

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第6077713号
(P6077713)

(45) 発行日 平成29年2月8日(2017.2.8)

(24) 登録日 平成29年1月20日(2017.1.20)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 J 3/02 (2006.01)	A 6 1 J 3/02 Z
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44

請求項の数 17 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2016-505932 (P2016-505932)	(73) 特許権者	516324881
(86) (22) 出願日	平成26年5月27日 (2014. 5. 27)		スティーラライフ インディア プライベ
(65) 公表番号	特表2016-521155 (P2016-521155A)		ート リミテッド
(43) 公表日	平成28年7月21日 (2016. 7. 21)		インド国 5 6 0 0 5 8 カルナタカ バ
(86) 国際出願番号	PCT/IN2014/000358		ンガロール ピーニャ インダストリアル
(87) 国際公開番号	W02014/192026		エリア 4 T H ファーズ 4 T H メ
(87) 国際公開日	平成26年12月4日 (2014. 12. 4)		イン 2 9 0
審査請求日	平成27年10月2日 (2015. 10. 2)	(74) 代理人	100118913
(31) 優先権主張番号	2295/CHE/2013		弁理士 上田 邦生
(32) 優先日	平成25年5月27日 (2013. 5. 27)	(72) 発明者	バフ パドゥマナバーン
(33) 優先権主張国	インド (IN)		インド 5 6 0 0 0 3 バンガロール マ
			レスワラン マントリ グリーンズ エー
			2 0 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホットメルト断片化押出機およびプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

断片を形成するための共回転 2 軸スクリュ押出機であって、
経口投薬に適切な 1 種もしくは複数の添加剤、または経口投薬に適切な 1 種もしくは複数の添加剤を 1 種もしくは複数の活性医薬成分と一緒に受け取るための取入領域と、
少なくとも 1 種の添加剤を軟化させて、粘性集塊または熔融体を形成するための熔融領域と、
前記粘性集塊を同時に断片化しかつ冷却して、冷却された断片にするための断片化領域と、

前記冷却された断片を該押出機から回収するための押出機出口とを備える、共回転 2 軸スクリュ押出機。

【請求項 2】

前記断片化領域が、ミリング、混合、または断片化要素を含む、請求項 1 に記載の共回転 2 軸スクリュ押出機。

【請求項 3】

前記断片化領域が、リード「L」で表面に螺旋状に形成された一続きのねじ山を有する少なくとも 1 つの混合要素を備え、

前記ねじ山は、少なくとも 1 回、リード「L」の何分の 1 かで整数ローブねじ山から非整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の 1 かで元の整数ローブねじ山に変形するか、または、前記ねじ山は、少なくとも 1 回、リード「L」の何分の 1 かで非整数

ローブねじ山から整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の非整数ローブねじ山に変形する、請求項1に記載の共回転2軸スクリュ押出機。

【請求項4】

前記混合要素が、前記断片化領域の先頭に位置する、請求項3に記載の共回転2軸スクリュ押出機。

【請求項5】

前記添加剤が、脂肪酸、ベヘン酸グリセリル、およびワックスからなる群から選択される、請求項1に記載の共回転2軸スクリュ押出機。

【請求項6】

前記脂肪酸が、ステアリン酸である、請求項5に記載の共回転2軸スクリュ押出機。

10

【請求項7】

前記溶融領域の温度が、前記粘性集塊または溶融体の形成を可能にするために、少なくとも1種の添加剤の軟化温度、ガラス転移温度T_gまたは融点よりも高い、請求項1から請求項6のいずれかに記載の共回転2軸スクリュ押出機。

【請求項8】

前記断片化領域に冷却システムが設けられ、

前記断片化領域の温度が、前記粘性集塊または溶融体を冷却するために、少なくとも1種の添加剤の軟化温度、ガラス転移温度T_gまたは融点以下である、請求項1から請求項7のいずれかに記載の共回転2軸スクリュ押出機。

【請求項9】

20

前記冷却が、前記断片化領域の全体にわたって均一である、請求項1に記載の共回転2軸スクリュ押出機。

【請求項10】

前記断片化領域が、前記押出機出口に向かって増大する冷却勾配を有する、請求項1に記載の共回転2軸スクリュ押出機。

【請求項11】

共回転2軸スクリュ押出機内で断片を形成する方法であって、

- a. 経口投薬に適切な1種または複数の添加剤を前記押出機に供給するステップと、
 - b. 少なくとも1種の添加剤を軟化または溶融させて、粘性集塊または溶融体を形成するステップと、
 - c. 前記粘性集塊または溶融体を同時に断片化しかつ冷却して、冷却された断片を得るステップと、
 - d. 前記冷却された断片を前記押出機から収集するステップと
- を含む方法。

30

【請求項12】

経口投薬に適切な1種または複数の添加剤を、1種または複数の活性医薬成分と一緒に、前記押出機に供給するステップを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記添加剤が、脂肪酸、ベヘン酸グリセリル、およびワックスからなる群から選択される、請求項11または請求項12に記載の方法。

40

【請求項14】

前記脂肪酸が、ステアリン酸である、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

同時に行われる断片化および冷却が、ミリング、混合、または断片化要素によって実現される、請求項11または請求項12に記載の方法。

【請求項16】

前記同時に行われる断片化および冷却が、リード「L」で表面に螺旋状に形成された一続きのねじ山を有する少なくとも1つの混合要素によって実現され、

前記ねじ山は、少なくとも1回、リード「L」の何分の1かで整数ローブねじ山から非整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の整数ローブねじ山に変

50

形するか、または、前記ねじ山は、少なくとも1回、リード「L」の何分の1かで非整数ローブねじ山から整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の非整数ローブねじ山に変形する、請求項11または請求項12に記載の方法。

【請求項17】

前記混合要素が、前記断片化領域の先頭に位置する、請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ホットメルト押出し(HME: hot-melt extrusion)は、プラスチック産業において広く適用された技法であり、医薬組成物のいくつかの剤形を調製するための実現可能な方法であることが実証されてきた。ホットメルト押出し剤形は、典型的には、活性薬剤、機能性添加剤、および加工助剤の混合物である。HMEは、湿式、乾式、および溶融造粒などの伝統的な医薬加工技法に勝る、いくつかの機能的な利点も提供する。そのような利点には、溶媒が存在しないこと、加工ステップが少ししかないこと、連続操作であること、固体分散体/固体溶液の形成が可能であること、および生物学的利用能が改良されたことが含まれる。HMEプロセスは、1軸押出機または2軸スクリュ押出機で実施することができる。共回転2軸スクリュ押出機の自己清浄の利点および構成可能な混合能力により、共回転2軸は、HMEプロセスを実施するためのデバイスとして益々好ましくなっている。従来のHMEプロセスでは、温度、滞留時間、混合エネルギー投入、供給速度、および圧力などの制御された条件の下、担体に薬物を埋め込み、これをオリフィス付きダイまたは開口ダイに強制的に通して、高温の粘性の集塊または溶融体を、ストランド、被膜、または塊の形で収集する。HMEプロセス用の従来の押出機は、活性成分および適切な添加剤の混合物が内部に導入される取入領域と、粘性集塊または溶融体を形成するための溶融領域と、高温の粘性集塊または溶融体を押出機の外に搬送するための搬送ゾーンとを含む。押出機のバレルは、押出しプロセスの必要に応じて特定の温度に設定された、異なる温度ゾーンに分割される。典型的には、バレルの長さに沿った粘性集塊/溶融体の温度は、押出機内に凝固がないように維持される(例えば、Vasantkavadaらは2010年に、低温になるゾーンが供給機に向かい、高温になるゾーンが吐出口に向かうことを提示している)。融解用の熱は、押出機内の回転軸からの、ならびに典型的には本質的に電氣的な外部加熱機からの、機械的剪断の消散によって供給される。押出機から出て来る押出し物は、高温粘性集塊または溶融体であり、この集塊または溶融体は、ダイの形状に応じて所望の形に成形することができ(円筒状のダイはストランドをもたらし、またはスリットのダイは被膜をもたらし)。所望の長さにサイズを決めることができまたは冷却ロールユニットに通すことができ、かつローラに対して押圧して、一般にはより小さい小片に剥がされることになる薄いシートを形成することができる。

【0002】

次いで押出し物は、補助的な下流のデバイスによるさらなる加工に供され、典型的にはサイズ削減ステップに供されて、必要とされるサイズの粒子を形成する。易流動性粒子は、圧縮、カプセル充填、および/または錠剤への成型に使用される。狭いサイズ分布を持つ微粒子は、一般に、経口懸濁体に必要である。担体として使用できる材料には制限があり;したがって、低融点固形分では効果的にかつ効率的にミリング処理することができないので、材料はサイズ削減を受けやすいものにすべきである。サイズ削減することができる材料の選択の制限は、医薬組成物の溶解性、生物学的利用能、矯味性、または徐放性の強化を制限する要因になり得る。

【0003】

噴霧凝結および噴霧乾燥も、微粒子を生成するための公知の方法である。噴霧凝結は、粘性溶融体を噴霧して、冷却チャンバ内で液滴を発生させることにより実施される。噴霧乾燥は、溶媒を含有する流体材料が、加熱されたチャンバ内に注入され、そこで発生した液滴を乾燥して微粉末を形成することにより実施される。どちらのプロセスも、制限され

10

20

30

40

50

た生成能力のため、大きなフットプリントを必要とする。噴霧凝結は、限られたタイプの流体材料の専用手段であり、様々な医薬調製物に対して限られた柔軟性を提供する。噴霧乾燥では、環境問題を満足させることができない大量の溶媒を使用し、研究施設から商用施設への拡張可能性をもたらさない。全てのバッチ型プロセスは、ロットごとにばらつきをもたらす。

【0004】

従来のHMEプロセスは、医薬組成物を加工するために、制御された環境条件の下での、多数の設備装置をさらに必要とする。プロセスは、医薬組成物の1つまたは複数の所望の性質に関して妥協する傾向もある。

【0005】

Breitenbachの特許文献1は、生物活性物質の固体の粒状調製物を連続生成するためのプロセスを記述しており、このプロセスでは、押出機バレルを有するスクリュ押出機内で、生物活性物質が熱可塑性助剤の母材に均質に分散される。押出機は複数のゾーンに分割されており、したがって、プロセスは、最初に母材助剤を溶融し、生物活性構成成分と母材助剤とを、押出機の加熱可能ゾーン内で混合して混合物を形成し、その後、冷却し、予備粉碎し、最後に、混合物を押出機の冷却ゾーンで研削して、粉末を形成するステップを含む。エネルギー投入を最小限に抑えかつ剪断応力を低減させかつ軟化点よりも下で溶融体を冷却する速度を最大にするために、純粋な搬送要素を冷却ゾーンの最初の部分で用いることは、プロセスを成功させるには極めて重大である。プロセスはさらに、母材ポリマーが好ましくは水に可溶性であるが、水に少なくとも膨潤可能であることを必要とする。したがって、このプロセスは、脂肪酸、ベヘン酸グリセリル、およびワックスなどの全ての添加剤に適切というわけではなく；特に、押出機内部で粉碎され難い、冷却後にワックス状の塊を形成するステアリン酸には適切ではない。粉碎前に高速冷却をもたらす純粋な搬送ゾーンは、露出された活性薬剤を持ついくらかの粉末も生成する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第6318650号明細書

【特許文献2】国際公開第2013/128463号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、全ての添加剤、特に、ミリング処理を受け難いステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、およびワックスのような脂肪酸などの添加剤を使用して、改良された薬物送達システムを可能にする、粒子の形の医薬組成物を製造するための、改良されたプロセスを有することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0008】

断片を形成するための共回転2軸スクリュ押出機を開示する。押出機は、経口投薬に適切な1種もしくは複数の添加剤、または経口投薬に適切な1種もしくは複数の添加剤を1種もしくは複数の活性医薬成分と一緒に受け取るための取入領域と、少なくとも1種の添加剤を軟化させて、粘性集塊または溶融体を形成するための溶融領域と、粘性集塊を同時に断片化しかつ冷却して、冷却された断片にするための断片化領域と、冷却された断片を押出機から回収するための押出機出口とを備える。

【0009】

共回転2軸スクリュ押出機内で断片を形成する方法を開示する。方法は、経口投薬に適切な1種または複数の添加剤を押出機に供給するステップと、少なくとも1種の添加剤を軟化または溶融させて、粘性集塊または溶融体を形成するステップと、粘性集塊または溶融体を同時に断片化しかつ冷却して、冷却された断片を得るステップと、冷却された断片を押出機から収集するステップとを含む。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本発明の実施形態による、押出機の取入領域、熔融領域、および断片化領域を示す図である。

【図2】本発明の実施形態による、固体投入および押出機からの冷却済み固体産出であって、その間に連続半固体/粘性相を持つ状態を示す図である。

【図3】本発明の実施形態による、開示されたプロセスの概略図であり、APIおよび添加剤の混合物が押出機の取入領域内に供給される状態を示す図である。

【図4】本発明の実施形態による、残留物または被膜の発生が著しく低減されたもしくは全くない、より微細な断片を一般にもたらす小さいクリアランスを持つ、ミリングまたは断片化要素の使用を示す図である。

10

【図5】本発明の実施形態による、F1型スクリュ構成を示す図である。

【図6】本発明の実施形態による、F2型スクリュ構成を示す図である。

【図7】本発明の実施形態による、試験12により調製された医薬組成物に関する粒度分析報告を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

断片を形成するための共回転2軸スクリュ押出機を開示する。押出機は、経口投薬に適切な1種もしくは複数の添加剤、または、経口投薬に適切な1種もしくは複数の添加剤を、1種もしくは複数の活性医薬成分と一緒に受け取るための取入領域と、少なくとも1種の添加剤を軟化させて、粘性集塊または溶融体を形成するための溶融領域と、粘性集塊を同時に断片化しかつ冷却して、冷却された断片にするための断片化領域と、冷却された断片を押出機から回収するための押出機出口とを備える。

20

【0012】

共回転2軸スクリュ押出機内で断片を形成する方法を開示する。方法は、経口投薬に適切な1種または複数の添加剤を押出機に供給するステップと、少なくとも1種の添加剤を軟化または溶融させて、粘性集塊または溶融体を形成するステップと、粘性集塊または溶融体を同時に断片化しかつ冷却して、冷却された断片を得るステップと、冷却された断片を押出機から収集するステップとを含む。

【0013】

30

本開示は、押出機を使用して医薬組成物を製造するためのプロセスについて記述する。医薬組成物は、活性医薬成分(API: active pharmaceutical ingredient)構成成分および添加剤構成成分を含む。プロセスでは、活性医薬成分(API)構成成分を添加剤構成成分と一緒に押出機の取入領域に供給し、溶融体または粘性集塊を押出機の溶融領域で形成し、粘性集塊または溶融体を同じ押出機の断片化領域で同時に断片化し冷却する。得られた押出し物は、API構成成分および添加剤構成成分を共に含む、冷却された固体断片の形をしている。図1は、押出機の取入領域、溶融領域、および断片化領域を示す。

【0014】

押出機は、完全ワイピング共回転2軸スクリュ押出機である。適切な加熱および冷却システムが、押出機のバレル上に設けられて、所望の通りにバレルを加熱または冷却する。当業者に公知の任意の適切な冷却手段、例えば、バレルを取り囲む流体冷却ジャケット、液体窒素、またはドライアイスなどを使用することができる。

40

【0015】

添加剤構成成分は、担体、充填剤、またはAPI構成成分の結合剤として働く1種または複数の添加剤を含む。添加剤は、固体、半固体または液体の形態の任意の医薬級材料であってもよい。添加剤は、本質的に結晶質、非晶質、または半結晶質であってもよい。添加剤は、親水性、両親媒性、または親油性であってもよい。添加剤は、イオン性または非イオン性であってもよい。

【0016】

50

添加剤は、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースであってもよい。添加剤は、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリビニルピロリドン、コポビドン、ポリ酢酸ビニル、またはポリメタクリレートであってもよい。添加剤には、可塑剤および/または加工助剤、例えばクエン酸トリエチル、トリアセチン、プロピレングリコール、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、モノステアリン酸グリセロールを含めてもよい。特に、添加剤は、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、およびワックスなどの脂肪酸であってもよい。

【0017】

添加剤は、薬物放出調整剤、崩壊剤および超崩壊剤、増粘剤、充填剤、結合剤、流動助剤、甘味剤、および抗酸化剤のような添加剤であってもよい。添加剤の選択は、APIの性質、医薬組成物の所望の性質、および断片化のし易さに基づいて、当業者により決定されてもよい。溶融体または粘性集塊の形成では、API構成成分と添加剤構成成分との混合物を、添加剤の軟化もしくはガラス転移温度 T_g または融点よりも高い温度で加熱する。

10

【0018】

溶融領域での温度およびスクリュ構成は、添加剤のみ、または、添加剤およびAPIの両方が軟化または溶融して、粘性集塊または溶融体を形成するようなものであってもよい。使用される添加剤または薬物は、鋭い融点を有する結晶質、または T_g もしくは軟化温度を有する非晶質、または広範な融点および T_g を有する半結晶質であってもよい。

【0019】

適用および押出し温度に応じて、添加剤または添加剤とAPIとの両方は、押出機内で一続きの粘性集塊または溶融体の形をとることができ、その後、押出機内で冷却されながら断片化する。適用としては、1つまたは複数の所望の性質を有する医薬粒子の形成が挙げられ、前記性質とは、生物学的利用の増強、制御放出、ならびに、結晶格子の崩壊、湿潤、カプセル封入、錯化、分散、固体溶液または懸濁体の形成などの動作のうちの1つまたは複数の結果としての矯味等であり、これに限定されない。

20

【0020】

高温粘性集塊が押し出され、次いで冷却され、粒度が押出し後に低減される、従来のホットメルト押出しとは異なり、このホットメルト断片化プロセスでは、粘性集塊または溶融体の冷却が、添加剤の軟化温度、 T_g または融点以下の温度まで押出機内で行われて、粘性集塊または溶融体の凝固および断片化が同時に開始される。これにより、冷却された固体断片が押出機から直接得られる。凝固集塊は、断片化領域内の押出機要素によって、押出機の表面から擦り取られ、断片化される。 T_g または融点から、 T_g または融点よりも低い温度までの範囲の温度で粘性集塊または溶融体を冷却と同時に断片化することによって、さらに小さな断片を生成することができる。

30

【0021】

冷却は、凝固プロセスを促進させるように、さらなるミリング (milling) および断片化が可能になるように、また、必要とされる粒度分布が実現されるように、担体の T_g または融点よりも十分に低い温度まで継続することが好ましい。したがって、開示されるプロセスは、図2に示されるように、固体投入、および押出機からの冷却された固体の産出であり、その間に連続半固体/粘性相がある。

40

【0022】

図3は、開示されたプロセスの概略図であり、APIおよび添加剤の混合物が押出機の取入領域内に供給される。最も単純なプロセスでは、混合物が、典型的には粉末と顆粒との固体混合物である。この混合物は、押出機の溶融領域で、溶融体または粘性集塊に変換される。次いで粘性集塊または溶融体は、断片化領域で冷却されながら断片化されて、十分混合されたAPI構成成分と添加剤構成成分との冷却された固体断片が得られる。

【0023】

一実施形態によれば、断片化領域での溶融体の温度は、添加剤の軟化温度、 T_g または融点よりも低く保たれるべきである。断片化領域での冷却が弱い程、より大きい断片が得

50

られる。断片化領域での冷却が強い程、より微細な断片が形成される。一実施形態によれば、押出機の吐出口に向かう溶融体の冷却勾配を維持することができる。

【0024】

断片化領域での押出機の任意の表面での残留物または被膜の形成は、適切な押出機要素の使用によって、最小限に抑えることができる。断片化領域で使用される押出機要素は、好ましくは完全に拭き取られる。そのような要素は、250ミクロンよりも小さい、低スクリュ・バレル間クリアランス (low screw-barrel clearance) および低スクリュ間クリアランス (low screw-screw clearance) を有することも好ましい。好ましい一実施形態によれば、混合要素は断片化領域で使用される。

10

【0025】

特許文献2には、リード「L」で表面に螺旋状に形成された一続きのねじ山 (flight) を有する、分配混合のための混合要素について記載されており、ねじ山は、少なくとも1回、リード「L」の何分の1か (in a fraction of the lead 「L」) で整数ローブ (integer lobe) ねじ山から非整数ローブ (non-integer lobe) ねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の整数ローブねじ山に変形するか、または、ねじ山は、少なくとも1回、リード「L」の何分の1かで非整数ローブねじ山から整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の非整数ローブねじ山に変形する。

【0026】

20

少なくとも1種の混合要素を、同時冷却と共に使用することにより、プロセスを、脂肪酸、ベヘン酸グリセリル、およびワックスを含めた全ての添加剤に、特にステアリン酸に、適用することが可能になる。

【0027】

一実施形態によれば、混合要素は、同時冷却を伴う断片化領域の開始時に使用される。混合要素は、同時冷却および断片化ステップを開始するのに最適であることがわかる。

【0028】

断片化領域において大きなクリアランスを有する従来の搬送要素の使用すると、大きな断片を形成することがわかった。ある場合には、残留物の蓄積は、押出機内でも観察された。図4に示されるように、小さいクリアランスを有するミリングまたは断片化要素を使用することによって、一般に、残留物または被膜の発生を著しく低減し、または全く残すことなく、より微細な断片が得られる。

30

【0029】

断片化要素の例として、前進または後進螺旋で、互いに30、45、または90度の角度にある2つ以上のセグメントからなる様々なブロックが挙げられる。RKBは、45度の食い違い角にある、5つのセグメントブロックである。NKBは、90度の食い角にある、5つのセグメントブロックである。押出機のDo/Di (外径と内径との比) は、チップの幅を制御し、必要とされる粒度分布に影響を与えると共に残留物の蓄積を防止する。(実験により明らかのように) Do/Diを大きくすることにより、より微細な断片を生成することができる。

40

【0030】

一実施形態によれば、搬送要素は、断片化領域の終わりに向けて設けられる。これは、冷却され断片化された粒子を押出機の出口に搬送するのを補助する。

【0031】

一態様によれば、本発明のプロセスにより、所望の適用に応じて、制御された粒度を有する医薬組成物を得ることが可能となる。所望の薬物剤形に応じて、様々なサイズ範囲の断片を得ることができる。例えば、経口懸濁体を形成するための微細な断片、錠剤を形成するまたはカプセル剤に充填するための中程度から粗い断片を得ることができる。本発明のプロセスにより、離散的な粒度分布を有する断片を得ることが可能となり、即ち、粒度分布はヒストグラムによって表すことができる。これは、錠剤を形成するための断片の圧

50

密化の最中に特に有利であり、錠剤において、より小さい断片がより大きい断片の間に形成される空隙を満たすことができる。

【 0 0 3 2 】

本発明を、様々な添加剤と共に A P I としてセフロキシムアキシチルおよびケトプロフェンを使用する例により以下にさらに詳細に説明してきた。

【 実施例 】

【 0 0 3 3 】

一連の試験は、本発明により調製された医薬組成物の粒度分布に対するその効果を決定するために、スクリュ構成、バレル温度などの様々なプロセス条件の下、種々の添加剤と共に A P I としてセフロキシムアキシチルおよびケトプロフェンを使用して実行した。実験は、様々なプロセス条件の下、粒度分布に対する様々なポリマーの効果を調査するために、添加剤構成成分のみを使用して実行した。

10

【 0 0 3 4 】

添加剤：試験は、様々な比および組合せで様々な添加剤を使用して行った。試験で使

用した添加剤は次の通りである。

- 1 . ステアリン酸
- 2 . ポリエチレンオキシド (P E O)
- 3 . K o l l i d o n (登録商標) S R (ポリ酢酸ビニルおよびポビドン)
- 4 . 炭酸カルシウム
- 5 . K l u c e l (商標) J F (ヒドロキシプロピルセルロース)
- 6 . E t h o c e l (商標) N 7 (エチルセルロース)
- 7 . タルク

20

【 0 0 3 5 】

スクリュ構成：

試験は、2つの異なるスクリュ構成 F 1 および F 2 を有し、それぞれの D o / D i が 1 . 7 1 である、本明細書の譲受人により製造された 2 軸スクリュ押出機 O m e g a 2 0 を使用して行った。F 1 および F 2 のスクリュ構成は共に、表 1 に提示し、それぞれ図 5 および図 6 に示した。図 5 および図 6 には単一のシャフトが示されているが、押出機構成は、相補的な要素を有する 1 対のシャフトを有する。F 2 スクリュ構成は、F 2 が様々なニュートラルニーディングブロック構成を有し、その結果、F 1 に比べて良好な断片化を

30

もたらす点において、F 1 とは異なる。両方の構成は、断片化領域で混合要素を使用する。特許文献 2 に記載される混合要素 (D S E) は、断片化領域の先頭に位置する (バレル C 4)。冷却も、バレル C 4 で開始する。

【 0 0 3 6 】

【表 1】

表 1

特徴	F1スクリュ型構成	F2スクリュ型構成
要素の長さ	800 mm	800 mm
最大スクリュ速度	1200 rpm	1200 rpm
直径	19.6 mm	19.6 mm
ニーディングブロックのパーセンテージ	21.82	19.95
スクリュ要素		
要素番号	F1-スクリュ要素型	F2-スクリュ要素型
1	RSE 15/15 -1 CHS	RSE 15/15 -1 CHS
2	RFV 45/45	RFV 45/45
3	RFV 45/45	RFV 45/45
4	RFV 45/45	RFV 45/45
5	RFN 45/22.5	RFN 45/22.5
6	RSE 30/30	RSE 30/30
7	RSE 20/20	RSE 20/20
8	RSE 20/20	RSE 20/20
9	RSE 20/20	RSE 20/20
10	RSE 20/20	RSE 20/20
11	RKB 45/5/20	RKB 45/5/20
12	RKB 45/5/20	RKB 45/5/20
13	LSE 20/10	LSE 20/10
14	RSE20/20	RSE20/20
15	RSE 20/20	RSE 20/20
16	DSE 20/40 A2-A	DSE 20/40
17	DSE 20/40 A2-A	DSE 20/40
18	DSE 20/40 A2-A	DSE 20/40
19	RKB 45/5/15	RKB 45/5/15
20	RSE 20/20	RSE 20/20
21	RKB 45/5/15	RKB 45/5/15
22	RSE 20/20	RSE 20/20
23	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
24	RSE 20/20	RSE 20/20
25	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
26	RSE 20/20	RSE 20/20
27	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
28	RSE 20/20	RSE 20/20
29	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
30	RSE 20/20	RSE 20/20
31	RKB 45/5/15	NKB 90/5/15
32	RSE 20/20	RSE 20/20
33	NKB 90/5/15	NKB 90/5/15
34	RSE 20/20	RSE 30/15
35	NKB 90/5/15	RSE 20/20
36	RSE 15/15	RSE 15/15

【 0 0 3 7 】

要素に関する略語のリスト

R S E - 右回転スクリュ要素

R F V - 右回転ショベル要素

10

20

30

40

50

R F N - 右回転遷移要素

L S E - 左回転スクリュ要素

D S E - 動的撹拌要素

R K B - 45度食い違い角 右回転ニーディングブロック

N K B - 90度食い違い角 (ニュートラル) ニーディングブロック

【0038】

バレル温度

ケトプロフェンの融点は約90 であることが公知である。バレル内の溶融領域の温度は、試験13では60 に維持される(即ち、APIの融点よりも低い。)。セフロキシムアキセチルは、Tgが70 よりも高い非晶質薬物である。

10

【0039】

表2は、本発明による医薬組成物を得るために、2種の薬物を種々の添加剤と一緒に使用して行った様々な試験と共に、添加剤のみ使用して実行した試験を例示する。表に提示された比のAPIおよび/または添加剤をブレンドし、押出機に供給する。試験のそれぞれで用いたバレル温度、スクリュ構成も、表2に示す。

【0040】

【表 2】

表 2

試験 番号	APIおよび/ または添加剤 (s)	スクリュ 構成	バレル温度	粒度分布 (μ)	表面 加重 平均 (SWM) (μ)	体積 加重 平均 (VWM) (μ)
1	ステアリン酸+ セフロキシム アキセチル(1:1)	F1	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-127 d50-617 d90-1322	222	679
2	ステアリン酸+ セフロキシム アキセチル(1:3.4)	F1	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-109 d50-550 d90-1216	229	617
3	ステアリン酸+ セフロキシム アキセチル(1:3.4) +5% PEO	F1	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-86 d50-446 d90-1070	193	525
4	ステアリン酸+ セフロキシム アキセチル (1:3.4)+10% PEO	F1	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-94 d50-474 d90-1161	210	561
5	Kollidon SR	F1	RT,80,80, 80,10,10, 10,10,10	平均粒径-1mmよりも大きい		
6	Kollidon SR+ ステアリン酸(1:1)	F1	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-524 d50-985 d90-1569	772	1013
7	Kollidon SR(70%) +30%炭酸 カルシウム	F1	RT,80,80, 80,10,10, 10,10,10	平均粒径-1mmよりも大きい		
8	Klucel JF	F1	RT,140,140, 140,10,10, 10,10,10	平均粒径-1mmよりも大きい		
9	Klucel JF+ ステアリン酸(1:1)	F1	RT,80,80, 80,10,10, 10,10,10	平均粒径-1mmよりも大きい		
10	Klucel JF+ ステアリン酸(1:1) +5%タルク	F1	RT,80,80, 80,10,10, 10,10,10	平均粒径-1mmよりも大きい		
11	Ethocel N7+ ステアリン酸(1:1)	F1	RT,80,80, 80,10,10, 10,10,10	平均粒径-1mmよりも大きい		
12	ステアリン酸+ セフロキシム アキセチル(1:3.4)	F2	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-40 d50-322 d90-781	98	379
13	ステアリン酸+ ケトプロフェン (1:3.4)	F2	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-81 d50-448 d90-1175	179	549
14	ステアリン酸	F2	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-47 d50-316 d90-773	115	374
15	Kollidon SR	F2	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	平均粒径-1mmよりも大きい		
16	Kollidon SR+ ステアリン酸(1:1)	F2	RT,60,60, 60,10,10, 10,10,10	d10-273 d50-809 d90-1456	471	844
17	Klucel JF+ ステアリン酸(1:1)	F2	RT,80,80, 80,10,10, 10,10,10	d10-401 d50-848 d90-1474	649	895
18	Ethocel N7+ ステアリン酸(1:1)	F2	RT,80,80, 80,10,10, 10,10,10	d10-507 d50-959 d90-1550	776	993

(R T = 室温)

試験 5、7、8、9、10、11、および 15 では、平均粒径が 1 mm より大きかった。

【 0 0 4 2 】

粒度分布：

表 2 に列挙した試験により調製した組成物のそれぞれの粒度分布は、Malvern Master Sizer 2000 を使用して決定した。試験のそれぞれで得られた断片の平均粒径も、表 2 に列挙した。

【 0 0 4 3 】

図 8 は、試験 12 により調製された医薬組成物に関する粒度分析報告を示す。図に示されるように、医薬組成物に関する $D(0.1)$ 、 $D(0.5)$ 、および $D(0.9)$ の値は、それぞれ 40、322、および 781 ミクロンである。断片の表面加重平均および体積加重平均は、それぞれ 98 および 379 ミクロンであることがわかった。

10

【 0 0 4 4 】

表 2 に示されるように、同等の平均粒径が試験 1 ~ 4 で得られる。試験 1 および試験 2 を比較すると、粒度分布に対する種々の薬物負荷の作用が観察される。試験 2 および試験 12 を比較すると、粒度分布に対するスクリュ構成の作用が観察される。試験 12 および試験 13 を比較すると、粒度分布に対する種々の薬物の作用が観察される。

【 0 0 4 5 】

添加剤のみを使用した試験：

20

試験 5、6、7、8、9、10、11、14、15、16、17、18 は、添加剤のみを、単独で、およびその他の添加剤と組み合わせて使用して実行した。

【 0 0 4 6 】

試験 14 および試験 15 を比較すると、粒度分布に対する種々の添加剤の作用が観察される。結晶質であるステアリン酸は、非晶質である KolliDon SR よりも脆弱であり、したがって、より小さい粒度がステアリン酸で得られた。試験 14 の結果は、ステアリン酸、即ち従来の技法を使用してミリングするのが難しい添加剤を、本明細書に記述するホットメルト断片化プロセスを使用して医薬組成物に使用できることも示す。試験 16 から 18 までは、粒度分布に対する添加剤の組合せの作用を示す。試験 16 から試験 18 までは、ミリングすることが難しい添加剤を、その他の添加剤と組み合わせてホットメルト断片化に使用できることも示す。同様の結果が、異なるスクリュ構成を使用して、試験 5 および試験 6 で観察された。

30

【 0 0 4 7 】

試験 6 および試験 16 を比較すると、粒度分布に対する種々のスクリュ構成の作用が観察される。スクリュ構成 F2 を使用して得られた断片は、スクリュ構成 F1 を使用した場合よりも微細であった。同様の結果が、試験 2 および試験 12；試験 11 および試験 18；試験 9 および試験 17 で観察された。これは、F2 型スクリュ構成によって示される、より良好な断片化特性の直接的な結果と考えられる。

【 0 0 4 8 】

上記のデータは、添加剤、プロセスパラメータ、例えば温度、スクリュ構成の変更を使用して、所望のサイズ範囲の断片を調製できることを示唆している。

40

【 0 0 4 9 】

特定の実施形態について以下に記述する

断片を形成するための共回転 2 軸スクリュ押出機であって、経口投薬に適切な 1 種もしくは複数の添加剤、または経口投薬に適切な 1 種もしくは複数の添加剤を 1 種もしくは複数の活性医薬成分と一緒に受け取るための取入領域と、少なくとも 1 種の添加剤を軟化させて、粘性集塊または溶融体を形成するための溶融領域と、粘性集塊を同時に断片化しつつ冷却して、冷却された断片にするための断片化領域と、冷却された断片を押出機から回収するための押出機出口とを含む押出機。

【 0 0 5 0 】

50

上記押出機においては、断片化領域が、ミリング、混合、または断片化要素を含む。

【0051】

上記押出機においては、断片化領域は、リード「L」で表面に螺旋状に形成された一続きのねじ山を有する、少なくとも1つの混合要素を含み、ねじ山は、少なくとも1回、リード「L」の何分の1かで整数ローブねじ山から非整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の整数ローブねじ山に変形し、またはねじ山は、少なくとも1回、リード「L」の何分の1かで非整数ローブねじ山から整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の非整数ローブねじ山に変形する。

【0052】

上記押出機においては、断片化領域が少なくとも1つの混合要素を含み、混合要素は断片化領域の先頭に位置する。

10

【0053】

上記押出機においては、添加剤は、脂肪酸、ベヘン酸グリセリル、およびワックスからなる群から選択される。

【0054】

上記押出機においては、脂肪酸がステアリン酸である。

【0055】

上記押出機においては、熔融領域の温度は、粘性集塊または溶融体の形成を可能にするために、少なくとも1種の添加剤の軟化温度またはガラス転移温度 T_g または融点よりも高い。

20

【0056】

上記押出機においては、断片化領域に冷却システムが設けられ、断片化領域の温度は、粘性集塊または溶融体を冷却するために、少なくとも1種の添加剤の軟化温度またはガラス転移温度 T_g または融点以下である。

【0057】

上記押出機においては、冷却は、断片化領域の全体にわたって均一である。

【0058】

上記押出機においては、断片化領域は、押出機出口に向かって増大する冷却勾配 (cooling gradient) を有する。

【0059】

30

その他の特定の実施形態について以下に記述する

共回転2軸スクリュ押出機内で断片を形成する方法であって：

- a. 経口投薬に適切な1種または複数の添加剤を押出機に供給するステップと；
 - b. 少なくとも1種の添加剤を軟化または溶融させて、粘性集塊または溶融体を形成するステップと；
 - c. 粘性集塊または溶融体を同時に断片化しかつ冷却して、冷却された断片を得るステップと；
 - d. 冷却された断片を押出機から収集するステップと
- を含む方法。

【0060】

40

上記方法においては、経口投薬に適切な1種または複数の添加剤を、1種または複数の活性医薬成分と一緒に、押出機に供給するステップを含む。

【0061】

上記方法においては、添加剤は、脂肪酸、ベヘン酸グリセリル、およびワックスからなる群から選択される。

【0062】

上記方法においては、脂肪酸がステアリン酸である。

【0063】

上記方法においては、同時に行われる断片化および冷却は、ミリング、混合、または断片化要素によって実現される。

50

【0064】

上記方法においては、同時に行われる断片化および冷却は、リード「L」で表面に螺旋状に形成された一続きのねじ山を有する、少なくとも1つの混合要素によって実現され、ねじ山は、少なくとも1回、リード「L」の何分の1かで整数ローブねじ山から非整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の整数ローブねじ山に変形し、またはねじ山は、少なくとも1回、リード「L」の何分の1かで非整数ローブねじ山から整数ローブねじ山に変形し、かつリード「L」の何分の1かで元の非整数ローブねじ山に変形する。

【0065】

上記方法においては、混合要素が断片化領域の先頭に位置する。

10

【産業上の利用可能性】

【0066】

押出機を使用して医薬組成物を製造するための、開示されたプロセスは、様々な薬物剤形のサイズ制御された製造において用途を見出している。断片は、複雑な下流の補助設備なしに、錠剤圧縮、カプセル充填のために、また、経口投与用の散布体または懸濁体を調製するために、得ることができる。開示されたプロセスを使用して得られた医薬組成物は、薬物の溶解速度および/または生物学的利用能の増大、薬物の制御放出、矯味、安定性の増大など、改良された特性をもたらすことができる。本発明のプロセスは、多設備プロセス、即ち従来の造粒/圧密化プロセスまたは従来のホットメルト押出しプロセスで遭遇する汚染も防止しかつ医薬組成物のいかなる収量損失も低減させる。

20

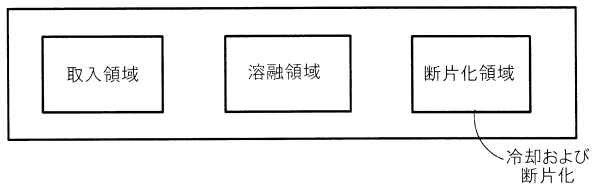
【0067】

開示されたプロセスは、全ての添加剤、特にステアリン酸などのミリングすることが難しい添加剤に適切である。断片化領域で断片化または混合要素を使用して同時に行われる冷却および断片化は、所望の断片を得るのを助ける。

【0068】

開示される押出機は、全ての添加剤、特にステアリン酸などのミリングするのが難しい添加剤を使用して、医薬断片を形成するのに適切である。

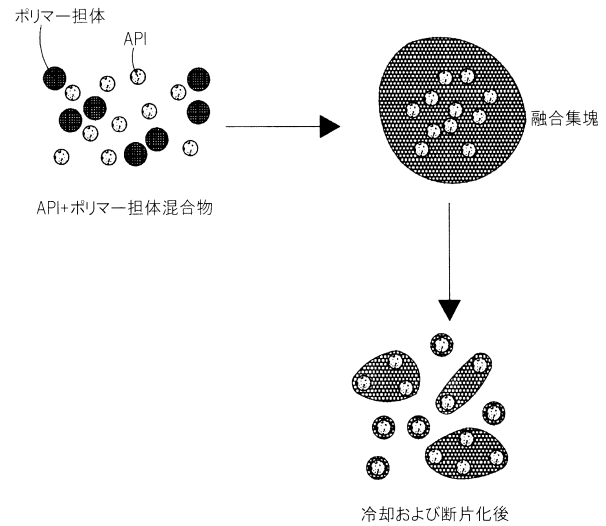
【図 1】



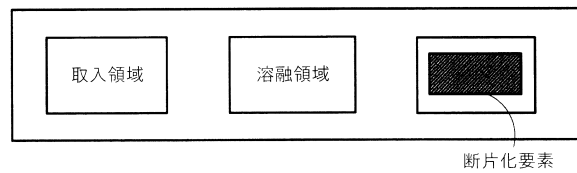
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

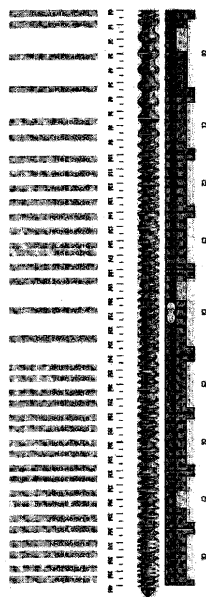


FIG. 5

【図 6】

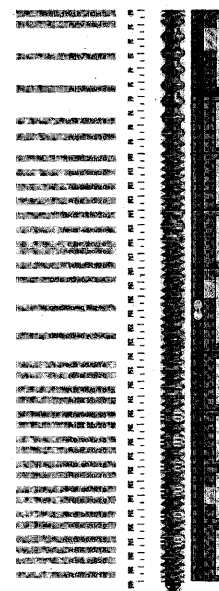


FIG. 6

【 7 】

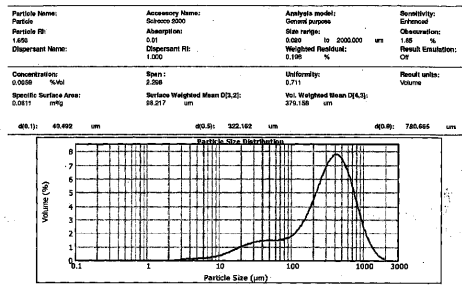


Fig. 7

フロントページの続き

(72)発明者 スネーラ プロドゥットゥリ
インド 5 0 0 1 0 0 ハイデラバード コンパリー エスエー パーム メドウズ アベニュー
1 7 2 6 5

(72)発明者 ヒマドゥリ セン
インド 4 1 1 0 2 1 プネ エヌディーエー パシャン ロード パフダン ラムナガル コロ
ニー エリート エンバシー

審査官 武内 大志

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 3 / 0 7 4 9 5 1 (W O , A 1)
米国特許第0 6 7 8 3 2 7 0 (U S , B 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)
A 6 1 J 3 / 0 2
A 6 1 K 9 / 1 4 - 9 / 1 9
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8