

(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2012-509329

(P2012-509329A)

(43) 公表日 平成24年4月19日(2012.4.19)

(51) Int.Cl.

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/18 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 9/16
A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/28
A 6 1 K 9/18
A 6 1 K 47/38

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 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-537526 (P2011-537526)
(86) (22) 出願日 平成21年11月16日 (2009.11.16)
(85) 翻訳文提出日 平成23年7月15日 (2011.7.15)
(86) 國際出願番号 PCT/US2009/064498
(87) 國際公開番号 WO2010/059534
(87) 國際公開日 平成22年5月27日 (2010.5.27)
(31) 優先権主張番号 61/116,025
(32) 優先日 平成20年11月19日 (2008.11.19)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 592162807
アバントール パフォーマンス マテリア
ルズ, インコーポレイテッド
J T BAKER INCORPORATED
アメリカ合衆国 08865 ニュージャ
ージー州 フィリップスバーグ レッド
スクール レーン 222
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】直接圧縮可能で高機能性な顆粒状の微結晶性セルロースベース賦形剤、それらの製造プロセスおよび使用

(57) 【要約】

圧縮性かつ高機能性で顆粒状の微結晶性セルロースベース賦形剤の実質的に均一な粒子を含む改良型賦形剤が提供される。この改良型賦形剤は、微結晶性セルロースおよび結合剤ならびに必要に応じて崩壊剤を含み、それらの成分の均一なスラリーを噴霧することによって形成される。この賦形剤は、個別の成分と比べて、および同じ材料から従来の方法によって形成された賦形剤と比べて、高い流動性/優れた流動特性、優秀な/高い圧縮性、ならびにAPIの高い充填性および混和性をもたらす。この改良型賦形剤は、成分間に強力な粒子間結合架橋を有し、かなりの開放性の構造または凹んだ孔を備えた独特的の構造的形態がもたらされる。これらの孔が存在するおかげで表面がでこぼこになり、この表面のでこぼこは、APIとの混和の改善にとって理想的な環境である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

約 9 0 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース； および

約 1 % から 約 1 0 % の少なくとも 1 つの結合剤；

を含む組成物であって、ここで、該微結晶性セルロースおよび結合剤は、S E Mで見たときに区別不能であることによって、実質的に均一な粒子を形成する、組成物。

【請求項 2】

前記組成物が：

約 9 5 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース； および

約 1 % から 約 5 % の少なくとも 1 つの結合剤

を含む、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 3】

前記組成物が：

約 9 7 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース； および

約 1 % から 約 3 % の少なくとも 1 つの結合剤

を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記結合剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記賦形剤が、前記微結晶性セルロースおよび結合剤を含む水性スラリーを均質化 / 噴霧乾燥造粒することによって形成される、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 6】

通気嵩密度が、0 . 2 ~ 0 . 3 g / c c である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

賦形剤を作製する方法であって、該方法は：

結合剤を水中で混合することにより、粘稠性溶液を形成する工程；

該粘稠性溶液中に微結晶性セルロースを均質化することにより、スラリーを形成する工程； および

該スラリーを噴霧乾燥造粒することにより、実質的に均一な賦形剤の粒子を形成する工程であって、ここで、該微結晶性セルロースおよび結合剤は、S E Mで見たとき、区別不能である、工程

30

を包含する、方法。

【請求項 8】

約 9 0 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース； および

約 1 % から 約 1 0 % の少なくとも 1 つの結合剤

を利用する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

約 9 5 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース； および

約 1 % から 約 5 % の少なくとも 1 つの結合剤

を含む、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 10】

約 9 7 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース； および

約 1 % から 約 3 % の少なくとも 1 つの結合剤

を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記結合剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

賦形剤を作製する方法であって、該方法は：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを水に溶解することにより、粘稠性溶液を形成する工程；

50

該粘稠性溶液中に微結晶性セルロースを均質化することにより、スラリーを形成する工程；
該スラリーを噴霧乾燥造粒することにより、実質的に均一な粒子を形成する工程であって、ここで、該微結晶性セルロースおよび結合剤は、SEMで見たとき、区別不能である、工程を包含する、方法。

【請求項 1 3】

約 9 0 % から約 9 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から約 1 0 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース
を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

約 9 5 % から約 9 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から約 5 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース
を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

約 9 7 % から約 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から約 3 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース
を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 6】

少なくとも 1 つの医薬品有効成分；

20

崩壊剤；ならびに

- a) 微結晶性セルロース；および
- b) 少なくとも 1 つの結合剤

を含む実質的に均一な粒子の賦形剤

を含む、薬学的錠剤。

【請求項 1 7】

前記賦形剤が：

約 9 0 % から約 9 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から約 1 0 % の少なくとも 1 つの結合剤
を含む、請求項 1 6 に記載の錠剤。

30

【請求項 1 8】

前記賦形剤が：

約 9 5 % から約 9 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から約 5 % の少なくとも 1 つの結合剤
を含む、請求項 1 6 に記載の錠剤。

【請求項 1 9】

前記賦形剤が：

約 9 7 % から約 9 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から約 3 % の少なくとも 1 つの結合剤
を含む、請求項 1 6 に記載の錠剤。

40

【請求項 2 0】

前記結合剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 1 6 に記載の錠剤。

【請求項 2 1】

薬学的錠剤を作製する方法であって、該方法は：

少なくとも 1 つの医薬品有効成分を、崩壊剤ならびに

- a) 微結晶性セルロース；および
- b) 少なくとも 1 つの結合剤

を含む実質的に均一な粒子の賦形剤と混合する工程；および
該混合物を圧縮することにより、錠剤を形成する工程
を包含する、方法。

50

【請求項 2 2】

前記賦形剤が：

約 9 0 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から 約 1 0 % の少なくとも 1 つの結合剤
を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記賦形剤が：

約 9 5 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から 約 5 % の少なくとも 1 つの結合剤
を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

10

【請求項 2 4】

前記賦形剤が：

約 9 7 % から 約 9 9 % の微結晶性セルロース；および
約 1 % から 約 3 % の少なくとも 1 つの結合剤
を含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記結合剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】

約 7 5 % から 約 9 8 % の微結晶性セルロース；
約 1 % から 約 1 0 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 1 % から 約 2 0 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
を含む組成物であって、ここで、該微結晶性セルロース、結合剤および崩壊剤は、S E M
で見たときに区別不能であることによって、実質的に均一で実質的に球状の粒子を形成する、組成物。

20

【請求項 2 7】

前記組成物が：

約 8 0 % から 約 9 0 % の微結晶性セルロース；
約 2 % から 約 8 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 3 % から 約 1 2 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
を含む、請求項 2 6 に記載の組成物。

30

【請求項 2 8】

前記組成物が：

約 8 5 % から 約 9 3 % の微結晶性セルロース；
約 2 % から 約 5 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 1 0 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
を含む、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記結合剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記崩壊剤が、架橋ポリビニルピロリドンを含む、請求項 2 6 に記載の組成物。

40

【請求項 3 0】

前記賦形剤が、前記微結晶性セルロース、結合剤および崩壊剤を含む水性スラリーを噴霧することによって形成される、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

賦形剤を作製する方法であって、該方法は：

M C C スラリーを崩壊剤スラリーと混合することにより、M C C / 崩壊剤スラリーを形成する工程；

結合剤を水中で混合することにより、粘稠性の結合剤スラリーを形成する工程；
該結合剤スラリーを該M C C / 崩壊剤スラリーとともに均質化することにより、均質化されたスラリーを形成する工程；および

該均質化されたスラリーを噴霧乾燥造粒することにより、実質的に均一で実質的に球状の

50

賦形剤の粒子を形成する工程
を包含する、方法。

【請求項 3 2】

約 7 5 % から 約 9 8 % の微結晶性セルロース；
約 1 % から 約 1 0 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 1 % から 約 2 0 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

約 8 0 % から 約 9 0 % の微結晶性セルロース；
約 2 % から 約 8 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 3 % から 約 1 2 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

10

【請求項 3 4】

約 8 5 % から 約 9 3 % の微結晶性セルロース；
約 2 % から 約 5 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 1 0 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記結合剤が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、前記崩壊剤が、架橋ポリビニルピロリドンを含む、請求項 3 1 に記載の方法。

20

【請求項 3 6】

賦形剤を作製する方法であって、該方法は：
M C C スラリーを架橋ポリビニルピロリドンスラリーと混合することにより、M C C / 架橋ポリビニルピロリドンスラリーを形成する工程；
ヒドロキシプロピルメチルセルロースを水中で混合することにより、粘稠性のヒドロキシプロピルメチルセルローススラリーを形成する工程；
該ヒドロキシプロピルメチルセルローススラリーを該 M C C / 架橋ポリビニルピロリドンスラリーとともに均質化することにより、均質化されたスラリーを形成する工程；
該均質化されたスラリーを噴霧乾燥造粒することにより、実質的に均一で実質的に球状の賦形剤の粒子を形成する工程
を包含する、方法。

30

【請求項 3 7】

約 7 5 % から 約 9 8 % の微結晶性セルロース；
約 1 % から 約 1 0 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 1 % から 約 2 0 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
を含む、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

約 8 0 % から 約 9 0 % の微結晶性セルロース；
約 2 % から 約 8 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 3 % から 約 1 2 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
を含む、請求項 3 6 に記載の方法。

40

【請求項 3 9】

約 8 5 % から 約 9 3 % の微結晶性セルロース；
約 2 % から 約 5 % の少なくとも 1 つの結合剤；および
約 1 0 % の少なくとも 1 つの崩壊剤
を含む、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 0】

薬学的錠剤を作製する方法であって、該方法は：
少なくとも 1 つの医薬品有効成分を、請求項 2 6 に記載の実質的に均一で実質的に球状の粒子の賦形剤と混合する工程；および

50

該混合物を圧縮することにより、錠剤を形成する工程を包含する、方法。

【請求項 4 1】

前記錠剤が、回転打錠機によって形成される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記錠剤をコーティングする工程をさらに包含する、請求項 4 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

発明の背景

原薬を送達するために最もよく使用される手段は、錠剤であり、代表的には、適宜製剤化された賦形剤粉末を圧縮することによって得られる。錠剤は、欠陥があつてはならず、機械的衝撃に耐える強度を有するべきであり、かつ貯蔵中に時間を経ても物理的特性を維持する化学的安定性および物理的安定性を有するべきである。化学的安定性または物理的安定性の望ましくない変化によって、その原薬のバイオアベイラビリティに容認できない変化が生じ得る。さらに、錠剤は、予測可能かつ再現可能な様式で原薬を放出できなければならぬ。本発明は、錠剤などの薬学的固体剤形の製造において使用するための新規賦形剤に関する。この新規賦形剤は、少なくとも 1 つの原薬（本明細書中以後、医薬品有効成分（A P I））と都合良く組み合わされ、直接圧縮製造法によって錠剤になる。

【0 0 0 2】

錠剤形成が成功するためには、打錠用混合物は、フィーダー ホッパー（f e e d e r h o p p e r）から打錠ダイ（t a b l e t d i e）に向かって自由に流動しなければならないし、適切な圧縮性を有しなければならない。ほとんどの A P I は、流動性および圧縮性に乏しいので、A P I は、代表的には、異なる割合の様々な賦形剤と混合されることにより、所望の流動特性および圧縮特性が付与される。代表的な慣例においては、A P I を賦形剤（例えば、希釈剤／充填剤、結合剤／接着剤、崩壊剤、滑剤／流動促進剤、着色剤および矯味矯臭剤）と混和することによって、圧縮可能な混合物が得られる。これらの材料は、単純に混和されてもよいし、従来の方法によって湿式造粒または乾式造粒されてもよい。混和が完了すると、滑沢賦形剤が代表的には加えられ、得られた材料が錠剤に圧縮される。

【0 0 0 3】

残念なことに、特定の A P I との賦形剤の適合性に関する通則は、ほとんどない。ゆえに、特定の所望の特徴を満たす錠剤の調合を開発する際、製薬科学者は、代表的には、どの賦形剤が特定の A P I と物理的および化学的に適合性であるかを判定するために設計された大規模な一連の実験を行わなければならない。この研究が完了してやっと、その科学者らは、1 つ以上の試用組成物において使用するのに適した成分にたどり着く。

【0 0 0 4】

錠剤を作製する 2 つの従来法は、乾式混和の後の直接圧縮、および造粒の後の直接圧縮である。代表的な直接圧縮プロセスでは、A P I を所望の賦形剤（例えば、希釈剤／充填剤、結合剤、崩壊剤、滑剤および着色剤）と混和する。混合が完了したら、滑沢賦形剤を加え、得られた材料を錠剤に圧縮する。

【0 0 0 5】

直接圧縮法は、特定の A P I 特性によって限定され、特定の A P I 特性、さらには様々な賦形剤の組み合わせに依存する。ゆえに、満足のいく錠剤を達成するため、および/または錠剤の生産速度を改善するために、A P I とともに賦形剤の造粒が、代表的に用いられる。造粒の旧来の方法としては、乾式造粒、湿式造粒および噴霧造粒が挙げられる。これらの各方法は、そのプロセスから生成される粒子に関して制限がある。

【0 0 0 6】

乾式造粒法は、成分を混合することにより混和物を得て、それをロール圧縮する工程からなる。このプロセスは、粒子が共に強く保持されず、容易にバラバラになるので、限界

10

20

30

40

50

がある。ロール圧縮加工もまた、多くの賦形剤の圧縮性を低下させる。

【0007】

湿式造粒は、ブレンダーシステムにおいて液体結合剤の存在下で賦形剤を互いに結合させることにより、湿った顆粒状の混和物を生成して、それを乾燥させるプロセスである。噴霧造粒は、賦形剤を流動層において互いに結合させるプロセスである。これらのプロセスは、生産速度を限定するバッチプロセスであり、一定しない生成物を生成し得る。

【0008】

これらの従来のプロセスは、粉末の流動性特徴が改善された粒子を生成するために使用されており、物理的特徴が改善された錠剤をもたらす。しかしながら、これらのプロセスは、時間がかかり、多くのAPIと適合性がないことがある。

10

【0009】

改良型賦形剤を製造する様々な試みが行われている。Chuらに対する特許文献1では、効率的な直接圧縮打錠法にとって十分な粒径を有すると主張されている、直接圧縮可能な顆粒状の無水リン酸二カルシウム賦形剤が開示されている。この開示によれば、リン酸二カルシウムを脱水し、次いで、結合剤を用いて造粒する。その主張するところによれば、得られた生成物は、その粒子の少なくとも90パーセントが44ミクロンより大きいことを特徴とする、顆粒状の無水リン酸二カルシウムである。この顆粒状の生成物は、一般に使用されている沈降無水リン酸二カルシウムよりも改良されていると主張されており、微細で高密度の粉末であるが、直接圧縮打錠法の前にデンプンなどの結合剤と凝塊形成されなければならない。この特許に開示されているプロセスは、無水リン酸カルシウムをデンプンまたは別の結合剤でコーティングし、その結果、その主張するところによれば、リン酸カルシウム粒子が互いに結合することにより、大きな粒子が形成される工程からなる。しかしながら、造粒されたこの生成物は、薬学的に許容され得る錠剤を生成するために圧縮後に必要とされる崩壊剤などの他の必要な賦形剤を欠いているという点において普遍的な賦形剤ではない。

20

【0010】

特許文献2では、圧縮性が改善されると主張されている、二酸化ケイ素を含む凝塊形成した微結晶性セルロース混和物が開示されている。この開示では、二酸化ケイ素が、圧縮性の改善にとって重大な成分であると述べられている。記載されている2工程プロセスは、噴霧造粒に続く湿式造粒を包含し、完全かつ普遍的な賦形剤を提供しない。

30

【0011】

商業的に入手可能な賦形剤であるLudipress(登録商標)は、特許文献3に開示されている。Ludipress(登録商標)は、ラクトース、クロスポビドンおよびポビドンから構成される。ラクトースは、粒子の形状および形態が本質的に異なるので、微結晶性セルロースよりも優れた流動性を有すると知られている。ラクトースおよびポビドンは、噴霧乾燥による造粒用の第3の非水溶性成分とよく混合する水溶性の成分である。2つ以上の不溶性の成分を含む完全かつ普遍的な賦形剤の開示、すなわち、流動性、様々なAPIとの適合性(compactibility)および様々な程度の充填性を高める特定の粒子の形態の開示は存在しない。

40

【0012】

ゆえに、充填剤だけでなく結合剤および崩壊剤からなる完全かつ普遍的で直接圧縮可能な顆粒状の賦形剤が製薬業界で必要とされている。所望の賦形剤は、多岐にわたるAPIと適合性もあり、最適な流動性および圧縮性をもたらす粒子の形状、サイズおよび形態を有する。この改良型賦形剤は、打錠を容易にし得、直接圧縮の前にAPIと滑沢剤との1工程混合を必要とするだけである。

【0013】

充填剤および結合剤からなるが崩壊剤を含まない、直接圧縮可能で高機能性の完全かつ普遍的な顆粒状の賦形剤がさらに製薬業界で必要とされている。微結晶性セルロースなどの定形の賦形剤は、湿式造粒されると圧縮性を失う一方で、この賦形剤は、乾式造粒と湿式造粒の両方に適するという利点を有し得る。

50

【先行技術文献】**【特許文献】****【0014】**

【特許文献1】米国特許第4,675,188号明細書

【特許文献2】米国特許第6,746,693号明細書

【特許文献3】欧州特許第0192173B1号明細書

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0015】****発明の要旨**

本発明の例示的な局面は、約75%～約98%の微結晶性セルロース、約1%～約10%の少なくとも1つの結合剤および約1%～約20%の少なくとも1つの崩壊剤を含む組成物であり、ここで、その微結晶性セルロース、結合剤および崩壊剤は、SEMで見たときに区別不能であることによって、実質的に均一で実質的に球状の粒子が形成される。

【0016】

本発明の別の例示的な局面は、約75%～約98%の微結晶性セルロース、約1%～約10%の少なくとも1つの結合剤および約1%～約20%の少なくとも1つの崩壊剤を含む賦形剤であり、ここで、その賦形剤は、その微結晶性セルロース、結合剤および崩壊剤を含む水性スラリーを噴霧することによって形成される。

【0017】

本発明のなおも別の例示的な局面は、賦形剤を作製する方法である。この方法は、微結晶性セルローススラリーを崩壊剤スラリーと混合することにより、微結晶性セルロース／崩壊剤スラリーを形成する工程；結合剤を水中で混合することにより、粘稠性の結合剤スラリーを形成する工程；その結合剤スラリーを微結晶性セルロース／崩壊剤スラリーとともに均質化することにより、均質化されたスラリーを形成する工程；および均質化されたスラリーを噴霧乾燥造粒することにより、実質的に均一で実質的に球状の賦形剤の粒子を形成する工程を包含する。

【0018】

本発明のさらなる例示的な局面は、少なくとも1つの医薬品有効成分および賦形剤を含む薬学的錠剤である。その賦形剤は、微結晶性セルロース、少なくとも1つの結合剤および少なくとも1つの崩壊剤を含む実質的に均一で実質的に球状の粒子を含む。

【0019】

本発明のなおもさらなる例示的な局面は、薬学的錠剤を作製する方法である。この方法は、少なくとも1つの医薬品有効成分および賦形剤を混合する工程および得られた混合物を圧縮することにより錠剤を形成する工程を包含する。その賦形剤は、微結晶性セルロース、少なくとも1つの結合剤および少なくとも1つの崩壊剤を含む実質的に均一で実質的に球状の粒子を含む。

【0020】

本発明の代替の例示的な局面は、約90%～約99%の微結晶性セルロースおよび約1%～約10%の少なくとも1つの結合剤を含む実質的に均一な粒子を含む組成物である。

【0021】

本発明の別の代替の例示的な局面は、約95%～約99%の微結晶性セルロースおよび約1%～約5%の少なくとも1つの結合剤を含む賦形剤であり、ここで、その賦形剤は、その微結晶性セルロースおよび結合剤を含む水性スラリーを噴霧乾燥造粒することによって形成される。

【0022】

本発明のなおも別の代替の例示的な局面は、賦形剤を作製する方法である。この方法は、結合剤を水中で混合することにより、粘稠性の溶液を形成する工程、その粘稠性の溶液中に微結晶性セルロースを均質化することにより、スラリーを形成する工程；およびそのスラリーを噴霧することにより、実質的に均一な賦形剤の粒子を形成する工程を包含する

10

20

30

40

50

。

【0023】

本発明のさらに別の代替の例示的な局面は、賦形剤を作製する別 の方法である。この方法は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを水に溶解することにより、粘稠性溶液を形成する工程；その粘稠性溶液中で微結晶性セルロースを混合し、均質化することにより、スラリーを形成する工程；およびそのスラリーを噴霧することにより、実質的に均一な粒子を形成する工程を包含する。

【0024】

本発明のさらなる代替の例示的な局面は、少なくとも1つの医薬品有効成分、崩壊剤および賦形剤を含む薬学的錠剤である。その賦形剤は、微結晶性セルロースおよび少なくとも1つの結合剤を含む実質的に均一な粒子を含む。10

【0025】

本発明のなおさらなる代替の例示的な局面は、薬学的錠剤を作製する方法である。この方法は、少なくとも1つの医薬品有効成分、崩壊剤および賦形剤を混合する工程および得られた混合物を圧縮することにより、錠剤を形成する工程を包含する。その賦形剤は、微結晶性セルロースおよび少なくとも1つの結合剤を含む実質的に均一な粒子を含む。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、実施例1に従って作製された本発明の改良型賦形剤のSEM顕微鏡写真的例証である。20

【図2】図2は、実施例2に従って作製された本発明の改良型賦形剤のSEM顕微鏡写真的例証である。

【図3】

図3は、微結晶性セルロースのSEM顕微鏡写真的例証である。

【図4】図4は、市販の賦形剤であるProsolv(登録商標)90のSEM顕微鏡写真的例証である。

【図5】図5は、商業的に入手可能な賦形剤であるLudipress(登録商標)のSEM顕微鏡写真的例証である。

【図6】図6は、実施例4に記載の従来の高剪断湿式造粒法によって製造された賦形剤のSEM顕微鏡写真的例証である。

【図7】図7は、実施例4に記載の従来の高剪断湿式造粒によって作製された賦形剤ならびに実施例1、2および3に従って作製された本発明の改良型賦形剤の流動性指数の比較の例証である。30

【図8】図8は、実施例3に従って作製された本発明の改良型賦形剤の複数のサンプリングのSEM顕微鏡写真的例証である。

【図9】図9は、62.5%のイブプロフェン/実施例1の賦形剤/シリカ/ステアリン酸マグネシウム錠剤についての溶解プロファイルの例証である。

【図10】図10は、実施例21に従ってプレスされた錠剤についての錠剤の硬度および錠剤の崩壊時間に対する圧縮力の影響の例証である。

【図11】図11は、実施例21に従ってプレスされた錠剤の硬度に対する様々な積量の影響の例証である。

【図12】図12は、実施例22に従って作製された本発明の代替の改良型賦形剤の複数のサンプリングのSEM顕微鏡写真的例証である。

【図13】図13は、実施例23に従って作製された本発明の代替の改良型賦形剤の複数のサンプリングのSEM顕微鏡写真的例証である。

【図14】図14は、実施例24に記載の高剪断湿式造粒(HSWG)によって調製されたMCC(98%)-HPMC(2%)のSEM顕微鏡写真的例証である。

【発明を実施するための形態】

【0027】

詳細な説明

非常に圧縮性で顆粒状の微結晶性セルロースベース賦形剤の実質的に均一で実質的に球

10

20

30

40

50

状の粒子を含む賦形剤（本明細書中、「改良型賦形剤」と表記する）が提供される。本明細書中で定義するとき、用語「実質的に均一な（homogeneous）粒子」は、SEMで見たときに組成物の個別の成分が個々に区別できない組成物と定義される。この改良型賦形剤は、個別の成分と比べて、および同じ材料から形成された従来の賦形剤と比べて、高い流動性／優れた流動特性、優秀な／高い圧縮性、ならびにAPIの高い充填性および混和性をもたらす。

【0028】

この改良型賦形剤は、成分間に強力な粒子間結合架橋を有し、その結果、かなりの開放性の構造または凹んだ孔を備えた独特の構造的形態がもたらされる。これらの孔が存在するおかげで表面がでこぼこになり、この表面のでこぼこは、APIとの混和の改善にとって理想的な環境である。優秀な混和性は、均一量のAPIを含む錠剤の作製を可能にするので、賦形剤に不可欠な特徴である。さらに、この改良型賦形剤は、薬学的に許容され得る錠剤を作製するために必要とされる、任意の滑沢剤以外の必要な賦形剤を含んでいる。

10

【0029】

この改良型賦形剤は、薬学的錠剤を作製する場合に直接圧縮可能で、完全かつ普遍的な賦形剤である賦形剤をもたらす粒径を有するように設計される。この賦形剤は、希釈剤、結合剤および崩壊剤を含むので、完全であると考えられ、また、驚いたことに種々のAPIと適合性があるので、普遍的であると考えられる。この改良型賦形剤の成分および物理的特徴は、多岐にわたるAPIを製剤化する際に使用できることを保証するために慎重に選択され、最適化された。

20

【0030】

この賦形剤の普遍性は、科学者らが、特定のAPIに対して流動性および圧縮性を最適化するために様々な賦形剤のカスタムブレンドを開発するという、調合の開発に時間がかかる旧来のアプローチの必要性を克服するものである。開示される組成物およびその改良型賦形剤を作製するプロセスによって、優れた流動性および高い圧縮性をもたらす非常に高い空隙率を有する実質的に均一で強固な球状の粒子が提供されることが、予想外にも発見された。この改良型賦形剤は、代表的には、約0.1～0.4g/ccという通気（aerated）嵩密度を有する。

【0031】

加工されていない微結晶性セルロース（MCC）は、SEMで見ると、針状の形状を有する（図3に示されるように）。本明細書中に開示される改良型賦形剤の粒子形態は、予想外にも、APIの充填容積を改善し得る穴または孔および凹部をその粒子に有する実質的に均一な球状の構造として独特なものである。図1および2に示されるように、実質的に均一という用語は、本明細書中では、個別の成分がSEM走査によって区別できない構造のことを表すと意味される。このことは、Prosolv（登録商標）（図4に示されるような）およびLudipress（登録商標）（図5に示されるような）などの旧来の賦形剤と対照をなす。これらの従来作製してきた賦形剤は、実質的に均一な改良型賦形剤の粒子形態をもたらさず、代わりに、容易に区別される互いに結合して凝塊形成した粒子から構成される。旧来のプロセスおよび他に開示されたプロセスにおいて形成された顆粒は、粒子が単純に結合して、別個の粒子の凝塊形成によって生成された不規則な形状の顆粒になったものとして見られる。これらの凝塊形成した粒子が輸送または乱暴な取り扱いによって別個の成分に分離することは、よく生じることである。凹部を備えた改良型賦形剤の連続した球状の粒子は、予想外にも堅固であり、取り扱い中および加工中もろくない。

30

【0032】

本発明において、MCCは、重合体の結合剤および吸湿性の架橋ポリマーとともに加工されることにより、高い空隙率および強い粒子間結合を有する球状の粒子を生成する。その重合体の結合剤は、約80～約120において熱安定性を有し、約0.5%～約5%wt/volの水溶液の場合、約2MPa～約50MPaの範囲の動粘性率を有し、約0.5%～約5%wt/volの範囲の水溶解性を有し、かつ約0.5%～約5%wt/vol

40

50

v o l 水溶液の場合、約 4 0 ダイン / c m ~ 約 6 5 ダイン / c m の範囲の表面張力をもたらす、セルロースポリマーまたは有機合成ポリマーのクラスから選択される。このクラスの好ましい結合剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウムならびにポリビニルアルコール - ポリエチレングリコールグラフト共重合体およびビニルピロリドン - 酢酸ビニル共重合体が挙げられる。現在のところ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) が、好ましい。吸湿性の架橋ポリマー崩壊剤は、好ましくは、クロスポビドン (C P V D) である。図 1 および 2 に見られるように、加工された粒子は、球に少なくとも部分的に凹部をもたらす多孔部を備えた球の実質的に均一な組成物である。顆粒は、ノズルから排出されたときに別個の粒子になるスラリー混合物が実際に物理的に結合することによって生成される。その空隙率および凹部によって、A P I の充填性および混和性が改善される。

10

【 0 0 3 3 】

改良型賦形剤は、優秀な流動性を有する。通常は、粒子の流動性が低いとき、二酸化ケイ素などの追加の滑剤を加えて流動性を改善する。粉体の流動性が十分でない場合、錠剤の生産力は、低いものとなる。当該分野において周知の Carr 法による改良型賦形剤の粒子の特徴づけによって、8 0 を超える流動性指数が示された (7 0 を超える流動性指数は優れた流動性を示唆する) 。実施例 6 に見られるように、Carr 法を用いる一連の自動試験を用いて粉体の特徴を測定する試験装置である Hosokawa 粉末試験器を使用することにより、実施例 1 の改良型賦形剤が、8 2 という流動性指数を有することが判明した。図 7 では、実施例 4 に従って従来法で調製された賦形剤と本発明の改良型賦形剤に対する流動性指数の比較が図示されている。

20

【 0 0 3 4 】

実施例 5 で例証されるように、本発明に従って作製された材料の顆粒は、旧来の高剪断湿式造粒プロセスによって生成された同様の材料の顆粒よりも堅い。

【 0 0 3 5 】

実施例 1 3 および 1 5 で例証されるように、本発明の改良型賦形剤は、約 1 % もの少ない A P I または約 5 0 % もの多い A P I と直接混合したとき、許容され得る錠剤を直接圧縮によって生成した。このことは、本発明に従って作製された材料が普遍的に適用され、使用されることを示唆している。その組成物中に滑剤成分を使用することによって、約 5 0 % 超の A P I を使用することができうる。

30

【 0 0 3 6 】

本明細書中に開示されるプロセスは、新規形態の噴霧乾燥造粒プロセスである。この新しいプロセスは、水の存在下で賦形剤の 3 つすべての成分を均質化することにより、それらの成分のスラリーを作製する工程からなる。非限定的な 1 つの例示的実施形態では、MCC のスラリーを架橋ポリビニルピロリドンスラリーのスラリーと混合することにより、MCC / 架橋ポリビニルピロリドンスラリーを形成する。次いで、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを水と混合することにより、粘稠性のヒドロキシプロピルメチルセルローススラリーを形成する。次いで、そのヒドロキシプロピルメチルセルローススラリーを MCC / 架橋ポリビニルピロリドンスラリーと混合 / 均質化することにより、均質化されたスラリーを形成する。次いで、均質化されたスラリーを噴霧乾燥造粒することにより、実質的に均一で実質的に球状の賦形剤の粒子を形成する。

40

【 0 0 3 7 】

均質化プロセスを行うことにより、2 つの不溶性成分である MCC および崩壊剤を互いに接触させ、粘稠性の結合剤溶液、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースと密接に会合させる。1 2 0 以上 の高温かつ高速での水の蒸発およびすべての成分を共に保持する H P M C の局所作用によって、独特の形状および形態を有する粒子が生成される。

【 0 0 3 8 】

対照的に、旧来の噴霧乾燥法は、1 つまたは 2 つの可溶性成分の組成物を使用する。実施例 4 、図 6 は、旧来の湿式造粒法によって加工された本発明の組成物成分を示している

50

。実施例 1 および 3 で例証されるように、従来の高剪断湿式造粒プロセスから生成された材料は、本方法によって形成された生成物と同様には機能しない針状のもろい粒子からなるものだった。圧縮性は低く、実施例 1 に記載の改良型と比べて、従来法で生成された材料をプレスしたプラセボ錠剤の硬さの 1.8 倍低い硬さだった。実施例 7 を参照のこと。その粒子の形態は、図 6 に見られるように、単純な顆粒間架橋によって互いに結合した不規則な粒子から構成される。

【 0 0 3 9 】

改良型賦形剤の成分を、改善された湿式均質化 / 噴霧乾燥造粒法によって加工する。このプロセスでは、スラリーは、水に不溶の 2 つの成分（代表的には、水に不溶の 2 つの成分の間に大きな組成の差があるもの）および第 3 の水溶性成分から形成される。得られるスラリーは、所望の粒径、代表的には、約 50 μm 超、好ましくは、約 50 μm ~ 約 250 μm、より好ましくは、約 90 μm ~ 約 150 μm に造粒される。10

【 0 0 4 0 】

本賦形剤は、MCC を重合体の結合剤および吸湿性の架橋ポリマー崩壊剤とともに加工すること、すなわち均質化することによって形成される。例示的な実施形態において、本賦形剤は、約 1 % ~ 約 10 % の結合剤および約 1 % ~ 約 20 % の崩壊剤とともに約 75 % ~ 約 98 % の MCC から形成される。好ましい実施形態において、本賦形剤は、約 80 % ~ 約 90 % の MCC、約 2 % ~ 約 8 % の結合剤および約 3 % ~ 約 12 % の崩壊剤から形成される。より好ましい実施形態において、本賦形剤は、約 85 % ~ 約 93 %、約 2 % ~ 約 5 % の結合剤および約 10 % の崩壊剤から形成される。20

【 0 0 4 1 】

さらに、結合剤に対する MCC および崩壊剤の比を変化させることが、最終的な賦形剤の密度に影響することが明らかになっている。例示的な例では、結合剤 5.5 % HPMC として HPMC を利用することにより、0.2 g / cc の通気 (aerated) 嵩密度を有する賦形剤が得られ（実施例 2 を参照のこと）、2 % の HPMC によって、0.3 g / cc の通気嵩密度を有する賦形剤が得られる（実施例 1 を参照のこと）。高い嵩密度は、低い空隙率を示唆する。

【 0 0 4 2 】

改良型賦形剤を使用することにより、調合の開発が、一連の混和工程 : API を改良型賦形剤（錠剤の製剤化に必須の成分、希釈剤、結合剤および崩壊剤を含む賦形剤）および必要に応じて滑沢剤と混和する工程にまで減少する。その混和プロセスは、代表的には、直接圧縮によって、例えば、回転打錠機によって高品質の錠剤にプレスする工程が続く。30

【 0 0 4 3 】

本明細書中で API と呼ばれる「活性成分」または「活性な物質」とは、治療的、診断的または予防的な有用性をはじめとした薬剤活性を有する 1 つ以上の化合物のことをいう。医薬品は、非晶質状態、結晶状態またはそれらの混合物として存在し得る。活性成分は、そのままで、食味がマスクされた状態で、腸内放出または制御放出のためにコーティングされた状態で、存在し得る。医薬品有効成分 (API) が微結晶性セルロースと不適合である点を除いて、本発明で使用され得る API に制限はない。

【 0 0 4 4 】

本発明とともに使用され得る例示的な適当な API としては：抗ウイルス剤（アシクロビル、ファムシクロビルを含むがこれらに限定されない）；駆虫剤（アルベンダゾールを含むがこれに限定されない）；脂質調節剤（アトルバスタチンカルシウム、シンバスタチンを含むがこれらに限定されない）；アンギオテンシン変換酵素インヒビター（塩酸ベナゼプリル、fosinopril）ナトリウムを含むがこれらに限定されない）；アンギオテンシン II レセプターアンタゴニスト（イルベサルタン、ロサルタンカリウム、バルサルタンを含むがこれらに限定されない）；抗生物質（塩酸ドキシサイクリンを含むがこれに限定されない）；抗菌剤（リネゾリド、メトロニダゾール、ノルフロキサシンを含むがこれらに限定されない）；抗真菌剤（テルビナフィンを含むがこれに限定されない）；抗微生物剤（シプロフロキサシン、セフジニル、セフィキシムを含むが40
50

これらに限定されない) ; 抗うつ薬(塩酸ブプロピオン(buproprione hydrochloride)、フルオキセチンを含むがこれらに限定されない) ; 抗痙攣薬(カルバマゼピンを含むがこれに限定されない) ; 抗ヒスタミン剤(ロラタジンを含むがこれに限定されない) ; 抗マラリア薬(メフロキンを含むがこれに限定されない) ; 抗凝固薬(ワルファリンを含むがこれに限定されない) ; -アドレナリン(adrenergic)遮断薬(カルベジロール、プロプラノロールを含むがこれらに限定されない) ; 選択的H₁-レセプターアンタゴニスト(塩酸セチリジン、フェキソフェナジンを含むがこれらに限定されない) ; ヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニスト(シメチジン、ファモチジン、塩酸ラニチジン、ラニチジンを含むがこれらに限定されない) ; 抗不安薬(ジアゼパム、ロラゼパムを含むがこれらに限定されない) ; 抗痙攣薬(ジバルプロエクスナトリウム、ラモトリジンを含むがこれらに限定されない) ; ステロイド5-レダクターゼII型のインヒビター(フィナステリドを含むがこれに限定されない) ; アセチルコリンエステラーゼ(acetylcholinesterase)インヒビター(ガランタミンを含むがこれに限定されない) ; 血糖低下薬(グリメピリド、グリブリドを含むがこれらに限定されない) ; 血管拡張薬(イソソルビドジニトレートを含むがこれに限定されない) ; カルシウムチャネル遮断薬(ニフェジピンを含むがこれに限定されない) ; 胃酸分泌インヒビター(オメプラゾールを含むがこれに限定されない) ; 鎮痛薬/解熱薬(アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、オキシコドンを含むがこれらに限定されない) ; 勃起不全(シルデナafilを含むがこれに限定されない) ; 利尿薬(ヒドロクロロチアジドを含むがこれに限定されない) ; ビタミン類(ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKまたは葉酸を含むがこれらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0045】

APIを含む錠剤の製剤化の例示的で非限定的な例は、実施例に見られ、具体的には、アセトアミノフェン、実施例10～14；イブプロフェン、実施例16；ナプロキセンナトリウム、実施例15；およびアトルバスタチンカルシウム、実施例21に見られる。

【0046】

本発明の改良型賦形剤を利用して作製された錠剤は、当該分野で公知であるようなさらなる添加剤および/または充填剤を含み得る。これらの追加の成分としては、賦形剤(例えば、希釈剤/充填剤、結合剤/接着剤、崩壊剤、滑剤/流動促進剤、着色剤および矯味矯臭剤)が挙げられるが、これらに限定されない。様々な重量、パンチおよび型押しの錠剤の製剤化の例示的な例が、実施例18に示されており；コーティングされた錠剤が、実施例19に示されており；充填剤を含む錠剤が、実施例20に示されている。

【0047】

ゆえに、本明細書中に開示される組成物および加工工程によって、新規の最終的な粒子形態および予想外にも改善された圧縮性を示す改良型賦形剤が生成される。

【0048】

代替の実施形態では、改良型賦形剤は、崩壊剤なしでMCCおよび結合剤から製剤化される(本明細書中以後、「代替の改良型賦形剤」)。MCCおよび少なくとも1つの結合剤を含み、本発明に従って形成された代替の改良型賦形剤が、様々なグレードのMCCよりも優れた流動性および高い圧縮性をもたらすことが予想外にも発見された。その上、代替の改良型賦形剤は、代表的には約0.2～0.3 g/ccという通気嵩密度を有し、また、球の形状をした粒子を有し、その粒子は、様々なグレードのMCCよりも優れたAPI混和性をもたらす、それらの粒子と会合される粗さを有する。この代替の改良型賦形剤は、乾式造粒と湿式造粒の両方に適している。この代替の改良型賦形剤は、湿式造粒されるとき、代表的には湿式造粒されると圧縮性を失う様々なグレードのMCCと比べて、その圧縮性が失われない。

【0049】

代替の改良型賦形剤は、崩壊剤を加えずに、上に記載したように作製される。好ましい実施形態において、代替の改良型賦形剤は、約90%～約99%のMCCおよび約1%～約10%の結合剤を含み；より好ましい実施形態において、代替の改良型賦形剤は、約95%～約99%のMCCおよび約1%～約5%の結合剤を含み；最も好ましい実施形態において、代替の改良型賦形剤は、約97%～約99%のMCCおよび約1%～約3%の結合剤を含む。

【0050】

実施例22および23では、それぞれ98%MCC/2%HPMCおよび95%MCC/5%HPMCを利用し、均質化／噴霧乾燥造粒法を利用して代替の改良型賦形剤を作製する方法が例証されている。実施例24、25および26では、それぞれ98%MCC/2%HPMC、95%MCC/5%HPMCおよび90%MCC/10%HPMCを利用し、従来の湿式造粒法である高剪断湿式造粒を利用して代替の改良型賦形剤を作製する方法が例証されている。実施例27では、MCCおよびHPMCの粉末状の混和物である従来技術の製剤の作製が開示されている。実施例28～39では、代替の改良型賦形剤と商業的に入手可能なMCCとの比較試験が例証されている。これらの実施例で証明されているように、代替の改良型賦形剤は、平均粒径が100～150ミクロンである均一な球状の顆粒をもたらす。代替の改良型賦形剤は、様々なグレードのMCCよりも優れた流動性を有し、その粒子と会合される粗さを有するので、APIとの混和性がより優れている。代替の実施形態の賦形剤顆粒は、硬く、摩損度について試験したとき、HSWGによって調製された同様の組成物の顆粒と比べて砕けない。代替の実施形態の賦形剤は、湿式造粒されると、MCCと比べてその圧縮性が失われない。10

【実施例】

【0051】

実施例1：本発明の微結晶性セルロース-2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース-クロスポビドン賦形剤の調製：

この改良型賦形剤は、85%の微結晶性セルロース、2%のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび13%のクロスポビドンからなる。この賦形剤は、湿式均質化／噴霧乾燥造粒プロセスによって作製された。この賦形剤を作製するために使用された装置は、ディスクのRPMが12000～25000であり、入口温度が180～250である並流アトマイザーディスクタイプ(Co-current atomizer disc type)だった。粉末状のMCCを、混合チャンバー内で脱イオン水を用いてスラリーに変換することにより、23.3%の濃度を得た。また、他の成分であるHPMCおよびクロスポビドンを、60の別個の混合チャンバーにおいて脱イオン水を用いて5.9%の濃度のスラリーに変換した。次いで、MCCスラリーを、HPMC/クロスポビドンスラリーが入ったチャンバーに移し、循環シャーポンプおよび攪拌機を使用して40～6030

で1時間、均一な混合物に均質化して、その溶液中に固体を懸濁し続けることによって、均一なスラリーを得た。次いで、このスラリー混合物を、106～109という出口温度の熱風の存在下、33Hzのモーター周波数で回転ノズルを通して噴霧乾燥させた。これは、顆粒形成工程を構成する。微粒子をサイクロンで除去し、最終生成物を回収することにより、新しい改良型賦形剤を得た。実施例1の賦形剤のSEM顕微鏡写真は、図1に見られる。別段述べられない限り、本明細書中のすべてのSEM顕微鏡写真は、FEI40

XL30 ESEM(環境制御型走査型電子顕微鏡)の電圧5kV、スポットサイズ3のSE検出器を用いて記録された。SEM解析の前に、イリジウムを用いてサンプルをスパッタリングした(スパッタリング時間40秒)。

【0052】

顆粒状材料の圧縮度、通気嵩密度およびタップ嵩密度を、Powder Tester(Hosokawa Micron Corporation)Model PT-Sを用いて測定した。使用およびデータ処理を簡単にする、Hosokawa Powder Testerソフトウェアを使用するコンピュータを用いることにより、測定操作においてHosokawa Powder Testerを制御した。通気嵩密度およびタッ50

嵩密度を測定するために、50ccカップを使用した。タップ嵩密度を測定するための標準的なタップ回数は、180回とし、タップ距離は、18mmとした。「粒子サイズ分布」測定において収集されたデータに基づいてD50値を算出した。Air Jet Sieving装置(Hosokawa Micron System)を使用することにより、顆粒状材料の粒子サイズ分布を測定した。4種の篩(270メッシュ、200メッシュ、100メッシュおよび60メッシュ)一式を使用した。真空圧を12~14in.H₂Oに維持しつつ、各篩に対するふるい時間は、60秒とした。サンプルの量は、5gだった。

【0053】

「乾燥減量」(LOD)値を、Mettler Toledo Infrared Dryer LP16を用いて測定した。設定温度は、120であり、重量が一定になったときに解析を停止した。

【0054】

【表1】

表1

| 粉体の特徴 | 値 |
|-----------|-----------|
| 1. 壓縮度 | 16.1% |
| 2. D50 | 113 μm |
| 3. 含気嵩密度 | 0.29 g/cc |
| 4. タップ嵩密度 | 0.35 g/cc |
| 5. LOD | 3.0 % |

実施例2：本発明の微結晶性セルロース-5.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース-クロスボビドン賦形剤の調製：

この賦形剤は、85.5%の微結晶性セルロース、5.5%のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび9%のクロスボビドンからなる。この賦形剤は、湿式均質化/噴霧乾燥造粒プロセスによって作製された。この賦形剤を作製するために使用された装置は、ディスクのRPMが12000~25000であり、入口温度が180~250である並流アトマイザーディスクタイプである。造粒の後、サイクロン分離デバイスを使用して、微粒子を除去した。粉末状のMCCを、混合チャンバー内で脱イオン水を用いてスラリーに変換することにより、25.1%の濃度を得た。他の成分であるHPMCおよびクロスボビドンを、まず乾式混合し、次いで、別個の混合チャンバーにおいて脱イオン水を用いてスラリーに変換することにより、11.4%の濃度のスラリーを得た。次いで、MCCスラリーを、HPMC/クロスボビドンスラリーが入ったチャンバーに移し、循環シャーポンプおよび攪拌機を使用して40~60で1時間、均一な混合物に均質化して、その溶液中に固体を懸濁し続けることによって、均一なスラリーを得た。次いで、このスラリー混合物を、106~109という出口温度の熱風の存在下、40.1Hzのモーター周波数で回転ノズルを通して噴霧乾燥させた。これは、顆粒形成工程を構成する。微粒子をサイクロンで除去し、最終生成物を回収した。図2を参照のこと。

【0055】

粉体の特徴を、実施例1に記載したように測定した。

【0056】

10

20

30

40

【表2】

表2

| 粉体の特徴 | 値 |
|-----------|-----------|
| 1. 圧縮度 | 19.7% |
| 2. D50 | 104 μm |
| 3. 含気嵩密度 | 0.20 g/cc |
| 4. タップ嵩密度 | 0.25 g/cc |
| 5. LOD | 2.0 % |

10

実施例3

20

30

この賦形剤は、89%の微結晶性セルロース、2%のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび9%のクロスポビドンからなる。この賦形剤は、湿式均質化／噴霧乾燥造粒プロセスによって作製された。この賦形剤を作製するために使用された装置は、ディスクのRPMが12000～25000であり、入口温度が180～250である並流アトマイザーディスクタイプだった。造粒の後、サイクロン分離デバイスを使用して、微粒子を除去した。顆粒状の賦形剤の作製は、混合チャンバーにおいて脱イオン水を用いて粉末状のMCC（棒状の粒子からなる）をスラリーに変換して23.3%の濃度を得ることから始める。別個の容器において、クロスポビドン（crosspovidone）を脱イオン水に加えることにより、12.4%のスラリーを形成した。別のタンクにおいて、HPCを脱イオン水に加えることにより、7.3%のスラリーを形成した。MCCスラリーの3分の1を混合タンクに移し、クロスポビドンスラリーの2/5を、攪拌し続けながらそれに加えた。MCCスラリーおよびCPVDスラリーのすべてが互いに混合されるまでこの工程を繰り返した。MCC/CPVDスラリーを75分間、均質化した。そのMCC/CPVDスラリーにHPMCスラリーを加え、最終的な混合物を75分間、均質化した。混合プロセス全体において、循環シャーポンプおよび攪拌機を用いて均質化を行う。次いで、得られたスラリー混合物を、106～109という出口温度の熱風の存在下、32.5Hzのモーター周波数で回転ノズルを通して噴霧乾燥させた。これは、顆粒形成工程を構成する。微粒子をサイクロンで除去し、最終生成物を回収した。いくつかのサンプリングから採取された生成物の均一性が、図8に図示されている。

【0057】

粉体の特徴を、実施例1に記載したように測定した。

【0058】

【表3】

表3

| 粉体の特徴 | 値 |
|-----------|-----------|
| 1. 圧縮度 | 16.5% |
| 2. D50 | 117 um |
| 3. 含気嵩密度 | 0.27 g/cc |
| 4. タップ嵩密度 | 0.34 g/cc |
| 5. LOD | 5.7 % |

10

実施例4：微結晶性セルロース(89%) - HPMC(2%) - クロスボビドン(9%)の高剪断湿式造粒：

133.5gの微結晶性セルロース、3.0gのヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび13.5gのクロスボビドンを、1Lのステンレス鋼ボウルに入れた。そのボウルをGMX.01 vectorマイクロ高剪断攪拌機/造粒機(Vector Corporation)に取り付けた。乾燥混合物を、870rpmのインペラー速度および1000rpmのチョッパー速度で2分間混合した。その乾燥混和物に70gの脱イオン水(「液体結合剤」)を、16rpmの投与速度(dose rate)の蠕動ポンプを用いて一滴ずつ加えた。液体結合剤を添加中のインペラー速度は、700rpmとし、チョッパー速度は、1500rpmとした。インペラー速度およびチョッパー速度は、液体添加中と同じ速度で維持し、湿った塊にする時間(wet massing time)は、60秒とした。造粒後、湿った顆粒状材料を60のトレーにおいて乾燥させた。得られた顆粒状材料(水分含有量2.4%)を30メッシュの篩に通して選別した。30メッシュの選別を通過した顆粒状材料の収量は、116.7g(乾燥出発物質および乾燥生成物を基準として79.3%)だった。図6を参照のこと。

20

30

【0059】

実施例5：実施例1の賦形剤および実施例4の通り高剪断湿式造粒によって得られた材料についての顆粒摩損度試験：

75~100gの顆粒状材料を4LのV-Blenderに充填し、2時間にわたって回転させた。顆粒状材料を回収し、解析した。Air Jet Sieving装置(Hosokawa Micro Sieve System)を使用して、回転前および回転後の顆粒状材料の粒子サイズ分布を測定した。4種の篩(270メッシュ、200メッシュ、100メッシュおよび60メッシュ)一式を使用した。真空圧を12~14in.H₂Oに維持しつつ、各篩に対するふるい時間は、60秒とした。サンプルの量は、5gだった。

40

【0060】

【表4】

表4

| サンプル | 回転前に50ミクロン未満の直径を有する粒子の% | 回転後に50ミクロン未満の直径を有する粒子の% |
|------|-------------------------|-------------------------|
| 実施例4 | 14 | 30 |
| 実施例1 | 5 | 4 |

10

20

30

40

50

実施例6、実施例1および実施例3の賦形剤ならびに実施例4の通り高剪断湿式造粒によって得られた材料についての粉体の特徴の比較：

顆粒状材料の粉体の特徴を、 Powder Tester (Hosokawa Micron Corporation) Model PT-S を用いて測定した。この Hosokawa Powder tester は、 R. L. Carr の証明された方法に従つて乾燥固体の流動性を測定するものである。使用およびデータ処理を簡単にする、 Hosokawa Powder Tester ソフトウェアを使用するコンピュータを用いることにより、測定操作において Hosokawa Powder Tester を制御した。通気嵩密度およびタップ嵩密度を測定するために、 50cc カップを使用した。タップ嵩密度を測定するための標準的なタップ回数は、 180 回とし、タップ距離は、 18 mm とした。

【0061】

【表5】

表5

| 特性 | 実施例3 | | 実施例4 | | 実施例1 | |
|--------------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | 値 | 指數 | 値 | 指數 | 値 | 指數 |
| 安息角(度) | 30.9 | 22.0 | 37.9 | 18.0 | 34.9 | 20.0 |
| 含気嵩密度 (g/cc) | 0.272 | | 0.299 | | 0.296 | |
| 充填嵩密度 (g/cc) | 0.339 | | 0.389 | | 0.353 | |
| 圧縮度 | 19.8 | 17.5 | 23.1 | 16.0 | 16.1% | 19.5 |
| 衝撃前のスパチュラ角 | 31.6 | | 60.1 | | 44.6 | |
| 衝撃後のスパチュラ角 | 23.4 | | 42.5 | | 32.8 | |
| スパチュラ角(平均) | 27.5 | 24.0 | 51.3 | 16.0 | 38.7 | 19.5 |
| 均一性 | 2.9 | 23.0 | 2.9 | 23.0 | 2.1 | 23.0 |
| 全体の流動性指數 | | 86.5 | | 73.0 | | 82.0 |

実施例 7 : 実施例 1 の賦形剤および実施例 4 の通り高剪断湿式造粒によって得られた材料を用いて調製されたプラセボ錠剤についての圧縮力に対する硬度のプロファイルの比較

Carver 手動プレス機および 13 mm のダイを用いて、対応する顆粒状材料に様々な圧縮力でプレスしておよそ 0.5 g の錠剤を得た。ドエル時間は、5 秒とした。滑沢剤は、加えなかった。錠剤の硬度を、Varian, Benchsaver™ Series, VK 200 Tablet Hardness Tester を用いて測定した。下記の表に記録された値は、3 回測定した平均値である。

【0062】

【表 6】

表6

10

| 圧縮力 (重量ポンド) | 硬度 (kp) | |
|----------------|---------|------|
| | 実施例4 | 実施例1 |
| 3000 | 18.4 | 31.0 |
| 2000 | 12.9 | 22.2 |
| 1000 | 5.7 | 10.1 |

20

実施例 8 : 様々な商業的供給源からの微結晶性セルロース、微結晶性セルロースを含む市販の同時加工賦形剤ならびに実施例 1、2 および 3 の賦形剤のハウスナー比および Carr の圧縮性指数 (%) の比較 :

通気嵩密度およびタップ嵩密度を用いると、Carr の圧縮性指数およびハウスナー比を計算することができる。Carr の圧縮性指数については 20 ~ 21 % またはそれ以下の値、およびハウスナー比については 1.25 未満の値が、優れた流動性を有する材料を示唆する。

【0063】

【表 7】

30

表7

| 賦形剤商標名 | ハウスナー比 | 圧縮性指数(%) |
|---------------|--------|----------|
| Emcocel 90 | 1.32 | 24.5 |
| Avicel PH 102 | 1.32 | 24.2 |
| Prosolv 90 | 1.23 | 18.9 |
| 実施例4 | 1.30 | 23.1 |
| 実施例2 | 1.25 | 19.7 |
| 実施例1 | 1.19 | 16.1 |
| 実施例3 | 1.22 | 16.5 |

40

Emcocel 90, Avicel PH 102 – 微結晶性セルロースの商標

Prosolv 90 – ケイ化微結晶性セルロース

50

実施例 9 : M C C ベースの顆粒状賦形剤のプラセボ錠剤についての硬度に対する崩壊時間 :

Carver 手動プレス機および 13 mm のダイを用いて、対応する顆粒状材料に 30001 b s - f の圧縮力でプレスしておよそ 0.5 g の錠剤を得た。ドエル時間は、5 秒とした。滑沢剤は、加えなかった。37 の 900 mL の脱イオン水を使用し、Distek Disintegration System 3100 を用いて崩壊実験を行った。

【0064】

【表 8】

表8

10

| 錠剤 | 硬度 (kp) | 崩壊時間 (秒) |
|------|---------|----------|
| 実施例1 | 31.0 | 56 |
| 実施例2 | 30.3 | 150 |
| 実施例3 | 26.3 | 42 |

20

実施例 10 5 % アセトアミノフェンと実施例 1 の賦形剤との混合物の粉体特性 :

7.9 g のアセトアミノフェンを、4 L の V - ブレンダーにおいて 1 時間 30 分間、150 g の実施例 1 の賦形剤と混和した。実施例 6 で述べた方法と同じ方法を用いて、粉体の特徴を測定した。実施例 5 に記載した測定と同様の「粒子サイズ分布」測定において収集されたデータに基づいて D50 値を算出した。

【0065】

【表 9】

表9

30

| 粉体の特徴 | 値 |
|-----------|-----------|
| 1. 圧縮性指数 | 20.7% |
| 2. D50 | 116 um |
| 3. 含気嵩密度 | 0.29 g/cc |
| 4. タップ嵩密度 | 0.36 g/cc |

30

実施例 11 : 30 % アセトアミノフェンと実施例 1 の賦形剤との混合物の粉体特性 :

40

64.9 g のアセトアミノフェンを、4 L の V - ブレンダーにおいて 1 時間 30 分間、150 g の実施例 1 の賦形剤と混和した。実施例 6 で述べた方法と同じ方法を用いて、粉体の特徴を測定した。実施例 5 に記載した測定と同様の「粒子サイズ分布」測定において収集されたデータに基づいて D50 値を算出した。

【0066】

【表10】

表10

| 粉体の特徴 | 値 |
|-----------|-------------------|
| 1. 圧縮性指数 | 32.9 % |
| 2. D50 | 117 μm |
| 3. 含気嵩密度 | 0.28 g/cc |
| 4. タップ嵩密度 | 0.42 g/cc |

10

実施例 12 . 30 %イブプロフェンと実施例 1 の賦形剤との混合物の粉体特性

64 . 3 g のイブプロフェンを、4 L の V - ブレンダーにおいて 1 時間 30 分間、150 g の実施例 1 の賦形剤と混和した。実施例 6 で述べた方法と同じ方法を用いて、粉体の特徴を測定した。実施例 5 に記載した測定と同様の「粒子サイズ分布」測定において収集されたデータに基づいて D50 値を算出した。

【0067】

【表11】

20

表11

| 粉体の特徴 | 値 |
|-----------|-------------------|
| 1. 圧縮性指数 | 27.6 % |
| 2. D50 | 105 μm |
| 3. 含気嵩密度 | 0.28 g/cc |
| 4. タップ嵩密度 | 0.39 g/cc |

30

実施例 13 . 実施例 10 に従って調製された粉体混和物を用いた 5 %アセトアミノフェン錠剤の調製 :

Carver 手動プレス機および 13 mm のダイを用いて、対応する顆粒状材料に様々な圧縮力でプレスしておよそ 0 . 5 g の錠剤を得た。ドエル時間は、5 秒とした。滑沢剤は加えなかった。錠剤の硬度を、Varian , Benchsaver™ Series , VK 200 Tablet Hardness Tester を用いて測定した。下記の表に記録された値は、3 回測定した平均値である。37 の 900 mL の脱イオン水を使用し、Disteck Disintegration System 3100 を用いて崩壊実験を行った。

40

【0068】

【表12】

表12

| 圧縮力 (重量ポンド) | 硬度 (kp) | 水中での 崩壊 |
|----------------|------------|------------|
| 4000 | 33.2 | 90秒 |
| 3000 | 28.3 | 52秒 |
| 2000 | 21.8 | 15秒 |

実施例14. 実施例11に従って調製された粉体混和物を用いた30%アセトアミノフェン錠剤の調製：

Carver手動プレス機および13mmのダイを用いて、対応する顆粒状材料に様々な圧縮力でプレスしておよそ0.5gの錠剤を得た。ドエル時間は、5秒とした。滑沢剤は加えなかった。錠剤の硬度を、Varian, Benchsaver™ Series, VK 200 Tablet Hardness Testerを用いて測定した。下記の表に記録された値は、3回測定した平均値である。37の900mLの脱イオン水を使用し、Disteck Disintegration System 3100を用いて崩壊実験を行った。

【0069】

【表13】

表13

| 圧縮力 (重量ポンド) | 硬度 (kp) | 水中での 崩壊 |
|----------------|------------|------------|
| 4000 | 17.4 | 18秒 |
| 3000 | 13.0 | 19秒 |
| 2000 | 8.8 | 16秒 |

実施例15. 50%ナプロキセンナトリウム / 実施例3の調製：

80gのナプロキセンナトリウムを、4LのV-ブレンダーにおいて1時間30分間、80gの実施例3の賦形剤および800mg(0.5%)の非晶質シリカ(滑剤)と混和した。Carver手動プレス機および13mmのダイを用いて、対応する顆粒状材料に様々な圧縮力でプレスしておよそ0.5gの錠剤を得た。ドエル時間は、5秒とした。滑沢剤は加えなかった。錠剤の硬度を、Varian, Benchsaver™ Series, VK 200 Tablet Hardness Testerを用いて測定した。下記の表に記録された値は、3回測定した平均値である。摂氏37度の900mLの脱イオン水を使用し、Disteck Disintegration System 3100を用いて崩壊実験を行った。

【0070】

【表14】

表14

50%ナプロキセンナトリウム/実施例3の賦形剤から得られた錠剤についての
圧縮力に対する硬度のプロファイル

| 圧縮力 (重量ポンド) | 硬度 (kp) | |
|----------------|------------|----|
| 4000 | 16.8 | 10 |
| 3000 | 14.3 | |
| 2000 | 11.8 | |

【0071】

【表15】

表15

50%ナプロキセンナトリウム/実施例3の賦形剤から得られた錠剤についての崩壊時間

20

| 錠剤の組成(硬度) | 崩壊時間 |
|------------------------------|--------|
| 50% ナプロキセンNa /実施例3 (16.8 kp) | 11分 |
| 50% ナプロキセンNa /実施例3 (14.3 kp) | 10分20秒 |

実施例1 6

30

62.5%イブプロフェン、実施例1の通りの顆粒状の賦形剤、シリカおよびステアリン酸マグネシウムの混和物に対する打錠性研究：

イブプロフェン、実施例1の通りの顆粒状の賦形剤およびシリカ（表16を参照のこと）を、V-ブレンダーにおいて20 rpmで15分間、混合した。その混合物を30メッシュの篩に通し、ステアリン酸Mgが入ったV-ブレンダーにおいて20 rpmで2分間、混合した。得られた混和物を、10ステーション回転式打錠機（Mini Press II, Globe Pharma）に移した。10mmのダイを使用し、押し込みフィーダー（force feeder）を10%の力で操作してプレスして錠剤を得た。この研究で使用した打錠パラメータを表17に列挙する。

【0072】

40

【表16】

表16

| 成分 | 量(g) | % |
|--------------------------------------|------|------|
| 1 イブプロフェン(Albemarle 20 um) | 1250 | 62.5 |
| 2 実施例1の通りの賦形剤 | 730 | 36.5 |
| 3 シリカ(RxCipients [®] GL100) | 10.0 | 0.5 |
| 4 ステアリン酸Mg (MBI) | 10.0 | 0.5 |
| 合計 | 2000 | 100 |

50

【0073】

【表17】

表17

| バッチ名 | %モーター力 | RPM | 圧縮力 (lbs) | | 排出 (lbs) | |
|------|--------|------|--------------|------|-------------|-------|
| | | | 平均 | %RSD | 平均 | %RSD |
| A | 30 | 10.4 | 3323.0 | 2.85 | 48.1 | 15.81 |
| B | 40 | 13.8 | 3223.4 | 3.58 | 49.6 | 10.33 |
| C | 50 | 17.6 | 2907.4 | 4.49 | 34.3 | 11.31 |
| D | 60 | 21.6 | 2798.9 | 5.16 | 31.0 | 13.24 |

10

実施例17

実施例16の通りのイブプロフェン錠剤の特徴づけ:

実施例16の通り調製されたイブプロフェン錠剤を、錠剤の重量(表18)、錠剤の厚さ(表19)、錠剤の硬度(表20)、錠剤の摩損度(表21)、錠剤の崩壊(表22)およびイブプロフェンの溶解(図9)について特徴づけた。

【0074】

実施例15に記載したように、錠剤の硬度および崩壊を測定した。Varian Friabilatorを使用して、コーティングされていない圧縮錠剤の摩損度測定に対するU.S.Pの推奨(U.S.Pのchapter<1216>を参照のこと)に従って錠剤の摩損度試験を行った。イブプロフェン錠剤に対するU.S.Pモノグラフに従って、溶解実験を行った。

20

【0075】

【表18】

表18 実施例16に従って調製されたイブプロフェン錠剤についての錠剤の重量(mg)

| バッチ名 | 統計用の 錠剤の数 | 最小値 | 最大値 | 平均値 | 標準偏差 | %RSD |
|------|--------------|-----|-----|-----|------|------|
| A | 25 | 321 | 339 | 329 | 3.68 | 1.12 |
| B | 25 | 314 | 327 | 321 | 3.65 | 1.14 |
| C | 25 | 297 | 319 | 307 | 5.52 | 1.80 |
| D | 25 | 300 | 322 | 309 | 6.79 | 2.20 |

30

【0076】

【表19】

表19 実施例16に従って調製されたイブプロフェン錠剤についての錠剤の厚さ(mm)

| バッチ名 | 統計用の 錠剤の数 | 最小値 | 最大値 | 平均値 | 標準偏差 | %RSD |
|------|--------------|------|------|------|-------|------|
| A | 25 | 4.64 | 4.76 | 4.72 | 0.034 | 0.72 |
| B | 25 | 4.53 | 4.71 | 4.63 | 0.053 | 1.15 |
| C | 25 | 4.46 | 4.62 | 4.53 | 0.047 | 1.03 |
| D | 25 | 4.43 | 4.67 | 4.54 | 0.070 | 1.55 |

40

【0077】

【表20】

表20 実施例16に従って調製されたイブプロフェン錠剤についての錠剤の硬度(kp)

| バッチ名 | 統計用の 錠剤の数 | 最小値 | 最大値 | 平均値 | 標準偏差 | %RSD |
|------|--------------|-----|------|------|------|-------|
| A | 25 | 8.3 | 12.1 | 10.4 | 1.03 | 9.93 |
| B | 25 | 7.8 | 10.8 | 9.5 | 0.88 | 9.26 |
| C | 25 | 5.2 | 8.5 | 7.3 | 0.91 | 12.34 |
| D | 25 | 4.9 | 8.1 | 6.4 | 0.73 | 11.44 |

10

【0078】

【表21】

表21 実施例16に従って調製されたイブプロフェン錠剤についての錠剤の摩損度

| バッチ名 | 回転前の重量 (g) | 回転後の重量 (g) | 減少重量 (g) | 減少重量 (%) |
|------|---------------|---------------|-------------|-------------|
| A | 6.602 | 6.583 | 0.019 | 0.29 |
| B | 6.801 | 6.787 | 0.014 | 0.21 |
| D | 6.773 | 6.748 | 0.025 | 0.37 |

20

【0079】

【表22】

表22 実施例16に従って調製されたイブプロフェン錠剤についての錠剤の崩壊時間(秒)

| バッチ名 | 崩壊時間(秒)* |
|------|----------|
| A | 35 |
| B | 40 |
| C | 29 |
| D | 23 |

30

*4つの錠剤に対する平均値

実施例18

様々な錠剤の重量、パンチおよび型押しを用いた、実施例1の通りの賦形剤とステアリン酸M gとの混合物の打錠性：

実施例1の通りの賦形剤を40メッシュの篩に通し、ステアリン酸M gを60メッシュの篩に通した後、ドラムブレンダーにおいて20 rpmの速度で2分間、互いに混合した。表23に従って、2つのバッチを調製した。滑沢剤が加えられたバッチIの混合物を4つに分け、滑沢剤が加えられたバッチIIを2つに分け、16ステーション圧縮機で圧縮した。圧縮パラメータを表24に列挙する。パンチおよび型押しのばらつきの影響を表25に記載する。

40

【0080】

【表23】

表23

| バッチ番号 | バッチI | バッチII |
|--------------|--------|-------|
| 成分 | mg/錠剤 | |
| 実施例1の通りの賦形剤 | 498.75 | 997.5 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.25 | 2.50 |
| 錠剤の重量(mg) | 500 | 1000 |

50

【0081】

【表24】

表24

| バッチ | サブバッチ | パンチ | 型押し | 重量 (mg / 錠剤) | 硬度 (kp) | 崩壊時間 (秒) |
|-----|-------|-------------------------|-------------------------------|-----------------|------------|-------------|
| I | I A | 円形, 11 mm はす縁 | “EM 400” 上杵において 破断線をつける | 500 | 7.3 | 17 |
| | I B | | | | 12.8 | 18 |
| | I C | 卵形, 15.5 x 8.0 mm | “IRH” – 上杵 | 500 | 7.1 | 17 |
| | I D | | “200” – 下杵 | | 12.8 | 17 |
| II | II A | 円形, 11 mm | 型押しなし “EM 400” -破断線 | 1000 | 7.1 | 19 |
| | II B | | | | 12.3 | 19 |

【0082】

【表25】

表25

| バッチ | サブバッチ | パンチへのスティッキング/ピッキング | 重量のばらつき | 硬度への影響 | 型押しへの影響 |
|-----|-------|--------------------|---------|--------|---------|
| I | A | なし | なし | なし | なし |
| | B | なし | なし | なし | なし |
| | C | なし | なし | なし | なし |
| | D | なし | なし | なし | なし |
| II | A | なし | なし | なし | なし |
| | B | なし | なし | なし | なし |

10

20

30

実施例 1 9

実施例 1 の賦形剤から調製された錠剤のコーティング :

実施例 1 の賦形剤を利用してプレスされた 345 g の錠剤を、62.5 g の 18 % 橙色 O P A D R Y (登録商標) (Colorcon) の水懸濁液でコーティングした。使用した錠剤コーティング機は、FREUND Model HCT-30 HI-COATER だった。ポンプ速度を 3.4 g / 分に設定した。入口の気体温度を 80 °C 、出口の気体温度を 34 ~ 36 °C 、パンの回転を 20 rpm 、エアーノズル圧を 16 psi とした。

【0083】

得られたコーティング錠剤は、欠陥がなく、均一にコーティングされていた。

【0084】

実施例 2 0

実施例 1 の賦形剤および充填剤からなる混合物の特性 :

4 : 1 、 2 : 1 および 1 : 1 の比 (重量比) における実施例 1 の賦形剤と充填剤との混合物を、V - ブレンダーにおいて 30 分 ~ 1 時間にわたってこれらの成分を混和することによって調製した。本研究において使用された充填剤は：微結晶性セルロース、噴霧乾燥ラクトースおよびリン酸水素カルシウムだった。得られた混合物を、実施例 1 に記載した方法と同じ方法を用いて粒子サイズ分布、通気嵩密度およびタップ嵩密度について特徴づけた。滑沢剤を加えずに、Carver 手動プレス機および 13 mm のダイを用いて、打錠性を調べた。それぞれ表 26 、 27 および 28 に結果を示す。

40

【0085】

50

【表26】

表26 実施例1の賦形剤-微結晶性セルロース混和物の特徴づけ

| 実施例1の 賦形剤:MCC (重量比) ^a | d_{10} d_{50} d_{90} (um) | 200メッシュ での保持% | 含気 嵩密度 (g/cc) | タップ 嵩密度 (g/cc) | %圧縮性 指標 (%) | 硬度 (kp) | | 崩壊時間 (秒) |
|--|--|------------------|---------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|
| | | | | | | 2000 重量 ポンド | 3000 重量 ポンド | |
| 1:0 | 59.6 113. 3 170. 8 | 75.55 | 0.296 | 0.353 | 16.1 | 22.2 | 31.0 | 25 (22.2 kpの 場合) |
| 4:1 | 71.0 123. 0 175. 4 | 79.30 | 0.317 | 0.371 | 14.6 | 21.5 | 26.7 | 22 (21.5 kpの 場合) |
| 2:1 | 60.2 119. 0 186. 1 | 79.17 | 0.302 | 0.368 | 17.9 | 22.1 | 27.1 | 11 (22.1 kpの 場合) |
| 1:1 | 54.6 118. 0 192. 4 | 78.74 | 0.308 | 0.367 | 16.1 | 20.8 | 27.1 | 12 (20.8 kpの 場合) |

^a 本研究で使用したMCCは、MCC102 RanQであり、以下の特性: $d_{10}=37.4\text{ }\mu\text{m}$; $d_{50}=94.6\text{ }\mu\text{m}$; $d_{90}=192.6\text{ }\mu\text{m}$; 含気嵩密度=0.298g/cc; タップ嵩密度=0.403g/cc; %圧縮性指標=26.1を有した。

【0086】

【表27】

表27 実施例1の賦形剤-噴霧乾燥ラクトース混和物の特徴づけ

| 実施例1 の賦形剤 :ラクトース (重量比) ^a | D ₁₀ d ₅₀ d ₉₀ (μm) | 200メッシュ での保持 % | 含気 嵩密度 (g/cc) | タップ 嵩密度 (g/cc) | 圧縮性 指数 | 硬度 | | 崩壊時間 (秒) |
|--|---|----------------------|---------------------|----------------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| | | | | | | 2000 重量 ポンド | 3000 重量 ポンド | |
| 1:0 | 59. 6 113 .3 170 .8 | 75.55 | 0.296 | 0.353 | 16.1 | 22.2 | 31.0 | 25 (22.2kpの 場合) |
| 4:1 | 58. 2 116 .5 181 .2 | 82.35 | 0.352 | 0.400 | 12.0 | 15.6 | 20.5 | 25 (20.5kpの 場合) |
| 2:1 | 64. 9 127 .4 195 .7 | 86.15 | 0.369 | 0.435 | 15.2 | 11.5 | 16.2 | 22 (16.2kpの 場合) |
| 1:1 | 56. 9 117 .3 186 .1 | 81.15 | 0.416 | 0.470 | 11.5 | 11.1 | 15.2 | 16 (15.2kpの 場合) |

^a 本研究で使用したラクトースは、噴霧乾燥Supertab-New Zealandであり、以下の特性:
 $d_{10} = 54.25\text{μm}$; $d_{50} = 118.65\text{μm}$; $d_{90} = 195.4\text{μm}$; 含気嵩密度=0.616g/cc; タップ嵩密度=0.762g/cc;
%圧縮性指数=19.2を有する。

【0087】

【表28】

表28 実施例1の賦形剤-リン酸水素カルシウム(DCP)の特徴づけ

| 実施例1 の賦形剤: DCP (重量比) ^a | d_{10} d_{50} d_{90} (um) | 200メッシュ での保持 % | 含氣 嵩密度 (g/cc) | タップ 嵩密度 (g/cc) | 圧縮性 指數 | 硬度 | | 崩壊時間 |
|--|--|----------------------|---------------------|----------------------|-----------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| | | | | | | 2000 重量 ポンド | 3000 重量 ポンド | |
| 1:0 | 59. 6 113 .3 170 .8 | 75.55 | 0.296 | 0.353 | 16.1 | 22.2 | 31.0 | 25 (22.2kpの 場合) |
| 4:1 | 77. 311 45. 1 216 .6 | 91.55 | 0.360 | 0.422 | 15.7 | 18.7 | 22.1 | 51 (22.1kpの 場合) |
| 2:1 | 62. 9 137 .6 226 .4 | 85.9 | 0.399 | 0.461 | 13.4 | 15.9 | 20.4 | 31 (20.4kpの 場合) |
| 1:1 | 60. 2 144 .7 253 .1 | 85.1 | 0.465 | 0.540 | 15.2 | 12.0 | 15.0 | 18 (15.0kpの 場合) |

^a 本研究で使用したDCPは、A-TAB(Rhodia)であり、以下の特性: $d_{10} = 60.7\text{ um}$; $d_{50} = 188.0\text{ um}$; $d_{90} = 389.0\text{ um}$; 含氣嵩密度=0.753g/cc; タップ嵩密度=0.861g/cc; %圧縮性指數=12.5を有する。

実施例21

実施例1の賦形剤を使用するアトルバスタチンカルシウムの製剤についての打錠性研究

パッチサイズが錠剤3000個のアトルバスタチンカルシウム(結晶型)の製剤(表29)を、16ステーション圧縮機を用いて調製した。圧縮パラメータを表30に列挙する

10

20

30

40

50

。錠剤の硬度および錠剤の崩壊時間に対する、様々な圧縮圧力の影響を研究した(図10)。硬度に対する様々な積量の影響も研究した(図11)。

【0088】

【表29】

表29

| 成分 | mg/錠剤 |
|-------------------|---------|
| アトルバスタチンカルシウム | 80.0 |
| 実施例1の賦形剤 | 478.0 |
| CaCO ₃ | 240.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.0 |
| 錠剤の重量 | 800.0 |
| バッチサイズ | 錠剤3000個 |

10

【0089】

【表30】

表30

| バッチ | パンチ | 型押し | 錠剤の重量 (mg/錠剤) | 硬度 (kp) | 崩壊時間 (秒) |
|-----|----------------|-----|------------------|------------|-------------|
| 1 | 楕形, 18 x 11 | なし | 767 - 817 | 24.0 | 17 |
| 2 | | | 784 - 807 | 14.2 | 18 |
| 3 | | | 779 - 790 | 6.9 | 15 |

20

実施例22

本発明の微結晶性セルロース - 2 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース賦形剤の調製：

この代替の改良型賦形剤は、9.8 % の微結晶性セルロースおよび2 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる。この賦形剤は、湿式均質化 / 噴霧乾燥造粒プロセスによって作製された。この賦形剤を作製するために使用された装置は、ディスクのRPMが12000 ~ 25000であり、入口温度が180 ~ 250である並流アトマイザーディスクタイプだった。粉末状のMCCを、脱イオン水を用いてスラリーに変換することにより、23.58 % w/w の濃度を得た。別個のスラリータンクにおいて、HPMCを脱イオン水と混合し、攪拌し、60 ~ 70分間循環させることにより、16.11 % w/w の濃度を得た。調製されたHPMCスラリーを上記MCCスラリーに加えた。HPMCスラリータンクを5Lの水で洗浄し、その洗浄液をMCC / HPMCスラリーに加えた。得られた混合物を攪拌し、循環させ、循環シャーポンプおよび攪拌機を用いて固体を懸濁し続けることによって、85分間にわたって均質化することにより、23.09 % の濃度の均一なスラリーを得た。次いで、このスラリー混合物を、102 ~ 109という出口温度の熱風の存在下、35Hzのモーター周波数で回転ノズルを通して噴霧乾燥させた。これは、顆粒形成工程を構成する。微粒子をサイクロンで除去し、最終生成物を回収することにより、代替の改良型賦形剤を得た。実施例22の賦形剤のSEM顕微鏡写真は、図12に見られる。別段述べられない限り、本明細書中のすべてのSEM顕微鏡写真は、FEI XL30 ESEM(環境制御型走査型電子顕微鏡)の電圧5kV、スポットサイズ3のSE検出器を用いて記録された。SEM解析の前に、イリジウムを用いてサンプルをスパッタリングした(スパッタリング時間40秒)。

30

【0090】

顆粒状材料の圧縮度、通気嵩密度およびタップ嵩密度を、Powder Tester(Hosokawa Micron Corporation) Model PT-Sを用いて測定した(表31)。使用およびデータ処理を簡単にする、Hosokawa Powder Testerソフトウェアを使用するコンピュータを用いることにより、測

40

50

定操作において Hosokawa Powder Tester を制御した。通気嵩密度およびタップ嵩密度を測定するために、50ccカップを使用した。タップ嵩密度を測定するための標準的なタップ回数は、180回とし、タップ距離は、18mmとした。「粒子サイズ分布」測定において収集されたデータに基づいてD50値を算出した。Air Jet Sieving 装置 (Hosokawa Micro System) を使用することにより、顆粒状材料の粒子サイズ分布を測定した。4種の篩(270メッシュ、200メッシュ、100メッシュおよび60メッシュ)一式を使用した。真空圧を10~12in.H₂Oに維持しつつ、各篩に対するふるい時間は、60秒とした。サンプルの量は、5gだった。

【0091】

10

「乾燥減量」(LOD)値を、Mettler Toledo Infrared Dryer LP16 を用いて測定した。設定温度は、120であり、重量が一定になったときに解析を停止した。

【0092】

【表31】

表31

| 粉体の特徴 | 値 |
|-----------------------------------|-------|
| 安息角(°) | 31.3 |
| 含気(Aearted)嵩密度(g/cc) | 0.274 |
| タップ嵩密度(Tapped Bulk Desnity)(g/cc) | 0.346 |
| 圧縮度(%) | 20.8 |
| ハウスナー比 | 1.26 |
| D50(um) | 109.5 |
| LOD(%) | 2.5 |

実施例23

20

本発明の微結晶性セルロース - 5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース賦形剤の調製：

この代替の改良型賦形剤の実施形態は、95%の微結晶性セルロースおよび5%のヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる。この賦形剤は、湿式均質化 / 噴霧乾燥造粒プロセスによって作製された。この賦形剤を作製するために使用された装置は、ディスクのRPMが12000~25000であり、入口温度が180~250である並流アトマイザーディスクタイプだった。粉末状のMCCを、脱イオン水を用いてスラリーに変換することにより、23.0%w/wの濃度を得た。別個のスラリータンクにおいて、HPMCを脱イオン水と混合し、攪拌し、60~70分間循環させることにより、17.20%w/wの濃度を得た。調製されたHPMCスラリーを上記MCCスラリーに加えた。HPMCスラリータンクを5Lの水で洗浄し、その洗浄液をMCCスラリーに加えた。得られた混合物をさらなる脱イオン水と併せて攪拌し、循環させ、循環シャーポンプおよび攪拌機を用いて固体を懸濁し続けることによって、60分間にわたって均質化することにより、22.44%の濃度の均一なスラリーを得た。次いで、そのスラリー混合物を、104~110という出口温度の熱風の存在下、35Hzのモーター周波数で回転ノズルを通して噴霧乾燥させた。これは、顆粒形成工程を構成する。微粒子をサイクロンで除去し、最終生成物を回収することにより、新しい改良型賦形剤を得た。実施例23の賦形剤のSEM顕微鏡写真は、図13に見られる。

30

40

【0093】

粉体の特徴(表32)を、実施例22に記載したように測定した。

【0094】

【表32】

表32

| 粉体の特徴 | 値 |
|--------------|--------|
| 安息角(°) | 31.5 |
| 含気嵩密度(g/cc) | 0.236 |
| タップ嵩密度(g/cc) | 0.298 |
| 圧縮度(%) | 20.8 |
| ハウスナー比 | 1.26 |
| D50(μm) | 135.49 |
| LOD(%) | 2.1 |

10

実施例24

微結晶性セルロース(98%)-HPMC(2%)の高剪断湿式造粒:

147gの微結晶性セルロースおよび3.0gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを1Lのステンレス鋼ボウルに入れた。そのボウルをGMX.01 vectorマイクロ高剪断攪拌機/造粒機(Vector Corporation)に取り付けた。乾燥混合物を、870rpmのインペラ速度および1000rpmのチョッパー速度で2分間混合した。その乾燥混和物に70gの脱イオン水(「液体結合剤」)を、16rpmの投与速度の蠕動ポンプを用いて一滴ずつ加えた。液体結合剤を添加中のインペラ速度は、700rpmとし、チョッパー速度は、1500rpmとした。インペラ速度およびチョッパー速度は、液体添加中と同じ速度で維持し、湿った塊にする時間は、60秒とした。造粒後、湿った顆粒状材料を60のトレーにおいて乾燥させた。得られた顆粒状材料(水分含有量2.00%)を30メッシュの篩に通して選別した。30メッシュの選別を通過した顆粒状材料の収量は、137.7g(乾燥出発物質および乾燥生成物を基準として94.1%)だった。実施例24の顆粒状材料のSEM顕微鏡写真は、図14に見られる。

20

【0095】

実施例25

微結晶性セルロース(95%)-HPMC(5%)の高剪断湿式造粒:

30

142.5gの微結晶性セルロースおよび7.5gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを1Lのステンレス鋼ボウルに入れた。そのボウルをGMX.01 vectorマイクロ高剪断攪拌機/造粒機(Vector Corporation)に取り付けた。実施例24におけるように、高剪断湿式造粒プロセスを行った。得られた顆粒状材料(水分含有量2.95%)を30メッシュの篩に通して選別した。30メッシュの選別を通過した顆粒状材料の収量は、113.15g(乾燥出発物質および乾燥生成物を基準として76.5%)だった。

【0096】

実施例26

微結晶性セルロース(90%)-HPMC(10%)の高剪断湿式造粒:

40

135.0gの微結晶性セルロースおよび15.0gのヒドロキシプロピルメチルセルロースを1Lのステンレス鋼ボウルに入れた。そのボウルをGMX.01 vectorマイクロ高剪断攪拌機/造粒機(Vector Corporation)に取り付けた。加えた水(「液体結合剤」)の量が66gだったことを除いては実施例24におけるように、高剪断湿式造粒プロセスを行った。得られた顆粒状材料(水分含有量4.5%)を30メッシュの篩に通して選別した。30メッシュの選別を通過した顆粒状材料の収量は、79.95g(乾燥出発物質および乾燥生成物を基準として53.1%)だった。

【0097】

実施例27

微結晶性セルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースの粉体混和:

50

所定量（表33を参照のこと）の微結晶性セルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを、V-ブレンダーにおいて1時間混和した。

【0098】

【表33】

表33

| 実施例 | 微結晶性セルロース (g) | ヒドロキシプロピルメチルセルロース (g) |
|-----|------------------|--------------------------|
| 27a | 147 | 3 |
| 27b | 142.5 | 7.5 |
| 27c | 135 | 15 |

10

実施例28

実施例22、23、27a、27bの賦形剤および2つの市販の商標の微結晶性セルロース（Avicel 102およびMCC102-RanQ）についての粉体の特徴の比較：

実施例22、23、27a、27bにおいて調製された材料、Avicel 102およびMCC102-RanQの粉体特性（表34および35）を、Powder Tester（Hosokawa Micron Corporation）Model PT-Sを用いて測定した。このHosokawa Powder testerは、R.L.Carrの証明された方法に従って乾燥固体の流動性を測定するものである。使用およびデータ処理を簡単にする、Hosokawa Powder Testerソフトウェアを使用するコンピュータを用いることにより、測定操作においてHosokawa Powder Testerを制御した。通気嵩密度およびタップ嵩密度を測定するために、50ccカップを使用した。タップ嵩密度を測定するための標準的なタップ回数は、180回とし、タップ距離は、18mmとした。

20

【0099】

【表34】

表34

実施例22、23に従って調製された材料および2つの商業的に入手可能な
微結晶性セルロース商標(Avicel 102; MCC102-RanQ)についての
粉体の特徴

| 特性 | 実施例22 | | 実施例23 | | Avicel 102 | | MCC 102-RanQ | |
|-------------|-------|------|-------|------|------------|------|--------------|------|
| | 値 | 指数 | 値 | 指数 | 値 | 指数 | 値 | 指数 |
| 安息角(度) | 31.3 | 22.0 | 31.5 | 21.0 | 37.1 | 18.0 | 37.1 | 18.0 |
| 含気嵩密度(g/cc) | 0.274 | | 0.236 | | 0.345 | | 0.298 | |
| 充填嵩密度(g/cc) | 0.346 | | 0.298 | | 0.455 | | 0.403 | |
| 圧縮度(%) | 20.8 | 17.0 | 20.8 | 17.0 | 24.2 | 16.0 | 26.1 | 14.5 |
| 衝撃前のスパチュラ角 | 28.3 | | 26.8 | | 35.9 | | 36.8 | |
| 衝撃後のスパチュラ角 | 22.6 | | 23.4 | | 32.5 | | 29.6 | |
| スパチュラ角(平均) | 25.5 | 25.0 | 25.1 | 25.0 | 34.2 | 21.0 | 33.2 | 21.0 |
| 均一性 | 2.3 | 23.0 | 2.0 | 23.0 | 3.4 | 23.0 | 2.8 | 23.0 |
| 全体の流動性指数 | | 87.0 | | 86.0 | | 78.0 | | 76.5 |

10

20

30

40

【0100】

【表35】

表35

実施例27aおよび27bに従って調製されたMCC-HPMC粉体混和物についての粉体の特徴

| 特性 | 実施例27a | | 実施例27b | |
|-------------|--------|------|--------|------|
| | 値 | 指数 | 値 | 指数 |
| 安息角(度) | 36.5 | 18.0 | 35.6 | 19.5 |
| 含気嵩密度(g/cc) | 0.304 | | 0.313 | |
| 充填嵩密度(g/cc) | 0.401 | | 0.407 | |
| 圧縮度(%) | 17.8 | 18.0 | 23.1 | 16.0 |
| 衝撃前のスパチュラ角 | 34.7 | | 28.2 | |
| 衝撃後のスパチュラ角 | 31.3 | | 24.0 | |
| スパチュラ角(平均) | 33.0 | 21.0 | 26.1 | 24.0 |
| 均一性 | 2.8 | 23.0 | 2.9 | 23.0 |
| 全体の流動性指数 | | 78.0 | | 82.5 |

実施例29

様々な商業的供給源からの微結晶性セルロースならびに実施例22および23のハウスナー比およびCarrrの圧縮性指数(%)の比較:

通気嵩密度およびタップ嵩密度を用いると、Carrrの圧縮性指数およびハウスナー比を計算することができる(表36)。Carrrの圧縮性指数については20~21%またはそれ以下の値が、優れた流動性を有する材料を示唆する。

【0101】

【表36】

表36

| 賦形剤商標名 | ハウスナー比 | 圧縮性指数(%) |
|---------------|--------|----------|
| Emcocel 90 | 1.32 | 24.5 |
| Avicel PH 102 | 1.32 | 24.2 |
| MCC 102 RanQ | 1.35 | 26.1 |
| 実施例22 | 1.26 | 20.8 |
| 実施例23 | 1.26 | 20.8 |

実施例30

10

実施例23および実施例25の賦形剤についての顆粒摩損度試験:

75~100gの顆粒状材料を、粒子サイズ分布について解析し、次いで、4LのV-Bleenderに充填し、2時間にわたって回転させた。顆粒状材料を回収し、再度、粒子サイズ分布について解析した(表37)。Air Jet Sieving装置(Hosokawa Microtron System)を使用して、回転前および回転後の顆粒状材料の粒子サイズ分布を測定した。4種の篩(270メッシュ、200メッシュ、100メッシュおよび60メッシュ)一式を使用した。真空圧を12~14in.H₂Oに維持しつつ、各篩に対するふるい時間は、60秒とした。サンプルの量は、5gだった。

【0102】

20

【表37】

表37

| サンプル | 回転前に50ミクロン未満の直径を有する粒子の% | 回転後に50ミクロン未満の直径を有する粒子の% |
|-------|-------------------------|-------------------------|
| 実施例22 | 2.10 | 2.83 |
| 実施例25 | 1.68 | 5.87 |

実施例31

30

それぞれ実施例22、実施例23、実施例24および実施例25の賦形剤を用いて調製されたプラセボ錠剤についての圧縮力に対する硬度の比較(表38):

Carver手動プレス機および13mmのダイを用いて、対応する賦形剤に様々な圧縮力でプレスしておよそ0.5gの錠剤を得た。ドエル時間は、5秒とした。滑沢剤は、加えなかった。錠剤の硬度を、Varian, Benchsaver™ Series, VK 200 Tablet Hardness Testerを用いて測定した。下記の(below)表に記録された値は、3回測定した平均値である。

【0103】

40

【表38】

表38

| 圧縮力 (重量ポンド) | 硬度(kp) | | | |
|----------------|--------|-------|-------|-------|
| | 実施例22 | 実施例23 | 実施例24 | 実施例25 |
| 2000 | 15.3 | 17.0 | 12.2 | 8.5 |
| 3000 | 21.5 | 22.4 | 15.7 | 13.4 |

実施例32

50

実施例23の賦形剤の高剪断湿式造粒:

実施例23の通り調製された150gの賦形剤を1Lのステンレス鋼ボウルに入れた。そのボウルをGMX.01 vectorマイクロ高剪断攪拌機/造粒機(Vector Corporation)に取り付けた。実施例24におけるように、高剪断湿式造粒

プロセスを行った。得られた顆粒状材料（水分含有量 3 %）を 30 メッシュの篩に通して選別した。

【0104】

実施例 3 3

微結晶性セルロースの高剪断湿式造粒：

150 g の微結晶性セルロース MCC 102 RanQ を 1 L のステンレス鋼ボウルに入れた。そのボウルを G M X . 0 1 v e c t o r マイクロ高剪断攪拌機 / 造粒機 (V e c t o r C o r p o r a t i o n) に取り付けた。実施例 2 4 におけるように、高剪断湿式造粒プロセスを行った。得られた顆粒状材料（水分含有量 3 %）を 30 メッシュの篩に通して選別した。

10

【0105】

実施例 3 4

それぞれ実施例 3 2 および実施例 3 3 の通り調製された顆粒状材料のハウスナー比および Carr の圧縮性指数（%）の比較：

通気嵩密度およびタップ嵩密度を用いると、Carr の圧縮性指数およびハウスナー比を計算することができる（表 3 9）。

【0106】

【表 3 9】

表39

20

| 顆粒状材料 | 実施例32 | 実施例33 |
|------------------|-------|-------|
| 含気嵩密度 (g/cc) | 0.321 | 0.372 |
| タップ嵩密度 (g/cc) | 0.373 | 0.458 |
| 圧縮性指数 (%) | 13.9 | 18.8 |
| ハウスナー比 | 1.16 | 1.23 |

実施例 3 5

それぞれ実施例 3 2 および実施例 3 3 の通り調製された顆粒状材料のプラセボ錠剤についての錠剤の硬度、ならびにそれらと MCC 102 RanQ および実施例 2 3 の通り調製された賦形剤のプラセボ錠剤についての錠剤の硬度との比較：

30

Carver 手動プレス機および 13 mm のダイを用いて、対応する賦形剤に 3000 重量ポンド (1 b s - f o r c e) の圧縮力でプレスしておよそ 0.5 g の錠剤を得た。ドエル時間は、5 秒とした。滑沢剤は、加えなかった。錠剤の硬度を、Varian, Benchsaver™ Series, VK 200 Tablet Hardness Tester を用いて測定した。表 4 0 に記録された値は、4 回測定した平均値である。

【0107】

【表 4 0】

表40

40

| 顆粒状材料 | 実施例23 | 実施例32 | MCC 102 RanQ | 実施例33 |
|-----------|-------|-------|--------------|-------|
| 錠剤の硬度(kp) | 22.4 | 21.25 | 32.13 | 23.57 |

実施例 3 6

実施例 2 2 の通り調製された賦形剤および 9 % の崩壊剤からなる混合物の粉体の特徴：

実施例 2 2 の 455.0 g の賦形剤および 45.0 g のクロスボビドン（崩壊剤）を V - ブレンダーにおいて 30 分間、混和した。2 2 に記載したように粉体の特徴を測定し、それを表 4 1 に示す。

【0108】

【表41】

表41

| 粉体の特徴 | 値 |
|--------------|--------|
| 安息角(°) | 38.9 |
| 含気嵩密度(g/cc) | 0.250 |
| タップ嵩密度(g/cc) | 0.332 |
| 圧縮度(%) | 24.7 |
| ハウスナー比 | 1.328 |
| D50(μm) | 105.37 |

10

実施例37

実施例36の通り調製された賦形剤混合物の打錠研究：

実施例36の通り調製された250.0gの賦形剤混合物および0.625gのステアリン酸マグネシウム(滑沢剤)をV-ブレンダーにおいて2分間、混和した。10mmのダイを使用し、10ステーション回転式打錠機M i n i P r e s s I I , G l o b e P h a r m aにおいてプラセボ錠剤をプレスした。この打錠機を、40%のモーター力(13.7r p m)で運転した。圧縮力は、13001b sとし、排出力は、12.91b sとした。錠剤の特徴を表42に示す。

【0109】

20

【表42】

表42

| 錠剤の特徴 | 平均値 | %RSD |
|-----------|-------|-------|
| 錠剤の重量(mg) | 268* | 1.32 |
| 錠剤の厚さ(mm) | 4.32* | 0.44 |
| 錠剤の硬度(kp) | 12.4* | 6.20 |
| 錠剤の崩壊(秒) | 24** | 15.07 |

* そのバッチからランダムに選択された25個の錠剤に対する平均値

** そのバッチからランダムに選択された8個の錠剤に対する平均値

30

実施例38

イブプロフェン(63%)、実施例36の通り調製された混和物およびシリカから調製された混合物の粉体の特徴：

70.0gのイブプロフェン(20μm)、実施例36の通り調製された40.57gの混和物および0.54gのシリカをV-ブレンダーにおいて30分間、混和した。粉体の特徴を、実施例22に記載したように測定し、それを表43に示す。

【0110】

40

【表43】

表43

| 粉体の特徴 | 値 |
|--------------|-------|
| 安息角(°) | 37.2 |
| 含気嵩密度(g/cc) | 0.379 |
| タップ嵩密度(g/cc) | 0.546 |
| 圧縮度(%) | 30.6 |
| ハウスナー比 | 1.44 |
| D50(μm) | 35.67 |

実施例39

実施例38の通り調製された混和物の打錠研究：

50

実施例38の通り調製された100.0 gの混合物および1.0 gのステアリン酸マグネシウム(滑沢剤)をV-ブレンダーにおいて2分間、混和した。10 mmのダイを使用し、10ステーション回転式打錠機Mini Press II, Globe Pharmaにおいてイブプロフェン錠剤にプレスした。この打錠機を、7.0 rpmで運転した。圧縮力は、26001 b sとし、排出力は、531 b sとした。錠剤の特徴を表44に示す。

【0111】

【表44】

表44

10

| 錠剤の特徴 | 平均値 | %RSD |
|-----------|-------|-------|
| 錠剤の重量(mg) | 305* | 2.26 |
| 錠剤の厚さ(mm) | 4.40* | 1.18 |
| 錠剤の硬度(kp) | 10.0* | 8.83 |
| 錠剤の崩壊(秒) | 45** | 15.84 |

* そのバッチからランダムに選択された25個の錠剤に対する平均値

** そのバッチからランダムに選択された4個の錠剤に対する平均値

本発明は、詳細に記載されてきたので、本発明の精神および範囲から逸脱することなく改変が行われ得ると当業者は認識するだろう。ゆえに、本発明の範囲は、記載された特定の実施形態に限定されないと意図される。逆に、添付の請求項およびそれらの等価物が、本発明の範囲を決定すると意図される。

20

【0112】

別段述べられない限り、すべてのパーセンテージは、重量 / 重量パーセンテージである。
。

【図1】

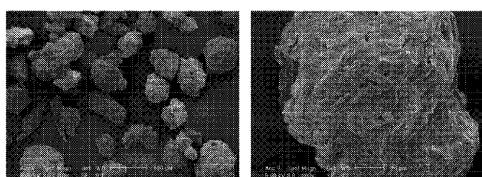


Figure 1

【図4】

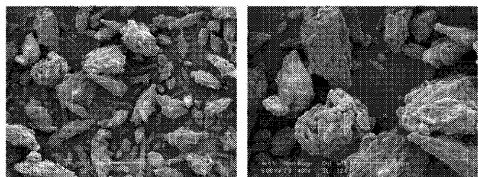


Figure 4

【図2】

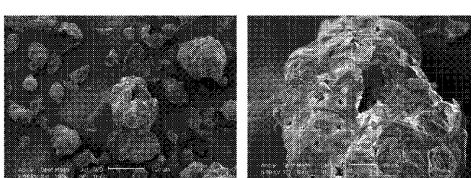


Figure 2

【図5】

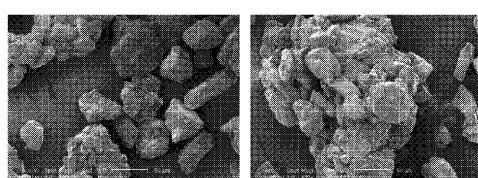


Figure 5

【図3】

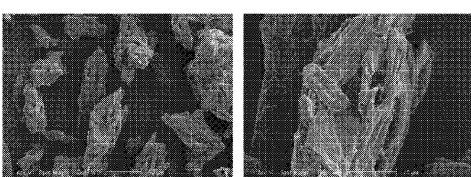


Figure 3

【図6】

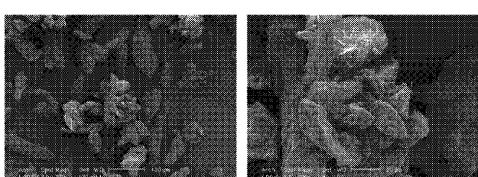


Figure 6

【図12】

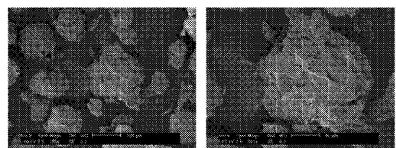


Figure 12

【図13】

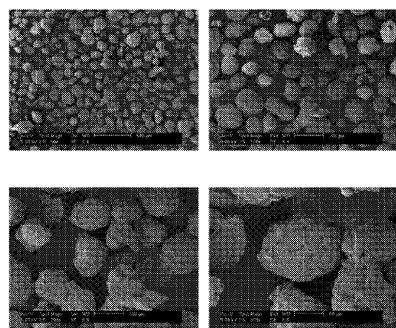


Figure 13

【図14】

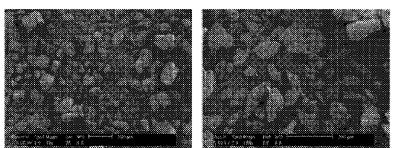


Figure 14

【図7】

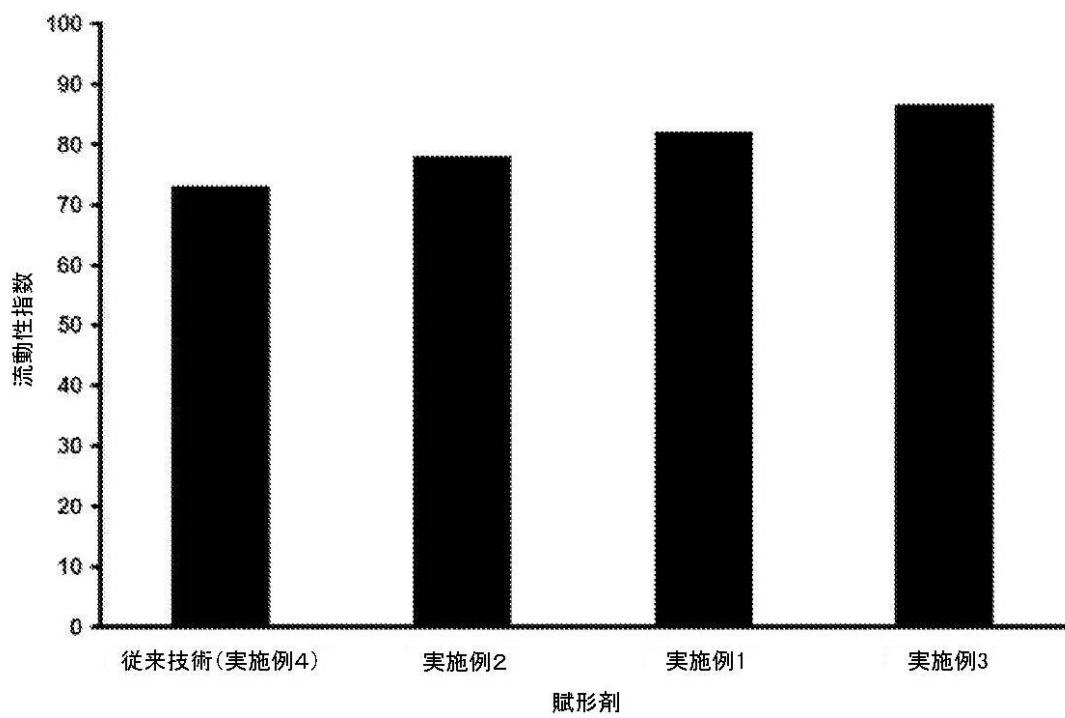


Figure 7

【図8】

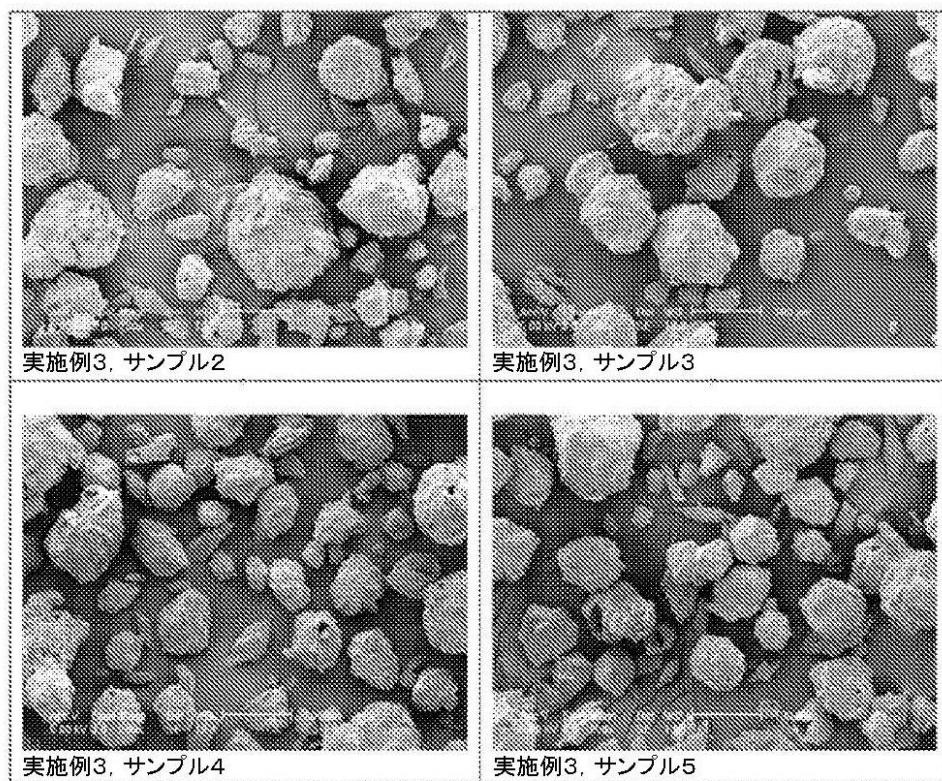


Figure 8

【図9】

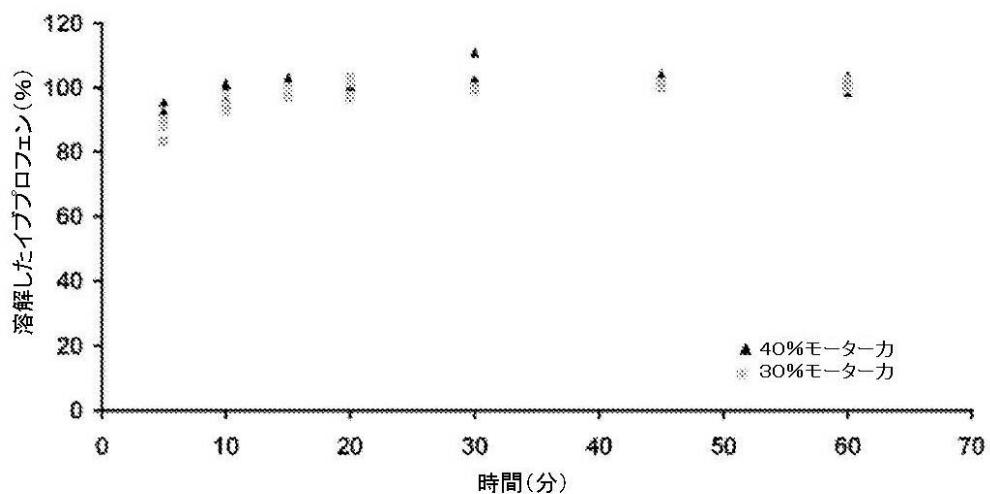


Figure 9

【図 10】

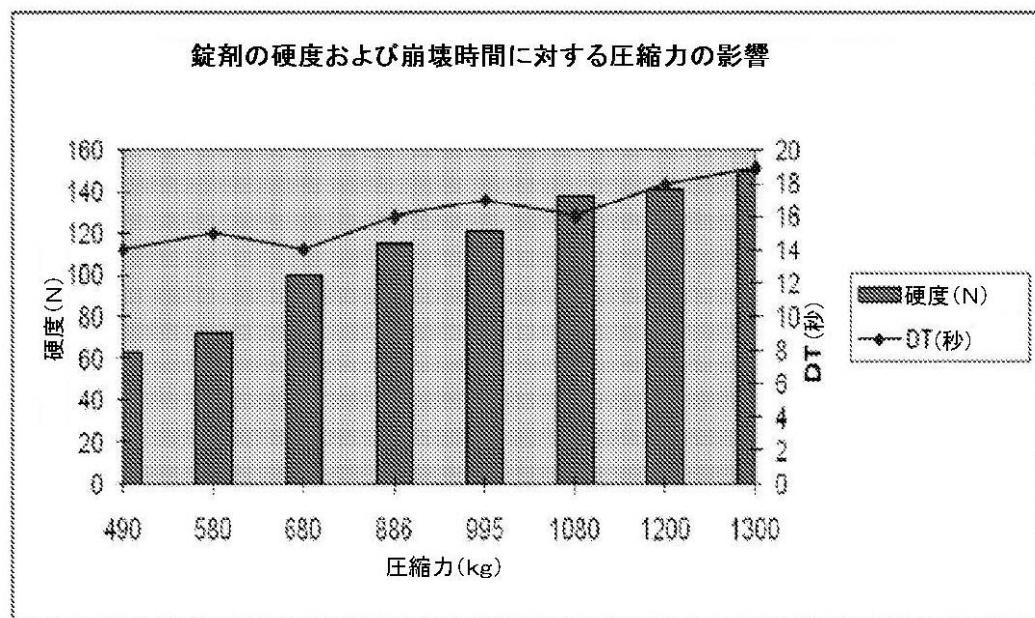


Figure 10

【図 11】

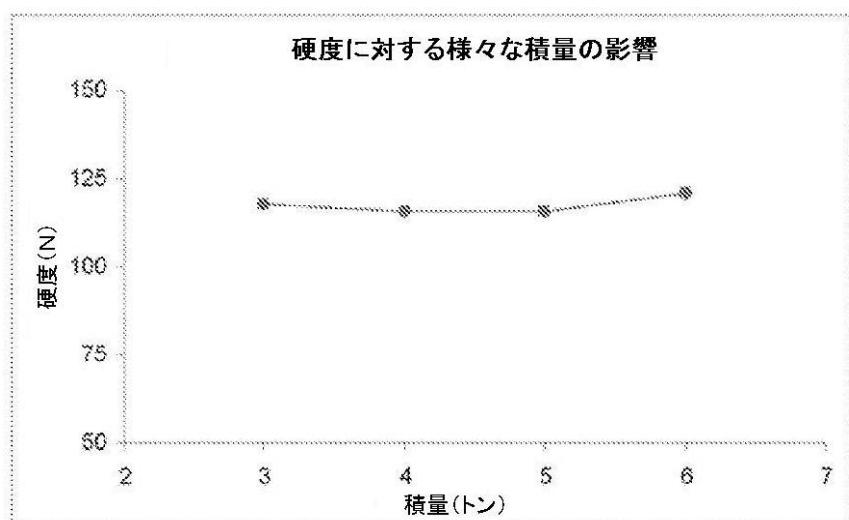


Figure 11

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/US2009/064498 | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|-----------|--|-----------------------|------|---|-------|---|--|-------|---|---|-------|--|-----|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/22 A61K47/38 ADD. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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) 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X, P</td> <td style="padding: 2px;">WO 2009/048557 A1 (MALLINCKRODT BAKER INC [US]; DEORKAR NANDU [US]; FARINA JAMES [US]; MI) 16 April 2009 (2009-04-16) claims; examples</td> <td style="padding: 2px;">26-42</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">L</td> <td style="padding: 2px;">WO 2008/020990 A1 (MALLINCKRODT BAKER INC [US]; FARINA JAMES [US]; BRITTAINE HARRY G [US]) 21 February 2008 (2008-02-21) examples 1-6</td> <td style="padding: 2px;">26-42</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">EP 0 819 429 A1 (BASF AG [DE]) 21 January 1998 (1998-01-21) page 3, line 30 - line 55 examples claims</td> <td style="padding: 2px;">26-42</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 2px;">-/-</td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table> | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X, P | WO 2009/048557 A1 (MALLINCKRODT BAKER INC [US]; DEORKAR NANDU [US]; FARINA JAMES [US]; MI) 16 April 2009 (2009-04-16) claims; examples | 26-42 | L | WO 2008/020990 A1 (MALLINCKRODT BAKER INC [US]; FARINA JAMES [US]; BRITTAINE HARRY G [US]) 21 February 2008 (2008-02-21) examples 1-6 | 26-42 | X | EP 0 819 429 A1 (BASF AG [DE]) 21 January 1998 (1998-01-21) page 3, line 30 - line 55 examples claims | 26-42 | | -/- | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | | | | | | | |
| X, P | WO 2009/048557 A1 (MALLINCKRODT BAKER INC [US]; DEORKAR NANDU [US]; FARINA JAMES [US]; MI) 16 April 2009 (2009-04-16) claims; examples | 26-42 | | | | | | | | | | | | | | | |
| L | WO 2008/020990 A1 (MALLINCKRODT BAKER INC [US]; FARINA JAMES [US]; BRITTAINE HARRY G [US]) 21 February 2008 (2008-02-21) examples 1-6 | 26-42 | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | EP 0 819 429 A1 (BASF AG [DE]) 21 January 1998 (1998-01-21) page 3, line 30 - line 55 examples claims | 26-42 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | -/- | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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. "Z" document member of the same patent family | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Date of the actual completion of the international search 25 November 2010 | Date of mailing of the International search report 02/12/2010 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Boulois, Denis | | | | | | | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/US2009/064498 |

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|----------------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 93/12768 A1 (FMC CORP [US]) 8 July 1993 (1993-07-08) page 4, line 32 – page 5, line 16 page 6, line 16 – line 36 examples 1,2 claims 1,2,6 ----- | 1-25 |
| X | WO 02/062320 A1 (FMC CORP [US]; FAVARA ANDREW J [US]; ERKOBONI DAVID F [US]) 15 August 2002 (2002-08-15) page 4, line 4 – line 17 page 5, line 1 – line 5 examples ----- | 1,2,5-9, 16-18, 21-23 |
| X | WO 2008/057267 A2 (FMC CORP [US]; LI JIAN-XIN [US]; CARLIN BRIAN [US]; RUSZKAY THOMAS [US]) 15 May 2008 (2008-05-15) examples ----- | 1-3, 5-10, 16-19, 21-24 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/064498

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|------------------|--|
| WO 2009048557 | A1 16-04-2009 | AU 2008311289 A1 | CA 2702055 A1 | CN 101820863 A | 16-04-2009 16-04-2009 01-09-2010 |
| | | EP 2207533 A1 | KR 20100065371 A | | 21-07-2010 16-06-2010 |
| WO 2008020990 | A1 21-02-2008 | NONE | | | |
| EP 0819429 | A1 21-01-1998 | CN 1170610 A | DE 19628617 A1 | ES 2176565 T3 | 21-01-1998 22-01-1998 01-12-2002 |
| | | JP 10067651 A | US 5840769 A | | 10-03-1998 24-11-1998 |
| WO 9312768 | A1 08-07-1993 | AT 196733 T | AU 3179393 A | BR 9206996 A | 15-10-2000 28-07-1993 05-12-1995 |
| | | CA 2126441 A1 | CN 1074228 A | DE 69231499 D1 | 08-07-1993 14-07-1993 09-11-2000 |
| | | DE 69231499 T2 | ES 2150438 T3 | EP 0619731 A1 | 03-05-2001 19-10-1994 01-12-2000 |
| | | FI 943121 A | IL 104087 A | ES 2628230 B2 | 29-06-1994 30-10-1998 09-07-1997 |
| | | JP 6511255 T | JP 6511255 T | JP 6511255 T | 15-12-1994 |
| | | NO 942457 A | US 5725886 A | ZA 9209161 A | 29-06-1994 10-03-1998 25-05-1993 |
| WO 02062320 | A1 15-08-2002 | AU 2002242084 B2 | BR 0206979 A | CA 2437375 A1 | 16-11-2006 20-04-2004 15-08-2002 |
| | | CZ 20032138 A3 | EP 1368003 A1 | HU 0303178 A2 | 16-03-2005 10-12-2003 29-12-2003 |
| | | JP 2004522752 T | JP 2004522752 T | MX PA03006963 A | 29-07-2004 07-07-2004 |
| | | NZ 528047 A | ZA 200306929 A | NZ 528047 A | 31-03-2006 05-09-2005 |
| WO 2008057267 | A2 15-05-2008 | EP 2076249 A2 | EP 2076250 A2 | JP 2010507676 T | 08-07-2009 08-07-2009 11-03-2010 |
| | | JP 2010507677 T | | | 11-03-2010 |
| WO 2008057267 | A2 | US 2008131505 A1 | US 2008213360 A1 | WO 2008057266 A2 | 05-06-2008 04-09-2008 15-05-2008 |

フロントページの続き

| | | |
|-------------------------|---------------|------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
| A 6 1 K 9/10 (2006.01) | A 6 1 K 9/10 | |
| A 6 1 K 47/32 (2006.01) | A 6 1 K 47/32 | |

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 ディオーカー, ナンドウ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07927, シーダー ノールズ, スブルース ストリート 14

(72) 発明者 ファリーナ, ジェイムズ
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 18064, ナザレス, ヘムロック レーン 453

(72) 発明者 ミネア, リリアナ
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 18052, ホワイトホール, オリンピック サークル サウス 1203, アパートメント ナンバー4

(72) 発明者 ランディブ, サメール
インド国 400 601 サーネ - ウエスト, コーパット, ガナトラ コンプレックス, 112

F ターム(参考) 4C076 AA22 AA31 AA37 AA44 EE16B EE31 EE32 FF04 FF05 FF06
GG09 GG12 GG14 GG16