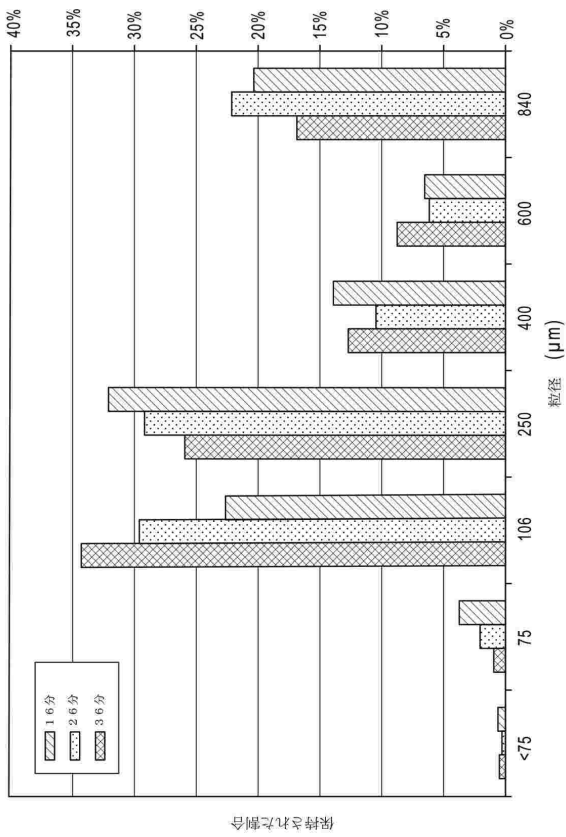


【 2 C 】

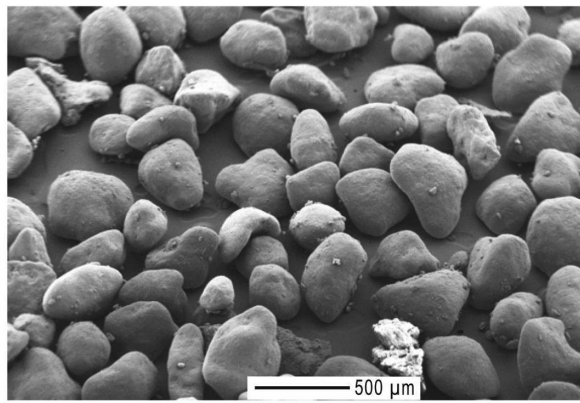


10

【 3 A 】



【 3 B 】



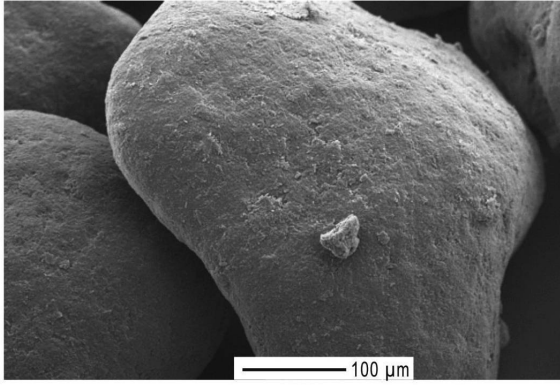
20

30

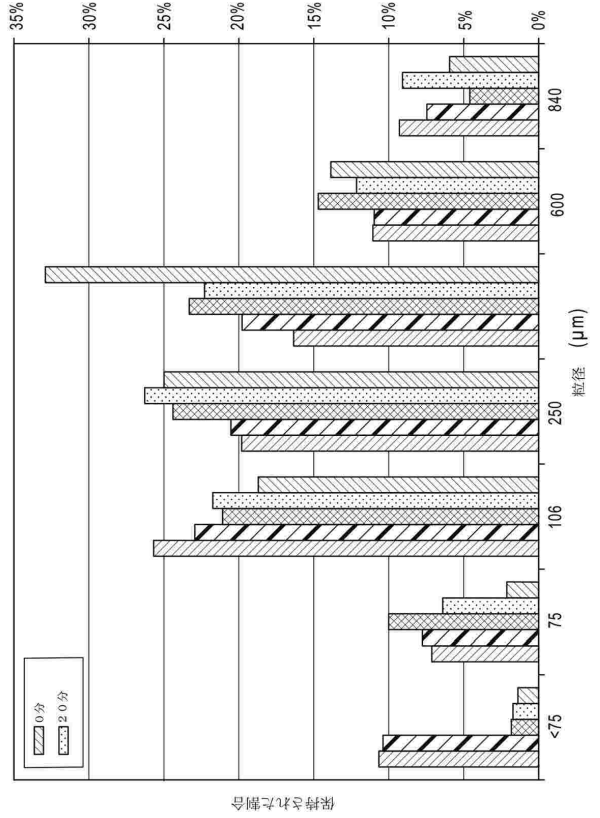
40

50

【図 3 C】



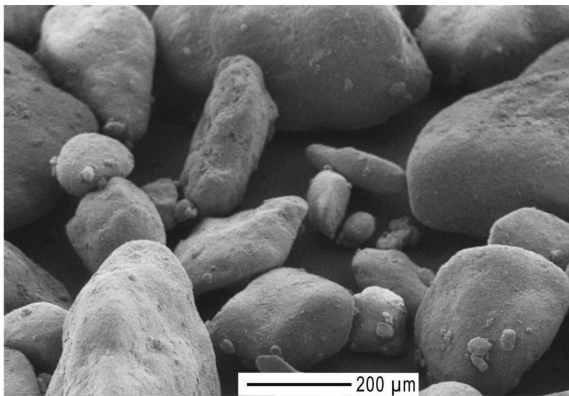
【図 4 A】



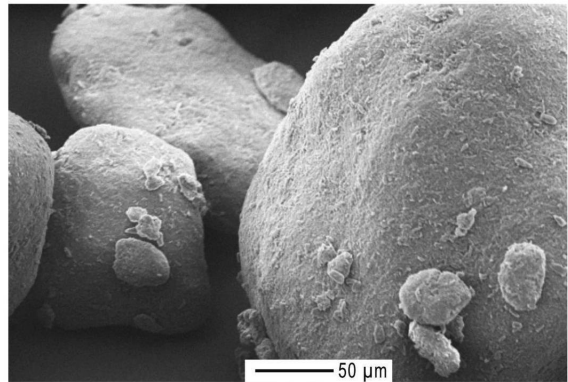
10

20

【図 4 B】



【図 4 C】

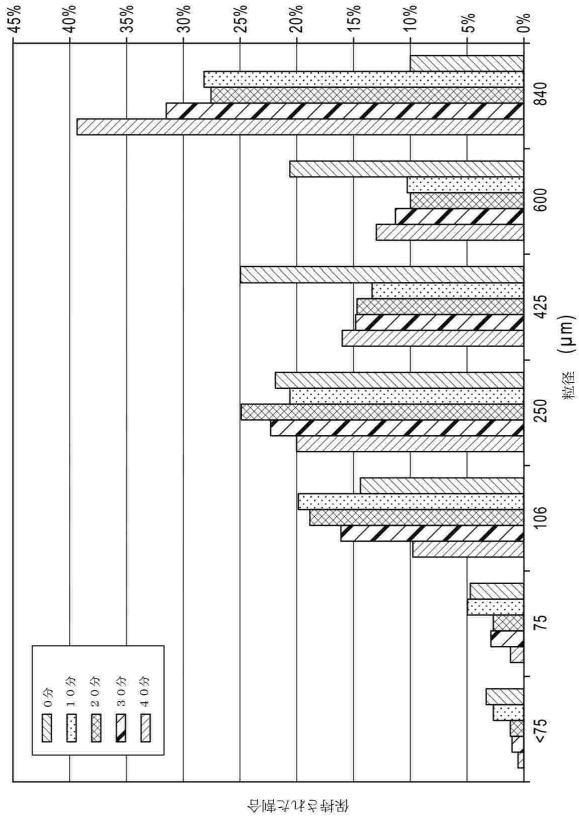


30

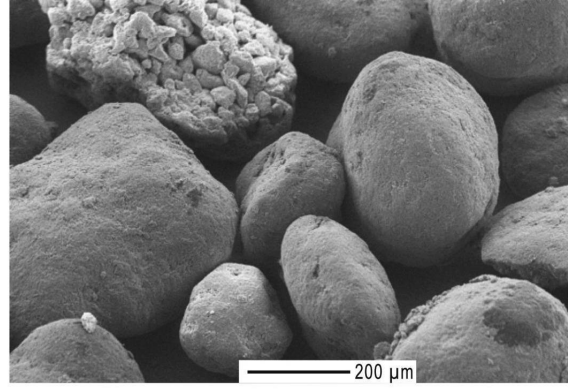
40

50

【図 5 A】



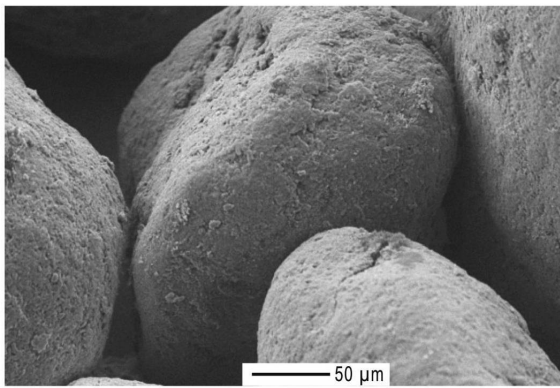
【図 5 B】



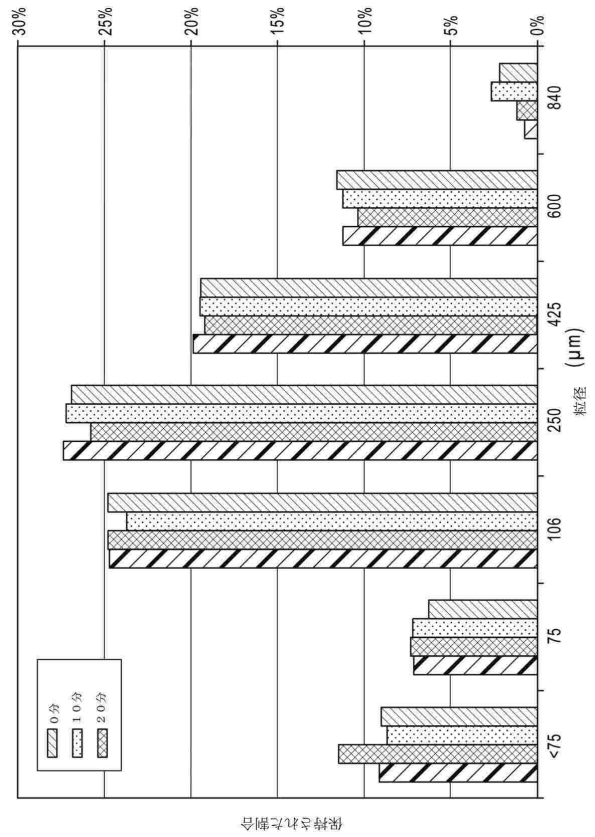
10

20

【図 5 C】



【図 6 A】

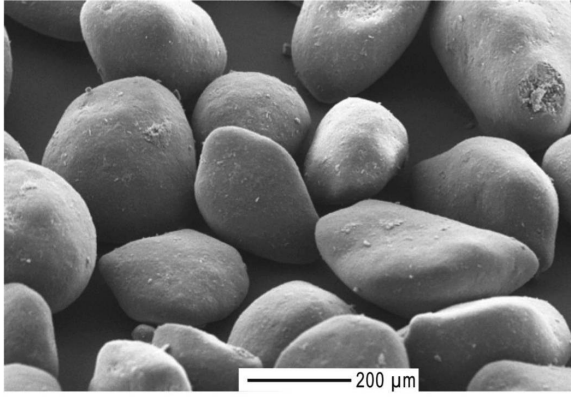


30

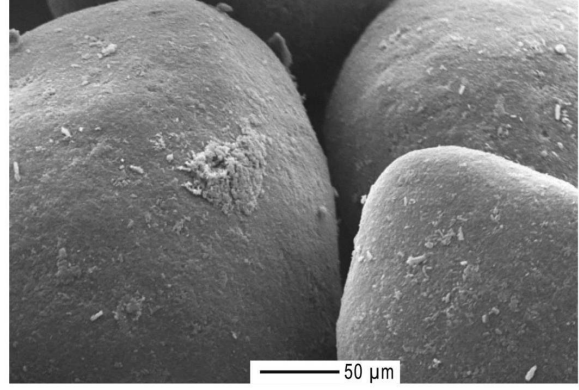
40

50

【 6 B 】

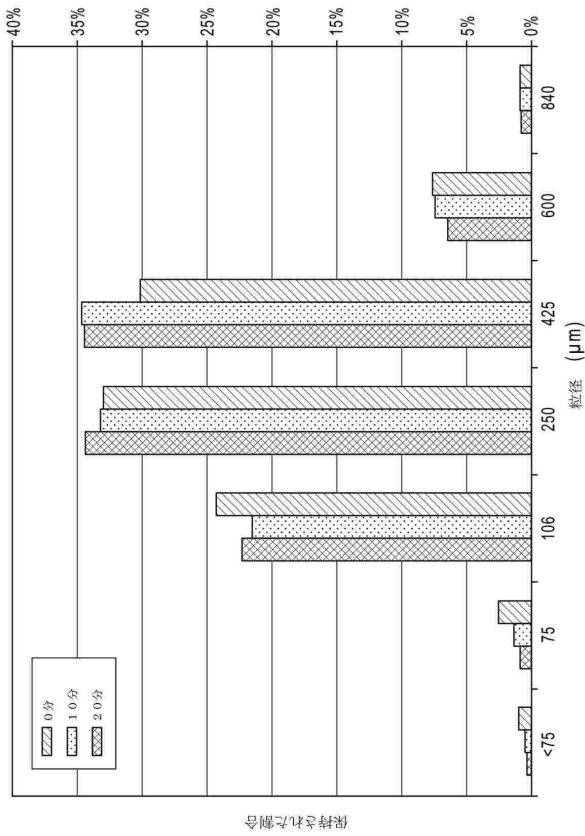


【 6 C 】

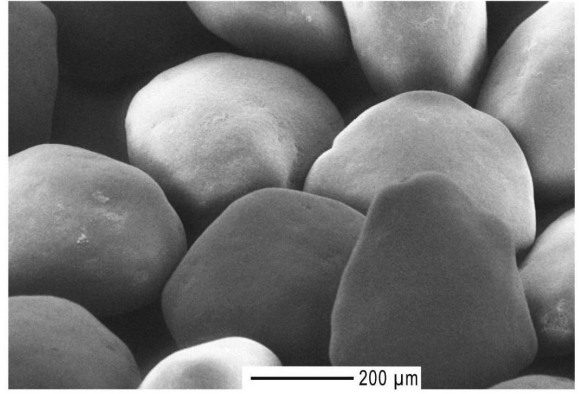


10

【 7 A 】



【 7 B 】



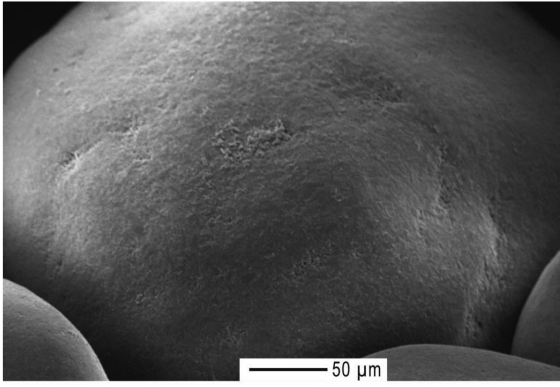
20

30

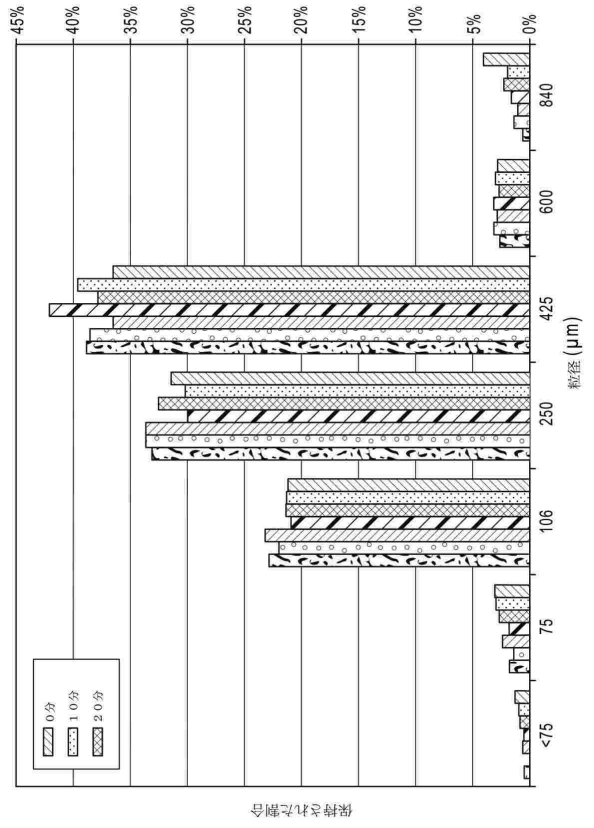
40

50

【図 7 C】



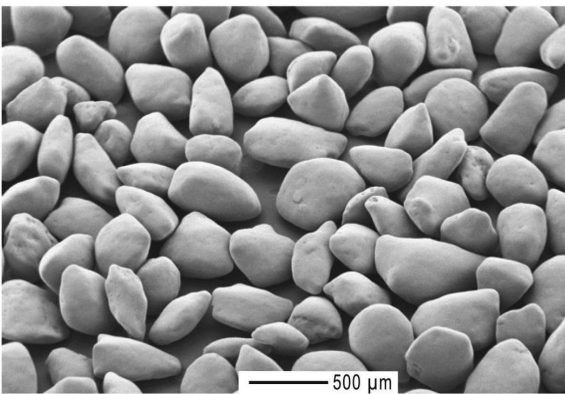
【図 8 A】



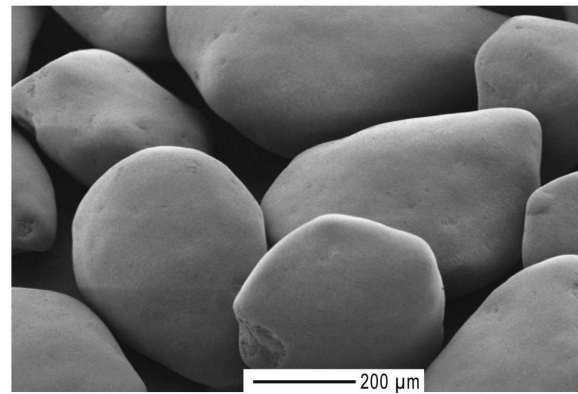
10

20

【図 8 B】



【図 8 C】

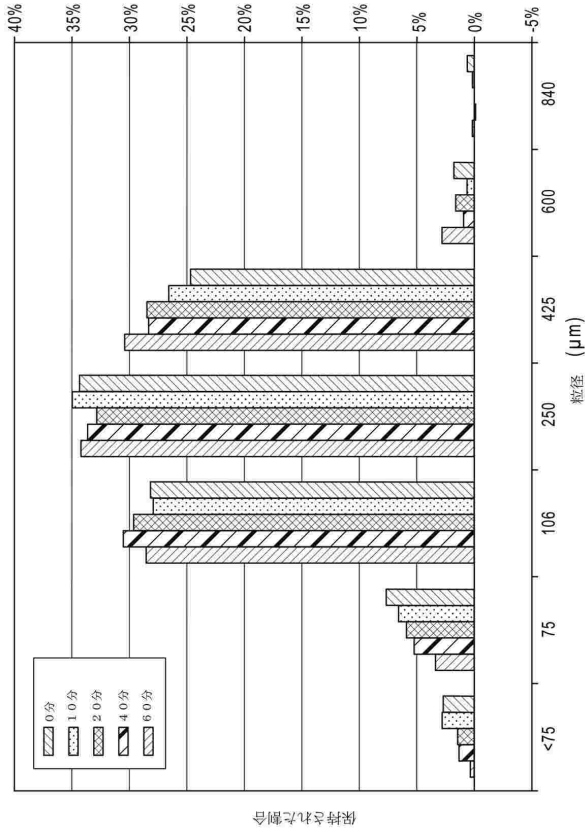


30

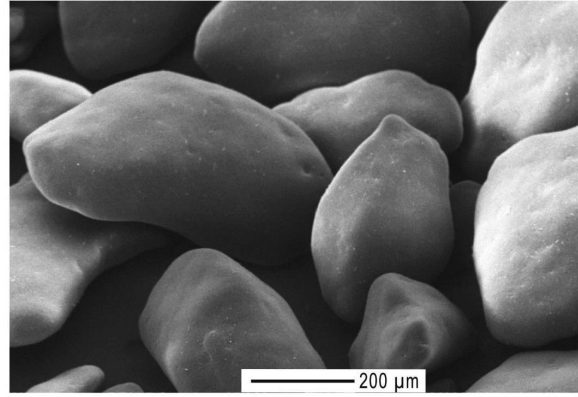
40

50

【図 9 A】

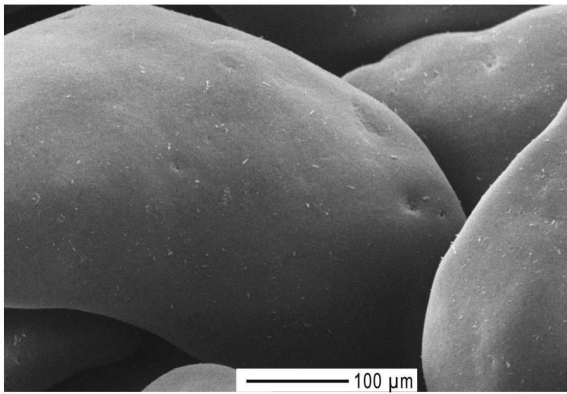


【図 9 B】

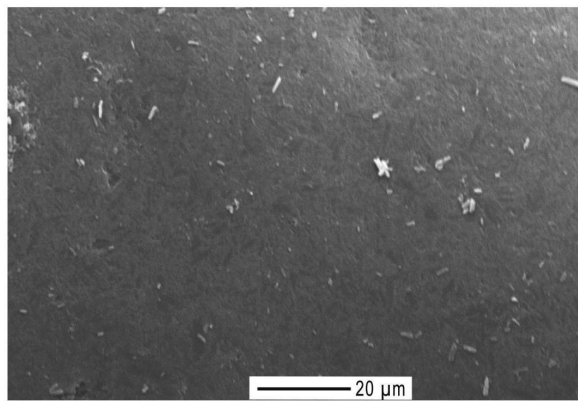


10

【図 9 C】



【図 9 D】

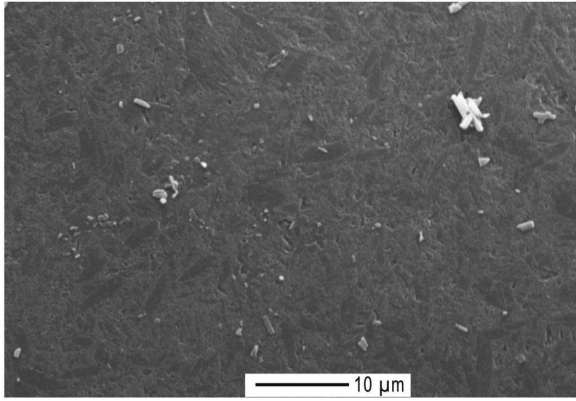


30

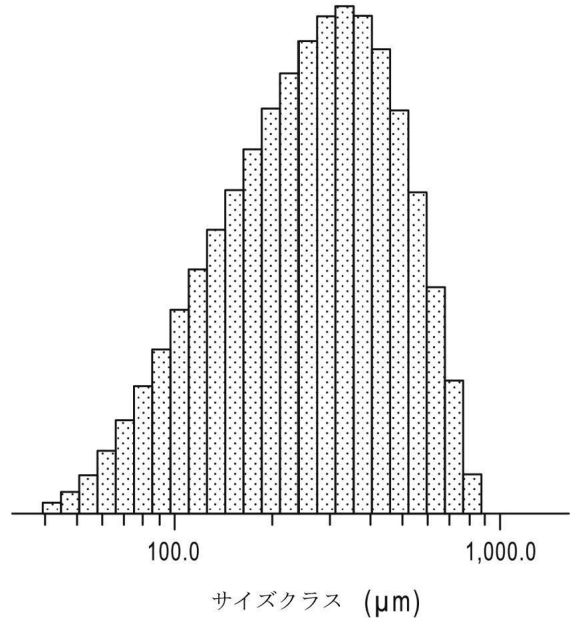
40

50

【 図 9 E 】

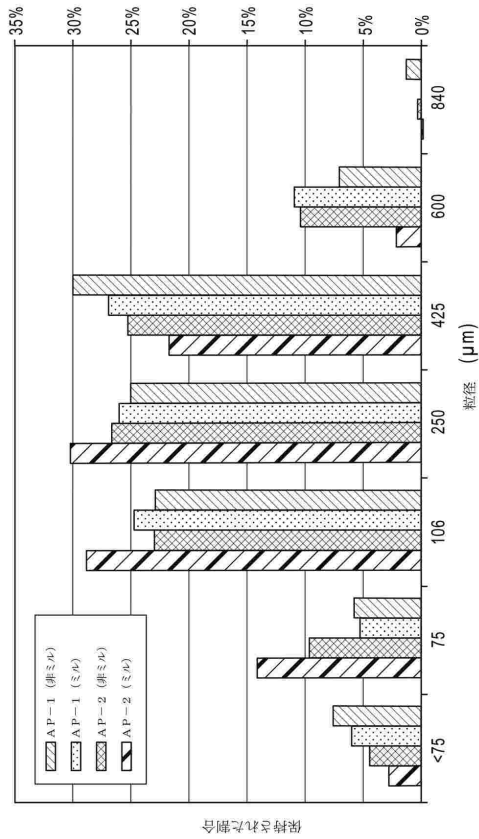


【 図 9 F 】

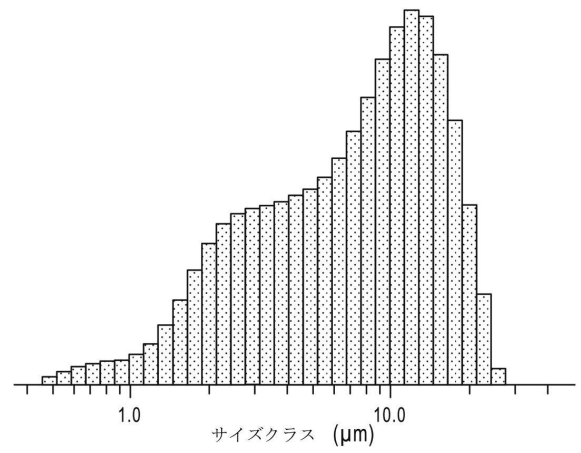


10

【 図 10 A 】



【 図 10 B 】



20

30

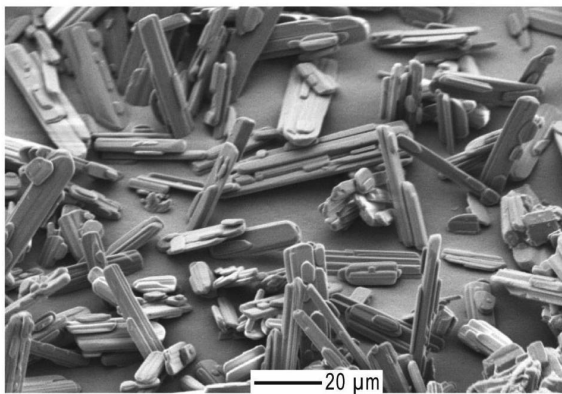
40

50

【図 1 1】

実施例	第1の造粒物			第1の造式塊状化			第2の造粒物			第2の造式塊状化		
	水 (重量%)	時間 (分)	単位	温度 (°C)	混合器 (rpm)	チャオファン (rpm)	水 (重量%)	時間 (分)	単位	温度 (°C)	混合器 (rpm)	チャオファン (rpm)
1	3.76	7	30	3	n/m	n/m	-	-	-	-	-	-
2	3.69	6	46	3.0~3.6	850~1200	2000	-	-	-	-	-	-
3	8.75	30	36	1.7~3.3	850	3600	-	-	-	-	-	-
4	10	24	50	2.3~2.6	850	3600	4.5	12	30	2.5~2.8	850	3600
5	5.0	10	20	2.1~2.2	850	3600	6.6	26	40	2.5~3.1	850	3600
6	5.0	10	20	2.1~2.2	547	1800	3.0	12	30	2.6~3.1	547	1800
7	5.0	10	20	23	547	1800	-	-	-	-	-	-
8	4.8	12	60	2.1~2.4	547	1800	-	-	-	-	-	-
9	4.7	10	60	2.3~2.4	547	1800	-	-	-	-	-	-

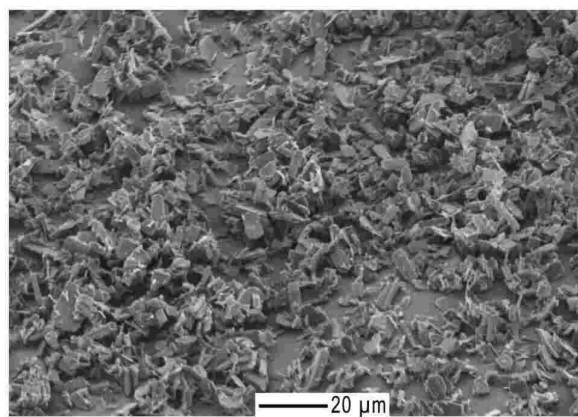
【図 1 3】



【図 1 2】

特性	単位	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
API		(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ¹	(2a) ²	(2a) ²	(2a) ³
API かさ密度	g/mL	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.341	0.341	0.263
顆粒かさ密度	g/mL	-5	-	0.640	0.652	0.636	0.600	0.680	0.681	0.714
PSD (D10)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	106
PSD (D50)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	267
PSD (D90)	μm	-	-	-	-	-	-	-	-	533
吸率 (1.0.0~2.5.0 μm)	%w/w	6	35	60	46	30	52	57	56	63
吸率 (2.0.0~3.5.0 μm)	%w/w	-	-	-	31	16	29	31	38	36
LOD	%	-	-	0.6	7.38	6.62 ³ 6.21 ⁴	0.61	0.72	1.46	0.95
真密度	0<x<1.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
堆積度	% < 75 μm	-	-	-	-	-	-	-	-	1.02

【図 1 4】



10

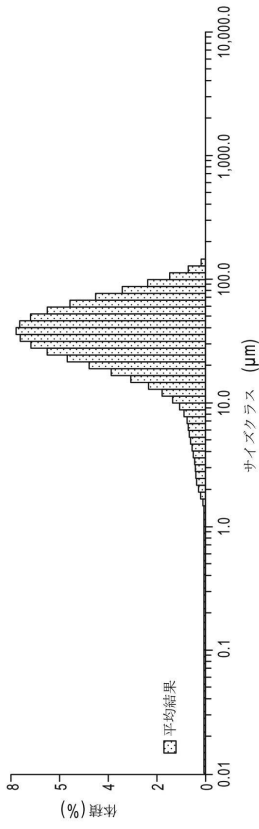
20

30

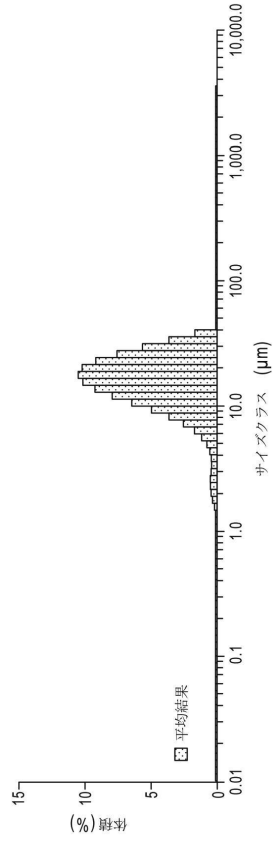
40

50

【図 15】



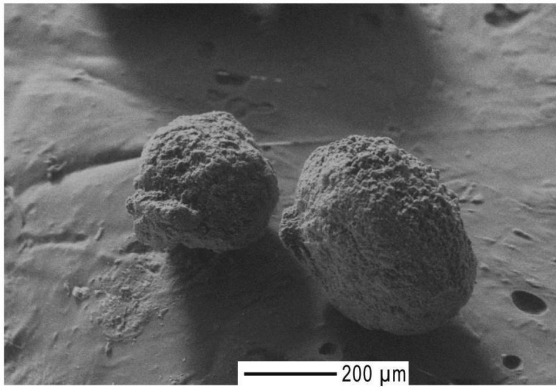
【図 16】



10

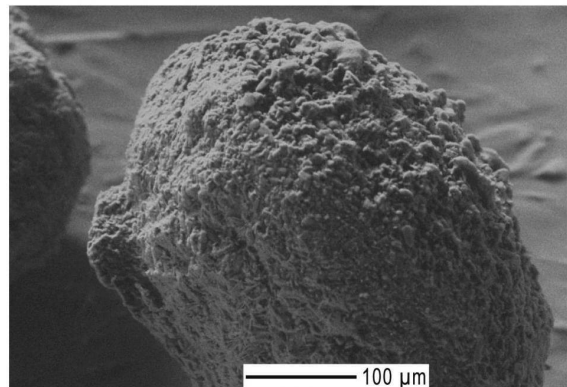
20

【図 17】



X100

【図 18】



X240

30

40

50

フロントページの続き

4 5 1 6 8 ナンバー 1 0 3

(72)発明者 カナファックス、ダニエル エム .

アメリカ合衆国、カリフォルニア、ハーフ ムーン ベイ、バーニング ツリー コート 4 0 9

(72)発明者 シャン、ジア - ニン

アメリカ合衆国、カリフォルニア、フリーモント、トム ブラロック ストリート 4 5 1 6 8 ナンバー 1 0 3

審査官 池田 百合香

(56)参考文献 特表 2 0 1 8 - 5 3 2 7 7 1 (J P , A)

特開 2 0 0 6 - 0 3 6 7 7 4 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 3 4 0 2 4 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 0 8 2 9 2 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 ~ 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 6 9

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)