

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506987
(P2005-506987A)

(43) 公表日 平成17年3月10日(2005.3.10)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 47/38
A61K 9/20
A61K 31/421
A61K 47/10
A61K 47/26

F 1

A 61 K 47/38
A 61 K 9/20
A 61 K 31/421
A 61 K 47/10
A 61 K 47/26

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-530331 (P2003-530331)	(71) 出願人	502427323 ファルマシア・コーポレーション アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1 732, チェスターフィールド, チェスター フィールド・パークウェイ・ウエスト 700
(86) (22) 出願日	平成14年9月23日 (2002.9.23)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月25日 (2004.3.25)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/030048	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開番号	W02003/026697		
(87) 國際公開日	平成15年4月3日 (2003.4.3)		
(31) 優先権主張番号	60/325, 356		
(32) 優先日	平成13年9月26日 (2001.9.26)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】感覚的に許容される口内崩壊性組成物

(57) 【要約】

口内崩壊速溶性錠剤およびこのような剤型の調製方法が提供される。組成物は広範な症状および障害の治療または予防において有用である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

下記成分：

- (a) 治療有効量の低水溶性の感覚的に許容されない薬剤、
- (b) 薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも 1 種、および、
- (c) 急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種、
を含有する口内速溶性組成物。

【請求項 2】

薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも 1 種が重合体である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

重合体が約 0.5 ~ 約 1.5 重量 % の総量で存在する請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】

重合体が約 1.0 ~ 約 5 重量 % の総量で存在する請求項 2 記載の組成物。

【請求項 5】

薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも 1 種がエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、Eudragit^(R) EPO および同等のポリメタクリレート製品、ヒドロキシプロピルエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースよりなる群から選択される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも 1 種が Eudragit^(R) EPO または同等のポリメタクリレート製品である請求項 1 記載の組成物。 20

【請求項 7】

急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種が炭水化物である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 8】

急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種が糖類である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種がマルトース、マルチトール、ソルビトール、乳糖およびマンニトールよりなる群から選択される請求項 1 記載の組成物。 30

【請求項 10】

急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種が高成形性の糖類および低成形性の糖類を含有する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 11】

高成形性の糖類の低成形性の糖類に対する重量比が低成形性の糖類 100 部に対して高成形性の糖類約 2 ~ 約 20 部である請求項 10 記載の組成物。

【請求項 12】

高成形性の糖類の低成形性の糖類に対する重量比が低成形性の糖類 100 部に対して高成形性の糖類約 5 ~ 約 7.5 部である請求項 10 記載の組成物。 40

【請求項 13】

急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種が約 1.0 ~ 約 9.0 重量 % の総量で存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 14】

急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種が約 1.0 ~ 約 7.5 重量 % の総量で存在する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 15】

薬剤が、その吸収が溶解速度制限性の薬剤である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 16】

約 1 ~ 約 6 kp の硬度を有する請求項 1 記載の組成物。 50

【請求項 17】

米国薬局方 24インビトロ崩壊試験 701番に付した場合に約300秒未満の崩壊時間を示す請求項1記載の組成物。

【請求項 18】

米国薬局方 24インビトロ崩壊試験 701番に付した場合に約100秒未満の崩壊時間を示す請求項1記載の組成物。

【請求項 19】

ヒト患者の口腔内に入れて約60秒以内に崩壊する請求項1記載の組成物。

【請求項 20】

ヒト患者の口腔内に入れて約15秒以内に崩壊する請求項1記載の組成物。 10

【請求項 21】

薬剤が組成物の約1～約75重量%の量で存在する請求項1記載の組成物。

【請求項 22】

下記工程：

粒子状形態の低水溶性の感覚的に許容されない薬剤を準備する工程；

薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも1種を薬剤に添加して薬剤複合物を形成する工程；

薬剤複合物を急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも1種と混合し、該混合工程により錠剤化用ブレンド物を形成する工程；

薬剤、薬剤複合物または錠剤化用ブレンド物を顆粒化する工程；および、 20

錠剤化用ブレンド物を圧縮して速溶性組成物を形成する工程；

を包含し、該顆粒化工程は溶解遅延剤の添加工程の前、同時、および／または後に行う口腔内崩壊速溶性錠剤の調製方法。

【請求項 23】

顆粒化工程が湿式顆粒化を含む請求項22記載の方法。

【請求項 24】

湿式顆粒化工程の間および／または後に薬剤複合物を乾燥またはブレンド物を錠剤化する工程を更に含む請求項23記載の方法。

【請求項 25】

乾燥工程がオーブン中におけるトレー乾燥を含む請求項24記載の方法。 30

【請求項 26】

乾燥工程が流動床乾燥を含む請求項24記載の方法。

【請求項 27】

湿式顆粒化工程が高剪断湿式顆粒化を含む請求項23記載の方法。

【請求項 28】

湿式顆粒化工程が流動床顆粒化を含む請求項23記載の方法。

【請求項 29】

顆粒化工程が乾式顆粒化を含む請求項22記載の方法。

【請求項 30】

乾式顆粒化工程がローラー圧縮を含む請求項29記載の方法。 40

【請求項 31】

薬剤が、その吸収が溶解速度制限性の薬剤である請求項22記載の方法。

【請求項 32】

請求項22の方法に従って調製された口内速溶性組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は活性成分として感覚的に許容されない薬剤を含有する口内崩壊性医薬組成物およびそのような組成物の調製方法に関する。

【背景技術】

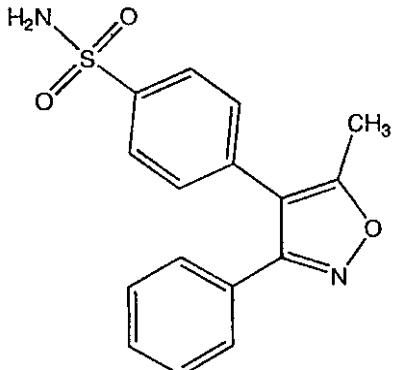
50

【0002】

本明細書ではバルデコキシブとも称する化合物4-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾリル)ベンゼンスルホンアミドはその調製方法および関連化合物とともに参照により本明細書に組み込まれるTalley等への米国特許5,633,272号に開示されている。バルデコキシブは下記構造を有する。

【0003】

【化1】



(I)

10

【0004】

バルデコキシブを含む上記米国特許5,633,272号において報告されている化合物はシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)よりもシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の阻害に対して高い選択性を有する有用な抗炎症剤および解熱剤として開示されている。上記米国特許5,633,272号はまた錠剤およびカプセルのような経口デリバリー可能な剤型を含むこのような化合物の投与のための製剤に関する一般的記載を含んでいる。

20

【0005】

バルデコキシブは水溶性が極めて低い。例えばDionne(1999), "COX-2 inhibitors - IBC Conference, 12-13 April 1999, Coronado, CA, USA", IDrugs, 2(7)、664-666を参照することができる。

30

【0006】

参照により本明細書に組み込まれる米国特許5,576,014号は低成形性の糖類を高成形性の糖類とともに顆粒化して得られた顆粒をその後圧縮成型する湿式顆粒化工程により調製される顆内溶解性圧縮成型物を開示している。得られる成型物は薬剤を配合でき、顆内口腔において急速な崩壊および溶解を示すが製造および供給の間には破壊されないために十分な硬度を維持しているとされている。米国特許5,576,014号の圧縮成型物は通常は単体物質、典型的には糖類にかかる急速な崩壊、および、それと同時に、通常は唾液中に含有されるもの以外の水分を必要としない口内における急速な溶解または分散を示す「速溶性錠剤(ファーストメルトタブレット)」として知られる種類の剤型である。このような錠剤に製剤されている薬剤は容易に飲み込まれる。

40

【0007】

同時譲渡された国際特許出願WO01/41761号は即時発現性を有する経口デリバリー可能なバルデコキシブ組成物を開示している。そこに開示されている組成物のいずれも口内崩壊性組成物ではない。

【0008】

糖類および/または甘味料および/またはフレーバー剤を含有するものであっても、口内崩壊性組成物の多くに伴っているよく知られた問題点は、そこに含まれる活性薬剤の存在に由来する望ましくない味である。一般的に、特定の口内崩壊性剤型中に存在する活性薬剤の量が減少するか、および/または薬剤の水溶性が低下するにつれて、剤型の苦味および/または酸味は低下する。例えばLieberman et al., (1989), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol.

50

1 , p p , 3 8 1 , Marcel Dekker , New York を参考することができる。即ち、許容できる感覚的特性を有する口内崩壊性組成物がなお必要とされている。

【 0 0 0 9 】

中等度または高度な水溶性を有する薬剤の口内溶解を抑制することにより機能する味マスキング法は薬剤の剤型に応用されている。例えば上記 Lieberman et al (1989) を参考することができる。このような場合、味の改善は胃腸管に進入するよりも前に口内において溶解する薬剤の量の低減によるものであると考えられている。しかしながら、低水溶性の薬剤の場合、特に薬剤の吸収が溶解速度制限性である場合には、いかにそれ以上口内溶解を低減しても改善された感覚的特性は得られないと考えられる。更にまた、水溶性を更に低下させると治療効果の発現が望ましくない程度に遅延すると考えられる。しかしながら意外にも今回本発明者等は進歩した感覚的特性を示し、しかもなお治療効果の急速な発現を示す、低水溶性の薬剤の感覚的に許容される口内崩壊性組成物の調製方法を発見した。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 0 】

従って、今回、口内崩壊性の組成物（例えば、速溶性錠剤）の調製方法が提供され、該方法は以下の工程、即ち、粒子状形態の感覚的に許容されない薬剤を準備する工程；薬学的に許容される溶解遅延剤を薬剤に添加して薬剤複合物を形成する工程；薬剤複合物を急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも1種と混合し、該混合工程により錠剤化用ブレンド物を形成する工程；薬剤、薬剤複合物または錠剤化用ブレンド物を顆粒化する工程；および、錠剤化用ブレンド物を圧縮して錠剤を形成する工程；を包含する。本発明の方法においては、顆粒化工程は溶解遅延剤の添加工程の前、同時、および／または後に行う。好ましくは、薬剤はその吸収が溶解速度制限性のものである。このような方法により調製された組成物は本発明の実施態様を示す。

【 0 0 1 1 】

好ましい実施態様においては顆粒化工程は湿式顆粒化を含み、方法は更に、湿式顆粒化工程の間および／または後に薬剤複合物を乾燥またはブレンド物を錠剤化する工程を更に含む。

【 0 0 1 2 】

今回更に、下記成分、即ち、(a) 治療有効量の感覚的に許容されない薬剤、(b) 薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも1種、および、(c) 急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも1種、を含有する口内崩壊性組成物が提供される。組成物は好ましくは速溶性錠剤である。好ましい実施態様においては、薬剤は、その吸収が溶解速度制限性の低水溶性の感覚的に許容されない薬剤である。本明細書において薬剤の吸収を述べる際の「溶解速度制限性」という用語は、薬剤の溶解が全体的な吸収過程において速度制限性の工程であることを意味する。

【 0 0 1 3 】

本発明の特に有用な口内崩壊性組成物は飲料水や他の液体を必要とせずに口内で溶解する急速崩壊性経口用剤型（例えば速溶性）である。「速溶性」という用語は本明細書においては、患者に組成物を経口投与した場合に口腔内で崩壊し、これにより、典型的には粒子状形態の薬剤を放出し、嚥下による胃腸管への進入およびその後の吸収を可能とする担体により形成されたマトリックス中に、活性剤または薬剤が分布または分散している錠剤のような組成物を指す。「口腔」という用語は頬内の腔部（歯および歯肉の全部の口腔の一部）のみならず舌下および舌上の空間を含む全ての口内部を含む。

【 0 0 1 4 】

本明細書においては「感覚的に許容できる」薬剤または剤型または「許容できる感覚的特性」を有する薬剤または剤型とは、治療薬の単回用量を与える量における口内相互作用が過剰に不快な味、臭いまたは口中感、例えば大多数のヒト患者において知覚されるか、または後に記載する味覚の盲検による分析により判定される強烈に苦い味を有さないものを指す。

【0015】

本発明の方法および組成物は、治療効果の急速発現特性や治療有効性を容認できないほど犠牲にすることなく、薬剤、特に吸収が溶解速度制限性である低水溶性の薬剤の許容できない感覚的特性を克服することがわかっている。即ち、技術分野の顕著な進歩において、不快な味の薬剤、特に低水溶性の薬剤、更には吸収が溶解速度制限性である薬剤を今回感覚的に許容される速溶性処方において提供できるようになった。本発明の組成物の特定の利点はそれらが改善された感覚的特性を有し、しかしながら治療効果の発現までのかなりの時間延長を伴わず、そしてそのような組成物が本明細書に記載する方法により効率的に調製できる点にある。

【0016】

発明の詳述

上記したとおり、本発明は口内崩壊性の剤型、好ましくは速溶性錠剤の調製方法を提供する。方法は粒子状形態の溶解速度制限性の薬剤を準備する工程；薬剤に薬学的に許容される溶解遅延剤を添加して薬剤複合物を形成する工程；薬剤複合物を急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも1種と混合し、該混合工程により錠剤化用ブレンド物を形成する工程；薬剤、薬剤複合物または錠剤化用ブレンド物を顆粒化する工程；および、錠剤化用ブレンド物を圧縮して錠剤を形成する工程を包含する。顆粒化工程は溶解遅延剤の添加工程の前、同時、および／または後に行う。

【0017】

本発明の更に別の実施態様は（a）治療有効量の溶解速度制限性薬剤、（b）薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも1種、および、（c）急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも1種、を含有する口内速溶性組成物であり、組成物は感覚的に許容されるものである。好ましくは薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも1種は組成物中の薬剤と緊密に会合している。

【0018】

この意味における「緊密な会合」とは例えば溶解遅延剤と混合された薬剤、溶解遅延剤中に包埋または取り込まれた薬剤、溶解遅延剤の粒子上のコーティングを形成する薬剤またはその逆の状態、および、溶解遅延剤全体にわたる薬剤の実質的に均質な分散体を含むものとする。溶解遅延剤と緊密に会合した薬剤はまた本明細書においては「薬剤複合物」とも称する。複数の成分を含有する複合物または医薬組成物を論じる際の「実質的に均質な」という表現は本明細書に置いては、個々の成分が個別の層として存在するのではなく、そして組成物内に濃度勾配を形成しないように成分が十分混合されていることを意味する。

【0019】

別の関連する本発明の実施態様は、（a）治療有効量の溶解速度制限性薬剤、（b）薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも1種、および、（c）急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも1種、を含有する口内崩壊性組成物を提供し、ここで、組成物は感覚的に許容されるものであり；そして、組成物はヒト患者の口腔内に入れられた後約60秒以内、好ましくは約30秒以内、そしてより好ましくは約15秒以内に崩壊する。

【0020】

別の関連する本発明の実施態様は、（a）治療有効量の溶解速度制限性薬剤、（b）薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも1種、および、（c）急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも1種、を含有する口内崩壊性組成物を提供し、ここで、組成物は感覚的に許容されるものであり；そして、組成物は米国薬局方24インピトロ崩壊試験701番に付した場合に約300秒未満、好ましくは約200秒未満、そしてより好ましくは約100秒未満の崩壊時間を示す。

【0021】

別の本発明の実施態様は、（a）治療有効量の溶解速度制限性薬剤、（b）薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも1種、および、（c）急速口内溶解を示す薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る賦形剤少なくとも 1 種、を含有する口内崩壊性組成物を提供し、ここで、組成物は感覚的に許容されるものであり；そして、組成物のヒト対象への投与により投与の約 0.5 時間、好ましくは約 0.3 時間以内に治療効果のための薬剤閾値濃度がもたらされる。

【 0 0 2 2 】

治療効果のための薬剤閾値濃度」とは薬剤を投与する目的の特定の適応症に対する治療上の利点に相当する血清中の薬剤の最低濃度を意味する。例えばこの閾値濃度は典型的にはバルデコキシブにおいては少なくとも約 20 ng / ml、例えば 25 ng / ml ~ 約 75 ng / ml である。

【 0 0 2 3 】

治療効果のための閾値濃度を与えるために有効な投与単位中の薬剤の量はとりわけ、治療患者の体重に依存している。患者が小児または小型動物（例えばイヌ）である場合は、治療効果の範囲が比較的低い薬剤の量で閾値濃度および C_{max} 基準に合致する血清中濃度が得られると考えられる。患者が成人または大型動物（例えばウマ）である場合は、指示される薬剤の血清中濃度は比較的高い用量の薬剤を必要とすると考えられる。

10

【 0 0 2 4 】

別の関連する本発明の実施態様は、(a) 治療有効量の溶解速度制限性薬剤、(b) 薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも 1 種、および、(c) 急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種、を含有する口内崩壊性組成物を提供し、ここで、組成物は感覚的に許容されるものであり；そして、ヒト患者への組成物の投与により最大血清中濃度に達するまでの時間 (T_{max}) が約 5 時間以下、好ましくは約 4.5 時間以下、更に好ましくは約 3 時間以下である。

20

【 0 0 2 5 】

本発明の組成物の成分

本発明の組成物は活性成分としての薬剤、薬学的に許容される溶解遅延剤少なくとも 1 種および急速口内溶解を示す薬学的に許容される賦形剤少なくとも 1 種を含む。場合により、本発明の組成物は 1 種または 2 種以上の別の薬学的に許容される賦形剤、限定されるものではないが、水溶性滑沢剤、水不溶性滑沢剤、錠剤崩壊剤、滑剤、甘味料、フレーバー剤、着色料等を含有することができる。このような任意の別の成分は組成物の他の成分と物理的および化学的に適合性があり、レシピエントに悪影響を与えるものであってはならない。

30

【 0 0 2 6 】

溶解速度制限性薬剤

本発明の方法および組成物は特に低水溶性の薬剤、とりわけその吸収が溶解速度制限性である薬剤に適している。本発明の方法および組成物に特に適する薬剤は低水溶性の感覚的に許容されない薬剤である。

【 0 0 2 7 】

「低水溶性の薬剤」または「貧水溶性の薬剤」とは本明細書においては 37 において測定した場合、約 10 mg / ml 以下、好ましくは約 1 mg / ml 以下の水溶性を有する何れかの薬剤化合物を指す。本発明の組成物は 37 で測定して約 0.1 mg / ml 以下の水溶性を有する薬剤に対して特に好都合である。

40

【 0 0 2 8 】

多くの薬剤の水溶性は標準的な医薬品の参考図書、例えば The Merck Index, 11th ed., 1989 (Merck & Co., Inc., Rahway, NJ); the United States Pharmacopoeia, 24th ed. (USP24), 2000; The Extra Pharmacopoeia, 29th ed., 1989 (Pharmaceutical Press, London); および Physicians Desk Reference (PDR), 2001 ed. (Medical Economics CO., Montvale, NJ) から容易に調べることができ、これらの各自は個々に参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 2 9 】

50

例えば、本明細書で定義する低い溶解度の個々の薬剤は「僅かに可溶である」、「極めて僅かに可溶である」、「実質的に不溶である」と「不溶である」と U S P 2 4 の p p . 2 2 5 4 - 2 2 9 8 に分類されているもの； U S P 2 4 p p . 2 2 9 9 - 2 3 0 5 に列挙されている薬剤 1 g を溶解するために水 1 0 0 m l 以上を必要とするものとして分類されている薬剤を包含する。

【 0 0 3 0 】

例示すれば、低水溶性の適當な薬剤は、例えば、以下の分類、即ち、流産促進剤、A C E 阻害剤、およびアドレナリン作動剤、およびアドレナリンブロッカー、副腎皮質抑制剤、副腎皮質刺激ホルモン、アルコール抑制剤、アルドースレダクターゼ阻害剤、アルドステロン拮抗剤、同化作用剤、鎮痛剤（麻薬性および非麻薬性の鎮痛剤を含む）、男性ホルモン、アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤、食欲減退剤、制酸剤、駆虫剤、抗ざ瘡剤、抗アレルギー剤、抗脱毛剤、抗アメーバ剤、抗男性ホルモン、抗狭心症剤、抗不整脈剤、抗アテローム性動脈硬化症剤、抗関節炎 / 抗リウマチ剤（選択的 C O X - 2 阻害剤を含む）、抗喘息剤、抗細菌剤、抗細菌補助剤、抗コリン作用剤、抗凝固剤、抗痙攣剤、抗酔剤、抗糖尿病剤、止しゃ剤、抗利尿剤、解毒剤、抗ジスキネシー剤、抗湿疹剤、制吐剤、抗女性ホルモン剤、抗線維症剤、抗鼓腸剤、抗カビ剤、抗緑内障剤、抗性腺刺激ホルモン剤、抗痛風剤、抗ヒスタミン剤、抗機能亢進剤、抗高リポ蛋白血症剤、抗高リン酸血症剤、抗高血圧剤、抗甲状腺機能亢進剤、抗低血圧剤、抗甲状腺機能低下剤、抗炎症剤、抗マラリア剤、抗躁病剤、抗メトヘモグロビン血症剤、抗偏頭痛剤、抗ムスカリン剤、抗マイコバクテリア剤、抗新生物剤および補助剤、抗好中球減少剤、抗骨粗鬆症剤、抗パジェット病剤、抗パーキンソン病剤、抗褐色細胞腫剤、抗肺胞細胞病剤、抗前立腺肥大症剤、抗原虫剤、かゆみ止め、抗乾癬剤、抗精神病剤、解熱剤、抗リケッチア剤、抗脂漏病剤、殺菌剤 / 消毒剤、抗痙攣剤、抗梅毒剤、抗血小板血症剤、抗血栓剤、咳止め、抗潰瘍剤、抗尿結石剤、抗蛇毒素剤、抗ウィルス剤、不安緩解剤、アロマターゼ阻害剤、収斂剤、ベンゾジアゼピン拮抗剤、骨再吸收阻害剤、徐脈剤、プラディキニン拮抗剤、気管支拡張剤、カルシウムチャンネルブロッカー、カルシウム調節剤、カーボニックアンヒドラーーゼ阻害剤、強心剤、C C K 拮抗剤、キレート剤、胆石溶解剤、胆汁分泌促進剤、コリン作動剤、コリンエステラーゼ阻害剤、コリンエステラーゼ再活性化剤、C N S 刺激剤、避妊薬、鮮創剤、うっ血除去剤、脱色素剤、ヘルペス皮膚炎抑制剤、消化補助剤、利尿剤、ドーパミン受容体作動剤、ドーパミン受容体拮抗剤、外部寄生生物撲滅剤、催吐剤、エンケファリナーゼ阻害剤、酵素コファクター、女性ホルモン、去痰剤、フィブリノーゲン受容体拮抗剤、フロリド補足剤、胃脾臓分泌促進剤、胃細胞保護剤、胃プロトンポンプ阻害剤、胃分泌阻害剤、胃プロキネティック剤、糖質コルチコイド、- グルコシダーゼ阻害剤、性腺刺激剤、成長ホルモン阻害剤、成長ホルモン放出因子、成長刺激剤、造血剤、造血促進剤、溶血剤、止血剤、ヘパリン拮抗剤、肝酵素誘導剤、肝臓保護剤、ヒスタミン H 2 受容体拮抗剤、H I V プロテアーゼ阻害剤、H M G C o A 還元酵素阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、インスリン感作剤、イオン交換樹脂、角質溶解剤、乳汁分泌刺激ホルモン、緩下剤・便通剤、ロイコトリエン拮抗剤、L H - R H 作動剤、脂肪肝防止剤、5 - リポキシゲナーゼ阻害剤、全身エリテマトーデス抑制剤、マトリックスマタロプロテイナーゼ阻害剤、鉱質コルチコイド、縮瞳剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、粘液溶解剤、筋肉弛緩剤、散瞳剤、麻薬拮抗物、神経保護剤、向精神剤、卵巣ホルモン、オキシトシン、ペプシン阻害剤、色素沈着剤、血漿量増加剤、カリウムチャンネル活性化剤・開始剤、プロゲステロン、プロラクチン阻害剤、プロスタグランдин、プロテアーゼ阻害剤、放射性薬剤、5 - 還元酵素阻害剤、呼吸刺激剤、逆転写阻害剤、鎮静剤・催眠剤、セレニクス (s e r e n i c s) 、セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害剤、セロトニン受容体作動剤、セロトニン受容体拮抗剤、セロトニン取り込み阻害剤、ソマトスタチン類縁体、血栓溶解剤、トロンボキサン A₂ 受容体拮抗剤、甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、早産防止剤、トポイソメラーゼ I および I I の阻害剤、尿酸排泄剤、血管調節剤、例えば血管拡張剤および血管収縮剤、血管保護剤、キサンチンオキシダーゼ阻害剤、およびこれらの組み合わせから選択される。低水溶性の感覚的に許容されない薬剤および吸収が溶解速度制

10

20

30

40

50

限性である薬剤はこれらおよび他のクラスの治療薬から選択することができる。

【0031】

低水溶性の適當な薬剤の非限定的な例には、例えば、アセトヘキサミド、アセチルサリチル酸、アルクロフェナック、アロブリノール、アトロピン、ベンズチアジド、カルプロフェン、セレコキシブ、クロルジアゼポキシド、クロルプロマジン、クロニジン、コデイン、コデインホスフェート、コデインスルフェート、デラコキシブ、ジアセレイン、ジクロフェナック、ジルチアゼム、エストラジオール、エトドラック、エトボシド、エトリコキシブ、フェンブフェン、フェンクロフェナック、フェンプロフェン、フェンチアザック、フルルビプロフェン、グリセオフルビン、ハロペリドール、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロラゼパム、酢酸メドロキシプロゲステロン、メgestrol、メトキサレン、メチルプレドニゾン、モルヒネ、硫酸モルヒネ、ナプロキセン、ニセルゴリン、ニフェジピン、ニフルムック、オキサプロジン、オキサゼパム、オキシフェンブタゾン、パクリタキセル、フェニンジオン、フェンバルビタール、ピロキシカム、ビルプロフェン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プロカイン、プロゲステロン、ピリメタミン、ロフェコキシブ、スルファジアジン、スルファメラジン、スルフィソキサゾール、スリンダック、スプロフェン、テマゼパム、チアプロフェニック酸、チロミソール、トルメチック、バルデコキシブ等が包含される。

10

【0032】

当業者は吸収が溶解速度制限性である薬剤を低水溶性の上記クラスおよび例、および、低水溶性の他のクラスおよび例から選択することができる。

20

【0033】

本発明の剤型中に配合できる薬剤の量は知られた製薬の原理に従って選択できる。薬剤の治療有効量は個々に決定される。「治療および／または予防有効量」という用語は本明細書においては、必要な、または、所望の治療および／または予防応答を示すのに十分である薬剤の量をさす。典型的には、薬剤は組成物の約1～約75重量%の総量で、好ましくは組成物の約1～約50重量%の総量で存在する。

【0034】

溶解遅延剤

低水溶性の薬剤と緊密に会合した場合に水中の薬剤の溶解を遅延、抑制または緩徐化するいずれかの薬学的に許容される賦形剤を本発明の方法および組成物における溶解遅延剤として使用することができる。好ましくは、溶解遅延剤は重合体である。溶解遅延剤として使用するために適する重合体の非限定的な例はポリメタクリレート類、例えばRoehmのEudragit^(R) EPO、エチルセルロース、例えばColordonのSurelease^(R)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースである。Eudragit^(R) EPOまたは同等なポリメタクリレート製品が特に好ましい溶解遅延剤である。

30

【0035】

溶解遅延剤少なくとも1種は典型的には組成物の約0.5～約15重量%、好ましくは約0.75～約10重量%、より好ましくは約1.0～約5重量%の総量で存在する。

40

【0036】

急速口内溶解を示す賦形剤

急速口内溶解を示す適當な賦形剤は水に可溶、高度に可溶または極めて可溶である薬学的に許容される賦形剤、例えばAnsel et al (1995), Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 6th Ed, pp. 228, Williams & Wilkins, Baltimoreに記載のものである。好ましくはこのような賦形剤は甘味を有する。本発明の組成物および方法において使用するための急速口内溶解を示す現在好ましいクラスの賦形剤は炭水化物である。急速口内溶解を示す特に好ましい賦形剤は低成形性および高成形性の両方の糖類を含む糖類である。

50

【0037】

現在好ましい低成形性の糖類には乳糖およびマンニトールが包含され、特に Kibbe (2000) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., Pharmaceutical Press, pp. 324 - 328 に記載されているもののような非直接圧縮または粉末の形態のマンニトールが挙げられる。現在好ましい高成形性の糖類にはマルトース、マルチトールおよびソルビトールが包含される。或いは、ある種のオリゴ糖が有用である。使用されるオリゴ糖はそれが口腔内で急速溶解を示し、2種以上の単糖類残基よりなる限りにおいて、特に限定されない。オリゴ糖を使用する場合は2~6単糖類残基よりなるものが好ましく、オリゴ糖を構成する単糖類残基の種類および組み合わせは限定されない。特に好ましい高成形性糖類はマルトースおよびマルチトールであり、より好ましくはマルトースである。

10

【0038】

本発明の組成物中に高成形性および低成形性の糖類がともに存在する場合は、高成形性糖類の低成形性糖類に対する重量比は許容できる錠剤の硬度および急速な口内崩壊を維持するために重要である。適当な比は低成形性糖類100重量部あたり、高成形性糖類約2~約20重量部、好ましくは約5~約10重量部、より好ましくは約5~約7.5重量部である。

20

【0039】

高成形性糖類の低成形性糖類に対する比が重量で約2:100未満である場合は、錠剤は典型的にはその所望の硬度を得ることができず、保存、輸送または取り扱い中の破壊が増大する。或いは、高成形性糖類の低成形性糖類に対する比が重量で約20:100を超える場合は、錠剤は硬すぎるものとなり、所望の口腔内急速崩壊性が得られなくなる。

20

【0040】

急速口内溶解を示す賦形剤1種以上は典型的には本発明の組成物中、約10~約90重量%、好ましくは約10~約80重量%、より好ましくは約10~約75重量%の総量で存在する。

【0041】

湿潤剤

本発明の組成物は場合により薬学的に許容される湿潤剤1種またはそれ以上を含有する。界面活性剤、親水性重合体および特定の粘土が湿潤剤として有用であり、これにより湿式顆粒化中の顆粒化流体によるバルデコキシブのような疎水性薬剤の湿潤が容易になる。本発明の組成物が流動床顆粒化工程により製造される場合は、組成物が湿潤剤を含有することは特に好都合である。

30

【0042】

本発明の組成物中の湿潤剤として使用することができる界面活性剤の非限定的な例は第四アンモニウム化合物、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムおよび塩化セチルピリジニウム、ジオクチルナトリウムスルホスクシネット、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、例えばノノキシノール (nonoxinol) 9、ノノキシノール 10、およびオクトキシノール 9、ポロキサマー (ポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンのブロック共重合体)、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび油脂類、例えばポリオキシエチレン (8) カプリル・カプリンモノおよびジグリセリド (例えば Gattefossé の LabrasolTM、ポリオキシエチレン (35) ひまし油およびポリオキシエチレン (40) 水添ひまし油；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えばポリオキシエチレン (20) セトステアリルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、例えばポリオキシエチレン (40) スレアレート、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、例えばポリソルベート 20 およびポリソルベート 80 (例えば ICI の TweenTM、プロピレングリコール脂肪酸エステル、例えばプロピレングリコールラウレート (例えば Gattefossé の LauroglycolTM、ラウリル硫酸ナトリウム、脂肪酸およびその塩、例えばオレイン酸、オレイン酸ナトリウムおよびオレイン酸トリエタノールアミン、グリセリル脂肪酸エステル、例えば、グリセリルモノステアレート、ソ

40

50

ルビタンエステル、例えばソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテートおよびソルビタンモノステアレート、チロキサポールおよびこれらの混合物を包含する。ラウリル硫酸ナトリウムが本発明の組成物における好ましい湿润剤である。

【 0 0 4 3 】

所望により 1 種またはそれ以上の湿润剤は典型的には本発明の組成物中、組成物の約 0.05 ~ 約 5 重量%、好ましくは約 0.075 ~ 約 2.5 重量%、より好ましくは約 0.25 ~ 約 1 重量% の総量で存在する。

【 0 0 4 4 】

水不溶性滑沢剤

本発明の組成物は場合により単体物質として薬学的に許容される水不溶性滑沢剤 1 種またはそれ以上を含有する。適当な水不溶性滑沢剤は、単独または組み合わせにおいて、グリセリルベハペート（例えば CompritolTM）、ステアレート（マグネシウム、カルシウムおよびナトリウム）、ステアリン酸、水添植物油（例えば SterotexTM）、コロイド状シリカ、タルク、ワックスおよびこれらの混合物を包含する。場合により水不溶性の滑沢剤は湿润剤との混合物として、例えばステアリン酸カルシウム / ラウリル硫酸ナトリウム混合物（例えば SterowetTM）として使用することができる。

【 0 0 4 5 】

ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびこれらの混合物が好ましい水不溶性滑沢剤である。

【 0 0 4 6 】

水不溶性の滑沢剤 1 種またはそれ以上は場合により、本発明の組成物中、典型的には、組成物の約 0.05 ~ 約 5 重量%、好ましくは約 0.75 ~ 約 2.5 重量%、より好ましくは約 1 ~ 約 2 重量%、例えば約 1.5 重量% の総量で存在する。

【 0 0 4 7 】

水溶性滑沢剤

本発明の組成物は場合により薬学的に許容される水溶性滑沢剤 1 種またはそれ以上を含有する。水溶性滑沢剤は錠剤の溶解特性を改良する作用を有する。本発明の組成物中に使用できる水溶性滑沢剤は単独または組み合わせにおいて、例えばホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、フマル酸ナトリウム、塩化ナトリウム、DL-ロイシン、ポリエチレングリコール（例えば CarbowaxTM 4000 および CarbowaxTM 6000）およびオレイン酸ナトリウムを包含する。

【 0 0 4 8 】

錠剤崩壊剤

本発明の組成物は場合により薬学的に許容される錠剤崩壊剤 1 種またはそれ以上を含有する。しかしながら本明細書において提供される口内速溶性錠剤は典型的には口腔内で急速に崩壊し、特に錠剤崩壊剤を添加する必要はない。所望により適当な錠剤崩壊剤は単独または組み合わせにおいて、澱粉、ナトリウム澱粉グリコレート、粘土（例えば Vee gumTM HV）、セルロース（例えば精製されたセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロース）、クロスカルメロースナトリウム、アルギネット、アルファ化コーンスター（例えば NationalTM 1551 および NationalTM 1550）、クロスポビドンおよびガム類（例えば寒天、グアガム、ローカストビーンガム、カラヤガム、ペクチンおよびトラガカントガム）が包含される。錠剤崩壊剤は組成物の調製の間のいずれかの適当な工程において、特に顆粒化の前、または、錠剤圧縮の前のブレンド工程の間に添加することができる。クロスカルメロースナトリウムおよびナトリウム澱粉グリコレートが好ましい錠剤崩壊剤である。

【 0 0 4 9 】

錠剤崩壊剤 1 種またはそれ以上は場合により、組成物の約 0.05 ~ 約 1.5 重量%、好ましくは約 0.5 ~ 約 1.0 重量%、より好ましくは約 1 ~ 約 3.5 重量% の総量で存在する。

【 0 0 5 0 】**滑剤**

本発明の組成物は場合により、例えば錠剤ダイへの錠剤材料の流れを促進するため、パンチおよびダイへの錠剤材料の付着を防止するため、または光沢のある錠剤を製造するためには、薬学的に許容される滑剤 1 種またはそれ以上を含有する。滑剤は組成物の調製の間に何れかの適当な工程において、特に顆粒化の前、または錠剤圧縮の前のブレンド工程の間に添加してよい。

【 0 0 5 1 】

理論に制約されないが、場合により、滑剤、例えばタルクまたは二酸化ケイ素は薬剤粒子間の界面の張力を低減させ、薬剤の凝集を抑制および / または低減する作用を有し、薬剤粉末の表面上の電荷を低減し、そして、薬剤粒子の粒子間摩擦および表面不規則性を低減する。例えば York (1975) J. Pharm. Sci., 64 (7), 1216 - 1221 を参照することができる。

【 0 0 5 2 】

二酸化ケイ素は好ましい滑剤である。本発明の組成物の調製において使用するための適当な二酸化ケイ素製品は燻煙シリカまたはコロイド状シリカ（例えば Cabot Corp の Cab-O-SilTM および Degussa の AerossilTM ）を包含する。二酸化ケイ素は、本発明の組成物中に存在する場合、組成物の約 0.05 ~ 約 5 重量 % 、好ましくは約 0.1 ~ 約 2 重量 % 、より好ましくは約 0.25 ~ 約 1 重量 % 、例えば約 0.5 重量 % の総量で存在する。

【 0 0 5 3 】**甘味剤**

本発明の組成物は場合により薬学的に許容される甘味剤 1 種またはそれ以上を含有する。本発明の組成物中に使用できる甘味料の非限定的な例はマンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、アセナルファーム K 、ネオテーム、アスパルテーム等を包含する。

【 0 0 5 4 】**フレーバー剤**

本発明の組成物は場合により薬学的に許容されるフレーバー剤 1 種またはそれ以上を含有する。本発明の組成物中に使用できるフレーバー剤の非限定的な例はペパーミント、スペアミント、グレープ、チェリー、ストロベリー、レモン等を包含する。

【 0 0 5 5 】**錠剤の特性****大きさおよび形状**

好ましい実施態様において、本発明の組成物は個々の固体投与単位、好ましくは錠剤、最も好ましくは速溶性錠剤の形態である。本発明の錠剤は例えば 8 mm 、 10 mm 、 12 mm 等の所望の大きさ、円形、橢円形、長方形等の形状、重量および厚みを所望のとおりに製造することができる。場合により、本発明の固体投与単位は片面または両面にエッチングまたはモノグラムを有してよい。

【 0 0 5 6 】**錠剤崩壊性**

本発明の好ましい錠剤組成物は標準的なインビトロの崩壊試験（例えば米国薬局方 24 (2000) 試験 701 番）に付した場合、 300 秒未満、好ましくは約 200 秒未満、より好ましくは約 100 秒未満、例えば約 30 秒で崩壊する。

【 0 0 5 7 】

これに替えて、またはこれに加えて、本発明の好ましい速溶性組成物は患者の口腔内に入れた後、約 60 秒以内、好ましくは約 30 秒以内、より好ましくは約 15 秒以内に崩壊する。

【 0 0 5 8 】**硬度**

10

20

30

40

50

本発明の固体剤型は、特性のうちとりわけ大きさおよび形状並びに組成に応じて変化する硬度を有する。錠剤の硬度は知られた何れかの方法、例えば錠剤硬度メーター（例えば Schleuniger）により測定できる。好ましくは、本発明の組成物は約1～約10 kp、より好ましくは約1～約6 kpの硬度を有する。

【0059】

現在好ましい実施態様においては、本発明の固体剤型は取り扱いのために十分な硬度を有し、従って、通常の錠剤と同様の方法で実際に使用できる。「取り扱いのために十分な硬度」とは、本明細書においては、少なくとも標準的なプリスタパッケージから取り出す操作に耐えうる硬度、または、包装、供給、運搬等のような他の取り扱いに耐える硬度を意味する。

10

【0060】

本発明の錠剤は好ましくはカバーシートを通過して錠剤を押し出すことにより標準的なプリスタパッケージから取り出す際に錠剤の破損に耐えうる最小硬度を有する。適当な硬度は直径約8mmの錠剤では約1kp以上、直径約10mmの錠剤では約1.5kp以上、直径約12mmの錠剤では約2kp以上である。

【0061】

別の現在好ましい実施態様においては、本発明の錠剤は、個々のパッケージではなく例えばガラスまたはプラスチックの瓶内に複数の錠剤をまとめて充填できるが、通常の出荷および取り扱いの間に実質的に破損したり相互に付着および／または混合されないために十分な硬度を有する。このようなパッケージを意図した錠剤は約3kp以上の硬度を有する。

20

【0062】

パッケージ

本発明の組成物は当該分野で知られている何れかの適当な方法でパッケージしてよい。例えば速溶性錠剤の複数個をまとめて例えばガラスまたはプラスチックの瓶または容器に充填することができる。或いは、本発明の速溶性錠剤は例えばプラスチックまたはホイルに個々に包装するか、または、知られた形態のプリスタパッケージに充填することができる。参照により本明細書に組み込まれる Grabowski 等への米国特許 5,954,204 に開示されているもののような改良された力分布を示すプリスタパッケージが本発明の速溶性錠剤を包装するのに特に有用である。

30

【0063】

速溶性錠剤の投与

本発明の組成物は対象の選択または症状に応じて何れかの経口投与の手段により対象により服薬することができる。例えば本発明の速溶性錠剤は水を使用することなく服用される。口腔内、特に頬内または舌上におくことにより、このような錠剤は唾液に曝露され、急速に崩壊し、そこで溶解する。崩壊および／または溶解の速度は、口腔内圧力、例えば口蓋と舌との間の圧力または舐めたり吸ったりする圧力が錠剤に与えられると更に増大する。

【0064】

或いは、本発明の錠剤は口腔を湿潤させ、錠剤の崩壊を補助するのに十分な量の水を用いながら服用することもできる。また、本発明の錠剤は口腔内で完全または部分的に崩壊させた後に少量の水とともに嚥下することもできる。本発明の組成物はまた水とともに直接嚥下できる。

40

【0065】

速溶性錠剤の調製方法

以下に記載する方法は本発明の速溶性錠剤の調製のための非限定的で代表的な方法である。重要な点は製造方法の特定の設定およびパラメーターは特に望まれる特性を有する錠剤を製造するために当業者により容易に最適化することができる。

【0066】

この代表的な方法においては薬剤および微結晶セルロースをミルまたはグラインダーにお

50

いて粉碎し、ブレンドして薬剤粉末混合物を形成する。次に、薬剤粉末混合物を例えばローラーコンパクション、スラギング、高剪断湿式顆粒化または流動床顆粒化により顆粒化する。湿式顆粒化を使用する場合は、薬剤粉末混合物を溶解遅延剤および湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムを含有する溶液または溶液／懸濁液を用いて顆粒化し、顆粒を形成する。例えば流動床顆粒化の場合のように顆粒が顆粒化の間に乾燥しない場合は、それらを顆粒化後に例えばオープン中で乾燥する。次に得られた乾燥顆粒をミリングしてミリングされた顆粒を形成する。次にミリングされた顆粒を、場合により急速口内溶解を示す賦形剤、例えば顆粒化マルチトールおよび／またはマルトース、フレーバー剤、甘味料および滑沢剤と、タンブルブレンダー中でブレンドして錠剤化用ブレンド物を形成する。得られた錠剤化用ブレンド物をロータリー錠剤プレス機上で圧縮し、目的とする錠剤の重量および硬度を得る。次に得られた錠剤を、錠剤の硬度を増大する作用を有する湿度制御チャンバー中の例えばフロー処理などの処理に付す。

10

【0067】

湿式顆粒化

いかなる知られた湿式顆粒化法、例えばパン顆粒化も使用できるが、流動床顆粒化および高剪断顆粒化が本発明の方法における湿式顆粒化の好ましい方法である。

【0068】

例えば流動床顆粒化において、薬剤、二酸化ケイ素および他の何れかの所望の賦形剤を混合し、ミルまたはグラインダー中でサイジングする。次に得られた薬剤粉末混合物を、溶解遅延剤および湿潤剤を含有する液体溶液または溶液／懸濁液を混合物に噴霧することにより流動床中で顆粒化する。次に湿潤顆粒を流動床乾燥する。重要な点は、急速口内溶解を示す賦形剤、例えばマンニトールおよび／またはマルトースを液体溶液に溶解するか、または乾燥顆粒とブレンドした後に圧縮することができる。

20

【0069】

流動床顆粒化が完了した後に、得られた乾燥顆粒を何れかの別の所望の賦形剤とブレンドして、次に圧縮して錠剤とする。

【0070】

或いは、高剪断湿式顆粒化においては、薬剤および何れかの所望の賦形剤を顆粒化装置中高剪断下にブレンドする。次に得られた薬剤粉末混合物に溶解遅延剤および湿潤剤の液体溶液を高剪断を継続しながら添加することにより、湿潤顆粒を形成する。

30

【0071】

高剪断顆粒化が完了した後に、得られた顆粒を例えばオープン、マイクロ波または流動床中で乾燥する。次に乾燥した顆粒をブレンダーに移し、何れかの他の所望の賦形剤を添加し、錠剤化用ブレンド物を形成し、これを次に圧縮する。

【0072】

流動床または高剪断の顆粒化の何れかを用いる場合、薬剤および急速溶解を示す賦形剤を、代替法においては、別々に顆粒化し、得られた顆粒を混合した後に圧縮する。

【0073】

錠剤圧縮

圧縮は、上記したとおり製造された錠剤化用ブレンド物の適切な容量を上下のパンチの間で圧縮して材料を固め、錠剤のような単回固体剤型とする方法である。本発明の速溶性錠剤の製造方法においては、圧縮のための何れかの適當な手段、例えば単式錠剤機または高速ロータリー式錠剤プレスを使用することができる。錠剤化圧力は限定されず、得られる錠剤の所望の硬度および溶解特性に応じて適切な圧力を選択できる。錠剤にこの後すぐに述べるような温度湿度処理を行う場合は、錠剤は好ましくは約0.75～約1.5kp（温度湿度処理前の）初期硬度に圧縮する。

40

【0074】

温度湿度処理

場合により、本発明の錠剤は錠剤圧縮工程の後に熱および湿度の処理を行うことができる。このような処理は例えば錠剤の硬度を増大させるために湿度チャンバー内で行うことが

50

できる。例えば、この処理の間、錠剤はまず低温、高湿度の気流条件、例えば約25～約32、および、相対湿度約80%に約45～約120分の期間、曝露される。次に錠剤を高温、低湿度、例えば約35～約50、および、相対湿度約30%に約45～約120分の期間曝露する。理論に制約されないが、低温／高湿度チャンバーにおける速溶性錠剤の処理、次いで、高温／低湿度チャンバーにおける処理により、錠剤の硬度が増大し、錠剤のもろさが低減され、その際、急速崩壊および急速溶解のような望ましい速溶性の特性が犠牲にならない。

【0075】

本発明の組成物の用途

本明細書において本発明の組成物とも称する速溶性錠剤はそこに存在する薬剤の治療活性に応じて、極めて広範な種類の障害の治療および予防に有用である。 10

【0076】

例えば、溶解速度制限性薬剤がシクロオキシゲナーゼ-2阻害性の薬剤である場合は、このような組成物はシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)により媒介される障害、例えば炎症、疼痛および/または熱を特徴とする障害の治療および予防において有用である。このような組成物は特に抗炎症剤として、例えば関節炎の治療において有用であり、COX-1と比較した場合のCOX-2に対する選択性を欠いていた従来の非ステロイド抗炎症剤(NSAID)の組成物よりも有害な副作用が顕著に低下しているという別の利点も有する。特に、このような組成物は、従来のNSAIDの組成物と比較した場合に、胃腸毒性および胃腸刺激性、例えば上部胃腸潰瘍および出血の可能性が低下しており、腎副作用、例えば水分貯留や高血圧の悪化をもたらす腎機能の低下の可能性が低下しており、出血時間に対する作用、例えば血小板機能の抑制が低下しており、そして、おそらくは、アスピリン感受性の喘息患者における喘息発作を誘発する作用が低下している。選択的COX-2抑制剤を含む本発明の組成物は従来のNSAIDが禁忌である症例において、例えば消化性潰瘍、胃炎、限局性腸炎、潰瘍性結腸炎、憩室炎を有する、または、再発性の胃腸疾患、胃腸出血、凝固障害、例えば貧血、例えば低プロトロンビン血症、血友病または他の出血性症状、腎臓病を有する患者において、または、術前の患者または抗凝固剤を投与されている患者において、従来のNSAIDの代替物として特に有用である。 20

【0077】

このような組成物は関節炎の疾患、例えば慢性関節リューマチ、脊椎関節症、痛風性関節症、骨関節炎、全身エリテマトーデスおよび若年性関節炎の治療に有用である。 30

【0078】

このような組成物はまた、喘息、気管支炎、月経痛、早産、腱炎、滑液囊炎、アレルギー性神経炎、サイトメガロウィルス感染症、アポトーシス、例えばHIV誘発アポトーシス、腰痛、肝疾患、例えば肝炎、皮膚関連症状、例えば乾癬、湿疹、ざ瘡、熱傷、皮膚炎および紫外線照射損傷、例えば日焼け、および術後の炎症、例えば白内障手術や屈折矯正術のような眼科手術の後の炎症の治療においても有用である。

【0079】

このような組成物は胃腸症状、例えば炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群および潰瘍性結腸炎の治療に有用である。 40

【0080】

このような組成物は偏頭痛、頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、硬皮症、リューマチ熱、I型糖尿病、神経筋接合部疾患、例えば重症筋無力症、白質疾患、例えば多発性硬化症、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、傷害後の浮腫、例えば脳浮腫、心筋虚血等のような疾患における炎症の治療に有用である。

【0081】

このような化合物は眼科疾患、例えば網膜炎、強膜炎、上強膜炎、結膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼の光恐怖症、および眼組織の急性の傷害の治療において有用である。

【0082】

50

20

30

40

50

このような化合物は肺炎症、例えばウィルス感染症および囊胞性線維症に伴うものの治療において、および、骨粗鬆症に伴う骨再吸収において有用である。

【0083】

このような化合物はある種の中枢神経系疾患、例えば皮質性痴呆症、例えばアルツハイマー病、神経変性、および卒中、虚血および外傷が原因となる中枢神経系の損傷の治療において有用である。この点に関し、「治療」という用語は痴呆、例えばアルツハイマー病、血管性痴呆、多発脳梗塞性痴呆、初老期痴呆、アルコール性痴呆および老年性痴呆の部分的または完全な抑制を含む。

【0084】

このような組成物はアレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、内毒素ショック症候群および肝臓病の治療に有用である。 10

【0085】

このような組成物は疼痛、例えば術後疼痛、歯痛、および癌の疼痛の治療に有用である。例えば、このような組成物は種々の症状、例えばリューマチ熱、インフルエンザおよび他のウィルス感染症、例えば風邪、腰部頸部痛、無月経、頭痛、歯痛、捻挫および剥離骨折、筋炎、神経痛、滑膜炎、関節炎、例えば慢性関節リューマチ、変性関節病（骨関節炎）、痛風および強直性脊椎炎、滑膜囊炎、熱傷および手術および歯科処置の後の外傷における疼痛、発熱および炎症の緩解のために有用である。

【0086】

このような組成物は、例えば患者における炎症関連心臓血管障害の治療および予防のために有用である。このような組成物は血管疾患、冠動脈疾患、動脈瘤、血管拒絶、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、例えば心臓移植アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、塞栓症、卒中、血栓症、例えば静脈血栓症、狭心症、例えば不安定狭心症、冠動脈プラーク炎症、細菌誘発炎症、例えばクラミジア誘発炎症、ウィルス誘発炎症、および、冠動脈バイパス手術を含む血管移植、血管形成術、ステント設置、動脈切開術または動脈、静脈および毛細管にかかる他の侵襲性処置を含む再血管化処置のような外科的処置に関する炎症の治療および予防のために有用である。 20

【0087】

このような組成物は、例えば患者における血管形成関連の障害において例えば腫瘍の血管形成を抑制するための治療に有用である。このような組成物は新生物形成、例えば転移、眼科症状、例えば角膜移植片拒絶反応、眼部の血管新生、網膜の血管新生、例えば傷害または感染症の後の血管新生、糖尿病性網膜症、黄斑変性、水晶体後腺維増殖および緑内障、例えば血管新生緑内障、潰瘍性疾患、例えば胃潰瘍、病的であるが非悪性の症状、例えば血管腫、例えば小児血管腫、鼻咽頭の血管腺維腫、および骨の非血管壞死および子宮内膜症のような女性の生殖系の障害の治療において有用である。 30

【0088】

このような組成物は良性および悪性の腫瘍／新生物形成、例えば癌、例えば結腸直腸癌、脳の癌、骨の癌、上皮細胞誘導新生物形成（上皮細胞腫）、例えば基底細胞癌腫、腺癌、胃腸の癌、例えば口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、腹部の癌、結腸癌、肝臓癌、膀胱癌、脾臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌および皮膚癌、例えば扁平上皮癌、基底細胞癌、前立腺癌、腎細胞癌、および身体全体に渡り上皮細胞が罹患する他の知られた癌の予防および治療のために有用である。治療には本発明の組成物が特に有用であるとされる新生物形成は胃腸癌、バレット症候群、肝癌、膀胱癌、脾臓癌、卵巣癌、前立腺癌、頸癌、肺癌、乳癌および皮膚癌、例えば扁平上皮癌および基底細胞癌である。本発明の組成物はまた放射線療法により生じる線維症の治療に使用できる。このような組成物は家族性腺腫様ポリープ症（FAP）に伴うものを含む腺腫様ポリープを有する患者の治療に使用できる。更に、このような組成物はFAPの危険性を有する患者においてポリープの形成を防止するために使用できる。 40

【0089】

このような組成物は収縮性プロスタノイドの合成を防止することによりプロスタノイド誘

50

発性の平滑筋収縮を抑制し、従って、無月経、早産、喘息および好酸球関連疾患の治療において使用することができる。これらはまた特に閉経後の女性における骨損失の低減（即ち骨粗鬆症の治療）のため、および、線内障の治療のために使用できる。

【0090】

本発明の組成物の好ましい使用は慢性関節リューマチおよび骨関節炎の治療のため、一般的な疼痛（特に口腔外科処置後の疼痛、全身外科処置後の疼痛、整形外科処置後の疼痛、および骨関節炎の急性の増悪）の管理のため、アルツハイマー病の治療のため、および、結腸癌の化学療法予防のためである。

【0091】

ヒトの治療において有用である以外に、本発明の組成物は愛玩動物、珍種動物、畜産動物など、特にげっ歯類を含む哺乳類の獣医学的処置のためにも有用である。特に本発明の組成物はウマ、イヌおよびネコにおけるシクロオキシゲナーゼ-2媒介障害の獣医学的処置のために有用である。

【0092】

本発明はまたシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤による治療の適応症である症状または障害の治療方法に関し、この方法は本発明の組成物1種以上を治療の必要な患者に投与することを包含する。症状または障害の予防、緩解または軽減のための用法は好ましくは1日1回、または1日2回の投与に相当するが、種々の要因に応じて調節できる。それらには、患者の種類、年齢、体重、性別、食餌および医学的状態および障害の性質および重症度が含まれる。即ち、実際に用いる用法は広範に変動し、従って、上記した好ましい方法とは異なる場合がある。

【0093】

シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤による治療の適応症である症状または障害に罹患した患者の初期の治療は上記した用法の用量で開始できる。治療は一般的に数週間～数ヶ月または数年間の期間にわたり、症状または障害が抑制または排除されるまで、必要に応じて継続する。本発明の組成物による治療を受けている患者は治療の有効性を確認するため当該分野で知られている方法の何れかにより日常的にモニタリングすることができる。このようなモニタリングにより得られるデータの継続的分析により、薬剤の最適有効量を何れかの適時において投与し、投与持続期間が決定できるように治療中の用法の調節が可能となる。このようにして、満足できる効果を示す薬剤の最小量を投与し、症状または障害の治療が成功するために必要な期間のみ投与を継続できるように、治療期間中を通じて用法と用量の計画を合理的に調節することができる。

【0094】

本発明の組成物は麻薬様および他の鎮痛剤、例えば、特に麻薬様鎮痛剤、Mu受容体拮抗剤、カッパ受容体拮抗剤、非麻薬（即ち非依存形式性）鎮痛剤、モナミン取り込み阻害剤、アデノシン調節剤、カンナビノイド誘導体、サブスタンスPアンタゴニスト、ニューロキニン-1受容体拮抗剤およびナトリウムチャネルプロッカーとの併用療法において使用できる。好ましい併用療法はアセロフェナック、アセメタシン、e-アセトアミドカブロン酸、アセトアミノフェン、アセトアミノサロール、アセトアニリド、アセチルサリチル酸（アスピリン）、S-アデノシルメチオニン、アルクロフェナック、アルフェンタニル、アリルプロジン、アリミノプロフェン、アロキシプリン、アルファプロジン、アルミニウムビス（アセチルサリチレート）、アムフェナック、アミノクロルテノキサジン、3-アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、2-アミノ-4-ピコリン、アミノプロピロン、アミノピリン、アミキセトリン、サリチル酸アンモニウム、アムピロキシカム、アムトルメチングアシル、アニレリジン、アンチピリン、サリチル酸アンチピリン、アントラフェニン、アパゾン、ベンダザック、ベノリレート、ベノキサプロフェン、ベンズピペリロン、ベンジダミン、ベンジルモルヒネ、ベルモプロフェン、ベジトラミド、-ビサボロール、ブロムフェナック、p-ブロモアセトアニリド、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブロモサリゲニン、ブセチン、ブクロキシック酸、ブコローム、ブフェキサマク、ブマジゾン、ブプレノルフィン、ブタセチン、ブチブフェン、ブトファノール、アセチルサリチル酸カ

10

20

30

40

50

ルシウム、カルバマゼピン、カルビフェン、カルプロフェン、カルサラム、クロロブタノール、クロルテノキサジン、サリチル酸コリン、シンコフェン、シンメタシン、シラマドール、クリダナック、クロメタシン、クロニタゼン、クロニキシン、クロピラック、クローブ、コデイン、コデインメチルプロミド、リン酸コデイン、硫酸コデイン、クロプロパミド、クロテタミド、デソモルヒネ、デキソキサドロール、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジクロフェナックナトリウム、ジフェナミゾール、ジフェンピラミド、ジフルニサール、ジヒドロコデイン、ジヒドロコデイノンエノールアセテート、ジヒドロモルヒネ、ジヒドロキシアルミニウムアセチルサリシレート、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピパノン、ジプロセチル、ジピロン、ジタゾール、ドロキシカム、エモルファゾン、エンフェナック酸、エピリゾール、エプタゾシン、エテルサレート、エテンザミド、エトヘプタジン、エトキサゼン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトドラック、エトフェナメート、エトニタゼン、オイゲノール、フェルビナック、フェンブフェン、フェンクロジック酸、フェンドサール、フェノプロフェン、フェンタニル、フェンチアザック、フェプラジノール、フェプラゾン、フロクタフェニン、フルフェナム酸、フルノキサプロフェン、フルオレソン、フルピルチン、フルプロクアゾン、フルビプロフェン、ホスホサール、ゲンチシン酸、グラフェニン、グルカメタシン、グリコールサリシレート、グアイアズレン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イブフェナック、イブプロフェン、イブプロキサム、イミダゾールサリシレート、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラック、イソラドール、イソメタドン、イソニキシン、イソキセパック、イソキシカム、ケトベミドン、ケトプロフェン、ケトロラック、p-ラクトフェネチド、レフエタミン、レボルファノール、ロフェンタニル、ロナゾラック、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、リジンアセチルサリシレート、アセチルサリチル酸マグネシウム、メクロフェナム酸、メフェナミン酸、メペリジン、メプタジノール、メサラミン、メタゾシン、塩酸メタドン、メトトリメプラジン、メチアジニック酸、メトフォリン、メトポン、モフェブタゾン、モフェゾラック、モラゾン、モルヒネ、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、サリチル酸モルヒネ、ミロフィン、ナブメトン、ナルブフィン、1-ナフチルサリシレート、ナプロキセン、ナルセイン、ナフォパム、ニコモルヒネ、ニフェナゾン、ニフルミック酸、ニメスリド、5'-ニトロ-2'-プロポキシアセトアニリド、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、オルサラジン、アヘン、オキサセプロール、オキサメタシン、オキサプロジン、オキシコドン、オキシモルホン、オキシフェンブタゾン、パパベレタム、バラニリン、パルサルミド、ペントゾシン、ペリソキサール、フェナセチン、フェナドキソン、フェナゾシン、塩酸フェナゾピリジン、フェノコール、フェノペリジン、フェノピラゾン、フェニルアセチルサリシレート、フェニルブタゾン、フェニルサリシレート、フェニルアミドール、ピケトプロフェン、ピミノジン、ピペブゾン、ピペリロン、ピプロフェン、ピラゾラック、ピリトラミド、ピロキシカム、プラノプロフェン、プログルメタシン、プロヘプタジン、プロメドール、プロパセタモール、プロピラム、プロポキシフェン、プロピフェナゾン、プロクアゾン、プロチジニック酸、ラミフェナゾン、レミフェンタニル、リマゾリウムメチルスルフェート、サラセタミド、サリシン、サリチルアミド、サリチルアミドo-酢酸、サリチル硫酸、サルサルテ、サルベリン、シメトリド、サリチル酸ナトリウム、スフェンタニル、スルファサラジン、スリンダック、スーパー-オキシドジスムターゼ、スプロフェン、スキブゾン、タルニフルメート、テニダップ、テノキシカム、テロフェナメート、テトラドリン、チアゾリノブタゾン、チアブロフェニック酸、チアラミド、チリジン、チノリジン、トルフェナミック酸、トルメチン、トラマドール、トロペシン、ビミノール、センブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラック(The Merck Index, 12th Edition (1996), Therapeutic Category and Biological Activity Index, "Analgesic", "Anti-inflammatory" および "Antipyretic" の項目参照)から選択される化合物1種またはそれ以上とともに本発明の組成物を使用することである。

【0095】

特に好ましい併用療法は、特に麻薬様化合物がコデイン、メペリジン、モルヒネまたはその誘導体であるような、麻薬様化合物との本発明の組成物の使用を包含する。

【0096】

シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤と組み合わせて投与される化合物は薬剤とは別個に製剤するか、または、本発明の組成物中、薬剤とともに同時に製剤することができる。シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤が第2の薬剤例えば麻薬様薬剤とともに同時製剤される場合は、第2の薬剤は即時放出、急速発現、除放性または二重放出の形態に製剤することができる。

【0097】

本発明の実施態様においては、特にシクロオキシゲナーゼ - 2 媒介症状が頭痛または偏頭痛である場合、薬剤組成物を血管調節剤、好ましくは血管調節作用を有するキサンチン誘導体、より好ましくはアルキルキサンチン化合物との併用療法において投与する。

【0098】

アルキルキサンチン化合物を本明細書に記載する組成物とともに同時投与する場合の併用療法は、アルキルキサンチンが血管調節剤であるかどうか、そして、併用療法の有効性が血管調節作用にどの程度起因するかに関わらず、本発明のこの実施態様に含まれる。「アルキルキサンチン」とは、本明細書においては C₁₋₄ アルキル、好ましくはメチルの置換基1個またはそれ以上を有するキサンチン誘導体およびこのようなキサンチン誘導体の薬学的に許容される塩を包含する。ジメチルキサンチンおよびトリメチルキサンチン、例えばカフェイン、テオブロミンおよびテオフィリンが特に好ましい。より好ましくは、アルキルキサンチン化合物はカフェインである。

【0099】

シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤および血管調節剤またはアルキルキサンチンの全体的および相対的な用量は頭痛または偏頭痛に伴う疼痛の緩解のために治療上および/または予防上有効となるように選択する。適当な用量は疼痛の重症度および選択される特定の血管調節剤またはアルキルキサンチンにより異なる。例えばバルデコキシブおよびカフェインの併用療法の場合は、典型的にはバルデコキシブは一日当たり用量約1～約100mg、好ましくは約5～約50mg、そして、カフェインは一日当たり用量約1～約500mg、好ましくは約10～約400g、より好ましくは約20～約300mgで投与する。

【0100】

併用療法の血管調節剤またはアルキルキサンチン成分は何れかの適当な経路、好ましくは経口投与により何れかの適当な剤型において投与することができる。血管調節剤またはアルキルキサンチンは場合により、本発明の組成物中、シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤とともに同時製剤することができる。即ち本発明の組成物は場合によりバルデコキシブおよび血管調節剤またはアルキルキサンチン、例えばカフェインを上記した用量に合致した全体的および相対的量で含有する。

【0101】

本発明の組成物中のシクロオキシゲナーゼ - 2 および血管調節剤またはアルキルキサンチンの量に関する「疼痛を緩解するのに有効な全体的および相対的な量」とは、(a) それらの成分がともに疼痛の緩解に有効であり、(b) 各成分は他の成分がその寄与を顕在化するほどの量で存在しなくても疼痛緩解作用に寄与できる量を指すものとする。

【0102】

〔実施例〕

以下の実施例は本発明の特徴を説明するものであるが限定的なものではない。

【0103】

〔実施例1〕

3種のバルデコキシブ複合物顆粒(G1-G3)を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブおよびAvicel PH101、PVP(K29-32)およびラウリル硫酸ナトリウム(SLS)の少なくとも1種を含む乾燥粉末を調製し、3種の顆粒化用流体

10

20

30

40

50

バッチを表1に示すとおり調製した。乾燥粉末ブレンド物を2リットルのKey顆粒化装置中において湿式顆粒化した。

【0104】

バルデコキシブ複合物顆粒G1は水97.6g中に分散したEudragit^(R) EPO、SLSおよびセバシン酸ジブチルを用いて調製し、この分散液を4分間にわたり混合しながら乾燥粉末ブレンド物に添加し、混合物を形成した。次に水30gを更に混合物に添加し、混合物をトレー乾燥し、手作業で20メッシュスクリーンを通過させ、バルデコキシブ複合物顆粒を形成した。

【0105】

バルデコキシブ複合物顆粒G2は乾燥バインダーとしてPVPを用いて調製した。水を乾燥粉末ブレンド物に5分間かけて添加した。材料の半分がなお乾燥しており、残りの半分は過剰に顆粒化されている不十分な顆粒均質性となつた。

10

【0106】

バルデコキシブ複合物顆粒G3は水60gに溶解したPVPを含有する顆粒化流体を用いて調製した。この溶液を5分間かけて乾燥粉末ブレンド物に添加し、更に水30グラムを2分間かけて添加した。この材料は過剰顆粒化され、大型の凝集塊が生じていた。

【0107】

【表1】

表1. バルデコキシブ複合物顆粒G1-G3

20

	G1	G2	G3
乾燥粉末			
バルデコキシブ	183.1	192.0	192.0
Avicel PH101	98.6	93.0	93.0
PVP, K29-32	—	15.0	—
ラウリル硫酸ナトリウム	—	3.0	3.0
顆粒化用流体			
Eudragit ^(R)	20.0	—	—
ラウリル硫酸ナトリウム	1.4	—	—
セバシン酸ジブチル	3.0	—	—
水	127.6	73.2	90.0
PVP, K29-32	—	—	15.0

30

40

【0108】

【実施例2】

表2に示す成分を有するバルデコキシブファーストメルト錠剤(バッチA、以下ファーストメルトAとも記載する)を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブ(457.75g)およびAvicel PH101(226.92g)をG1att顆粒化装置(メインブレードおよびチョッパーの速度をそれぞれ600および3000rpmに設定)中で2分間混合し、プレミックスを形成した。Eudragit^(R) EPO(49g)およびクエン酸(16.33g)を水250gの入った容器に入れ、溶液を形成した。溶液を8.5分間かけて実質的に一定の速度でプレミックスに添加し(攪拌を継続)、湿潤した

50

混合物を形成した。溶液の添加が終了した後、湿潤した混合物を更に1分間混合して湿潤顆粒を形成した。得られた湿潤顆粒を18メッシュスクリーンを通して、40でオーブンまたは流動床乾燥機を用いて乾燥し、溶解遅延バルデコキシブ複合物を形成した。次にバルデコキシブ複合物(98.31g)をプラセボ顆粒(約94%マンニトールおよび6%マルトース含有)483.69gとブレンドし、中間ブレンド物を形成し、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームカリウムおよびペパーミントフレーバーを中間ブレンド物に添加して錠剤化用ブレンド物を形成した。錠剤化用ブレンド物400mgを個々に圧縮して中間硬度1.5kpの錠剤を形成することにより錠剤を調製した。得られた錠剤を1時間25相対湿度80%に、更に1時間40相対湿度30%に維持されたチャンバー内に入れた。

10

20

30

50

【0109】

【表2】

表2. ファーストメルトAの組成(mg)

成 分	量
バルデコキシブ	40
Avicel PH101	19.83
Eudragit ^(R) EPO	4.28
クエン酸	1.43
マンニトール	302.46
マルトース	20
ステアリン酸マグネシウム	2
ステアリン酸	6
アセサルファームカリウム	2
ペパーミントフレーバー	2
総 量	400

【0110】

〔実施例3〕

表3に示す成分を有するバルデコキシブファーストメルト錠剤(バッチB, 以下ファーストメルトBとも記載する)を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブ(398.28g)およびAvicel PH101(214.48g)をG1att顆粒化装置(メインブレードおよびチョッパーの速度をそれぞれ600および3000rpmに設定)中で2分間混合し、プレミックスを形成した。Eudragit^(R) EPO(112.15g)、ラウリル硫酸ナトリウム(7.88g)およびセバシン酸ジブチル(16.88g)を水300gの入った容器に入れ、分散液を形成した。分散駆を15分間かけて実質的に一定の速度でプレミックスに添加し(攪拌を継続)、湿潤した混合物を形成した。分散液の添加が終了した後、湿潤した混合物を更に1分間混合して湿潤顆粒を形成した。得られた湿潤顆粒を18メッシュスクリーンを通して、40でオーブンまたは流動床乾燥機を用いて乾燥し、溶解遅延バルデコキシブ複合物を形成した。次にバルデコキシブ複合物(112.99g)をプラセボ顆粒(約94%マンニトールおよび6%マルトース含有)49.01gとブレンドし、中間ブレンド物を形成し、ステアリン酸マグネシウム、ステア

リン酸、アセサルファームカリウムおよびペパーミントフレーバーを中間ブレンド物に添加して錠剤化用ブレンド物を形成した。錠剤化用ブレンド物 400 mg を個々に圧縮することにより中間硬度 1.5 kp の錠剤を形成した。得られた錠剤を 1 時間 25 相対湿度 80 % に、更に 1 時間 40 相対湿度 30 % に維持されたチャンバー内に入れた。

【0111】

【表3】

表3. ファーストメルトBの組成 (mg)

成 分	量
バルデコキシブ	40
Avicel PH101	21.54
Eudragit [®] EPO	11.30
セバシン酸ジブチル	1.70
ラウリル硫酸ナトリウム	0.79
マンニトール	292.67
マルトース	20
ステアリン酸マグネシウム	2
ステアリン酸	6
アセサルファームカリウム	2
ペパーミントフレーバー	2
総 量	400

10

20

30

40

【0112】

〔実施例4〕

バルデコキシブファーストメルト錠剤（バッチ C、以下ファーストメルト C とも記載する）を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブおよびコロイド状に酸化ケイ素をバッグブレンドし、3.15 mm のスクリーンを装着したロータリーファインズ顆粒化装置（Alexanderwerk RFG 150 V 型）を通し、第 1 の混合物を形成した。ナトリウムデンプングリコレートおよびラウリル硫酸ナトリウムをバッグブレンドし第 2 の混合物を形成した。第 1 および第 2 の混合物をバッグブレンドし、ロータリーファインズ顆粒化装置（Alexanderwerk RFG 150 V 型）を通して第 2 の混合物を形成した。第 3 の混合物を 15 分間 V - ブレンダー 中でブレンドし、次に Alexanderwerk ローラーコンパクター（WP 120 X 40 V、25 mm スクリュー ローラー、マスフロー ホッパー 装着）を用いてローラー圧縮することにより顆粒を形成した。ローラー圧縮工程の条件は、(a) 水圧：60 bar；(b) フィードスクリュー：56 RPM；(c) ローラー速度：5 RPM；(d) 顆粒化装置速度：75 RPM とした。得られた顆粒を次に 18 インチの Sweco セパレーター（米国標準 50 メッシュシーブ および 140 メッシュシーブ 装着）を用いて分級し、50 / 140 顆粒画分を収集した。

【0113】

1000 グラムの 50 / 140 顆粒画分を以下の方法に従って流動床コーティングした。分散液は以下の組成（重量 %）、即ち、エチルセルロース（9.8）、セバシン酸ジブチ

50

ル(1.96)および無水エタノール(100%まで)を有するように調製した。50/140顆粒画分Aeromatic PrecisionコーダーMP1流動床ユニットを用いて分散液1133gでコーティングし、表4に示す組成を有するコーティングされた顆粒を形成した。

【0114】

【表4】

表4. コーティングされた顆粒の組成(%)

成 分	重 量
バルデコキシブ	4.5
ナトリウム澱粉グリコレート	41.4
ラウリル硫酸ナトリウム	0.9
コロイド状二酸化ケイ素	2.7
エチルセルロース	8.3
セバシン酸ジブチル	1.7

10

20

30

【0115】

上記したとおり調製されたコーティングされた顆粒(89g)をプラセボ顆粒(約93%マンニトールおよび7%マルトース含有)299mgと、そして、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームカリウムおよびペバミントフレーバーとブレンドして錠剤化用ブレンド物を形成した。表5に示す成分を有するファーストメルトCは、錠剤化用ブレンド物400mgを個々に圧縮して中間硬度1.5kpとすることにより調製した。得られた錠剤を1時間25相対湿度80%に、更に1時間40相対湿度30%に維持されたチャンバー内に入れた。

【0116】

【表5】

表5. ファーストメルトCの組成 (mg)

成 分	量
バルデコキシブ	40
ナトリウム澱粉グリコレート	36.8
ラウリル硫酸ナトリウム	0.8
コロイド状二酸化ケイ素	2.4
セバシン酸ジブチル	1.6
エチルセルロース	7.4
マンニトール	277.6
マルトース	21.4
ステアリン酸マグネシウム	2
ステアリン酸	6
アセサルファーム K	2
ペパーミントフレーバー	2

10

20

30

40

【0117】

〔実施例5〕

表6に示す成分を有するバルデコキシブファーストメルト錠剤(バッチD, 以下ファーストメルトDとも記載する)を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブ(900g)、コロイド状二酸化ケイ素(50g)およびナトリウム澱粉グリコレート(50g)を混合し、ドライミリングしてバルデコキシブ混合物を形成した。ラウリル硫酸ナトリウム(5g)およびHPMC2910(50g)を溶液の形成に十分な水の入った容器中で溶解し、Eudragit^(R) EPO(160g)、更に20gのラウリル硫酸ナトリウムg、および更に40gのHPMC2910を溶液に分散させて分散液を形成した。更に水を添加し、分散液中の最終Eudragit^(R) EPOの濃度を約15(w/w)とした。

【0118】

次にバルデコキシブ混合物を流動床中で懸濁し、分散液を混合物に噴霧してコーティングされたバルデコキシブ顆粒を形成した。コーティングされたバルデコキシブ顆粒(112.99g)をプラセボ顆粒(約93%マンニトールおよび7%マルトース含有)469.01gと混合し、中間ブレンド物を形成した。ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームKおよびペパーミントフレーバーを中間ブレンド物に添加して錠剤化用ブレンド物を形成した。次に錠剤化用ブレンド物400mgを圧縮して中間硬度1.5kpとすることにより錠剤を調製した。得られた錠剤を1時間25相対湿度80%に、更に1時間40相対湿度30%に維持されたチャンバー内に入れた。

【0119】

【表6】

表6. ファーストメルトDの組成 (mg)

成 分	量
バルデコキシブ	40
ナトリウム澱粉グリコレート	2.22
ラウリル硫酸ナトリウム	0.88
コロイド状二酸化ケイ素	0.22
HPMC E5	2.22
Eudragit ^(R) EPO	7.12
マンニトール	307.68
マルトース	23.66
ステアリン酸マグネシウム	2
ステアリン酸	6
アセサルファーム K	2
ペパーミントフレーバー	2

10

20

30

40

【0120】

〔実施例6〕

比較例のバルデコキシブファーストメルト錠剤、即ちファーストメルトEを溶液／懸濁液にEudragit^(R) EPOを添加しない以外は実施例2と実質的に同様にして調製する。Eudragit^(R) EPOは最終処方中アビセルPH101で置き換える。

【0121】

〔実施例7〕

ビーグル犬においてバルデコキシブファーストメルトA～Dの薬物動態特性を測定するために試験を行った。バルデコキシブファーストメルトA～Dを個々に2群部分クロスオーバー試験デザインにおいてイヌ4匹hの各々に投与した。静脈血を投与前、および、経口投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12および24時間後に採取した。3000Gで遠心分離することにより血液から血漿を分離し、試料を分析時まで-20で保存した。血漿中のバルデコキシブの濃度はHPLC試験により測定した。結果を表7に示す。

【0122】

【表7】

表7. バルデコキシブファーストメルトA～Dのイヌにおける薬物動態特性

パラメーター	ファースト メルト A	ファースト メルト B	ファースト メルト C	ファースト メルト D
C _{max} (ng/ml)	1410	2550	1100	2060
AUC (h*ng/ml)	4910	7540	3630	7160
T _{max} (h)	1.4	1.4	2.4	1.8

10

【0123】

〔実施例8〕

24人の成人健常者において実施例6のバルデコキシブファーストメルトEと比較することにより実施例2～5のバルデコキシブファーストメルトA～Dの薬物動態特性を調べるための試験を行った。各対象にファーストメルトの何れかを与え、静脈血を投与前、および、経口投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12および24時間後に採取した。3000Gで遠心分離することにより血液から血漿を分離し、試料を分析時まで-20で保存した。血漿中のバルデコキシブの濃度はHPLC試験により測定した。ファーストメルトA～Dを服用した対象から採取した血液の分析によれば、ファーストメルトEを服用した対象から採取した血液の分析と比較して、実質的に同様のT_{max}、実質的に同様のC_{max}、および実質的に同様のAUCが得られた。

20

【0124】

〔実施例9〕

バルデコキシブ複合物顆粒3種(G4～G6)を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブ、Avicel PH101および錠剤崩壊剤(クロスポビドンまたはクロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)の何れか)を含有する乾燥粉末ブレンド物を表8に示す3種の顆粒化用流体バッチを用いて調製した。

【0125】

【表8】

30

表8. バルデコキシブ複合物顆粒G 4～G 6の調製に使用した
乾燥粉末ブレンド物および顆粒化用流体の組成 (g)

	G 4	G 5	G 6
乾燥粉末			
バルデコキシブ	398.28	368.56	368.56
Avicel PH101	176.96	160.96	160.96
クロスボビドン	37.5	37.5	—
クロスカルメロースナトリウム	—	—	37.5
顆粒化用流体			
Eudragit EPO	112.5	150.0	150.0
ラウリル硫酸ナトリウム	7.88	10.49	10.49
セバシン酸ジブチル	16.88	22.49	22.49
水	300.0	400.0	400.0

10

20

30

【0126】

次に乾燥粉末ブレンド物を以下に記載するとおり顆粒化用流体を用いて湿式顆粒化した。バルデコキシブ、Avicel PH101および錠剤崩壊剤を顆粒化ボウルにいれ、600 RPMのインペラー速度および3000 RPMのチョッパー速度で2分間予備混合し、乾燥混合物を形成した。顆粒化用流体はSLSおよびセバシン酸ジブチルを攪拌しながら水に添加することにより調製し、Eudragit EPO重合体はSLS溶液にゆっくり添加した。次に顆粒化用流体を30 ml/minの噴霧速度、18.5～20分の添加時間で乾燥粉末に噴霧し、湿潤顆粒を形成した。湿潤顆粒を混合し、乾燥し、その後、Quadro Comi1を通して塊状物を除去した。

【0127】

バルデコキシブ複合物顆粒G 4、G 5およびG 6の顆粒の粒径は顆粒試料を孔径の漸減するスクリーンを順次通すことにより評価した。各シートを通過後に保持された顆粒の重量による累積パーセントを示すデータを表9に示す。

【0128】

【表9】

表9. 種々の孔径のシーブに保持された顆粒の量 (重量%)

孔径 (μm)	G 4	G 5	G 6
850	0.30	0.89	0.30
425	8.36	23.49	11.00
250	24.58	54.61	36.90
180	46.47	77.11	64.30
106	81.29	96.33	92.30
75	90.35	99.31	97.60

10

20

30

40

50

【0129】

次に得られたバルデコキシブ複合物顆粒のバッチを約93%マンニトールおよび7%マルトースを含有するプラセボ顆粒とブレンドし、中間ブレンド物を形成した。中間ブレンド物にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームKおよびペパーミントフレーバーを添加して錠剤化用ブレンド物を形成した。次に、約1.5 k pの中間硬度となるように39.9~40.1 mgのバルデコキシブに相当する錠剤化用ブレンド物の量を圧縮することによりファーストメルト錠剤(バッチF~H、以後ファーストメルトF、GおよびHとも記載する)を調製した。得られた錠剤を1時間25相対湿度80%に、更に1時間40相対湿度30%に維持されたチャンバー内に入れた。ファーストメルトの組成は表10に示すとおりである。

【0130】

【表10】

表10. ファーストメルトF~Hの組成 (mg)

成 分	ファースト メルト F	ファースト メルト G	ファースト メルト H
バルデコキシブ複合物顆粒(G 4)	75.2	—	—
バルデコキシブ複合物顆粒(G 5)	—	81.6	—
バルデコキシブ複合物顆粒(G 6)	—	—	81.6
マンニトール	290.8	284.8	284.8
マルトース	22	21.6	21.6
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2
ステアリン酸	6	6	6
アセサルファーム K	2	2	2
ペパーミントフレーバー	2	2	2
全 量	400	400	400

【0131】

〔実施例 10〕

実施例 10 のファーストメルト F ~ H および実施例 3 および 4 のそれぞれファーストメルト B および C のインビトロ溶解特性を 1 % ラウリル硫酸ナトリウム溶液 1 0 0 0 m l および U S P II 型装置を用いて測定した。データは図 1 に示す。全体として、試験した全てのファーストメルト錠剤は急速な溶解特性を示した。ファーストメルト F および H は最も早い溶解を示し、薬剤の 1 0 0 % が 1 5 分後には溶解していた。

【0132】

〔実施例 11〕

3 種のバルデコキシブ複合物顆粒 (G 7 ~ G 9) を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブ、Avicel PH 101 および場合により錠剤崩壊剤 (クロスボビドン) を含有する乾燥粉末ブレンド物および 3 種の顆粒化用流体バッチを表 1 1 に示すとおり調製した。次に乾燥粉末ブレンド物を以下に記載するとおり、顆粒化用流体とともに湿式顆粒化した。

【0133】

【表 1 1】

表 1 1. バルデコキシブ複合物顆粒 G 7 ~ G 9 の調製に使用した
乾燥粉末ブレンド物および顆粒化用流体の組成 (g)

	G 7	G 8	G 9
乾燥粉末			
バルデコキシブ	364.16	412.71	408.77
Avicel PH 101	168.07	180.05	195.09
二酸化ケイ素	28.01	50.81	67.1
クロスボビドン	—	33.87	—
顆粒化用流体			
Eudragit EPO	112.5	127.5	52.5
ラウリル硫酸ナトリウム	7.88	8.93	3.67
セバシン酸ジブチル	16.88	19.13	7.87
水	350.0	400.0	350
顆粒化後			
二酸化ケイ素	15	17	15
キシリトール	37.5	—	—

10

20

30

40

50

【0134】

バルデコキシブ、Avicel および場合により錠剤崩壊剤、甘味料および / またはフレーバーを顆粒化ボウルに入れ、6 0 0 R P M のインペラ - 速度および 3 0 0 0 R P M のチョッパー速度で 2 分間予備混合し、乾燥混合物を形成した。顆粒化用流体は S L S およびセバシン酸ジブチルを攪拌しながら水に添加することにより調製し、Eudragit EPO 重合体はゆっくり添加し、顆粒化用流体を約 2 時間攪拌した。次に顆粒化用流体を混合しながら乾燥粉末に噴霧し、湿潤顆粒を形成し、顆粒化後の二酸化ケイ素および場合によりキシリトールを添加した。湿潤顆粒を乾燥し、その後、塊状物を除去し、バルデコ

キシブ複合体顆粒を形成した。

【0135】

得られたバルデコキシブ複合物顆粒のバッチを約93%マンニトールおよび7%マルトースを含有するプラセボ顆粒とブレンドし、中間ブレンド物を形成した。中間ブレンド物にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームKおよびペパーミントフレーバーを添加して錠剤化用ブレンド物を形成した。約1.5kPaの中間硬度となるように約40mgのバルデコキシブに相当する錠剤化用ブレンド物の量を圧縮することによりファーストメルト錠剤(バッチI~K、以後ファーストメルトI、JおよびKとも記載する)を調製した。得られた錠剤を1時間25相対湿度80%に、更に1時間40相対湿度30%に維持されたチャンバー内に入れた。ファーストメルトの組成は表12に示すとおりである。

【0136】

【表12】

表12. ファーストメルトI~Kの組成(mg)

成 分	ファースト メルト I	ファースト メルト J	ファースト メルト K
バルデコキシブ複合物顆粒(G7)	82.4	—	—
バルデコキシブ複合物顆粒(G8)	—	82.5	—
バルデコキシブ複合物顆粒(G9)	—	—	73.1
マンニトール	284	284	292.4
マルトース	21.6	21.6	22
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2
ステアリン酸	6	6	6
アセサルファームK	2	2	2
ペパーミントフレーバー	2	2	2
全 量	400	400	400

【0137】

〔実施例12〕

実施例11のファーストメルトI~Kおよび実施例3のファーストメルトBのインピトロ溶解特性を1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液1000mlおよびU S P II型装置(75rpm)を用いて測定した。データは図2に示す。全体として、試験した全ての速溶性錠剤は急速な溶解特性を示した。ファーストメルトJ及びKは最も早い溶解を示し、薬剤の85%より多くが15分後には溶解していた。

【0138】

〔実施例13〕

表13に示す4種のバルデコキシブ複合物顆粒(G10~G13)を以下の操作法に従って調製した。SLSおよびセバシン酸ジブチルを攪拌しながら水に添加することにより分散液を調製した。Eudragit EPO重合体をSLS溶液にゆっくり添加した。一部のEudragit EPOをまず添加し、その後、1時間混合した後、残りのEudragit EPOを添加し、そして分散液を少なくとも更に2時間混合した。次に攪拌しながら水に更にEudragit EPOを添加することにより溶液を形成した。クエ

10

20

30

40

50

ン酸を水に添加し、透明な溶液が得られるまで混合を継続した。

【0139】

バルデコキシブ、Avicel PH101および所望により二酸化ケイ素、甘味料および／またはフレーバーを顆粒化用ボウルに添加し、2時間予備混合して乾燥粉末混合物を形成した。上記したとおり調製した分散液を次に、約11～13分間にわたり混合しながら粉末に噴霧し、湿潤顆粒を形成した。湿潤顆粒を顆粒化用ボウルから取り出し、ミリングした。第2の顆粒化は顆粒化用流体としてEudragit溶液を使用して湿潤顆粒に対して行った。Eudragit溶液は数分間にわたり顆粒に噴霧した。添加後、顆粒を1時間混合した。次に湿潤顆粒を乾燥し、その、後塊状物を除去した。

【0140】

【表13】

表13. バルデコキシブ複合物顆粒G10～G13の組成(g)

組成	G10	G11	G12	G13
バルデコキシブ	422.9	355.9	355.9	355.9
Avicel PH101	202.1	170.1	228.5	176.8
二酸化ケイ素	69.4	58.4	—	29.2
懸濁用Eudragit EPO	127.5	107.3	107.3	107.3
セバシン酸ジブチル	19.1	16.1	16.1	16.1
ラウリル硫酸ナトリウム	8.9	7.5	7.5	7.5
溶液用Eudragit EPO	26.4	26.0	26.0	26.0
クエン酸	8.8	8.7	8.7	8.7
アセサルファームK	—	—	—	7.5
ペパーミント	—	—	—	15.0

【0141】

バルデコキシブ複合物顆粒G10～G13中に存在する顆粒の粒径は、顆粒試料を孔径の漸減するスクリーンを順次通すことにより評価した。各シートを通過後に保持された顆粒の重量による累積パーセントを示すデータを表14に示す。

【0142】

【表14】

10

20

30

表14. 種々の孔径のシープに保持された顆粒の量 (重量%)

孔径 (μm)	G 1 0	G 1 1	G 1 2	G 1 3
850	0.3	0.2	0.0	0.1
425	11	24.8	27.8	19.4
250	36.9	46.2	59.9	38.9
180	64.3	61.5	81.5	58.5
106	92.3	80.2	99.1	87.7
75	97.6	85.6	99.9	96.1

10

20

【0143】

次にバルデコキシブ複合物顆粒の所定量を約9.3%マンニトールおよび7%マルトースを含有する乾燥顆粒とブレンドし、中間ブレンド物を形成した。中間ブレンド物にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームKおよびペパーミントフレーバーを添加して錠剤化用ブレンド物を形成した。次に、約1.5 k pの中間硬度となるように38.5~40 mgのバルデコキシブに相当する錠剤化用ブレンド物の量を圧縮することによりファーストメルト錠剤(バッチL~O、以後ファーストメルトL、M、NおよびOとも記載する)を調製した。得られた錠剤を1時間25相対湿度80%に、更に1時間40相対湿度30%に維持されたチャンバー内に入れた。錠剤の組成は表15に示すとおりである。

【0144】

【表15】

表15. ファーストメルトL～Oの組成 (mg)

成 分	ファースト メルト L	ファースト メルト M	ファースト メルト N	ファースト メルト O
バルデコキシブ複合物 顆粒(G10)	83.6	—	—	—
バルデコキシブ複合物 顆粒(G11)	—	81.2	—	—
バルデコキシブ複合物 顆粒(G12)	—	—	81.2	—
バルデコキシブ複合物 顆粒(G13)				81.2
マンニトール	212.25	214	214	214
マルトース	16	16	16	16
ステアリン酸マグネシ ウム	1.5	1.5	1.5	1.5
ステアリン酸	4.5	4.5	4.5	4.5
アセサルファーム K	1.5	1.5	1.5	1.5
ペパーミントフレーバー	1.5	1.5	1.5	1.5
全 量	400	400	400	400

【0145】

〔実施例14〕

実施例13のファーストメルトL～Oのインピトロ溶解特性を1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液1000mlおよびU S P II型装置を用いて測定した。データは図3に示す。全体として、4種の錠剤処方のうちファーストメルト錠剤MおよびOが加速された溶解時間を見た。

【0146】

〔実施例15〕

5種のバルデコキシブ複合物顆粒(G14～G18)を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブ、Avicelおよび場合により錠剤崩壊剤、甘味料および/またはフレーバーを顆粒化ポウルにいれ、2分間予備混合し、乾燥顆粒混合物を形成した。分散液はSLSおよびセバシン酸ジブチルを攪拌しながら水の入った容器に添加することにより調製した。Eudragit EPO重合体は混合しながらSLS分散液にゆっくり添加した。次に分散液を30ml/minの噴霧速度で約20分にわたり顆粒混合物に噴霧し、湿潤顆粒を形成した。湿潤顆粒を混合し、乾燥し、その後、塊状物を除去してバルデコキシブ複合物顆粒を形成した。

【0147】

〔表16〕

10

20

30

40

表16. バルデコキシブ複合物顆粒G14～G18の組成(g)

組成	G14	G15	G16	G17	G18
バルデコキシブ	368.6	368.6	368.6	368.6	368.6
Avicel PH101	146	138.4	177.5	155	198.5
Eudragit EPO	150	150	150	150	150
クロスカルメロースナトリウム	37.5	37.5	21	21	—
セバシン酸ジブチル	22.5	22.5	22.5	22.5	22.5
ラウリル硫酸ナトリウム	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5
アセサルファームK	—	7.5	—	7.5	—
ペパーミント	—	15	—	15	—

10

20

30

40

50

【0148】

バルデコキシブ複合物顆粒G14～G18中に存在する顆粒の粒径は、顆粒試料を孔径の漸減するスクリーンを順次通すことにより評価した。各シーブを通過後に保持された顆粒の重量による累積パーセントを示すデータを表17に示す。

【0149】

【表17】

表17. 種々の孔径のシーブに保持された顆粒の量(重量%)

孔径(μm)	G14	G15	G16	G17	G18
850	0.1	0.3	0.5	0.1	0.2
425	2.3	7.3	5.7	27.2	16.1
250	9.0	34.5	29.3	78.9	62.4
180	62.1	83.0	77.8	94.4	90.1
106	91.4	98.4	96.4	99.7	99.6
75	97.9	99.5	99.1	100	100

【0150】

バルデコキシブ複合物顆粒の所定量をプラセボ顆粒(約9.3%マンニトールおよび7%マルトースを含有する)とブレンドし、中間ブレンド物を形成した。中間ブレンド物にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームKおよびペパーミントフレーバーを添加して錠剤化用ブレンド物を形成した。次に、約1.5kPの中間硬度となるよう40mgのバルデコキシブに相当する錠剤化用ブレンド物の量を圧縮することによりファーストメルト錠剤(バッチP～T)を調製した。得られた錠剤を1時間25相対湿度80%に、更に1時間40相対湿度30%に維持されたチャンバー内に入れた。錠剤の組成は表18に示すとおりである。

【0151】

【表18】

表18. ファーストメルトP～Tの組成 (mg)

成分	ファースト メルト P	ファースト メルト Q	ファースト メルト R	ファースト メルト S	ファースト メルト T
バルデコキシブ複合物顆粒					
G14	81.2	—	—	—	—
G15	—	81.3	—	—	—
G16	—	—	81.2	—	—
G17	—	—	—	81.2	—
G18	—	—	—	—	81.6
マンニトール	284.8	284.8	284.8	284.8	284.8
マルトース	21.6	21.6	21.6	21.6	21.6
ステアリン酸マグネシウム	2	2	2	2	2
ステアリン酸	6	6	6	6	6
アセサルファーム K	2	2	2	2	2
ペパーミントフレーバー	2	2	2	2	2
全量	400	400	400	400	400

【0152】

30

〔実施例16〕

実施例15のファーストメルトP～Tのインビトロ溶解特性を1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液1000mlおよびUSP II型装置を用いて測定した。データは図4に示す。クロスカルメロースナトリウムを含有するファーストメルト錠剤が極めて急速なバルデコキシブの溶解を示した。

【0153】

40

〔実施例17〕

表19に示す成分を有するバルデコキシブファーストメルト錠剤(バッチU、以後ファーストメルトUとも称する)を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブ(368.56g)およびAvicel PH101(198.46g)をG1att顆粒化装置中で混合してプレミックスを形成した。Eudragit^(R) EPO(150g)、ラウリル硫酸ナトリウム(10.49g)およびセバシン酸ジブチル(22.49g)を水の入った容器に入れ、懸濁液を形成した。懸濁液を15分間かけて実質的に一定の速度でプレミックスに添加し(攪拌を継続)、湿潤した混合物を形成した。懸濁液の添加が終了した後、湿潤した混合物を更に1分間混合して湿潤顆粒を形成した。得られた湿潤顆粒を18メッシュスクリーンを通し、40でオーブンまたは流動床乾燥機を用いて乾燥し、溶解遅延バルデコキシブ複合物を形成した。次にバルデコキシブ複合物(122.10g)をプラセボ顆粒(約9.4%マンニトールおよび6%マルトース含有)459.90gとブレンドし、中間ブレンド物を形成し、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームカリウムおよびペパーミントフレーバーを中間ブレンド物に添加して錠剤化用ブ

50

レンド物を形成した。次にバルデコキシブ 40 mg に相当する錠剤可溶ブレンド物の量を個々に圧縮することにより 1.5 kp の中間硬度を有する錠剤を形成することにより錠剤を調製した。得られた錠剤を 1 時間 25 相対湿度 80 % に、更に 1 時間 40 相対湿度 30 % に維持されたチャンバー内に入れた。

【0154】

【表 19】

表 19. ファーストメルト U の組成 (mg)

成 分	量
バルデコキシブ	40
Avicel PH101	21.6
Eudragit ^(R) EPO	16.4
セバシン酸ジブチル	2.4
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2
マンニトール	285
マルトース	21.4
ステアリン酸マグネシウム	2
ステアリン酸	6
アセサルファームカリウム	2
ペパーミントフレーバー	2
総 量	400

10

20

30

40

【0155】

【実施例 18】

表 20 に示す 3 種のバルデコキシブ複合物顆粒 G19 ~ G21 を以下の操作法に従って調製した。バルデコキシブ、Avicel および所望により錠剤崩壊剤を顆粒化ボウルに入れ、2 分間予備混合して乾燥顆粒混合物を形成した。分散液はマンニトールおよび Surelease^(R)、即ちエチルセルロース分散液を攪拌しながら容器に入れることにより調製した。次に分散液を顆粒混合物に約 13.5 分間かけて混合しながら添加し、湿潤顆粒を形成した。次に湿潤顆粒を乾燥し、塊状物を除去し、バルデコキシブ複合物顆粒を形成した。

【0156】

【表 20】

表20. バルデコキシブ複合物顆粒G19～G21の組成(g)

組成	G19	G20	G21
バルデコキシブ	426.56	419.25	419.2
Avicel PH101	229.69	225.75	188.25
Surelease ^(R)	330	330	330
クロスボビドン	—	—	37.5
マンニトール	11.25	22.5	22.5

10

20

30

40

50

【0157】

バルデコキシブ複合物顆粒G19～G21中に存在する顆粒の粒径は、顆粒試料を孔径の漸減するシーブを順次通すことにより評価した。各シーブを通過後に保持された顆粒の重量による累積パーセントを示すデータを表21に示す。

【0158】

【表21】

表21. 種々の孔径のシーブに保持された顆粒の量(重量%)

孔径(μm)	G19	G20	G21
850	0.1	0.3	0.5
425	5.4	16.4	23.3
250	16.3	39.7	51.7
180	44.3	69.4	72.7
106	68.8	93.1	84.8
75	80.7	97.9	87.8

【0159】

バルデコキシブ複合物顆粒(52.75g)をプラセボ顆粒(約93%マンニトールおよび7%マルトース含有)238.25gと混合し、中間ブレンド物を形成した。ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アセサルファームKおよびペパーミントフレーバーを中間ブレンド物に添加して錠剤化用ブレンド物を形成した。次にバルデコキシブ40mgに相当する錠剤化用ブレンド物の量を圧縮して中間硬度約1.5kpとすることによりファーストメルト錠剤(バッチV～X)を調製した。得られた錠剤を1時間25相対湿度80%に、更に1時間40相対湿度30%に維持されたチャンバー内に入れた。

【0160】

〔実施例19〕

実施例18のファーストメルトV～Xを実施例16に記載したとおりインビトロ溶解試験において評価した。データを図5に示す。全てのファーストメルトは溶解試験中15分後にはバルデコキシブの初期量の30未満を放出した。

【0161】

〔実施例20〕

実施例9、11、13および17のそれぞれファーストメルトH、J、LおよびUをイヌ

に投与し、経口生体利用性のパラメーターを測定した。生体利用性のパラメーターはまた市販の 40 mg Beextra^(R) 錠剤についても測定した。表 22 に示すデータは Beextra^(R) 錠剤の相当するデータとの相対パーセントとして記載する。重要な点は、イヌとヒトの間の胃腸系の相違によりこれらのデータはヒトにおいて観察される相対的生体利用性を代表するものではない。

【0162】

【表 22】

表 22. ファーストメルト H、J、L および U の相対生体利用性 (%)

	ファースト メルト H	ファースト メルト J	ファースト メルト L	ファースト メルト U
相対 AUC	56.5	69.8	58.7	62.0
相対 C _{max}	64.4	71.0	56.9	67.5

10

【0163】

【実施例 21】

実施例 9、11、13 および 17 のそれぞれファーストメルト H、J、L および U を以下の操作法に従って官能試験において評価した。4 ~ 5 人の専門の官能検査パネリストを選択し、各パネリストにファーストメルトを与え、舌上に載せた。パネリストは咀嚼することなく口腔内上面に接触させながら穏やかに錠剤を回転させ、同時に感覚的な情報および完全に崩壊するまでの時間を記録した。感覚的情報には各錠剤に関わる感覚的属性、例えばフレーバーの質、苦味、充実度、テクスチャー、口中感および後味を含む。これらの属性の各々はチェリー、ストロベリー、オレンジ、ペパーミントまたはスペアミントの何れかを含むが溶解遅延剤を含有しないバルデコキシブファーストメルト錠剤との比較により（比較用味覚マスキング錠剤）、そして、本発明と関連しない他のファーストメルト錠剤との比較により、他の市販メルト製品との知覚的相違を示す 1 ~ 5 の分類単位尺度に沿って決定した。

20

【0164】

錠剤の完全な崩壊の後、パネリストは 30 分間に渡り感覚的後味を記録した。各ファーストメルトは 3 連で評価し、全試料ともパネリストへの提示のためにコード付けした。

30

各ファーストメルト H、J、L および U の平均崩壊時間を表 23 に示す。

40

【0165】

【表 23】

表 23. ファーストメルト H、J、L および U の崩壊時間

	ファースト メルト H	ファースト メルト J	ファースト メルト L	ファースト メルト U
崩壊時間 (秒)	23.6	18.8	21.7	19.4

40

【0166】

全体として、バルデコキシブファーストメルト H、J、L および U のフレーバー剤を含むが溶解遅延剤を含まない比較用の味覚マスキングバルデコキシブ錠剤の何れよりも高度なフレーバー品質を示した（データ示さず）。

【0167】

【実施例 22】

実施例 9 のファーストメルト H を 23 人のヒト患者に個々に投与した。経口生体利用性パラメーターを測定し、40 mg 市販 Beextra^(R) 錠剤のものと比較した。データを表 24 に示す。

50

【0168】

【表24】

表24. ファーストメルトHおよび40mg Bextra^(R)錠剤のヒトにおける経口生体利用性

パラメーター	ファーストメルトH	Bextra ^(R) 錠剤
T _{max} (hr)	4.5	3.3
C _{max} (ng/ml)	421	468
AUC(ng/ml)/hr	6171	6126

10

20

【0169】

これらのデータによれば、ファーストメルトHおよび市販のBextra^(R)はヒト患者に経口投与した場合に同様の生体利用性を示すことを表している。

【図面の簡単な説明】

【0170】

【図1】実施例10のファーストメルトF～Hおよび実施例3および4のそれぞれファーストメルトBおよびCのインビトロ溶解性を1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液1000mlおよびUSP II型装置を用いて測定した結果を示す。

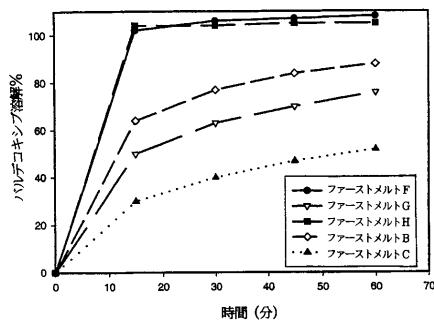
【図2】実施例11のファーストメルトI～Kおよび実施例3のファーストメルトBのインビトロ溶解性を1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液1000mlおよびUSP II型装置を用いて測定した結果を示す。

【図3】実施例13のファーストメルトL～Oのインビトロ溶解性を1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液1000mlおよびUSP II型装置を用いて測定した結果を示す。

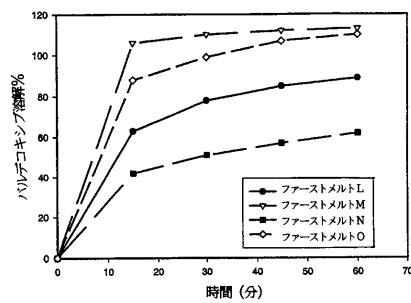
【図4】実施例15のファーストメルトP～Tのインビトロ溶解特性を1%ラウリル硫酸ナトリウム溶液1000mlおよびUSP II型装置を用いて測定した結果を示す。

【図5】実施例18のファーストメルトV～Xを実施例16に記載したとおりインビトロ溶解性試験において評価した結果を示す。

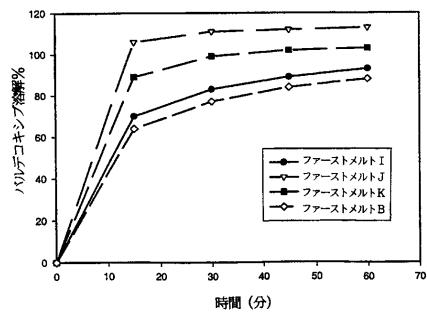
【図1】



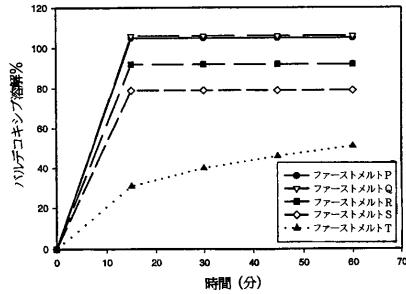
【図3】



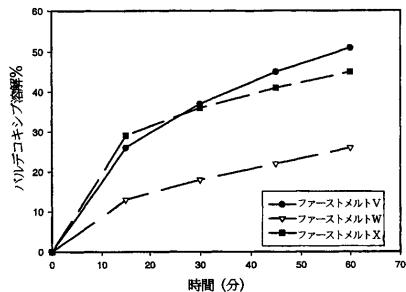
【図2】



【図4】



【図5】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/026697 A2(51) International Patent Classification⁵: A61K 47/00 (74) Agents: FOURNIER, David, B. et al.; Pharmacia Corporation, P.O. Box 5110, Chicago, IL, 60680 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/30048

(22) International Filing Date:
23 September 2002 (23.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/325,356 26 September 2001 (26.09.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Boulevard-04E, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): LE, Trang, T. [US/US]; 312 Richmond Place, Vernon Hills, IL 60061 (US); LUDWIG, Blake, C. [US/US]; 805 Keith Avenue, Waukegan, IL 60085 (US); REO, Joseph, P. [US/US]; 5914 Bluejay Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US); UDAY, J. Shah [US/US]; 3683 Leathelief Court, Hoffman Estates, IL 60195 (US); YAMAMOTO, Ken [JP/US]; 7596 Carnoustie Street, Portage, MI 49024 (US).

(81) Designated States (national): AI, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, IIR, IHU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/026697 A2

(54) Title: ORGANOLEPTICALLY ACCEPTABLE INTRORALLY DISINTEGRATING COMPOSITIONS

(57) Abstract: Orally disintegrating fast-melt tablets and processes for preparing such dosage forms are provided. The compositions are useful in treatment or prophylaxis of a wide range of conditions and disorders.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

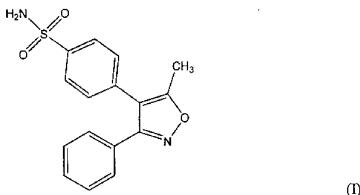
ORGANOLEPTICALLY ACCEPTABLE INTRAORALLY DISINTEGRATING
COMPOSITIONS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to intraorally disintegrating pharmaceutical compositions containing an organoleptically unacceptable drug as an active ingredient and to processes for preparing such compositions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)benzenesulfonamide, also referred to herein as valdecoxib, was disclosed in U.S. Patent No. 5,633,272 to Talley, et al., herein incorporated by reference, together with processes for preparing this and related compounds. Valdecoxib has the structure:



The compounds reported in above-cited U.S. Patent No. 5,633,272, including valdecoxib, are disclosed therein as useful anti-inflammatory, analgesic and antipyretic drugs having a high degree of selectivity for inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) over cyclooxygenase-1 (COX-1). Above-cited U.S. Patent No. 5,633,272 also contains general references to formulations for the administration of such compounds, including orally deliverable dosage forms such as tablets and capsules.

Valdecoxib has extremely low solubility in water. See for example Dionne (1999), "COX-2 inhibitors - IBC Conference, 12-13 April 1999, Coronado, CA, U.S.A.", *Drugs*, 2(7), 664-666. U.S. Patent No. 5,576,014, incorporated herein by reference, discloses an intrabuccally dissolving compressed molding prepared by a wet granulation process wherein a low moldability saccharide is granulated with a high moldability saccharide to form a granulate, which is then compressed into a molding. The resulting molding

WO 03/026697

PCT/US02/30048

can incorporate a drug and is said to show quick disintegration and dissolution in the buccal cavity but to maintain sufficient hardness so as not break during production and distribution. The compressed molding of U.S. Patent No. 5,576,014 is a type of dosage form known as a "fast-melt tablet", exhibiting rapid disintegration, usually associated with the carrier materials, typically sugars, and concomitant rapid dissolution or dispersion of the drug in the mouth, usually without need for water other than that contained in saliva. A drug formulated in such a tablet is readily swallowed.

Co-assigned International Patent Publication No. WO 01/41761 discloses orally deliverable valdecoxib compositions having fast-onset properties. None of the compositions disclosed therein is an intraorally disintegrating composition.

A well-known problem with many intraorally disintegrating compositions, even those containing sugars and/or sweetening and/or flavoring agents, is an unpleasant taste resulting from the presence of an active drug therein. Generally, as the amount of active drug present in a particular intraorally disintegrating dosage form decreases, and/or as the aqueous solubility of a drug decreases, the less bitter and/or sour will be the taste of the dosage form. See for example Lieberman et al. (1989), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 1, pp. 381. Marcel Dekker, New York.

Thus, there remains a need for intraorally disintegrating compositions having acceptable organoleptic properties.

Taste-masking technologies which act by inhibiting oral dissolution of moderately or highly water soluble drugs have been applied to pharmaceutical dosage forms. See for example Lieberman et al. (1989), *op. cit.* In such cases, improved taste is believed to result from a decrease in the amount of drug which dissolves in the mouth prior to entry into the gastrointestinal tract. However, for drugs of low water solubility, particularly where absorption of the drug is dissolution rate-limited, it was not expected that any further reduction in oral dissolution would lead to improved organoleptic properties. Further, it was expected that additional reduction in aqueous solubility would result in unacceptable delay of therapeutic onset. Surprisingly, however, we have now discovered processes for preparing organoleptically acceptable intraorally disintegrating compositions of drugs of low water solubility, which compositions exhibit improved organoleptic properties and yet still exhibit rapid onset

WO 03/026697

PCT/US02/30048

of therapeutic effect.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, there is now provided a process for preparing an intraorally disintegrating composition (e.g. a fast-melt tablet), the process comprising a step of providing an organoleptically unacceptable drug in particulate form; a step of adding to the drug a pharmaceutically acceptable dissolution retardant to form a drug composite; a step of admixing with the drug composite at least one pharmaceutically acceptable excipient that exhibits rapid oral dissolution, said admixing step forming a tableting blend; a step of granulating the drug, drug composite, or tableting blend; and a step of compressing the tableting blend to form a tablet. In the process of the invention, the granulating step occurs prior to, simultaneously with, and/or after said step of adding the dissolution retardant. Preferably, the drug is one for which absorption is dissolution rate-limited. Compositions prepared by such a process represent an embodiment of the present invention.

In a preferred embodiment, the granulation step comprises wet granulation and the process further comprises a step of drying the drug composite or tableting blend during and/or after the wet granulation step.

There is also now provided an intraorally disintegrating composition comprising (a) an organoleptically unacceptable drug in a therapeutically effective amount, (b) at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant, and (c) at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution; wherein the composition is organoleptically acceptable. The composition is preferably a fast-melt tablet. In a preferred embodiment, the drug is an organoleptically unacceptable drug of low water solubility for which absorption is dissolution rate-limited. The term "dissolution rate-limited" in reference to absorption of a drug herein means that dissolution of the drug is a rate-limited step in overall absorption processes.

A particularly useful intraorally disintegrating composition of the present invention is a rapidly disintegrating oral dosage form that dissolves in the mouth without need for drinking water or other fluid (e.g. a fast-melt). The term "fast-melt" as used herein refers to a composition such as a tablet wherein an active agent or drug is distributed or dispersed in a matrix formed by a carrier that, upon oral

WO 03/026697

PCT/US02/30048

administration of the composition to a subject, disintegrates in the oral cavity, thereby releasing the drug, typically in particulate form, for entry to the gastrointestinal tract by swallowing, and subsequent absorption. The term "oral cavity" includes the entire interior of the mouth, including not only the buccal cavity (that part of the oral cavity

5 anterior to the teeth and gums) but also the sublingual and supralingual spaces.

An "organoletically acceptable" drug or dosage form or a drug or dosage form having "acceptable organoleptic properties" herein is one that, upon intraoral interaction in an amount providing a single dose of the therapeutic agent, does not have an excessively unpleasant taste, smell or mouth feel, for example a pronouncedly

10 bitter taste, as perceived by a majority of human subjects, or as determined by analysis of a blind taste evaluation study as is described hereinbelow.

Processes and compositions of the invention have been found to overcome the unacceptable organoleptic properties of a drug, particularly a drug of low water solubility for which absorption is dissolution rate-limited, without unacceptably

15 sacrificing rapid onset characteristics or therapeutic effectiveness. Thus, in a significant advance in the art, unpleasant tasting drugs, particularly drugs of low water solubility, and more particularly drugs for which absorption is dissolution rate-limited, can now be presented in an organoleptically acceptable fast-melt formulation.

Particular advantages of compositions of the invention is that they have improved
20 organoleptic properties yet do not exhibit substantially increased time to therapeutic onset, and such compositions can be efficiently prepared by processes described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As indicated above, the present invention provides a process for preparing an
25 intraorally disintegrating dosage form, preferably a fast-melt tablet. The process comprises a step of providing a dissolution rate-limited drug in particulate form; a step of adding to the drug a pharmaceutically acceptable dissolution retardant to form a drug composite; a step of admixing with the drug composite at least one pharmaceutically acceptable excipient that exhibits rapid oral dissolution, said
30 admixing step forming a tableting a blend; a step of granulating the drug, drug composite, or tableting blend; and a step of compressing the tableting blend to form a tablet. The granulating step occurs prior to, simultaneously with, and/or after said

WO 03/026697

PCT/US02/30048

step of adding the dissolution retardant.

A further embodiment of the invention is an oral fast-melt composition comprising (a) a dissolution rate-limited drug in a therapeutically effective amount, (b) at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant, and (c) at least one 5 pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution; wherein the composition is organoleptically acceptable. Preferably, the at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant is in intimate association with the drug in the composition.

An "intimate association" in the present context includes, for example, drug 10 admixed with the dissolution retardant, drug embedded or incorporated in the dissolution retardant, drug forming a coating on particles of the dissolution retardant or *vice versa*, and a substantially homogeneous dispersion of drug throughout the dissolution retardant. Drug in intimate association with a dissolution retardant is also referred to herein as a "drug composite". The term "substantially homogeneous" 15 herein with reference to a composite or pharmaceutical composition that comprises multiple components means that the components are sufficiently mixed such that individual components are not present as discrete layers and do not form concentration gradients within the composition.

Another related embodiment of the invention provides an intraorally 20 disintegrating composition comprising (a) a dissolution rate-limited drug in a therapeutically effective amount, (b) at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant, and (c) at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution; wherein the composition is organoleptically acceptable; and wherein the composition disintegrates within about 60 seconds, 25 preferably within about 30 seconds, and more preferably within about 15 seconds, after placement in the oral cavity of a human subject.

Another related embodiment of the invention provides an intraorally 30 disintegrating composition comprising (a) a dissolution rate-limited drug in a therapeutically effective amount, (b) at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant, and (c) at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution; wherein the composition is organoleptically acceptable; and wherein the composition, when placed in United States Pharmacopeia

WO 03/026697

PCT/US02/30048

24 *in vitro* disintegration Test Number 701, exhibits a disintegration time of less than about 300 seconds, preferably less than about 200 seconds, and more preferably less than about 100 seconds.

- Another embodiment of the invention provides an intraorally disintegrating composition comprising (a) a dissolution rate-limited drug in a therapeutically effective amount, (b) at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant, and (c) at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution; wherein the composition is organoleptically acceptable; and wherein administration of the composition to a human subject results in a drug threshold concentration for therapeutic effect within about 0.5 h, preferably within about 0.3 h, of administration.

By "a threshold concentration for therapeutic effect" is meant a minimum concentration of drug in blood serum consistent with therapeutic benefit for the particular indication for which the drug is administered. For example, this threshold concentration is typically at least about 20 ng/ml, for example about 25 ng/ml to about 75 ng/ml for valdecoxib.

It will be understood that the amount of drug in a dose unit effective to provide a threshold concentration for therapeutic effect is dependent, *inter alia*, on the body weight of the treated subject. Where the subject is a child or a small animal (e.g., a dog), for example, an amount of drug relatively low in the therapeutically effective range is likely to provide blood serum concentrations consistent with threshold concentration and C_{max} criteria. Where the subject is an adult human or a large animal (e.g., a horse), the indicated blood serum concentrations of drug are likely to require a relatively greater dosage amount of drug.

Another related embodiment of the invention provides an intraorally disintegrating composition comprising (a) a dissolution rate-limited drug in a therapeutically effective amount, (b) at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant, and (c) at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution; wherein the composition is organoleptically acceptable; and wherein administration of the composition to a human subject results in a time to reach maximum blood serum concentration (T_{max}) not greater than about 5 h, preferably not greater than about 4.5 h, and more preferably not greater than about

WO 03/026697

PCT/US02/30048

3 h.

Ingredients of compositions of the invention

- A composition of the invention comprises a drug as an active ingredient, at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant, and at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution.
- Optionally, a composition of the invention can contain one or more additional pharmaceutically acceptable excipients including, but not limited to, water-soluble lubricants, water-insoluble lubricants, disintegrants, glidants, sweeteners, flavoring agents, colorants, etc. Such optional additional components should be physically and chemically compatible with the other ingredients of the composition and must not be deleterious to the recipient.

Dissolution rate-limited drug

- Processes and compositions of the invention are particularly suitable for drugs of low water solubility and more particularly for such drugs for which absorption is dissolution rate-limited. Drugs particularly suitable for processes and compositions of the invention are organoleptically unacceptable drugs of low water solubility.

- A "drug of low water solubility" or "poorly water solubility drug" herein refers to any drug compound having a solubility in water, measured at 37°C, not greater than about 10 mg/ml, and preferably not greater than about 1 mg/ml. It is contemplated that compositions of the invention are especially advantageous for drugs having a solubility in water, measured at 37°C, not greater than about 0.1 mg/ml.

- Solubility in water for many drugs can be readily determined from standard pharmaceutical reference books, for example The Merck Index, 11th ed., 1989 (published by Merck & Co., Inc., Rahway, NJ); the United States Pharmacopoeia, 25th ed. (USP 24), 2000; The Extra Pharmacopoeia, 29th ed., 1989 (published by Pharmaceutical Press, London); and the Physicians Desk Reference (PDR), 2001 ed. (published by Medical Economics Co., Montvale, NJ), each of which is individually incorporated herein by reference.

- For example, individual drugs of low solubility as defined herein include those drugs categorized as "slightly soluble", "very slightly soluble", "practically insoluble" and "insoluble" in USP 24, pp. 2254-2298; and those drugs categorized as requiring 100 ml or more of water to dissolve 1 g of the drug, as listed in USP 24, pp. 2299-

WO 03/026697

PCT/US02/30048

2304.

- Illustratively, suitable drugs of low water solubility can be selected, without limitation, from the following classes: abortifacients, ACE inhibitors, α - and β -adrenergic agonists, α - and β -adrenergic blockers, adrenocortical suppressants,
- 5 adrenocorticotropic hormones, alcohol deterrents, aldose reductase inhibitors, aldosterone antagonists, anabolics, analgesics (including narcotic and non-narcotic analgesics), androgens, angiotensin II receptor antagonists, anorexics, antacids, anthelmintics, acne agents, antiallergics, antialopecia agents, antiamebics, antiandrogens, antianginal agents, antiarrhythmics, antiarteriosclerotics,
- 10 antiarthritic/antirheumatic agents (including selective COX-2 inhibitors), antiasthmatics, antibacterials, antibacterial adjuncts, anticholinergics, anticoagulants, anticonvulsants, antidepressants, antidiabetics, antidiarrheal agents, antidiuretics, antidotes to poison, antidyskinetics, antieczematics, antiemetics, antiestrogens, antifibrotics, antiflatulents, antifungals, antiglaucoma agents, antigenadotropins,
- 15 antigout agents, antihistaminics, antihyperactives, antihyperlipoproteinemics, antihyperphosphatemics, antihypertensives, antihyperthyroid agents, antihypotensives, antihypothyroid agents, anti-inflammatories, antimalariais, antimanicis, antimethemoglobinemics, antimigraine agents, antimuscarinics, antimycobacterials, antineoplastic agents and adjuncts, antineutropenics, antiosteoporotics, antipagetics,
- 20 antiparkinsonia agents, antiphaechromocytoma agents, antipneumocystis agents, antiprostatic hypertrophy agents, antiprotozoals, antipruritics, antipsoriatics, antipsychotics, antipyretics, antirickettsials, antiseborheics, antisepsics/disinfectants, antispasmodics, antisyphilitics, antithrombocythemics, antithrombotics, antitussives, antiulceratives, antiulolithics, antivenins, antiviral agents, anxiolytics, aromatase
- 25 inhibitors, astringents, benzodiazepine antagonists, bone resorption inhibitors, bradycardic agents, bradykinin antagonists, bronchodilators, calcium channel blockers, calcium regulators, carbonic anhydrase inhibitors, cardiotonics, CCK antagonists, chelating agents, chole litholytic agents, cholericis, cholinergics, cholinesterase inhibitors, cholinesterase reactivators, CNS stimulants, contraceptives,
- 30 debriding agents, decongestants, depigmentors, dermatitis herpetiformis suppressants, digestive aids, diuretics, dopamine receptor agonists, dopamine receptor antagonists, ectoparasiticides, emetics, enkephalinase inhibitors, enzymes, enzyme cofactors,

WO 03/026697

PCT/US02/30048

- estrogens, expectorants, fibrinogen receptor antagonists, fluoride supplements, gastric and pancreatic secretion stimulants, gastric cytoprotectants, gastric proton pump inhibitors, gastric secretion inhibitors, gastropokinetics, glucocorticoids, α -glucosidase inhibitors, gonad-stimulating principles, growth hormone inhibitors,
- 5 growth hormone releasing factors, growth stimulants, hematotics, hematopoietics, hemolytics, hemostatics, heparin antagonists, hepatic enzyme inducers, hepatoprotectants, histamine H₂ receptor antagonists, HIV protease inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, immunomodulators, immunosuppressants, insulin sensitizers, ion exchange resins, keratolytics, lactation stimulating hormones,
- 10 laxatives/cathartics, leukotriene antagonists, LH-RH agonists, lipotropics, 5-lipoxygenase inhibitors, lupus erythematosus suppressants, matrix metalloproteinase inhibitors, mineralocorticoids, miotics, monoamine oxidase inhibitors, mucolytics, muscle relaxants, mydriatics, narcotic antagonists, neuroprotectives, nootropics, ovarian hormones, oxytocics, pepsin inhibitors, pigmentation agents, plasma volume expanders, potassium channel activators/openers, progestogens, prolactin inhibitors, prostaglandins, protease inhibitors, radio-pharmaceuticals, 5 α -reductase inhibitors, respiratory stimulants, reverse transcriptase inhibitors, sedatives/hypnotics, serenics, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, serotonin receptor agonists, serotonin receptor antagonists, serotonin uptake inhibitors, somatostatin analogs, thrombolytics,
- 15 thromboxane A₂ receptor antagonists, thyroid hormones, thyrotropic hormones, tocolytics, topoisomerase I and II inhibitors, uricosurics, vasomodulators including vasodilators and vasoconstrictors, vasoprotectants, xanthine oxidase inhibitors, and combinations thereof. Organoleptically unacceptable drugs of low water solubility and such drugs for which absorption is dissolution rate-limited can be selected from
- 20 these and other classes of therapeutic agents.
- Non-limiting illustrative examples of suitable drugs of low water solubility include, for example, acetohexamide, acetylsalicylic acid, alclofenac, allopurinol, atropine, benzthiazide, carprofen, celecoxib, chlordiazepoxide, chlorpromazine, clonidine, codeine, codeine phosphate, codeine sulfate, deracoxib, diacerein,
- 25 diclofenac, diltiazem, estradiol, etodolac, etoposide, etoricoxib, fenbufen, fenclofenac, fenoprofen, fentiazac, flurbiprofen, griseofulvin, haloperidol, ibuprofen, indomethacin, indoprofen, ketoprofen, lorazepam, medroxyprogesterone acetate, megestrol,

WO 03/026697

PCT/US02/30048

methoxsalen, methylprednisone, morphine, morphine sulfate, naproxen, nicergoline, nifedipine, niflumic, oxaprozin, oxazepam, oxyphenbutazone, paclitaxel, phenindione, phenobarbital, piroxicam, pirprofen, prednisolone, prednisone, procaine, progesterone, pyrimethamine, rofecoxib, sulfadiazine, sulfamerazine, sulfisoxazole, sulindac,
5 *suprofen, temazepam, tiaprofenic acid, tilomisole, tolmetic, valdecoxib, etc.*

One of ordinary skill in the art will readily select drugs for which absorption is dissolution rate-limited from the above classes and examples of drugs of low water solubility and from other classes and examples of drugs of low water solubility.

The amount of drug incorporated in a dosage form of the invention can be
10 selected according to known principles of pharmacy. A therapeutically effective amount of drug is specifically contemplated. The term "therapeutically and/or prophylactically effective amount" as used herein refers to an amount of drug that is sufficient to elicit the required or desired therapeutic and/or prophylactic response. Typically, the drug will be present in a total amount of about 1% to about 75% by
15 weight of the composition, and preferably in a total amount of about 1% to about 50% by weight of the composition.

Dissolution retardant

Any pharmaceutically acceptable excipient which, when in intimate association with a drug of low water solubility, retards, inhibits or slows dissolution of
20 the drug in water, can be used as a dissolution retardant in processes and compositions of the invention. Preferably, the dissolution retardant is a polymer. Non-limiting illustrative examples of suitable polymers for use as dissolution retardants include polymethacrylates, for example Eudragit® E PO of Röhm, ethylcellulose, for example Surelease® of Colorcon, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC),
25 polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropylethylcellulose, and hydroxypropylcellulose. Eudragit® E PO or an equivalent polymethacrylate product is a particularly preferred dissolution retardant.

The at least one dissolution retardant is typically present in a total amount of about 0.5% to about 15%, preferably about 0.75% to about 10%, and more preferably
30 about 1.0% to about 5%, by weight of the composition.

Excipients which exhibit rapid oral dissolution

Suitable excipients which exhibit rapid oral dissolution are those

WO 03/026697

PCT/US02/30048

- pharmaceutically acceptable excipients which are soluble, freely soluble, or very soluble in water, for example as described in Ansel et al. (1995) Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 6th Ed, pp. 228. Williams & Wilkins, Baltimore. Preferably, such excipients have a sweet taste. A presently preferred class 5 of excipients which exhibit rapid oral dissolution for use in compositions and processes of the invention are carbohydrates. Particularly preferred excipients which exhibit rapid oral dissolution are saccharides including both low moldability and high moldability saccharides.
- Presently preferred low moldability saccharides include lactose and mannitol, 10 particularly mannitol in its non-direct compression or powder form as described in Kibbe (2000) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Ed., Pharmaceutical Press, pp. 324-328. Presently preferred high moldability saccharides include maltose, maltitol and sorbitol. Alternatively, certain oligosaccharides can be useful. The oligosaccharide used is not particularly limited so long as it shows rapid dissolution in 15 the oral cavity and consists of two or more monosaccharide residues. Where an oligosaccharide is used, one consisting of 2 to 6 monosaccharide residues is preferable, and the type and combination of monosaccharide residues constituting the oligosaccharide are not limited. Particularly preferred high moldability saccharides are maltose and maltitol, more particularly maltose.
- 20 Where both a high moldability saccharide and low moldability saccharide are present in a composition of the invention, the weight ratio of high moldability saccharide to low moldability saccharide is important in maintaining a combination of acceptable tablet hardness and rapid intraoral disintegration. A suitable ratio is about 2 to about 20 parts by weight, preferably about 5 to about 10 parts by weight, and 25 more preferably about 5 to about 7.5 parts by weight, of the high moldability saccharide per 100 parts by weight of the low moldability saccharide.

If the ratio of high to low moldability saccharide is less than about 2:100 by weight, tablets typically do not achieve their desired hardness, resulting in increased breakage during storage, transportation or handling. Alternatively, if the ratio of high 30 to low moldability saccharide exceeds about 20:100 by weight, the tablets become too hard and desired rapid disintegration in the oral cavity is not achieved.

One or more excipients which exhibit rapid oral dissolution are typically

WO 03/026697

PCT/US02/30048

present in compositions of the invention in a total amount of about 10% to about 90%, preferably about 10% to about 80%, and more preferably about 10% to about 75%.

Wetting agents

- Compositions of the present invention optionally comprise one or more pharmaceutical acceptable wetting agents. Surfactants, hydrophilic polymers and certain clays can be useful as wetting agents to aid in wetting of a hydrophobic drug, such as valdecoxib, by the granulation fluid during wet granulation. Where compositions of the present invention are made by the fluid bed granulation process, it is particularly advantageous that the composition contain a wetting agent.
- 5 Non-limiting examples of surfactants that can be used as wetting agents in compositions of the present invention include quaternary ammonium compounds, for example benzalkonium chloride, benzethonium chloride and cetylpyridinium chloride, dioctyl sodium sulfosuccinate, polyoxyethylene alkylphenyl ethers, for example nonoxynol 9, nonoxynol 10, and octoxynol 9, poloxamers (polyoxyethylene and 10 polyoxypropylene block copolymers), polyoxyethylene fatty acid glycerides and oils, for example polyoxyethylene (8) caprylic/capric mono- and diglycerides (e.g., LabrasolTM of Gattefossé), polyoxyethylene (35) castor oil and polyoxyethylene (40) hydrogenated castor oil; polyoxyethylene alkyl ethers, for example polyoxyethylene (20) ceteostearyl ether, polyoxyethylene fatty acid esters, for example polyoxyethylene (40) stearate, polyoxyethylene sorbitan esters, for example polysorbate 20 and polysorbate 80 (e.g., TweenTM 80 of ICI), propylene glycol fatty acid esters, for example propylene glycol laurate (e.g., LauroglycoTM of Gattefossé), sodium lauryl sulfate, fatty acids and salts thereof, for example oleic acid, sodium oleate and triethanolamine oleate, glycercyl fatty acid esters, for example glycercyl monostearate, 15 sorbitan esters, for example sorbitan monolaurate, sorbitan monooleate, sorbitan monopalmitate and sorbitan monostearate, tyloxapol, and mixtures thereof. Sodium lauryl sulfate is a preferred wetting agent in compositions of the present invention.
- One or more wetting agents, if desired, are typically present in compositions of the present invention in a total amount of about 0.05% to about 5%, preferably about 20 0.075% to about 2.5%, and more preferably about 0.25% to about 1%, for example about 0.5%, by weight of the composition.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Water-insoluble lubricants

Compositions of the present invention optionally comprise one or more pharmaceutically acceptable water-insoluble lubricants as a carrier material. Suitable water-insoluble lubricants include, either individually or in combination, glyceryl behapeate (e.g. CompritolTM 888), stearates (magnesium, calcium, and sodium), stearic acid, hydrogenated vegetable oils (e.g., SterotexTM), colloidal silica, talc, waxes and mixtures thereof. Optionally a water-insoluble lubricant can be used in mixture with a wetting agent, as for example in calcium stearate/sodium lauryl sulfate mixtures (e.g., SterowetTM).

10 Magnesium stearate, stearic acid and mixtures thereof are preferred water-insoluble lubricants.

One or more water-insoluble lubricants optionally are present in compositions of the present invention in a typical total amount of about 0.05% to about 5%, preferably about 0.75% to about 2.5%, and more preferably about 1% to about 2%, for 15 example, about 1.5%, by weight of the composition.

Water-soluble lubricants

Compositions of the present invention optionally comprise one or more pharmaceutically acceptable water-soluble lubricants. Water-soluble lubricants can help to improve tablet dissolution characteristics. Water-soluble lubricants that can be 20 used in compositions of the present invention either individually or in combination include, for example, boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium fumarate, sodium chloride, DL-leucine, polyethylene glycols (e.g., CarbowaxTM 4000 and CarbowaxTM 6000), and sodium oleate.

Disintegrants

25 Compositions of the present invention optionally comprise one or more pharmaceutically acceptable disintegrants. However, the oral fast-melt tablets provided herein typically disintegrate rapidly in the oral cavity and have no requirement for added disintegrant. Suitable disintegrants, if desired, include, either individually or in combination, starches, sodium starch glycolate, clays (such as 30 VeegumTM HV), celluloses (such as purified cellulose, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and carboxymethylcellulose), croscarmellose sodium,

WO 03/026697

PCT/US02/30048

alginates, pregelatinized corn starches (such as NationalTM 1551 and NationalTM 1550), crospovidone, and gums (such as agar, guar, locust bean, karaya, pectin and tragacanth gums). Disintegrants can be added at any suitable step during the preparation of the composition, particularly prior to granulation or during a blending step prior to tablet compression. Croscarmellose sodium and sodium starch glycolate are preferred disintegrants.

One or more disintegrants optionally are present in a total amount of about 0.05% to about 15%, preferably about 0.5% to about 10%, and more preferably about 1% to about 3.5%, by weight of the composition.

10 Glidants

Compositions of the present invention optionally comprise one or more pharmaceutically acceptable glidants, for example to enhance flow of tableting material into tablet dies, to prevent sticking of tableting material to punches and dies, or to produce tablets having a sheen. Glidants may be added at any suitable step during preparation of the composition, particularly prior to granulation or during a blending step prior to tablet compression.

Without being bound by theory, it is believed that, in some situations, glidants, for example talc or silicon dioxide, act to reduce interfacial tension between drug particles, having the effect of inhibiting and/or reducing drug agglomeration, act to decrease electrostatic charges on the surface of drug powders, and act to reduce interparticular friction and surface rugosity of drug particles. See, for example, York (1975) *J. Pharm. Sci.*, 64(7), 1216-1221.

Silicon dioxide is a preferred glidant. Suitable silicon dioxide products for use in preparing compositions of the invention include fumed silica or colloidal silica (e.g., Cab-O-SilTM of Cabot Corp. and AerosilTM of Degussa). Silicon dioxide, when present in compositions of the invention, is present in a total amount of about 0.05% to about 5%, preferably about 0.1% to about 2%, and more preferably about 0.25% to about 1%, for example, about 0.5%, by weight of the composition.

25 Sweetening agents

30 Compositions of the present invention optionally comprise one or more pharmaceutically acceptable sweeteners. Non-limiting examples of sweeteners that

WO 03/026697

PCT/US02/30048

can be used in compositions of the present invention include mannitol, propylene glycol, sodium saccharin, acesulfame K, neotarne, aspartame, etc.

Flavoring agents

- Compositions of the present invention optionally comprise one or more 5 pharmaceutically acceptable flavoring agents. Non-limiting examples of flavoring agents that can be used in compositions of the present invention include peppermint, spearmint, grape, cherry, strawberry, lemon, etc.

Tablet characteristics**Size and shape**

- 10 In a preferred embodiment, compositions of the invention are in the form of discrete solid dosage units, preferably tablets and most preferably fast-melt tablets. Tablets of the invention can be made to any desired size, for example 8 mm, 10 mm, 12 mm, etc.; shape, for example round, oval, oblong, etc.; weight; and thickness. Optionally, solid dosage units of the invention may have etchings or monograms on 15 one or both sides.

Disintegration

- Preferred tablet compositions of the invention disintegrate in less than 300 seconds, preferably less than about 200 seconds, and more preferably less than about 100 seconds, for example about 30 seconds after placement in a standard *in vitro* 20 disintegration assay (e.g., conducted according to U.S. Pharmacopeia 24 (2000), Test No. 701).

Alternatively or additionally, preferred fast-melt compositions of the invention disintegrate within about 60 seconds, preferably within about 30 seconds, and more preferably within about 15 seconds after placement in the oral cavity of a subject.

Hardness

- Solid dosage forms of the invention have a hardness that can depend on size and shape as well as on composition, among other characteristics. Tablet hardness can be measured by any method known in the art, for example by a tablet hardness meter (e.g., Schleuniger). Preferably, compositions of the invention have a hardness 30 of about 1 to about 10 kp, and more preferably of about 1 to about 6 kp.

In a presently preferred embodiment, solid dosage forms of the invention have

WO 03/026697

PCT/US02/30048

sufficient hardness for handling and, therefore, can be put into practical use in the same manner as the case of ordinary tablets. The term "sufficient hardness for handling" as used herein means a hardness which can withstand removal from at least a standard type of blister packaging, or such a hardness as will withstand other handling such as packaging, delivery, carrying and the like.

Tablets of the invention preferably have a minimum hardness so as to resist breakage of the tablet during removal from standard blister packaging by pushing the tablet through a cover sheet. A suitable hardness is about 1 kp or more for a tablet having a diameter of about 8 mm, about 1.5 kp or more for a tablet having a diameter of about 10 mm, and about 2 kp or more when the tablet has a diameter of about 12 mm.

In another presently preferred embodiment, tablets of the invention have sufficient hardness such that a plurality of such tablets can be packaged together, for example in a glass or plastic bottle, without individual packaging, yet do not exhibit substantial breakage or sticking and/or melding together during normal shipping and handling. Tablets intended for such packaging preferably have a hardness of about 3 kp or more.

Packaging

Compositions of the invention can be packaged in any suitable manner known in the art. For example, a multiplicity of fast-melt tablets can be packaged together, for example in a glass or plastic bottle or container. Alternatively, fast-melt tablets of the invention can be individually wrapped, for example in plastic or foil, or packaged in known forms of blister packaging. Blister packaging with improved force distribution properties such as is disclosed in U.S. Patent No. 5,954,204 to Grabowski, incorporated herein by reference, can be especially useful to package fast-melt tablets of the invention.

Administration of fast-melt tablets

Compositions of the present invention can be taken by a subject by any oral administration means in accordance with the subject's choice or condition. For example, fast-melt tablets of the invention can be taken without water. Upon placement in the oral cavity and especially in the cheek or above the tongue, such a

WO 03/026697

PCT/US02/30048

tablet is exposed to saliva and rapidly disintegrates and dissolves therein. The rate of disintegration and/or dissolution increases further when an intraoral pressure, for example a pressure between the palate and tongue or a licking or sucking pressure, is applied to the tablet.

- 5 Alternatively, a tablet of the present invention can be taken with the aid of water in an amount sufficient to wet the oral cavity and to assist in disintegration of the tablet. Also, a tablet of the invention can be swallowed together with a small amount of water after complete or partial disintegration in the oral cavity. Compositions of the invention can also be swallowed directly with water.

10 **Method to make fast-melt tablets**

The process described below is a non-limiting, illustrative method to make fast-melt tablets of the invention. Importantly, specific settings and parameters of the production process can be readily optimized by one of skill in the art in order to produce tablets with particularly desired characteristics.

- 15 In this illustrative process, a drug and microcrystalline cellulose are de-lumped in a mill or grinder and blended to form a drug powder mixture. Next, the drug powder mixture is granulated, illustratively by roller compaction, slugging, high shear wet granulation, or fluid bed granulation. Where wet granulation is used, the drug powder mixture can be granulated with a solution or solution/suspension comprising a
- 20 dissolution retardant and a wetting agent, for example sodium lauryl sulfate, to form granules. If the granules are not dried during granulation, for example as is the case in fluid bed granulation, they are dried after granulation, for example in an oven. The resulting dried granules are then milled to form a milled granulate. The milled granulate is then optionally blended with excipients which exhibit rapid oral
- 25 dissolution, for example granulated mannitol and/or maltose, flavor, sweetener and lubricants in a tumble blender to form a tableting blend. The resulting tableting blend is then compressed on a rotary tablet press to a target tablet weight and hardness. The resulting tablets are then subjected to treatment, for example air flow treatment, in a humidity-controlled chamber with the effect of increasing tablet hardness.

30 Wet granulation

Fluid bed granulation and high shear granulation are preferred methods of wet

WO 03/026697

PCT/US02/30048

granulation in processes of the invention, although any known wet granulation method, for example pan granulation, can be used.

Illustratively, in fluid bed granulation, a drug, silicon dioxide, and any other desired excipients are mixed together and sized in a mill or grinder. Next, the resulting drug powder mixture is granulated in a fluid bed by spraying a liquid solution or solution/suspension comprising a dissolution retardant and a wetting agent onto the mixture. The wet granules are then fluid bed dried. Importantly, the excipient exhibiting rapid oral dissolution, for example mannitol and/or maltose, can be dissolved in the liquid solution, or can be dry blended with the dry granules prior to compression.

After fluid bed granulation is complete, the resulting dried granules are then blended with any further desired excipients and then compressed into tablets.

Alternatively, in high-shear wet granulation, a drug and any desired excipients are blended under high shear in a granulator. Next, a liquid solution of dissolution retardant and wetting agent are added to the resulting drug powder mixture under continuing high shear, thereby forming wet granules.

After high-shear granulation is complete, the resulting granules are then dried, for example, in an oven, microwave or fluid bed. The dried granules are then transferred to a blender for addition of any other desired excipients to form a tableting blend, which is then compressed.

Whether fluid bed or high-shear granulation is used, the drug and excipient(s) exhibiting rapid dissolution can, in an alternative process, be separately granulated and the resulting granules mixed together prior to compression.

Tablet compression

Compression is the process by which an appropriate volume of a tableting blend produced as described above is compressed between an upper and lower punch to consolidate material into a single solid dosage form such as a tablet. In processes for manufacture of fast-melt tablets of the present invention, any suitable means for compression can be used including, for example, a single punch tablet machine or a high speed rotary tablet press. The tableting pressure is not limited, and an appropriate pressure can be selected depending on the desired hardness and dissolution properties of the resulting tablets. Where tablets are to undergo

WO 03/026697

PCT/US02/30048

temperature and humidity treatment as described immediately below, the tablets are preferably compressed to an initial hardness (prior to temperature and humidity treatment) of about 0.75 to about 1.5 kp.

Temperature and humidity treatment

- 5 Optionally, tablets of the invention can undergo heat and humidity treatment after the tablet compression step. Such treatment can be performed in a humidity chamber, for example, to increase hardness of the tablets. Illustratively, during this treatment, tablets are first subjected to low temperature, high humidity air flow conditions, for example, about 25°C to about 32°C and about 80% relative humidity,
- 10 for a period of about 45 to about 120 minutes. Tablets are then subjected to high temperature, low humidity conditions, for example about 35°C to about 50°C and 30% relative humidity for a period of about 45 to about 120 minutes. Without being bound by theory, it is believed that treatment of fast-melt tablets in a low temperature/high humidity chamber followed by treatment in a high temperature/low
- 15 humidity chamber increases tablet hardness and reduces tablet friability without sacrificing desired fast-melt characteristics such as rapid disintegration and rapid dissolution.

Utility of compositions of the invention

- Fast-melt tablets, herein also referred to as compositions, of the present
- 20 invention are useful in treatment and prevention of a very wide range of disorders, depending on therapeutic activity of the drug present therein.

For example, where the dissolution rate-limited drug is a cyclooxygenase-2 inhibitory drug, such compositions are useful in treatment and prevention of disorders mediated by cyclooxygenase-2 (COX-2), including but not restricted to disorders

25 characterized by inflammation, pain and/or fever. Such compositions are especially useful as anti-inflammatory agents, such as in treatment of arthritis, with the additional benefit of having significantly less harmful side effects than compositions of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that lack selectivity for COX-2 over COX-1. In particular, such compositions have reduced potential for

30 gastrointestinal toxicity and gastrointestinal irritation including upper gastrointestinal ulceration and bleeding, reduced potential for renal side effects such as reduction in renal function leading to fluid retention and exacerbation of hypertension, reduced

WO 03/026697

PCT/US02/30048

- effect on bleeding times including inhibition of platelet function, and possibly a lessened ability to induce asthma attacks in aspirin-sensitive asthmatic subjects, by comparison with compositions of conventional NSAIDs. Thus compositions of the invention comprising a selective COX-2 inhibitory drug are particularly useful as an alternative to conventional NSAIDs where such NSAIDs are contraindicated, for example in patients with peptic ulcers, gastritis, regional enteritis, ulcerative colitis, diverticulitis or with a recurrent history of gastrointestinal lesions; gastrointestinal bleeding, coagulation disorders including anemia such as hypoprothrombinemia, hemophilia or other bleeding problems; kidney disease; or in patients prior to surgery or patients taking anticoagulants.
- Such compositions are useful to treat arthritic disorders, including but not limited to rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, gouty arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus and juvenile arthritis.
- Such compositions are also useful in treatment of asthma, bronchitis,
- menstrual cramps, preterm labor, tendinitis, bursitis, allergic neuritis, cytomegalovirus infectivity, apoptosis including HIV-induced apoptosis, lumbago, liver disease including hepatitis, skin-related conditions such as psoriasis, eczema, acne, burns, dermatitis and ultraviolet radiation damage including sunburn, and post-operative inflammation including that following ophthalmic surgery such as cataract surgery or refractive surgery.
- Such compositions are useful to treat gastrointestinal conditions such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease, gastritis, irritable bowel syndrome and ulcerative colitis.
- Such compositions are useful in treating inflammation in such diseases as migraine headaches, periarthritis nodosa, thyroiditis, aplastic anemia, Hodgkin's disease, sclerodema, rheumatic fever, type I diabetes, neuromuscular junction disease including myasthenia gravis, white matter disease including multiple sclerosis, sarcoidosis, nephrotic syndrome, Behcet's syndrome, polymyositis, gingivitis, nephritis, hypersensitivity, swelling occurring after injury including brain edema, myocardial ischemia, and the like.
- Such compositions are useful in treatment of ophthalmic diseases, such as retinitis, scleritis, episcleritis, conjunctivitis, retinopathies, uveitis, ocular

WO 03/026697

PCT/US02/30048

photophobia, and of acute injury to eye tissue.

Such compositions are useful in treatment of pulmonary inflammation, such as that associated with viral infections and cystic fibrosis, and in bone resorption such as that associated with osteoporosis.

5 Such compositions are useful for treatment of certain central nervous system disorders, such as cortical dementias including Alzheimer's disease, neurodegeneration, and central nervous system damage resulting from stroke, ischemia and trauma. The term "treatment" in the present context includes partial or total inhibition of dementias, including Alzheimer's disease, vascular dementia,

10 multi-infarct dementia, pre-senile dementia, alcoholic dementia and senile dementia.

Such compositions are useful in treatment of allergic rhinitis, respiratory distress syndrome, endotoxin shock syndrome and liver disease.

Such compositions are useful in treatment of pain, including but not limited to postoperative pain, dental pain, muscular pain, and pain resulting from cancer. For 15 example, such compositions are useful for relief of pain, fever and inflammation in a variety of conditions including rheumatic fever, influenza and other viral infections including common cold, low back and neck pain, dysmenorrhea, headache, toothache, sprains and strains, myositis, neuralgia, synovitis, arthritis, including rheumatoid arthritis, degenerative joint diseases (osteoarthritis), gout and ankylosing spondylitis,

20 bursitis, burns, and trauma following surgical and dental procedures.

Such compositions are useful for, but not limited to, treating and preventing inflammation-related cardiovascular disorders in a subject. Such compositions are useful for treatment and prevention of vascular diseases, coronary artery disease, aneurysm, vascular rejection, arteriosclerosis, atherosclerosis including cardiac 25 transplant atherosclerosis, myocardial infarction, embolism, stroke, thrombosis including venous thrombosis, angina including unstable angina, coronary plaque inflammation, bacterial-induced inflammation including Chlamydia-induced inflammation, viral induced inflammation, and inflammation associated with surgical procedures such as vascular grafting including coronary artery bypass surgery,

30 revascularization procedures including angioplasty, stent placement, endarterectomy, or other invasive procedures involving arteries, veins and capillaries.

Such compositions are useful for, but not limited to, treatment of

WO 03/026697

PCT/US02/30048

- angiogenesis-related disorders in a subject, for example to inhibit tumor angiogenesis. Such compositions are useful for treatment of neoplasia, including metastasis; ophthalmological conditions such as corneal graft rejection, ocular neovascularization, retinal neovascularization including neovascularization following injury or infection, 5 diabetic retinopathy, macular degeneration, retrobulbar fibroplasia and glaucoma, including neovascular glaucoma; ulcerative diseases such as gastric ulcer; pathological, but non-malignant, conditions such as hemangiomas, including infantile hemangiomas, angiomyoma of the nasopharynx and avascular necrosis of bone; and disorders of the female reproductive system such as endometriosis.
- 10 Such compositions are useful for prevention or treatment of benign and malignant tumors/neoplasia including cancers, for example colorectal cancer, brain cancer, bone cancer, epithelial cell-derived neoplasia (epithelial carcinoma) such as basal cell carcinoma, adenocarcinoma, gastrointestinal cancer such as lip cancer, mouth cancer, esophageal cancer, small bowel cancer, stomach cancer, colon cancer, 15 liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers, prostate cancer, renal cell carcinoma, and other known cancers that affect epithelial cells throughout the body. Neoplasias for treatment of which compositions of the invention are contemplated to be particularly useful are gastrointestinal cancer, 20 Barrett's esophagus, liver cancer, bladder cancer, pancreas cancer, ovary cancer, prostate cancer, cervical cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, such as squamous cell and basal cell cancers. Compositions of the invention can also be used to treat fibrosis that occurs with radiation therapy. Such compositions can be used to treat subjects having adenomatous polyps, including those with familial adenomatous 25 polyposis (FAP). Additionally, such compositions can be used to prevent polyps from forming in patients at risk of FAP.
- Such compositions inhibit prostanoïd-induced smooth muscle contraction by preventing synthesis of contractile prostanoïds and hence can be of use in treatment of dysmenorrhea, premature labor, asthma and eosinophil-related disorders. They also 30 can be of use for decreasing bone loss particularly in postmenopausal women (*i.e.*, treatment of osteoporosis), and for treatment of glaucoma.

Preferred uses for compositions of the present invention are for treatment of

WO 03/026697

PCT/US02/30048

rheumatoid arthritis and osteoarthritis, for pain management generally (particularly post-oral surgery pain, post-general surgery pain, post-orthopedic surgery pain, and acute flares of osteoarthritis), for treatment of Alzheimer's disease, and for colon cancer chemoprevention.

5 Besides being useful for human treatment, compositions of the invention are also useful for veterinary treatment of companion animals, exotic animals, farm animals, and the like, particularly mammals including rodents. More particularly, compositions of the invention are useful for veterinary treatment of cyclooxygenase-2 mediated disorders in horses, dogs and cats.

10 The present invention also is directed to a therapeutic method of treating a condition or disorder where treatment with a cyclooxygenase-2 inhibitory drug is indicated, the method comprising oral administration of one or more compositions of the present invention to a patient in need thereof. The dosage regimen to prevent, give relief from, or ameliorate the condition or disorder preferably corresponds to once-a-day or twice-a-day treatment, but can be modified in accordance with a variety of factors. These include the type, age, weight, sex, diet and medical condition of the patient and the nature and severity of the disorder. Thus, the dosage regimen actually employed can vary widely and can therefore deviate from the preferred dosage regimens set forth above.

15 The present invention also is directed to a therapeutic method of treating a condition or disorder where treatment with a cyclooxygenase-2 inhibitory drug is indicated can begin with a dose regimen as indicated above. Treatment is generally continued as necessary over a period of several weeks to several months or years until the condition or disorder has been controlled or eliminated. Patients undergoing treatment with a composition of the invention can be routinely monitored by any of the methods well known in the art to determine the effectiveness of therapy. Continuous analysis of data from such monitoring permits modification of the treatment regimen during therapy so that optimally effective amounts of the drug are administered at any point in time, and so that the duration of treatment can be determined. In this way, the treatment regimen and dosing schedule can be rationally modified over the course of therapy so that the lowest amount of the drug exhibiting satisfactory effectiveness is administered, and so that administration is continued only for so long as is necessary to successfully treat

WO 03/026697

PCT/US02/30048

the condition or disorder.

The present compositions can be used in combination therapies with opioids and other analgesics, including narcotic analgesics, Mu receptor antagonists, Kappa receptor antagonists, non-narcotic (*i.e.* non-addictive) analgesics, monamine uptake inhibitors, adenosine regulating agents, cannabinoid derivatives, Substance P antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists and sodium channel blockers, among others. Preferred combination therapies comprise use of a composition of the invention with one or more compounds selected from aceclofenac, acemetacin, *e*-acetamidocaproic acid, acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, acetylsalicylic acid (aspirin), *S*-adenosylmethionine, alclofenac, alfentanil, allylprodine, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodine, aluminum bis(acetylsalicylate), amfenac, aminochlorthenoxazin, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, 2-amino-4-picoline, aminopropylon, aminopyrine, amixetrine, ammonium salicylate, ampiroxicam, amtolmetin guacil, anileridine, antipyrine, antipyrine salicylate, antrafenine, apazone, bendazac, benorylate, benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamine, benzylmorphine, bermoprofen, bezitramide, α -bisabolol, bromfenac, *p*-bromoacetanilide, 5-bromosalicylic acid acetate, bromosaligenin, buketin, bucloxic acid, bucolome, bufexamac, bumadizon, buprenorphine, butacetin, butibufen, butophanol, calcium acetyl salicylate, carbamazepine, carbiphene, carprofen, carsalam, chlorbutanol, chlorthenoxazin, choline salicylate, cinchophen, cinnemac, ciramadol, clidanac, clometacin, clonitazene, clonixin, clopirac, clove, codeine, codeine methyl bromide, codeine phosphate, codeine sulfate, cropropamide, crotethamide, desomorphine, dexoxadrol, dextromoramide, dezocine, diamprodime, diclofenac sodium, difenamizole, difenpiramide, diflunisal, dihydrocodeine, dihydrocodeine enol, acetate, dihydromorphine, dihydroxyaluminum acetyl salicylate, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate, dipipanone, diprocetyl, dipyrone, ditazol, droxicam, emorfazone, enfenamic acid, epirizole, eptazocine, etersalate, ethenzamide, ethoheptazine, ethoxazene, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etodolac, etofenamate, etonitazene, eugenol, felbinac, fenbufen, fenclozic acid, fensolal, fenoprofen, fentanyl, fentiazac, fepradinol, feprazone, floctafenine, flufenamic acid, flunoxaprofen, fluoresone, flupirtine, fluproquazone, flurbiprofen, fosfosal, gentisic acid, glafenine, glucametacin, glycol salicylate,

WO 03/026697

PCT/US02/30048

- guaiaculene, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, ibufenac, ibuprofen,
ibuproxam, imidazole salicylate, indomethacin, indoprofen, isofezolac, isoladol,
isomethadone, isonixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidone, ketoprofen, ketorolac,
p-lactophenetide, lefetamine, levorphanol, lofentanil, lonazolac, lornoxicam,
5 loxoprofen, lysine acetylsalicylate, magnesium acetylsalicylate, meclofenamic acid,
mefenamic acid, meperidine, meptazinol, mesalamine, metazocine, methadone
hydrochloride, methotrimepazine, metiazinic acid, metofoline, metopon,
mofebutazone, mofezolac, morazone, morphine, morphine hydrochloride, morphine
sulfate, morpholine salicylate, myrophine, nabumetone, nalbuphine, 1-naphthyl
10 salicylate, naproxen, narceine, nefopam, nicomorphine, nifenazone, niflumic acid,
nimesulide, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, norlevorphanol, normethadone,
normorphine, norpipavone, olsalazine, opium, oxaceprol, oxametacine, oxaprozin,
oxyecodone, oxymorphone, oxyphenbutazone, papaveretum, paranyline, parsalmide,
pentazocine, perisoxal, phenacetin, phenadoxone, phenazocine, phenazopyridine
15 hydrochloride, phenocoll, phenoperidine, phenopyrazone, phenyl acetylsalicylate,
phenylbutazone, phenyl salicylate, phenyramidol, pikeoprofen, piminodine,
pipebuzone, piperlycone, piprofen, pirazolac, piritramide, piroxicam, pranoprofen,
proglumetacin, proheptazine, promedol, propacetamol, propiram, propoxyphene,
propyphenazone, proquazone, protizin acid, ramifenazone, remifentanil, rimazolium
20 methylsulfate, salacetamide, salicin, salicylamide, salicylamide o-acetic acid,
salicylsulfuric acid, salsalte, salverine, simetride, sodium salicylate, sufentanil,
sulfasalazine, sulindac, superoxide dismutase, suprofen, suxibuzone, talniflumate,
tenidap, tenoxicam, terofenamate, tetradrine, thiazolinobutazone, tiaprofenic acid,
tiaramide, tilidine, tinoridine, tolfenamic acid, tolmetin, tramadol, tropesin, vimonol,
25 xenbucin, ximoprofen, zaltoprofen and zomepirac (see *The Merck Index*, 12th Edition
(1996), Therapeutic Category and Biological Activity Index, lists therein headed
"Analgesic", "Anti-inflammatory" and "Antipyretic").

Particularly preferred combination therapies comprise use of a composition of
the invention with an opioid compound, more particularly where the opioid compound
30 is codeine, meperidine, morphine or a derivative thereof.

The compound to be administered in combination with the cyclooxygenase-2
inhibitory drug can be formulated separately from the drug or co-formulated with the

WO 03/026697

PCT/US02/30048

drug in a composition of the invention. Where the cyclooxygenase-2 inhibitory drug is co-formulated with a second drug, for example an opioid drug, the second drug can be formulated in immediate-release, rapid-onset, sustained-release or dual-release form.

5 In an embodiment of the invention, particularly where the cyclooxygenase-2 mediated condition is headache or migraine, the drug composition is administered in combination therapy with a vasomodulator, preferably a xanthine derivative having vasomodulatory effect, more preferably an alkylxanthine compound.

Combination therapies wherein an alkylxanthine compound is co-administered
10 with a composition as provided herein are embraced by the present embodiment of the invention whether or not the alkylxanthine is a vasomodulator and whether or not the therapeutic effectiveness of the combination is to any degree attributable to a vasomodulatory effect. The term "alkylxanthine" herein embraces xanthine derivatives having one or more C₁₋₄ alkyl, preferably methyl, substituents, and
15 pharmaceutically acceptable salts of such xanthine derivatives. Dimethylxanthines and trimethylxanthines, including caffeine, theobromine and theophylline, are especially preferred. Most preferably, the alkylxanthine compound is caffeine.

The total and relative dosage amounts of cyclooxygenase-2 inhibitory drug and
of the vasomodulator or alkylxanthine are selected to be therapeutically and/or
20 prophylactically effective for relief of pain associated with the headache or migraine. Suitable dosage amounts will depend on the severity of pain and the particular vasomodulator or alkylxanthine selected. For example, in a combination therapy with valdecoxib and caffeine, typically the valdecoxib will be administered in a daily dosage amount of about 1 mg to about 100 mg, preferably about 5 mg to about 50 mg,
25 and the caffeine in a daily dosage amount of about 1 mg to about 500 mg, preferably about 10 mg to about 400 mg, more preferably about 20 mg to about 300 mg.

The vasomodulator or alkylxanthine component of the combination therapy
can be administered in any suitable dosage form by any suitable route, preferably
orally. The vasomodulator or alkylxanthine can optionally be coformulated with the
30 cyclooxygenase-2 inhibitory drug in the composition of the invention. Thus a
composition of the invention optionally comprises both valdecoxib and a
vasomodulator or alkylxanthine such as caffeine, in total and relative amounts

WO 03/026697

PCT/US02/30048

consistent with the dosage amounts set out hereinabove.

The phrase "in total and relative amounts effective to relieve pain", with respect to amounts of cyclooxygenase-2 inhibitory drug and a vasomodulator or alkylxanthine in a composition of the present embodiment, means that these amounts 5 are such that (a) together these components are effective to relieve pain, and (b) each component is or would be capable of contribution to a pain-relieving effect if the other component is or were not present in so great an amount as to obviate such contribution.

EXAMPLES

10 The following examples illustrate aspects of the present invention but should not be construed as limitations.

Example 1

Three valdecoxib composite granulations (G 1 - G3) were prepared according to the following procedure. Dry powder blends comprising valdecoxib and at least 15 one of Avicel PH101, PVP (K29-32), and sodium lauryl sulfate (SLS) were prepared, and three granulation fluid batches were prepared, as shown in Table 1. The dry powder blends were wet granulated in a 2 liter Key granulator.

Valdecoxib composite granulation G1 was prepared with Eudragit® E PO, SLS and dibutyl sebacate dispersed in 97.6 g of water; this dispersion was added over 20 four minutes to the dry powder blend with mixing to form a mixture. An additional 30 grams of water was then added to the mixture and the mixture was tray dried and hand passed through a 20 mesh screen to form valdecoxib composite granules.

Valdecoxib composite granulation G2 was prepared with PVP as a dry binder. Water was added to the dry powder blend over five minutes. Poor granulation 25 uniformity was achieved with half of the material still dry and the other half over-granulated.

Valdecoxib composite granulation G3 was prepared with a granulation fluid comprising PVP dissolved in 60 grams of water. This solution was added to the dry powder blend over five minutes and an additional 30 grams of water was added over 30 two minutes. This material was over-granulated with large agglomerates present.

Table 1. Valdecoxib Composite Granulations G1 - G3

	G 1	G 2	G 3
<i>Dry powder</i>			
Valdecoxib	183.1	192.0	192.0
Avicel PH101	98.6	93.0	93.0
PVP, K29-32	--	15.0	--
Sodium Lauryl Sulfate	--	3.0	3.0
<i>Granulating Fluid</i>			
Eudragit® E PO	20.0	--	--
Sodium Lauryl Sulfate	1.4	--	--
Dibutyl Sebacate	3.0	--	--
Water	127.6	73.2	90.0
PVP, K29-32	--	--	15.0

Example 2

Valdecoxib Fast-Melt Tablets (Batch A, hereinafter also referred to as Fast-Melt A), having components as shown in Table 2, were prepared according to the following procedure. Valdecoxib (457.75 g) and Avicel PH101 (226.92 g) were mixed together for two minutes in a Glatt granulator (main blade and chopper speeds set at 600 and 3000 rpm, respectively) to form a pre-mix. Eudragit® E PO (49 g), and citric acid (16.33 g) were added to a vessel containing 250 g of water to form a solution. The solution was added to the pre-mix (with continued mixing) at a substantially constant rate over a period of 8.5 minutes to form a wetted mixture. After addition of the solution was complete, the wetted mixture was further mixed for 1 minute to form a wet granulation. The resulting wet granulation was screened through an 18 mesh screen and dried in an oven or using a fluid bed dryer at 40 °C to form a dissolution-retarded valdecoxib composite. Valdecoxib composite (98.31 g) was then blended with 483.69 g of placebo granules (consisting of approximately 94% mannitol and 6% maltose) to form an intermediate blend; magnesium stearate, stearic acid, acesulfame potassium and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tabletting blend. Tablets were prepared by individually compressing 400 mg of the tabletting blend to form tablets having an intermediate hardness of 1.5 kp. Resulting tablets were placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative

WO 03/026697

PCT/US02/30048

humidity for 1 hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for a second hour.

Table 2. Composition (mg) of Fast-Melt A

Component	Amount
Valdecoxib	40
Avicel PH101	19.83
Eudragit® E PO	4.28
Citric Acid	1.43
Mannitol	302.46
Maltose	20
Magnesium stearate	2
Stearic acid	6
Acesulfame potassium	2
Peppermint flavor	2
Total	400

Example 3

- Valdecoxib Fast-Melt Tablets (Batch B, hereinafter also referred to as Fast-Melt B), having components as shown in Table 3, were prepared according to the following procedure. Valdecoxib (398.28 g) and Avicel PH101 (214.48 g) were mixed together for two minutes in a Glatt granulator (main blade and chopper speeds set at 600 and 3000 rpm, respectively) to form a pre-mix. Eudragit® E PO (112.15 g), sodium lauryl sulfate (7.88 g) and dibutyl sebacate (16.88 g) were added to a vessel containing 300 g of water to form a dispersion. The dispersion was added (with continued mixing) to the pre-mix at a substantially consistent rate over a period of 15 minutes to form a wetted mixture. After addition of the dispersion was complete, the wetted mixture was further mixed for 1 minute to form a wet granulation. The resulting wet granulation was screened through an 18 mesh screen and dried in an oven or using a fluid bed dryer at 40 °C to form a dissolution-retarded valdecoxib composite. The valdecoxib composite (112.99 g) was then blended with 469.01 g of placebo granules (approximately 94% mannitol and 6% maltose) to form an intermediate blend; magnesium stearate, stearic acid, acesulfame potassium and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tabletting blend. Tablets were then prepared by individually compressing 400 mg of the tabletting blend

WO 03/026697

PCT/US02/30048

to form tablets having an intermediate hardness of 1.5 kp. Resulting tablets were placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative humidity for 1 hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for a second hour.

Table 3. Composition (mg) of Fast-Melt B

Component	Amount
Valdecoxib	40
Avicel PH101	21.54
Eudragit® E PO	11.30
Dibutyl sebacate	1.70
Sodium lauryl sulfate	0.79
Mannitol	292.67
Maltose	20
Magnesium stearate	2
Stearic acid	6
Acesulfame potassium	2
Peppermint flavor	2
Total	400

5 Example 4

Valdecoxib Fast-Melt Tablets (Batch C, hereinafter also referred to as Fast-Melt C), were prepared according to the following procedure. Valdecoxib and colloidal silicon dioxide were bag blended and passed through a Rotary Fines Granulator (Alexanderwerk Model RFG 150V) fitted with a 3.15 mm screen to form a first mixture. Sodium starch glycolate and sodium lauryl sulfate were bag blended to form a second mixture. The first and second mixtures were bag blended and passed through a Rotary Fines Granulator (Alexanderwerk Model RFG 150V) to form a third mixture. The third mixture was blended in a V-blender for 15 minutes and then roller compacted using an Alexanderwerk Roller Compactor (WP 120 X 40 V fitted with a 25 mm knurled roller, mass flow hopper) to form a granulation. Roller compactor process conditions were as follows: (a) hydraulic pressure: 60 bar; (b) feed screw: 56 RPM; (c) roller speed: 5 RPM; (d) granulator speed: 75 RPM. The resulting granulation was then classified using an 18 inch Sweeco Separator (fitted with US

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Standard 50 mesh sieve and 140 mesh sieve) and a 50/140 granule fraction was collected.

One thousand grams of the 50/140 granule fraction were fluid bed coated according to the following process. A dispersion was prepared having the following 5 composition (% w/w): ethylcellulose (9.8); dibutyl sebacate (1.96); and absolute ethanol (to 100 %). The 50/140 granule fraction was coated with 1133 g of dispersion using an Aeromatic Precision Coater, MP1 fluid bed unit to form coated granules having the composition shown in Table 4.

Table 4. Composition (%) of Coated Granules

10

Component	Weight
Valdecoxib	45
Sodium starch glycolate	41.4
Sodium lauryl sulfate	0.9
Colloidal silicon dioxide	2.7
Ethylcellulose	8.3
Dibutyl sebacate	1.7

Coated granules (89 mg) prepared as described above were blended with 299 mg of a placebo granulation (comprising approximately 93% mannitol and 7% maltose) and with magnesium stearate, stearic acid, acesulfame potassium and 15 peppermint flavor to form a tabletting blend. Fast-Melt C, having components as shown in Table 5, were prepared by individually compressing 400 mg of the tabletting blend to an intermediate hardness of 1.5 kp. Resulting tablets were then placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative humidity for 1 hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for a second hour.

Table 5. Composition (mg) of Fast-Melt C

Component	Amount
Valdecoxib	40
Sodium starch glycolate	36.8
Sodium lauryl sulfate	0.8
Colloidal silicon dioxide	2.4
Dibutyl sebacate	1.6
Ethylcellulose	7.4
Mannitol	277.6
Maltose	21.4
Magnesium stearate	2
Stearic acid	6
Acesulfame K	2
Peppermint flavor	2

Example 5

5 Valdecoxib Fast-Melt Tablets (Batch D, hereinafter referred to as Fast-Melt D), having components as shown in Table 6, were prepared according to the following procedure. Valdecoxib (900 g), colloidal silicon dioxide (50 g), and sodium starch glycolate (50 g) were admixed and dry milled to form a valdecoxib mixture. Sodium lauryl sulfate (5 g) and HPMC 2910 (50 g) were dissolved in a vessel containing water
10 quantum sufficiat to form a solution; Eudragit® E PO (160 g), an additional 20 g of sodium lauryl sulfate and an additional 40 g of HPMC 2910 were then dispersed in the solution to form a dispersion. Additional water was added to result in a final Eudragit® E PO presence of about 15% (w/w) in the dispersion.

The valdecoxib mixture was then suspended in a fluid bed and the dispersion
15 was top sprayed onto the mixture to form coated valdecoxib granules. The coated valdecoxib granules (112.99 g) were blended with 469.01 g of placebo granulation (approximately 93% mannitol and 7% maltose) to form an intermediate blend. Magnesium stearate, stearic acid, acesulfame K, and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tableting blend. Tablets were then prepared by
20 compressing 400 mg of the tableting blend to an intermediate hardness of 1.5 kp. Resulting tablets were then placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative humidity for 1 hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for a second hour.

Table 6. Composition (mg) of Fast-Melt D

Component	Amount
Valdecoxib	40
Sodium starch glycolate	2.22
Sodium lauryl sulfate	0.88
Colloidal silicon dioxide	0.22
HPMC E5	2.22
Eudragit® E PO	7.12
Mannitol	307.68
Maltose	23.66
Magnesium stearate	2
Stearic acid	6
Acesulfame K	2
Peppermint flavor	2

Example 6

A comparative valdecoxib fast-melt tablet, Fast-Melt E, is prepared

- 5 substantially as described in Example 2, however, no Eudragit® E PO is added to the solution/suspension. Eudragit® E PO is replaced in the final formulation by Avicel PH101.

Example 7

- A study was performed in order to determine pharmacokinetic properties of
10 the Valdecoxib Fast-Melt A - D, in beagle dogs. Valdecoxib Fast-Melts A - D were individually administered to each of 4 dogs in a two-group partial cross-over study design. Venous blood was collected pre-dose, and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after oral dose administration. Plasma was separated from blood by centrifugation at 3000 G and samples were stored at -20°C until analysis.
15 Concentrations of valdecoxib in plasma were determined using an HPLC assay.

Results are shown in Table 7.

Table 7. Pharmacokinetic properties of Valdecoxib Fast-Melts A - D in Dogs

Parameter	Fast-Melt A	Fast-Melt B	Fast-Melt C	Fast-Melt D
C _{max} (ng/ml)	1410	2550	1100	2060
AUC (h*ng/ml)	4910	7540	3630	7160
T _{max} (h)	1.4	1.4	2.4	1.8

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Example 8

A study is performed in order to determine pharmacokinetic properties of Valdecoxib Fast-Melts A - D of Examples 2 - 5, by comparison with Valdecoxib Fast-Melt E of Example 6, in 24 healthy adult humans. Each subject is given one of the 5 Fast-Melts, and venous blood is collected pre-dose, and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16 and 24 hours after oral dose administration. Plasma is separated from blood by centrifugation at 3000 G and samples are stored at -20°C until analysis.

Concentrations of valdecoxib in plasma is determined using an HPLC assay. Analysis of blood from subjects taking Fast-Melts A - D results in a substantially similar T_{max} , 10 substantially similar C_{max} , and substantially similar AUC, compared to analysis of blood from subjects taking Fast-Melt E.

Example 9

Three valdecoxib composite granulations (G4 - G6) were prepared according to the following procedure. Dry powder blends comprising valdecoxib, Avicel 15 PH101, and a disintegrant (either crospovidone or croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol)) were prepared along with three granulation fluid batches as shown in Table 8.

Table 8. Composition (g) of dry powder blends and granulating fluid used to prepare valdecoxib composite granulations G4 - G6

	G4	G5	G6
Dry Powder			
Valdecoxib	398.28	368.56	368.56
Avicel PH101	176.96	160.96	160.96
Crospovidone	37.5	37.5	--
Croscarmellose sodium	--	--	37.5
Granulating Fluid			
Eudragit E PO	112.5	150.0	150.0
Sodium Lauryl Sulfate	7.88	10.49	10.49
Dibutyl Sebacate	16.88	22.49	22.49
Water	300.0	400.0	400.0

20 The dry powder blends were then wet granulated with the granulation fluid as follows. Valdecoxib, Avicel PH101, and a disintegrant were added to a granulation bowl and premixed for two minutes at 600 RPM impeller speed and 3000 RPM

WO 03/026697

PCT/US02/30048

chopper speed to form a dry mix. Granulation fluid was prepared by adding SLS and dibutyl sebacate to water with stirring; Eudragit E PO polymer was added slowly to the SLS solution. The granulation fluid was then sprayed into the dry powder at a spray rate of 30 ml/min, with addition times of 18.5 to 20 minutes, to form a wet granulation. The wet granulation was mixed, dried and subsequently de-lumped through a Quadro Comil.

Granulation particle sizes of valdecoxib composite granulations G4, G5 and G6 were assessed by sequentially sieving samples of granulations through screens of decreasing pore size. Data, indicating cumulative percentage, by weight, of granulation particles retained after passage through each sieve, are shown in Table 9.

Table 9. Amount (% weight) of granulation retained in sieves of varying pore size

Pore size (μm)	G4	G5	G6
850	0.30	0.89	0.30
425	8.36	23.49	11.00
250	24.58	54.61	36.90
180	46.47	77.11	64.30
106	81.29	96.33	92.30
75	90.35	99.31	97.60

Batches of the resulting valdecoxib composite granulations were then blended with a placebo granulation comprising approximately 93% mannitol and 7% maltose to form an intermediate blend. Magnesium stearate, stearic acid, acesulfame K, and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tableting blend. Fast-Melt Tablets (Batches F - H; hereinafter also referred to as Fast Melts F, G and H, respectively) were then prepared by compressing an amount of tableting blend corresponding to between 39.9 and 40.1 mg of valdecoxib to an intermediate hardness of approximately 1.5 kp. Resulting tablets were placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative humidity for one hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for an additional one hour. Compositions of the Fast-Melts are shown in Table 10.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Table 10. Composition (mg) of Fast-Melts F - H

Component	Fast-Melt F	Fast-Melt G	Fast-Melt H
Valdecoxib Composite Granulation (G4)	75.2	--	--
Valdecoxib Composite Granulation (G5)	--	81.6	--
Valdecoxib Composite Granulation (G6)	--	--	81.6
Mannitol	290.8	284.8	284.8
Maltose	22	21.6	21.6
Magnesium stearate	2	2	2
Stearic Acid	6	6	6
Acesulfame K	2	2	2
Peppermint flavor	2	2	2
Total	400	400	400

Example 10*In vitro* dissolution profiles of Fast-Melts F - H of Example 10 and Fast-Melts

- 5 B and C of Examples 3 and 4, respectively, were determined using 1000 ml of 1% sodium lauryl sulfate solution and USP Type II Apparatus. Data are shown in Fig. 1. Overall, all fast-melt tablets tested exhibited rapid dissolution properties. Fast-Melts F and H exhibited most rapid dissolution with 100% of drug being dissolved after 15 minutes.

Example 11

- 10 Three valdecoxib composite granulations (G7 - G9) were prepared according to the following procedure. Dry powder blends comprising valdecoxib, Avicel PH101, and optionally a disintegrant (crospovidone) and three granulation fluid batches were prepared as shown in Table 11. The dry powder blends were then wet 15 granulated with the granulation fluid as follows.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Table 11. Composition (g) of dry powder blends and granulating fluid used to prepare valdecoxib composite granulations G7 - G9

	G7	G8	G9
<i>Dry Powder</i>			
Valdecoxib	364.16	412.71	408.77
Avicel PH101	168.07	180.05	195.09
Silicon Dioxide	28.01	50.81	67.1
Crospovidone	--	33.87	--
<i>Granulating Fluid</i>			
Eudragit E PO	112.5	127.5	52.5
Sodium Lauryl Sulfate	7.88	8.93	3.67
Dibutyl Sebacate	16.88	19.13	7.87
Water	350.0	400.0	350
<i>Post Granulation</i>			
Silicon Dioxide	15	17	15
Xylitol	37.5	--	--

Valdecoxib, Avicel, and the optional disintegrants, sweetener and/or flavor were added to a granulation bowl and premixed for two minutes at 600 RPM impeller speed and 3000 RPM chopper speed to form a dry mix. Granulation fluid was prepared by adding SLS and dibutyl sebacate to water with stirring; Eudragit E PO polymer was added slowly and the granulation fluid was stirred for a period of about two hours. The granulation fluid was then sprayed into the dry powder with mixing to form a wet granulation; post granulation silicon dioxide and optionally xylitol were added. The wet granulation was dried and subsequently de-lumped to form valdecoxib composite granulations.

Batches of the resulting valdecoxib composite granulations were blended with a placebo granulation comprising approximately 93% mannitol and 7% maltose to form an intermediate blend. Magnesium stearate, stearic acid, acesulfame K, and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tableting blend. Fast-Melt Tablets (Batches I - K; hereinafter also referred to as Fast Melts I, J and K, respectively) were prepared by compressing an amount of tableting blend corresponding to about 40 mg valdecoxib to an intermediate hardness of approximately 1.5 kp. Resulting tablets were placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative humidity for one hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for

WO 03/026697

PCT/US02/30048

an additional one hour. Compositions of the Fast-Melts are shown in Table 12.

Table 12. Composition (mg) of Fast-Melts I - K

Component	Fast-Melt I	Fast-Melt J	Fast-Melt K
Valdecoxib Composite Granulation (G7)	82.4	--	--
Valdecoxib Composite Granulation (G8)	--	82.5	--
Valdecoxib Composite Granulation (G9)	--	--	73.1
Mannitol	284	284	292.4
Maltose	21.6	21.6	22
Magnesium stearate	2	2	2
Stearic Acid	6	6	6
Acesulfame K	2	2	2
Peppermint flavor	2	2	2
Total	400	400	400

Example 12

In vitro dissolution profiles of Fast-Melts I - K of Example 11 and Fast-Melt B 5 of Example 3 were determined using 1000 ml of 1% sodium lauryl sulfate solution and USP Type II Apparatus at 75 rpm. Data are shown in Fig. 2. Overall, all fast-melt tablets tested exhibited rapid dissolution properties. Fast-Melt Tablets J and K exhibited most rapid dissolution with more than 85% of drug being dissolved after 15 minutes.

Example 13

Four valdecoxib composite granulations (G10 - G13), as shown in Table 13, were prepared according to the following procedure. A dispersion was prepared by adding SLS and dibutyl sebacate to water with stirring. Eudragit EPO polymer was added slowly to the SLS solution. A portion of the Eudragit E PO was added initially, 15 followed by one hour of mixing time; remaining Eudragit EPO was then added and the dispersion was allowed to mix for at least an additional two hours. Next, a solution was prepared by adding additional Eudragit E PO powder to water with mixing. Citric acid was added to the water and mixing was continued until a clear solution was obtained.

20 Valdecoxib, Avicel PH101 and, if used, silicon dioxide, sweetener and/or flavor, were added to a granulation bowl and pre-mixed for two minutes to form a dry

WO 03/026697

PCT/US02/30048

powder mix. The dispersion prepared as described above was then sprayed into the powder, with mixing, over a period of approximately 11-13 minutes, to form wet granules. The wet granules were removed from the granulator bowl and were milled. A second granulation was performed on the wet granules using the Eudragit solution as granulating fluid. The Eudragit solution was sprayed on the granules over a period of several minutes. After addition, granules were mixed for one minute. The wet granules were then dried and subsequently de-lumped.

Table 13. Composition (g) of valdecoxib composite granulations G10 - G13

Composition	G10	G11	G12	G13
Valdecoxib	422.9	355.9	355.9	355.9
Avicel PH101	202.1	170.1	228.5	176.8
Silicon Dioxide	69.4	58.4	--	29.2
Eudragit EPO for suspension	127.5	107.3	107.3	107.3
Dibutyl sebacate	19.1	16.1	16.1	16.1
Sodium Lauryl sulfate	8.9	7.5	7.5	7.5
Eudragit EPO for solution	26.4	26.0	26.0	26.0
Citric Acid	8.8	8.7	8.7	8.7
Acesulfame K	--	--	--	7.5
Peppermint	--	--	--	15.0

10 Granule particle size present in valdecoxib composite granulations G10 - G13 was assessed by sequentially sieving samples of the granulations through sieves of decreasing pore size. Data, indicating cumulative percentage, by weight, of granule particles retained after passage through each sieve, are shown in Table 14.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Table 14. Amount (% weight) of granulation retained in sieves of varying pore size

Pore size (μm)	G10	G11	G12	G13
850	0.3	0.2	0.0	0.1
425	11	24.8	27.8	19.4
250	36.9	46.2	59.9	38.9
180	64.3	61.5	81.5	58.5
106	92.3	80.2	99.1	87.7
75	97.6	85.6	99.9	96.1

An amount of a valdecoxib composite granulation was then blended with a dry granulation comprising approximately 93% mannitol and 7% maltose to form an intermediate blend. Magnesium stearate, stearic acid, acesulfame K, and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tableting blend. Fast-Melt Tablets (Batches L - O; hereinafter also referred to Fast Melts L, M, N and O, respectively) were then prepared by compressing an amount of tableting blend corresponding to between 38.5 and 40 mg of valdecoxib to an intermediate hardness of approximately 1.5 kp. Resulting tablets were then placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative humidity for one hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for an additional one hour. Compositions of the tablets are shown in Table 15.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Table 15. Composition (mg) of Fast-Melts L - O

Component	Fast-Melt L	Fast-Melt M	Fast-Melt N	Fast-Melt O
Valdecoxib Composite Granulation (G10)	83.6	--	--	--
Valdecoxib Composite Granulation (G11)	--	81.2	--	--
Valdecoxib Composite Granulation (G12)	--	--	81.2	--
Valdecoxib Composite Granulation (G13)	--	--	--	81.2
Mannitol	212.25	214	214	214
Maltose	16	16	16	16
Magnesium stearate	1.5	1.5	1.5	1.5
Stearic Acid	4.5	4.5	4.5	4.5
Acesulfame K	1.5	1.5	1.5	1.5
Peppermint flavor	1.5	1.5	1.5	1.5
Total	400	400	400	400

Example 14

- In vitro* dissolution profiles of Fast-Melts L - O of Example 13 were determined using 1000 ml of 1% sodium lauryl sulfate solution and USP Type II Apparatus. Data are shown in Fig. 3. Fast-Melt Tablets M and O exhibited the fastest dissolution times out of the four tablet formulations.

Example 15

- Five valdecoxib composite granulations (G14 - G18), as shown in Table 16, were prepared according to the following procedure. Valdecoxib, Avicel and, if used, disintegrants, sweetener and/or flavor, were added to a granulation bowl and premixed for two minutes to form a dry granulation mixture. A dispersion was prepared by adding SLS and dibutyl sebacate to a vessel of water with stirring. Eudragit EPO polymer was added slowly to the SLS dispersion with mixing. The dispersion was then sprayed onto the granulation mixture at a spray rate of 30 ml/min over a period of approximately 20 minutes to form a wet granulation. The wet granulation was mixed, dried and subsequently de-lumped to form valdecoxib composite granulations.

Table 16. Composition (g) of valdecoxib composite granulations G14 - G18

Composition	G14	G15	G16	G17	G18
Valdecoxib	368.6	368.6	368.6	368.6	368.6
Avicel PH101	146	138.4	177.5	155	198.5
Eudragit EPO	150	150	150	150	150
Croscarmellose sodium	37.5	37.5	21	21	--
Dibutyl sebacate	22.5	22.5	22.5	22.5	22.5
Sodium Lauryl sulfate	10.5	10.5	10.5	10.5	10.5
Acesulfame K	--	7.5	--	7.5	--
Peppermint	--	15	--	15	--

Particle size of granules present in valdecoxib composite granulations G14 - G18 was assessed by sequentially sieving samples of the granulations through sieves of decreasing pore size. Data, indicating cumulative percentage, by weight, of granulation retained after passage through each sieve, are shown in Table 17.

Table 17. Amount (% weight) of granulation retained in sieves of varying pore size

Pore size (μm)	G14	G15	G16	G17	G18
850	0.1	0.3	0.5	0.1	0.2
425	2.3	7.3	5.7	27.2	16.1
250	9.0	34.5	29.3	78.9	62.4
180	62.1	83.0	77.8	94.4	90.1
106	91.4	98.4	96.4	99.7	99.6
75	97.9	99.5	99.1	100	100

An amount of a valdecoxib composite granulation was blended with a placebo granulation (comprising approximately 93% mannitol and 7% maltose) to form an intermediate blend. Magnesium stearate, stearic acid, acesulfame K, and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tableting blend. Fast-Melt Tablets (Batches P - T) were then prepared by compressing an amount of the tableting blend corresponding to about 40 mg of valdecoxib to an intermediate hardness of approximately 1.5 kp. Resulting tablets were then placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative humidity for one hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for an additional one hour. Compositions of the tablets are shown in Table 18.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Table 18. Composition (mg) of Fast-Melts P - T

Component	Fast-Melt P	Fast-Melt Q	Fast-Melt R	Fast-Melt S	Fast-Melt T
Valdecoxib Composite Granulation					
G14	81.2	--	--	--	--
G15	--	81.3	--	--	--
G16	--	--	81.2	--	--
G17	--	--	--	81.2	--
G18	--	--	--	--	81.6
Mannitol	284.8	284.8	284.8	284.8	284.8
Maltose	21.6	21.6	21.6	21.6	21.6
Magnesium stearate	2	2	2	2	2
Stearic Acid	6	6	6	6	6
Acesulfame K	2	2	2	2	2
Peppermint flavor	2	2	2	2	2
Total	400	400	400	400	400

Example 16

In vitro dissolution profiles of Fast-Melts P - T of Example 15 were determined using 1000 ml of 1% sodium lauryl sulfate solution and USP Type II Apparatus. Data are shown in Fig. 4. Fast-Melt Tablets comprising croscarmellose sodium exhibited very rapid valdecoxib dissolution.

Example 17

Valdecoxib Fast-Melt Tablets (Batch U, hereinafter also referred to as Fast-Melt U), having components as shown in Table 19, were prepared according to the following procedure. Valdecoxib (368.56) and Avicel PH101 (198.46 g) were mixed together in a Glatt granulator to form a pre-mix. Eudragit® E PO (150 g), sodium lauryl sulfate (10.49 g) and dibutyl sebacate (22.49 g) were added to a vessel containing of water to form a suspension. The suspension was added (with continued mixing) to the pre-mix at a substantially consistent rate over a period of 15 minutes to form a wetted mixture. After addition of the suspension was complete, the wetted mixture was further mixed for 1 minute to form a wet granulation. The resulting wet granulation was screened through an 18 mesh screen and dried in an oven or using a fluid bed dryer at 40 °C to form a dissolution-retarded valdecoxib composite. The valdecoxib composite (122.10 g) was then blended with 459.90 g of placebo granules

WO 03/026697

PCT/US02/30048

(approximately 94% mannitol and 6% maltose) to form an intermediate blend; magnesium stearate, stearic acid, acesulfame potassium and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tabletting blend. Tablets were then prepared by individually compressing an amount of the tabletting blend corresponding to 40 mg 5 of valdecoxib to form tablets having an intermediate hardness of 1.5 kp. Resulting tablets were placed in a chamber maintained at 25 °C and 80% relative humidity for 1 hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for a second hour.

Table 19. Composition (mg) of Fast-Melt U

Component	Amount
Valdecoxib	40
Avicel PH101	21.6
Eudragit® E PO	16.4
Dibutyl sebacate	2.4
Sodium lauryl sulfate	1.2
Mannitol	285
Maltose	21.4
Magnesium stearate	2
Stearic acid	6
Acesulfame potassium	2
Peppermint flavor	2
Total	400

Example 18

10 Three valdecoxib composite granulations, G19 - G21, as shown in Table 20, were prepared according to the following procedure. Valdecoxib, Avicel, and if used, a disintegrant, were added to a granulation bowl and premixed for two minutes to form a dry granulation mixture. A dispersion was prepared by placing mannitol and Surelease®, an ethylcellulose dispersion, in a vessel with stirring. The dispersion was 15 then added to the granulation mixture over a period of about 13.5 minutes, with mixing, to form a wet granulation. The wet granulation was then dried and de-lumped to form valdecoxib composite granulations.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Table 20. Composition (g) of valdecoxib composite granulations G19 - G21

Composition	G19	G20	G21
Valdecoxib	426.56	419.25	419.2
Avicel PH101	229.69	225.75	188.25
Surelease®	330	330	330
Crospovidone	--	--	37.5
Mannitol	11.25	22.5	22.5

Granule particle size present in valdecoxib composite granulations G19 - G21 was assessed by sequentially sieving samples of granulations through sieves of decreasing pore size. Data, indicating cumulative percentage, by weight, of 5 granulation retained after passage through each sieve, are shown in Table 21.

**Table 21. Amount (% weight) of granulation retained
in sieves of varying pore size**

Pore size (μm)	G19	G20	G21
850	0.1	0.3	0.5
425	5.4	16.4	23.3
250	16.3	39.7	51.7
180	44.3	69.4	72.7
106	68.8	93.1	84.8
75	80.7	97.9	87.8

Valdecoxib composite granulation (52.75 g) was blended with 238.25 g of placebo granulation (comprising approximately 93% mannitol and 7% maltose) to 10 form an intermediate blend. Magnesium stearate, stearic acid, acesulfame K, and peppermint flavor were added to the intermediate blend to form a tableting blend. Fast-Melt Tablets (Batches V - X) were then prepared by compressing an amount of the tableting blend corresponding to 40 mg of valdecoxib to an intermediate hardness of approximately 1.5 kp. Resulting tablets were then placed in a chamber maintained 15 at 25 °C and 80% relative humidity for one hour, and at 40 °C and 30% relative humidity for an additional one hour.

Example 19

Fast-Melts V - X of Example 18 were evaluated in an *in vitro* dissolution assay as described in Example 16. Data are shown in Fig. 5. All Fast-Melts released less 20 than 30% of initial valdecoxib present after 15 minutes in the dissolution assay.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Example 20

- Fast-Melts H, J, L and U of Examples 9, 11, 13, and 17, respectively, were administered to dogs and oral bioavailability parameters were determined. Bioavailability parameters were also determined for a commercially available 40 mg Bextra® tablet. Data, shown in Table 22, are reported as a percentage relative to the corresponding data for the Bextra® tablet. Importantly, because of differences in gastrointestinal systems between dogs and humans, these data are not likely representative of relative bioavailability as would be observed in humans.

Table 22. Relative bioavailability (%) of Fast-Melts H, J, L and U

	Fast-Melt H	Fast-Melt J	Fast-Melt L	Fast-Melt U
Relative AUC	56.5	69.8	58.7	62.0
Relative C _{max}	64.4	71.0	56.9	67.5

10 Example 21

- Fast-Melts H, J, L and U of Examples 9, 11, 13, and 17, respectively, were evaluated in an organoleptic evaluation study according to the following procedure. Four to five professional sensory panelists were selected and each panelist was given a Fast-Melt tablet to place on his/her tongue. The panelist gently rolled the tablet against the roof of his/her mouth without chewing, and simultaneously recorded sensory information and time to complete disintegration. Sensory information included organoleptic attributes associated with each tablet such as flavor quality, bitterness, fullness, texture, mouth feel and aftertaste. Each of these attributes were defined along a categorical unit scale of 1 - 5 to express perceptual differences from other commercially marketed melt products, by comparison with valdecoxib fast-melt tablets which comprised one of cherry, strawberry, orange, peppermint, or spearmint, but which comprised no dissolution retardant (comparator taste-masked tablets), and by comparison with other fast-melt tablets not relevant to the present invention.
- After total disintegration of a tablet, the panelist recorded sensory aftertaste over a period of 30 minutes. Each fast melt was evaluated in triplicate and all samples were coded for presentation to panelists.

Average disintegration times for each of Fast-Melts H, J, L and U are shown in Table 23.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

Table 23. Disintegration times for Fast-Melts H, J, L and U

	Fast-Melt H	Fast-Melt J	Fast-Melt L	Fast-Melt U
Disintegration time (seconds)	23.6	18.8	21.7	19.4

Overall, valdecoxib Fast-Melts H, J, L and U exhibited higher flavor quality than did any of the comparator taste-masked valdecoxib tablets comprising a flavor agent but no dissolution retardant (data not shown).

5 Example 22

Fast-Melt H of Example 9 was individually administered to 23 human subjects. Oral bioavailability parameters were determined and compared with those of a 40 mg commercial Bextra® tablet. Data are shown in Table 24.

10 **Table 24. Oral bioavailability of Fast-Melt H and a 40 mg Bextra® tablet in humans**

Parameter	Fast-Melt H	Bextra® tablet
T _{max} (hr)	4.5	3.3
C _{max} (ng/ml)	421	468
AUC (ng/ml)/hr	6171	6126

These data indicate that Fast-Melt H and the commercial Bextra® tablet are similarly bioavailable upon oral administration to a human subject.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

WHAT IS CLAIMED IS:

1. An oral fast-melt composition comprising
 - (a) an organoleptically unacceptable drug of low water solubility in a therapeutically effective amount,
 - (b) at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant, and
 - (c) at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution;
wherein the composition is organoleptically acceptable.
2. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant is a polymer.
3. The composition of Claim 2 wherein the polymer is present in a total amount of about 0.5% to about 15%, by weight.
4. The composition of Claim 2 wherein the polymer is present in a total amount of about 1.0% to about 5%, by weight.
- 15 5. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant is selected from the group consisting of ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, Eudragit® EP O and equivalent polymethacrylate products, hydroxypropylethylcellulose and hydroxypropylcellulose.
- 20 6. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable dissolution retardant is Eudragit® EP O or an equivalent polymethacrylate product.
7. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution is a carbohydrate.
- 25 8. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution is a saccharide.
9. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution is selected from the group consisting of maltose, maltitol, sorbitol, lactose and mannitol.
- 30 10. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution comprises a saccharide of high moldability and a saccharide of low moldability.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

11. The composition of Claim 10 wherein the weight ratio of saccharide of high moldability to saccharide of low moldability is about 2 to about 20 parts of saccharide of high moldability per 100 parts of saccharide of low moldability.
12. The composition of Claim 10 wherein the weight ratio of saccharide of high moldability to saccharide of low moldability is about 5 to about 7.5 parts of saccharide of high moldability per 100 parts of saccharide of low moldability.
13. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution is present in a total amount of about 10% to about 90%, by weight.
14. The composition of Claim 1 wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient which exhibits rapid oral dissolution is present in a total amount of about 10% to about 75%, by weight.
15. The composition of Claim 1 wherein the drug is a drug for which absorption is dissolution rate-limited.
16. The composition of Claim 1 having a hardness of about 1 to about 6 kp.
17. The composition of Claim 1 which, when placed in United States Pharmacopeia 24 *in vitro* disintegration Test Number 701, exhibits a disintegration time of less than about 300 seconds.
18. The composition of Claim 1 which, when placed in United States Pharmacopeia 24 *in vitro* disintegration Test Number 701, exhibits a disintegration time of less than about 100 seconds.
19. The composition of Claim 1 which disintegrates within about 60 seconds after placement in the oral cavity of a human subject.
20. The composition of Claim 1 which disintegrates within about 15 seconds after placement in the oral cavity of a human subject.
21. The composition of Claim 1 wherein the drug is present in an amount of about 1% to about 75% by weight of the composition.
22. A process for preparing an intraorally disintegrating fast-melt tablet composition, the process comprising:
 - 30 a step of providing an organoleptically unacceptable drug of low water solubility in particulate form;
 - a step of adding to the drug at least one pharmaceutically acceptable

WO 03/026697

PCT/US02/30048

- dissolution retardant to form a drug composite;
a step of admixing with the drug composite at least one pharmaceutically acceptable excipient that exhibits rapid oral dissolution, said admixing step forming a tableting blend;
- 5 a step of granulating the drug, drug composite, or tableting blend; and
a step of compressing the tableting blend to form the fast-melt composition;
wherein said granulating step occurs prior to, simultaneously with, and/or after said step of adding the dissolution retardant.
23. The process of Claim 22 wherein the granulating step comprises wet granulation.
- 10 24. The process of Claim 23 further comprising a step of drying the drug composite or tableting blend during and/or after the wet granulation step.
25. The process of Claim 24 wherein the drying step comprises tray drying in an oven.
- 15 26. The process of Claim 24 wherein the drying step comprises fluid bed drying.
27. The process of Claim 23 wherein the wet granulation step comprises high shear wet granulation.
28. The process of Claim 23 wherein the wet granulation step comprises fluid bed granulation.
- 20 29. The process of Claim 22 wherein the granulation step comprises dry granulation.
30. The process of Claim 29 wherein the dry granulation step comprises roller compaction.
31. The process of Claim 22 wherein the drug comprises a drug for which absorption is dissolution rate-limited.
- 25 32. An oral fast-melt composition prepared according to the process of Claim 22.

WO 03/026697

PCT/US02/30048

SHEET 1 OF 3

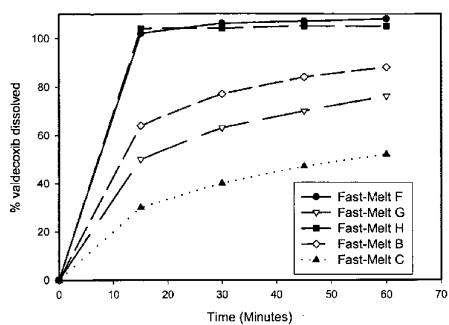


Fig. 1

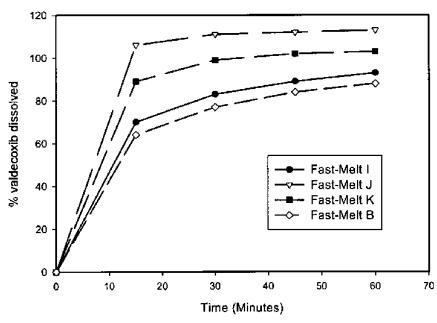


Fig. 2

WO 03/026697

PCT/US02/30048

SHEET 2 OF 3

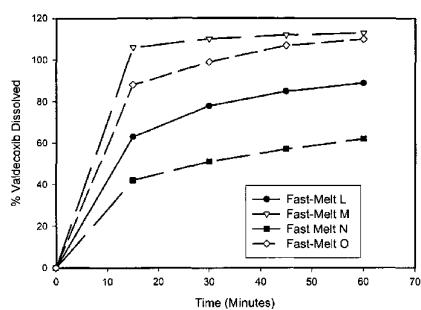


Fig. 3

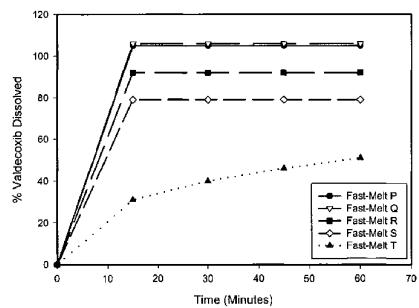
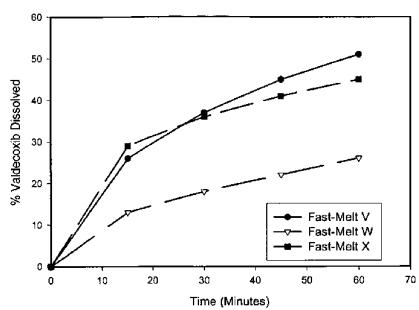


Fig. 4

WO 03/026697

PCT/US02/30048

SHEET 3 OF 3



5

Fig. 5

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/026697 A3(51) International Patent Classification¹: A61K 9/20, 47/38 (74) Agents: FOURNIER, David, B. et al.; Pharmacia Corporation, P.O. Box 5110, Chicago, IL, 60680 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/30048

(22) International Filing Date: 23 September 2002 (23.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/325,356 26 September 2001 (26.09.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent Department, 800 North Lindbergh Boulevard-041, St. Louis, MO 63167 (US).

(81) Designated States (national): AL, AG, AL, AM, AT, AU,

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GI, GH,

GM, IIR, IHU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,

SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TU, TZ, UA, UG, US, UZ,

VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LE, Trang, T.

[US/US]; 312 Richmond Place, Vernon Hills, IL, 60061 (US), LUDWIG, Blake, C. [US/US]; 805 Keith Avenue, Winnetka, IL, 60085 (US), REFO, Joseph, P. [US/US]; 5914 Blueljay Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US), UDAY, J. Shah [US/US]; 3683 Leathleaf Court, Hoffman Estates, IL, 60195 (US), YAMAMOTO, Ken [JP/US]; 7596 Carnoustie Street, Portage, MI 49024 (US).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

3 July 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**A3****WO 03/026697**

(54) Title: ORGANOLEPTICALLY ACCEPTABLE INTRORALLY DISINTEGRATING COMPOSITIONS

(57) Abstract: Orally disintegrating fast-melt tablets and processes for preparing such dosage forms are provided. The compositions are useful in treatment or prophylaxis of a wide range of conditions and disorders.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/30048
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/20 A61K47/38		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 87264 A (CLANCY MAURICE JOSEPH ANTHONY ; CODD JANET ELIZABETH (IE); CUMMING) 22 November 2001 (2001-11-22) examples; tables ---	1-5,7-32
X	WO 99 47126 A (CHU JAMES SHUNNAN ; YAMANOUCI SHAKLEE PHARMA (US); LIU FANG YU (US) 23 September 1999 (1999-09-23) claims; examples ---	1-5,7-32
X	WO 97 44028 A (MERCK FROSST CANADA INC ; HANCOCK BRUNO (CA); WINTERS CONRAD (CA);) 27 November 1997 (1997-11-27) claim 7; examples 1-3 ---	1-5,7-32
X	EP 0 748 628 A (AMERICAN HOME PROD) 18 December 1996 (1996-12-18) example 15 ---	1-5,7-32
		-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may be cited to establish the priority claim(s) or which is cited to establish the date of filing or the date of another event or for other special reasons (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 can be considered novel or can be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
& document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 December 2002	Date of mailing of the international search report 20/12/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Villa Riva, A	

Form PCT/I/SA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/30048
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 863 134 A (MERCK FROSST CANADA INC) 9 September 1998 (1998-09-09) examples 2,2A,2B,2C ---	1-5,7-32
A	SASTRY S V ET AL: "Recent technological advances in oral drug delivery - a review" PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY TODAY, ELSEVIER TRENDS JOURNALS, CAMBRIDGE, GB, vol. 3, no. 4, April 2000 (2000-04), pages 138-145, XP002196787 ISSN: 1461-5347 the whole document ---	1-32

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 02/30048

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0187264	A 22-11-2001	US 6316029 B1 AU 6322801 A WO 0187264 A2	13-11-2001 26-11-2001 22-11-2001
WO 9947126	A 23-09-1999	US 6465009 B1 AU 3197399 A CA 2325577 A1 CN 1303275 T EP 1063972 A1 FI 20002042 A HU 0102862 A2 JP 2002506811 T NO 20004643 A PL 344105 A1 WO 9947126 A1	15-10-2002 11-10-1999 23-09-1999 11-07-2001 03-01-2001 18-10-2000 28-03-2002 05-03-2002 17-11-2000 24-09-2001 23-09-1999
WO 9744028	A 27-11-1997	AU 3004997 A BG 103000 A BR 9709097 A CZ 9803738 A3 EA 1596 B1 EE 9800393 A EP 0910368 A1 HR 970262 A1 HU 9902889 A2 JP 11512754 T KR 2000011082 A NO 985342 A NZ 332670 A PL 329940 A1 SK 156798 A3 TR 9802345 T2 WO 9744028 A1 US 6063811 A ZA 9704206 A	09-12-1997 30-09-1999 03-08-1999 16-06-1999 25-06-2001 15-06-1999 28-04-1999 30-06-1998 28-01-2002 02-11-1999 25-02-2000 16-11-1998 28-07-2000 26-04-1999 18-01-2000 22-03-1999 27-11-1997 16-05-2000 17-11-1997
EP 0748628	A 18-12-1996	AU 711853 B2 AU 5588096 A BR 9602758 A CA 2178686 A1 CN 1152434 A CZ 9601702 A3 EA 960029 A2 EE 9600067 A EP 0748628 A2 HU 9601635 A2 IL 118636 A JP 9003071 A NO 962491 A NZ 286791 A PL 314732 A1 SG 46737 A1 SK 74396 A3 TR 961062 A2 US 5958445 A ZA 9604928 A	21-10-1999 02-01-1997 22-04-1998 14-12-1996 25-06-1997 16-04-1997 31-12-1996 16-12-1996 18-12-1996 28-04-1997 17-02-2000 07-01-1997 16-12-1996 26-01-1998 23-12-1996 20-02-1998 09-04-1997 21-12-1996 28-09-1999 10-12-1997
EP 0863134	A 09-09-1998	EP 0863134 A1	09-09-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 02/30048

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0863134	A	CA 2202345 A1	07-09-1998
		JP 10251220 A	22-09-1998
		PL 319742 A1	14-09-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/02	A 6 1 P 29/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 トラン・ティー・リー
アメリカ合衆国イリノイ州 60061 . ヴァーノンヒルズ . リッチモンドプレイス 312
 (72)発明者 ブレイク・シー・ラドウィク
アメリカ合衆国イリノイ州 60085 . ウォーケガン . キースアベニュー 805
 (72)発明者 ジョゼフ・ピー・レオ
アメリカ合衆国ミシガン州 49009 . カラマズー . ブルージェイドライブ 5914
 (72)発明者 ウーダイ・ジェイ・シャー⁸
アメリカ合衆国イリノイ州 60195 . ホフマンエステイツ . レザーリーフコート 3683
 (72)発明者 山本 健
アメリカ合衆国ミシガン州 49024 . ポーティジ . カーヌースティストリート 7596
 F ターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC01 CC04 DD02F DD29 DD38 DD41C DD43Z DD47
 DD61T DD67 EE11M EE16M EE32M EE38 EE58T FF04 FF05 FF06
 FF09 FF31 FF52 FF61
 4C086 AA02 BC67 MA03 MA05 MA35 NA02 NA14 ZA07 ZB11