

(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2005-505501

(P2005-505501A)

(43) 公表日 平成17年2月24日(2005.2.24)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 38/00

F I

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 37/02

テーマコード (参考)

4 C O 7 6

4 C O 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 75 頁)

(21) 出願番号 特願2002-585919 (P2002-585919)
 (86) (22) 出願日 平成14年4月23日 (2002. 4. 23)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年10月22日 (2003. 10. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/013055
 (87) 国際公開番号 W02002/088664
 (87) 国際公開日 平成14年11月7日 (2002. 11. 7)
 (31) 優先権主張番号 60/286, 682
 (32) 優先日 平成13年4月26日 (2001. 4. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/286, 870
 (32) 優先日 平成13年4月26日 (2001. 4. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

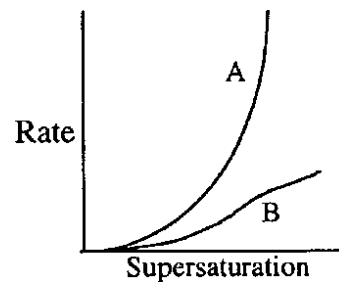
(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 1
 5 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 3 4 5
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100098925
 弁理士 上田 敏夫
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結晶化によるコンパクトビリティの制御

(57) 【要約】

本発明は、コンパクトビリティに影響を及ぼす活性成分の結晶化パラメータを測定し；そして、該結晶化パラメータを制御して該コンパクトビリティの増大を得ることによって、活性成分のコンパクトビリティを増大する方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分のコンパクトビリティを増大する方法であって、コンパクトビリティに影響を及ぼす該活性成分の結晶化パラメータを測定し；そして、該結晶化パラメータを制御して該コンパクトビリティの増大を得ることを含む、該方法。

【請求項 2】

活性成分のコンパクトビリティを増大する方法であって、

該活性成分の所望するコンパクトビリティを決め；

該活性成分のコンパクトビリティを評価し；

該コンパクトビリティに影響を及ぼす該活性成分の結晶化パラメータを測定し；そして、
該結晶化パラメータを制御して、該所望するコンパクトビリティを有する活性成分を得る、

工程を含む、該方法。

【請求項 3】

結晶化パラメータは、音波処理、シードのサイズ、シードの量、貧溶媒の容量、結晶化の温度、冷却プロファイルおよび攪拌速度からなる群から選ばれる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

1 つ以上の活性成分が存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

更に、少なくとも 1 つの賦形剤を選択することを含む、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 6】

活性成分の含有量は約 35 % より大きい、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

活性成分の含有量は約 50 % より大きい、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

活性成分の含有量は約 60 % より大きい、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

活性成分の含有量は約 70 % より大きい、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

活性成分の含有量は約 80 % より大きい、請求項 5 に記載の方法。 30

【請求項 11】

高い活性成分薬物積載量を有する固体剤形の製造法であって、

コンパクトビリティに影響を及ぼす活性成分の結晶化パラメータを測定し；

該結晶化パラメータを制御して、コンパクトビリティを増大し；そして、

該活性成分を該固体剤形中にコンパクト化する、

該製造法。

【請求項 12】

更に、該活性成分を少なくとも 1 つの賦形剤と組み合わせることを含む、請求項 11 に記載の製造法。

【請求項 13】

最終固体剤形中の活性成分の含有量は約 35 % より大きい、請求項 11 に記載の製造法。 40

【請求項 14】

最終固体剤形中の活性成分の含有量は約 50 % より大きい、請求項 11 に記載の製造法。

【請求項 15】

最終固体剤形中の活性成分の含有量は約 60 % より大きい、請求項 11 に記載の製造法。

【請求項 16】

最終固体剤形中の活性成分の含有量は約 70 % より大きい、請求項 11 に記載の製造法。

【請求項 17】

最終固体剤形中の活性成分の含有量は約 80 % より大きい、請求項 11 に記載の製造法。

【請求項 18】

更に、少なくとも1つの他の活性成分を組み合わせることを含む、請求項11に記載の製造法。

【請求項19】

結晶化パラメータは、音波処理、シードのサイズ、シードの量、貧溶媒の容量、結晶化温度、冷却プロファイルおよび攪拌速度からなる群から選ばれる、請求項11に記載の製造法。

【請求項20】

請求項11に記載の製造法による製品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

(関連出願)

本出願は、米国仮出願第60/286,682号(2001年4月26日出願)および米国仮出願第60/286,870号(2001年4月26日出願)の35章119条(e)の優先権の利益を主張するものである。このものは、本明細書の一部を構成する。

【0002】

(技術分野)

本発明は、一般的に結晶化の制御による活性成分のコンパクタビリティ(compactability)の増大に関する。

【0003】

(背景技術)

20

医薬産業において使用される錠剤の製剤化は通常、活性医薬成分(「API」)と賦形剤との混合を含む。該賦形剤は錠剤の支配的な部分である傾向があるために、コンパクションは一般的に賦形剤の選択、すなわち、該賦形剤の性質を増大させたり、または該錠剤を混合したりもしくは製剤化する方法を改善することを必要とする。しかしながら、高いAPI薬物積載量が所望される場合には、該賦形剤または方法の選択および/または操作が該錠剤を十分にコンパクト化するのには十分でないことがある。その上、高い薬物積載量のために、該APIの該機械力学的(mechanical)性質(例えば、コンパクタビリティ)が支配的になる。不十分なコンパクションの影響は、より大きなサイズの錠剤となったりまたは患者がより多量の錠剤を摂取する必要を引き起こし得るので、コンパクションが所望する薬物積載量を得るのに十分であるかどうか要求される。

30

【0004】

現在、低いコンパクタビリティを有するAPIを含有する高い薬物積載量の経口錠剤を設計するのに、2つの一般的な方法が存在する(例えば、G. AlderbornおよびC. Nystrom編, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 1996(これは、本明細書の一部を構成する))。第1の方法は、医薬的に許容し得る賦形剤をコンパクション助剤として加えることである。第2の方法は、機械力学的な粉砕(comminution)によって該APIのコンパクタビリティを増大させることである。これら2つの方法を以下に順に記載する。

【0005】

第1の方法において、コンパクタビリティを補助するための賦形剤の添加はAPIのコンパクタビリティの不足に取り組むものではなく、むしろ賦形剤のコンパクション助剤としての添加によってこの欠点を回避するものである。賦形剤の粉末混合物への添加は、APIの性能に比べて該粉末混合物の性能を改善する。しかしながら、それらのコンパクション助剤の添加は錠剤当たりの最大API薬物積載量を低下させ、その結果、単位用量当たりの該錠剤のサイズを増大させるであろう。このことは商業的に望ましくない。加えて、これらのコンパクション助剤は、製薬プロセス(例えば、造粒)のためにそれらのコンパクタビリティの低下を受け易い。従って、最適な性能のためには、これらのコンパクション助剤は、その機械力学的な性質に基づいてAPIと調和されるべきである。

40

【0006】

第2の方法において、APIのコンパクタビリティは機械力学的な粉砕(例えば、粉砕機)の使用によって増大するが、これは煩わしいプロセスであり、そして薬製品の最終コス

50

トに大きく付加し得る。粒子サイズおよび粒子形状（形態）のいずれも、物質のコンパクタビリティに優位な効果を有し得ることは一般的に認められている。しかしながら、粒子サイズがコンパクションに及ぼす影響は、研究されるある物質（N. Kaneniwa, K. ImagawaおよびJ-C. Ichikawaによる「The Effects of Particle Size and Crystal Hardness on the Compaction of Crystalline Drug Powders」, Powder Technology Bulletin Japan, 25 (6), 381 (1988)（これは本明細書の一部を構成する））に応じて、プラスにもまたはマイナスにもなり得る。加えて、結晶形態は、粒子を互いに十分に接触させ、その結果内部結合力が十分に強い錠剤を製造するのに必要なエネルギー量にとって非常に重大な意味を持ち得る。さらに、API粉末の粉碎化は粉まみれで且つ扱いが困難であることから、多量スケールの製造には適さない。機械力学的な方法によるAPI粒子の減少を伴うコンパクタビリティの増大レベルは知られておらず、高い薬物積載量の錠剤を得るのには不十分なこともあり得る。最も重要なのは、機械力学的な粉碎の大きなマイナス効果が該粒子中の不定形含有量を増大する可能性があり、これは重大な安定性の問題となり得る。

10

【0007】

従って、API粉末のコンパクタビリティを増大させるための新規な方法を開発する必要がある。

【0008】

（発明の概要）

本発明は、活性成分のコンパクタビリティを増大する方法を提供し、該方法はコンパクタビリティに影響を及ぼす該活性成分の結晶化パラメータを測定し；そして、該結晶化パラメータを制御して該コンパクタビリティの増大を得ることを含む。本発明はまた、高い活性成分薬物積載量を有する固体剤形の製造法を提供し、該製造法は活性成分の結晶化パラメータを測定し；該結晶化パラメータを制御して、コンパクタビリティを増大し；そして、該活性成分を該錠剤中にコンパクト化する、ことを含む。本発明は更に、本発明の方法によって製造される固体剤形を提供する。

20

【0009】

（発明の記載）

本発明は、AIの結晶化パラメータおよびAIのコンパクタビリティとの関係を確立することによって、活性成分（「AI」）のコンパクタビリティを改善する方法を提供する。該関係を確立することによって、AIのコンパクタビリティの改善は、上記の通常の方法に限定されずに、達成することができることを発見した。特に、一旦該関係が確立されると、該AIのコンパクタビリティは該AI結晶化パラメータを制御することによって操作することができる。本発明は、高い薬物積載量錠剤のためにAPIのコンパクタビリティを増大させるのに特に有用である。

30

【0010】

以下の例示は、AI賦形剤および錠剤の様々な性質を公式化し、測定し、そして評価するのに使用する様々な概念および技術の、定義および非限定的な記載である。

【0011】

用語「AI」（または、「活性成分」）とは、API（活性医薬成分）を含むことを意味する。「活性成分」はまた、「活性薬物」と呼ばれることもあり得る。本発明の方法で使用するAIは、例えば全身的に活性な治療学的な薬物、局所的に活性な治療学的な薬物、殺菌薬物、化学浸透剤、洗浄剤、脱臭剤、芳香剤、染料、動物忌避剤、昆虫忌避剤、受精剤、殺虫剤、除草剤、殺菌剤および植物成長刺激剤などを含むが、これらに限定されない。

40

【0012】

該用語「活性成分のコンパクタビリティを増大する」とは、本明細書に記載する新規な方法を用いることなく通常得られるであろう上記のコンパクタビリティを増大することを意味する。

【0013】

様々なAPIが、本発明の方法において使用することができる。該APIは、水溶性薬物

50

および非水溶性薬物の両方を含む。該APIは例えば、抗癌薬、抗ヒスタミン薬、鎮痛薬、非ステロイド性炎症薬、鎮吐薬、抗てんかん薬(anti-epileptics)、血管拡張薬、鎮咳薬、去たん薬(expectorants)、抗喘息薬、制酸薬、鎮けい薬(anti-spasmodic)、抗糖尿病薬、抗肥満薬、利尿薬、抗低血圧薬、抗高血圧薬、気管支拡張薬、ステロイド薬、抗生物質、抗痔核薬(antihemorrhoidals)、催眠薬、向精神薬、抗うつ薬、止しゃ薬(antidiarrheals)、粘液破壊性薬(mucolytics)、鎮静薬、うっ血除去薬、緩下薬、ビタミン薬、刺激薬および食欲抑制薬を含むが、これらに限定されない。上記の例示は、排他的であることを意味しない。

【0014】

局所的に活性な薬物を使用することができ、このものとしては水溶性薬物および非水溶性薬物の両方を含む。本発明の除放性製剤中に含むことができる該局所的に活性な薬物は、使用する環境（例えば、経口腔）においてその効果を発揮することを意図するが、ある場合には、該活性薬物はまた周囲の粘膜による血液中への吸収によって全身活性を有し得る。

【0015】

局所的に活性な薬物は、抗癌薬、抗真菌薬、抗生物質、抗ウイルス薬、息フレッシュ薬(breath freshener)、鎮咳薬、抗う蝕性(anti-cariogenic)薬物、鎮痛薬、局麻薬、経口消毒薬(oral antiseptics)、抗炎症薬、ホルモン薬、抗プラーク薬(antiplaque agent)、酸性度低下薬および歯減感薬(tooth desensitizers)を含み得る。この例示は、排他的であることを意味しない。

【0016】

本発明の方法によって製造される固体製剤はまた、他の局所的に活性な薬物（例えば、芳香剤および甘味剤）を含み得る。通常、例えば「Chemicals Used in Food Processing, pub 1274 by the National Academy of Sciences, 63-258頁（これは、本明細書の一部を構成する）」に記載のいずれかの芳香剤または食品添加物を使用することができる。

【0017】

本発明の方法によって製造される錠剤はまた、有効な量の着色剤（例えば、二酸化チタン、F.D. & C.およびD. & C.染料；「the Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 5巻, pp.857-884」（これは本明細書の一部を構成する）を参照）、安定化剤、結合剤、匂い制御剤および保存剤を含み得る。

【0018】

用語「そのもの」（これは「AI」、「API」または「物質」を言及する際に用いる）とは、AI、APIまたは物質が機械力学的粉碎または粉碎(milling)などのプロセスを経っていないことを意味する。

【0019】

用語「賦形剤」とは、AI以外の全ての成分を意味する。本発明の方法に用いられる賦形剤には、「the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2版, A. WadeおよびP. Weller編, 1994, American Pharmaceutical Association」（これは本明細書の一部を構成する）に記載のものを含むが、これらに限定されない。1個以上の活性成分を含有する固体剤形を製造するために、該物質（これは圧縮されて剤形となる）はかかる方法でそのものを加工処理することとなるある物理的性質を有することが必要なことが多い。特に、圧縮される該物質は自由に流動しなければならない、滑らかにされなければならない、重要なのは、固体剤形が圧縮後に無傷のまま残ることを保証する十分な凝集性を有しなければならない。

【0020】

錠剤の場合には、錠剤は打錠機で打錠される物質に適用される圧力で形成される。打錠機は、底からの臼に適合した下杵と、臼の穴に打錠用の物質を充填後に、上部から臼の穴に入り込む対応した形状および寸法を有する上杵を含む。錠剤は下杵および上杵に適用した圧力で形成される。該物質が臼の中で自由に流動する能力は、臼の均一な充填および物質供給源からの該物質の連続的な動き（例えば、フィーダーホッパー）が存在することを保

10

20

30

40

50

証するために重要である。該物質の滑沢性は、圧縮される物質が杵の面から容易にはずれなければならないので、固体剤形の製造において重要である。

【0021】

ほとんどの薬物はこれらの性質を持たないかほんの一部しか持たないので、錠剤製剤化の方法は、圧縮されて固体剤形となる物質にこれらの所望する性質を付与する目的で開発されている。典型的には、圧縮されて固体剤形となる物質は、製剤化されて剤形となる薬物へ自由な流動性、滑沢性、および凝集性の性質を付与する賦形剤を1個以上含む。

【0022】

滑沢剤は典型的に、打錠される物質が杵に固着するのを避けるために加えられる。通常用いられる滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸カルシウムが含まれる。かかる滑沢剤は一般的に、最終的に打錠された製品中に2重量%未満の量で含まれる。

10

【0023】

滑沢剤に加えて、固体剤形は希釈剤を含むことが多い。希釈剤は、錠剤を圧縮のための実際的なサイズにするために打錠される物質のバルク重量を増加させる目的で、加えることが多い。このことは、薬物の用量が比較的に小さい場合に必要であることが多い。高い薬物積載量の剤形に用いられる賦形剤の選択は、製剤化の機械力学的性能に必須である。例えば、APIを50%以上の濃度で用いる場合には、延性の賦形剤を使用することによってバランスをとる必要があり得る。逆に言えば、APIが延性である場合には、スピードに敏感な製剤化の確率を最小限にする賦形剤を使用することが望ましい。

20

【0024】

固体剤形における別の通常用いられるクラスの賦形剤は、結合剤である。結合剤は凝集性の資質を粉末物質に付与する薬物である。通常用いる結合剤は、デンプン、並びにショ糖、ブドウ糖、デキストロース、乳糖、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの糖を含む。

【0025】

崩壊剤は、最終的に製造される圧縮された固体剤形が使用される環境下（例えば、胃腸管）で許容し得る崩壊速度を有することを保証するために、含まれることが多い。典型的な崩壊剤は、デンプン誘導体、カルボキシメチルセルロースの塩、およびポビドンの架橋結合した重合体を含む。

30

【0026】

圧縮前に固体剤形に含まれる物質の製造についての3つの一般的方法：すなわち（1）乾式造粒；（2）直接圧縮；および（3）湿式造粒がある。

【0027】

乾式造粒方法は、構成成分の1つ、すなわち薬物または希釈剤のいずれかが、打錠するのに十分な凝縮性の性質を有する場合に使用することができる。該方法は、該成分の混合、成分のスラッグ(slug)またはローラーコンパクト化、乾式ふるい分け、滑沢化および成分の最終圧縮を含む。

【0028】

直接圧縮方法においては、固体剤形に含まれる粉末化した物質は、物質自身の物理的性質を変えことなく直接に圧縮される。

40

【0029】

湿式造粒方法には、例えば、V型粉末(twin shell)ブレンダー、二重円錐型ブレンダー中で剤形に取り込まれる粉末を混合すること、およびその後混合粉末に結合剤の溶液を加えて造粒物を得ることを含む。その後、湿気を帯びた塊を例えば、6または8メッシュのふるいでふるい分けし、次いで例えば、トレイでの乾燥、流動層乾燥機、噴霧乾燥機、高周波乾燥機、マイクロ波、真空、または赤外線乾燥機の使用により乾燥する。乾燥した造粒物は乾燥ふるい分けし、滑沢化し、最終的に圧縮する。

【0030】

直接圧縮の使用は典型的に、薬物または活性成分が必須の結晶構造および医薬的に許容し

50

得る錠剤の製剤化に要求される物理的性質を有するというそれら状況に制限される。一方、該必須の物理的性質を有しない薬物または活性成分に直接圧縮方法を適用可能とする賦形剤を1個以上含ませることは、当該技術分野でよく知られている。薬物自身が比較的高い用量（例えば、薬物自身が全錠剤重量の実質部を有する）で投与される固体剤形では、薬物自身が、直接圧縮される該成分について十分な物理的性質（例えば、凝縮性）を有することが必要である。

【0031】

製造プロセスの合理的な選択は、活性成分の変形メカニズムに基づいて行われなければならない。例えば、非常な脆性の物質の場合には乾式造粒を避け、一方、弾力性の課題を克服するために湿式造粒を選択する。

10

【0032】

しかしながら、典型的には、賦形剤は圧縮される物質に対して全体として良好な流動性および圧縮の性質を付与する製剤に加える。かかる性質は典型的に、前処理工程（例えば、湿式造粒、スラッグングまたはローラーコンパクト化、噴霧乾燥、球形化、または結晶化）によって、これらの賦形剤に付与される。有用な直接圧縮の賦形剤には、特にセルロース、糖、およびリン酸ジカルシウム二水和物の加工処理された形態を含む。

【0033】

加工処理したセルロース、微結晶セルロースは、固体剤形の直接圧縮ビヒクルとして医薬産業で広く使用されている。微結晶セルロースは、エドワード社（Edward Mendell Co., Inc.）から商品名EMCCCEL（登録商標）でおよびFMC社（FMC Corp.）からアビセル（Avicel, 登録商標）として商業的に入手可能である。他の直接圧縮の賦形剤と比べて、微結晶セルロースは通常優れた圧縮性および崩壊特性を示すと考えられる。

20

【0034】

商業的に実施可能な錠剤の好ましいサイズは、それを扱う患者の能力によって下限で（約100mg）、および嚥下を容易にすることによって上限で（約800mg）制限される。これらの重量から平均密度の式が想定される（ $0.3\text{ g/mL} \sim 0.6\text{ g/mL}$ ）。所望する錠剤の重量範囲は、200mg～400mgである。好ましい製剤化は、良好な流動性および良好なコンパクトビリティの所望の性質を有しているが、同時にAPIの物理的性質におけるいくつかの欠点を克服するために最小量の賦形剤が要求される。従って、APIにでき得る限り所望の資質を持たせることが有利である。

30

【0035】

一般的に、AIを含有する錠剤を得るためには、ある重量の粉末層（これは、AI、または賦形剤とのその混合物からなる）は、上杵および下杵の間の臼中である限られた空間中で圧縮圧をかけられ、容量の減少を受けてそれにより圧密(consolidation)を生じ、その結果錠剤を形成する。適用する圧力が原因で生じる容量の変化は、得られる錠剤の寸法から測定できる。適用する圧力の範囲での容量の変化の大きさは、圧縮の大きさ、または物質が被る容量の減少を表す。同様に、圧力に関する容量変化の勾配または応答は、粉末の圧縮率を表す。圧密は、粒子間結合が活性となる距離の近い接触となる容量減少プロセス（可塑性変形または脆性破壊のいずれか）によって生じる新鮮で新たな表面が原因で生じる。これらの結合は、接触点の近位であること(juxtaposition)およびそれらのまわりに存在する化学的環境に応じて、分子間力または弱い分散力のいずれかであり得る。圧密した粉末層、すなわち錠剤は、機械力学的応力を受けた場合に、破損またはさらなる変形に耐えることを可能とするそれ自身の強度を有する。錠剤の強度は、引張試験により簡便に測定できる。「引張試験」において、錠剤は最も長い幅／直径を有するその面に垂直な方向に応力がかけられる。この試験から測定される強度は、錠剤の「引張強度」として知られる。

40

【0036】

APIの粉末は一般的に圧縮圧の増大に伴って、より大きな程度の圧密を示す。しかしながら、その中に空気を一切含まない、換言すれば100%固体であるコンパクトを製造することは事実上不可能である。圧密の増大に伴って、一般的に、得られるコンパクトの引

50

張強度の増大が存在する。圧縮圧の増大に伴う強度の増大（勾配）の測定は、圧縮圧に
応答する物質の能力の基準値、または「コンパクタビリティ」として用いる。コンパクショ
ンの大きさはまた、上記の文章に記載するそれらプロフィルの曲線下での面積を測定する
ことによって追跡することができる。

【0037】

本発明は、コンパクト化(compact)されるA I 物質中へそのコンパクタビリティを増大さ
せる性質を工作する(engineering)新規な方法を提供する。物質のコンパクタビリティに
及ぼすそれらの効果について系統的に研究することができるいくつかの結晶化パラメータ
が存在する。かかる結晶化パラメータの例には、音波処理、シードのサイズ、シードの量
、貧溶媒の量、結晶化温度、冷却プロフィル、攪拌速度、並びに当業者に知られる他のパ
ラメータを含むが、これらに限定されない。一般的に、結晶化プロセスは、核生成および
成長の両方を含む。過飽和への経験的な依存性は図1に示すとおりであり、これは過飽和
に依存する核生成（均一系、シード添加なし；曲線A）および成長速度（曲線B）の図式
である。結晶化プロセスを操作する方法の一つは、過飽和の大きさをコントロールするこ
とである。例えば、大きな粒子サイズを所望する場合には、過飽和状態を低下させ、それ
により核生成速度を低下させ、そして核(nucleates)として作用する現存する結晶上に、
溶液中の物質を結晶化し／析出させることができる。一方で、小さな粒子サイズを所望す
る場合には、より高い過飽和状態により通常、核生成速度の増大が強いられ、その結果溶
液中の物質は核を惹起し、また新たな結晶物を開始することを優先する。結晶の形状（形
態）または該結晶の晶癖は、関心ある物質に応じて、この改変によって変えることができ
たりまたは変えることができない。過飽和状態の操作によって、最終生成物A I のコンパ
クタビリティを制御することは可能である。

10

20

【0038】

結晶化プロセスを改変する別の方法は、より多くのシードを導入することによって核生成
を増大すること、または全くシードを用いないことによって核生成を排除しそして核生成
および特定の大きさの過飽和についての成長の間のバランスをシフトすることである。こ
の方法は、極端に遅いまたは速い核生成速度を有する物質で特に有用である。

【0039】

例えば、核生成が遅い結晶化システムにおいて且つ限られた量のシードだけが存在する場
合には、過飽和状態は新たな結晶を惹起する代わりに、溶液中の物質をシード上で成長す
ることを促進する傾向がある。その結果、結晶化の完結時に、より大きな結晶となる。粒
子の形態に影響を及ぼし、その結果その性能に影響を与えるかもしれない他の因子（例え
ば、異なる溶媒の選択）が存在するが、過剰量のシード添加の使用は明らかに、粒子サイ
ズおよび従って生成物のコンパクタビリティを制御する強力な手段を提供する。

30

【0040】

図2は、A P I のコンパクタビリティを増大させる全プロセスを理解するのを助ける非制
限的な補助として提供するものである。図2はフィードバックループを示し、ここでA I
粒子、またはA I と賦形剤との混合物は、機械力学的な試験（例えば、本明細書に記載す
る錠剤指標法）を用いてそれらの変形のメカニズムについて評価する。さらに、本明細書
に記載する圧縮率およびコンパクタビリティの実験などの他の技術を用いて、A I が圧縮
応力下で優位に脆性または延性であるかどうかを同定するのに役立つ。A I が脆性で見出
される場合には、結晶の形態／サイズ／形状／表面積／表面エネルギーを改変することに
よって最大の圧縮率およびコンパクタビリティを得るために、該結晶化プロセスは本明細
書に記載の方法を用いて改変する。A I が延性であるが、低い引張強度を示す場合には、
最大コンパクタビリティを得るために、該結晶化プロセスを改変したルートを採用。しか
しながら、引張強度が問題ではなく、粘弾性である場合には、該結晶化方法は結晶を如何
により硬く(harder)製造することができるか（例えば、高温処理など）に注視され得る。
次いで、該改変された結晶および得られる粉末は、所望の性質が得られるまで、該フィ
ードバックループによって機械力学的性質について再評価する。

40

【0041】

50

従って、本発明は活性成分のコンパクトビリティを増大する方法を提供し、該方法は該活性成分の結晶化パラメータを測定し；そして、該結晶化パラメータを制御して該コンパクトビリティの増大を得ることを含む。

【0042】

別の実施態様において、本発明は活性成分のコンパクトビリティを増大する方法を提供し、該方法は1) 該活性成分の所望するコンパクトビリティを決め(determining)；2) 該活性成分のコンパクトビリティを評価し；3) 該活性成分の結晶化パラメータを測定し；そして、該結晶化パラメータを制御して、該所望するコンパクトビリティを有する活性成分を得る、工程を含む。

【0043】

好ましい実施態様において、該方法は更に、所望する機械力学的な性質を有する賦形剤を少なくとも1つ選択することを含む。そうして選択する賦形剤は、高い圧縮率、高いコンパクトビリティ、高い結合指標および低い脆破壊指標を有すべきである。これらの性質を測定するための方法論は、本明細書中に記載する通りである。好ましい賦形剤は、微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムを含む。他の好ましい賦形剤としては、希釈剤：乳糖、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトール、リン酸カルシウム；崩壊剤：クロスカルメローゼナトリウム(Croscarmellose sodium)、クロスポビドン(crospovidone)、前ゼラチン化デンプン；滑沢剤：ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム；およびすべり剤(glidant)およびタルクを含む。

【0044】

別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約35%よりも大きい。更に別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約50%よりも大きい。更に別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約60%よりも大きい。更に別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約70%よりも大きい。更に別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約80%よりも大きい。別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約90%よりも大きい。

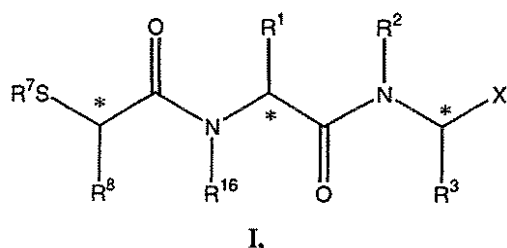
【0045】

別の好ましい実施態様において、該A IはA P Iである。

【0046】

好ましい実施態様において、該A P Iは、一般式(I)：

【化1】



[式中、

R^1 は、 $C_1 - 7$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_1 - 6$ アルキル-アリール、アリール、 $C_1 - 6$ アルキル-ヘテロアリール、ヘテロアリール、または $C_1 - 6$ アルキル-A R^9 基(ここで、AはO、NR⁹またはS(O)_mであり、mは0~2であって、そしてR⁹はH、 $C_1 - 4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 - 4$ アルキル-アリールまたは $C_1 - 4$ アルキル-ヘテロアリールであり；A=NR⁹の場合は、基R⁹は同じかまたは異なってもよい)であり；

R^2 は、水素または $C_1 - 6$ アルキル基であり；

10

20

30

40

50

R^3 は R^6 基（ここで、アルカは $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_2 - 6$ アルケニル基であり、 n は 0 または 1 である）であり；

X は、ヘテロアリールまたは基 $CONR^4R^5$ （ここで、 R^4 は水素または $C_1 - 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 - 6$ アルキル-ヘテロアリール、シクロ ($C_3 - 6$) アルキル、 $C_1 - 6$ アルキル-シクロ ($C_3 - 6$) アルキル、ヘテロシクロ ($C_4 - 6$) アルキルまたは $C_1 - 6$ アルキル-ヘテロシクロ ($C_4 - 6$) アルキル基であり、 R^5 は水素または $C_1 - 6$ アルキルである）であり； NR^4R^5 はまた環を形成してもよい）であり；

R^7 は、水素または基 $R^{10}CO$ （ここで、 R^{10} は、 $C_1 - 4$ アルキル、($C_1 - 4$ アルキル)アリール、($C_1 - 6$ アルキル)ヘテロアリール、シクロ ($C_3 - 6$) アルキル、シクロ ($C_3 - 6$) アルキル- $C_1 - 4$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルケニルアリール、アリールまたはヘテロアリールである）であり；

R^8 および R^{16} は同じかまたは異なってもよく、各々 $C_1 - 4$ アルキル R^{11} であり、 R^{16} はまた H でもよく；

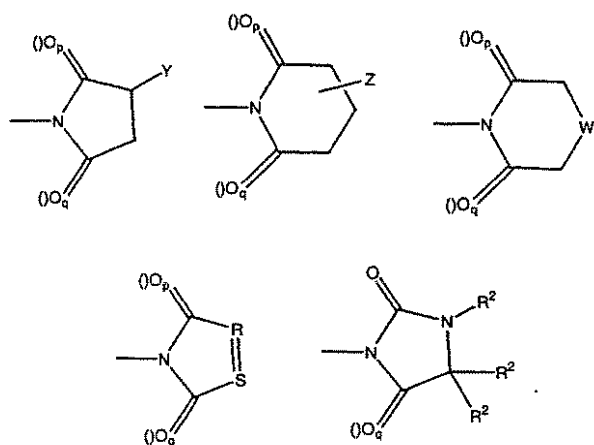
R^6 は、 AR^9 またはシクロ ($C_3 - 6$) アルキル、シクロ ($C_3 - 6$) アルケニル、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシアリール、ベンジルオキシアリール、アリール、ヘテロアリール、($C_1 - 3$ アルキル)ヘテロアリール、($C_1 - 3$ アルキル)アリール、 $C_1 - 6$ アルキル- $COOR^9$ 、 $C_1 - 6$ アルキル- NHR^{10} 、 $CONHR^{10}$ 、 $NHCO_2R^{10}$ 、 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NHCOR^{10}$ 、アミジンまたはグアニジンであり；

R^{11} は、 COR^{13} 、 $NHCOR^{13}$ または以下の基：

10

20

【化 2】



30

（式中、

p および q は各々 0 または 1 であり、同じかまたは異なってもよいが、 $p = q = 1$ の場合には、 Y は H ではあり得ず；

R および S は各々、CH または N であり、同じかまたは異なり；

W は、O、 $S(O)_m$ （ここで、 $m = 0, 1$ または 2 である）または NR^{12} であり；

Y および Z は各々、H または $C_0 - 4$ アルキル R^{14} （ここで、 R^{14} は、 NHR^2 、 $N(R^2)_2$ （ここで、各 R^2 は同じかまたは異なってもよい）、 $COOR^2$ 、 $CONHR^2$ 、 $NHCO_2R^2$ （ここで、 R^2 は H ではない）、 $NHSO_2R^2$ （ここで、 R^2 は H ではない）または $NHCOR^2$ である）であり； Z は該環上のいずれかの位置と結合し得て；

40

R^{12} は、水素、 $C_1 - 4$ アルキル、 COR^9 、 CO_2R^9 （ここで、 R^9 は H ではない）、 $CONHR^9$ 、または SO_2R^9 （ここで、 R^9 は H ではない）である）

のいずれかであり；

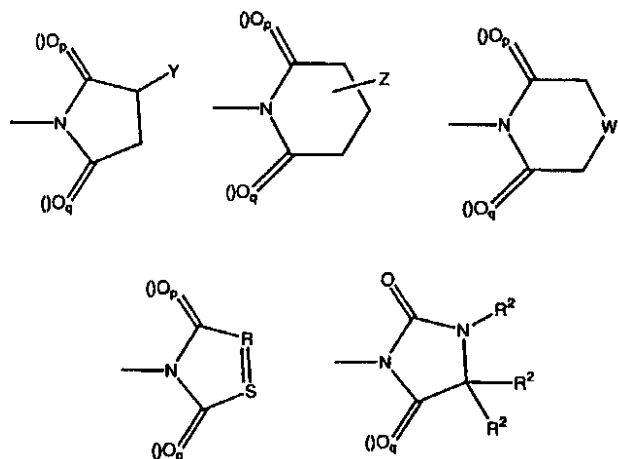
R^{13} は、($C_1 - 4$ アルキル) R^{15} であり；

R^{15} は、 $N(R^2)_2$ （ここで、各 R^2 は同じかまたは異なってもよい）、 CO_2R^9 、 $CONHR^9$ 、 $CON(R^9)_2$ （ここで、各 R^9 は同じかまたは異なってもよい）

50

) または SO_2R^9 (ここで、 R^9 は H ではない)、フタルイミド、または上で定義する以下の基:

【化 3】



10

である]

の化合物、並びにその塩、溶媒和物および水和物である。

【0047】

好ましい態様において、API は式 I の化合物であって、該式中、X は CONR^4R^5 であり; R^4 は H、アルキルまたはアリールであり; R^6 はアミジンまたはグアニジンでなく; R^{11} は NHCOR^{13} または上記の基の最後ではなく; R^{15} は $\text{N}(\text{R}^2)_2$ または上記の基の最後ではなく; そして R^{16} は H である。

20

【0048】

好ましい態様において、API は、

[(2S)-スルファニル-5-[(N,N-ジメチルアミノ)アセチル]アミノペンタノイル-L-ロイシル-L-tert-ロイシンN-メチルアミド; および

[(2S)-スルファニル-5-[(N-メチルアミノ)アセチル]アミノペンタノイル-L-ロイシル-L-tert-ロイシンN-メチルアミド

30

からなる群から選ばれる式 I の化合物である。

【0049】

好ましい実施態様において、AI は、

[(2S)-アセチルチオ)-4-(1,5,5-トリメチルヒダントイニル)ブタノイル]-L-ロイシル-L-tert-ロイシンN-メチルアミド;

[(2S)-アセチルチオ)-4-(1,5,5-トリメチルヒダントイニル)ブタノイル]-L-(S-メチル)システイニル-L-tert-ロイシンN-メチルアミド;

[(2S)-アセチルチオ)-4-(1,5,5-トリメチルヒダントイニル)ブタノイル]-L-ノルバリニル-L-tert-ロイシンN-メチルアミド;

N-[2-スルファニル-4-(1,5,5-トリメチルヒダントイニル)ブタノイル]-L-ロイシル-L-tert-ロイシンN-メチルアミド;

40

N-[2-スルファニル-4-(1,5,5-トリメチルヒダントイニル)ブタノイル]-L-(S-メチル)システイニル-L-tert-ロイシンN-メチルアミド(amnide); および

N-[2-スルファニル-4-(1,5,5-トリメチルヒダントイニル)ブタノイル]-L-ノルバリニル-L-tert-ロイシンN-メチルアミド

からなる群から選ばれる式 I の化合物である。

【0050】

好ましい実施態様において、該 API は単一エナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはそれら異性体の混合物の形態である、式 I の化合物である。

【0051】

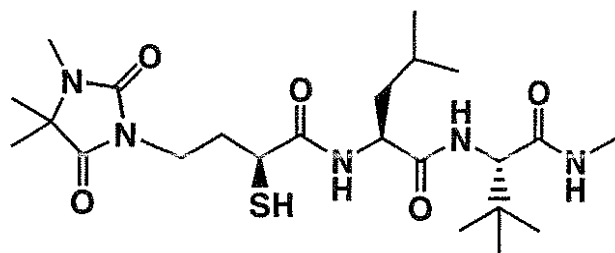
50

好ましい実施態様において、該 A P I は、 NR^4R^5 から形成される環がピロリジノ、ペリジノまたはモルホリノである、式 I の化合物である。

【0052】

好ましい実施態様において、A P I は構造式：

【化4】



10

を有する化合物である。

【0053】

本 A P I および本 A P I の製造法は、米国特許第5,981,490号、W0 97/12902および米国特許同時継続出願09/961932（2001年9月24日出願）（これらは、本明細書の一部を構成する）に十分に記載されている。本 A P I はまた、そのケミカルアブストラクツ系統名：N-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-4-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)ブチル]-L-ロイシル-N,3-ジメチル-L-バリンアミド（ケミカルアブストラクツ系統番号：259188-38-0）によって本明細書に引用する。本化合物は、有効なマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター（M M P I）、並びに腫瘍壊死因子 α （T N F α ）であることが実証されている。該マトリックスメタロプロテイナーゼとしては、コラゲナーゼおよびストロメラysin(stromelysin)を含む。

20

【0054】

好ましい態様において、A P I は、式 I の化合物、および医薬的に許容し得る希釈剤もしくは担体を含む医薬組成物である。

【0055】

好ましい実施態様において、該錠剤は上記の医薬組成物であって、該医薬組成物は経口投与、局所投与、非経口投与、吸入投与および直腸投与からなる群から選ばれる経路によってヒトまたは動物に投与するように製剤化される。

30

【0056】

好ましい態様において、該プロセスは、マトリックスメタロプロテイナーゼ（M M P I）に関連したりまたはT N F α もしくはL-セレクチン・シェダーゼ(sheddase)によって媒介される、病気であるヒトまたは動物の処置に用いる医薬組成物である高いA I含有量の錠剤を製造するために使用され、ここで、該錠剤は治療学的に有効な量の式 I の化合物を含む。

【0057】

好ましい態様において、該プロセスは、癌、炎症および炎症性疾患、組織変性、歯周病、眼病、皮膚障害、発熱、心血管の影響、出血、血液凝固および急性期応答、悪液質および食欲不振、急性感染症、H I V感染症、ショック状態、移植片対宿主反応、自己免疫疾患、再灌流傷害、髄膜炎および片頭痛からなる群から選ばれる病気の処置のための医薬組成物として使用される、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

40

【0058】

好ましい態様において、該プロセスは、腫瘍増殖、血管新生、腫瘍の侵襲および蔓延、転移、悪性腹水および悪性胸水からなる群から選ばれる病気の処置のための医薬組成物として使用される、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

【0059】

好ましい態様において、該プロセスは、リウマチ関節炎、骨多孔症、喘息、多発性硬化症、神経変性、アルツハイマー性アテローム硬化症、脳卒中、血管炎、クローン病および潰

50

瘍性大腸炎からなる群から選ばれる病気の処置のための医薬組成物として使用するための、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

【0060】

好ましい態様において、該プロセスは、角膜潰瘍形成、網膜症および外科的な創傷治癒からなる群から選ばれる病気の処置のための医薬組成物として使用するための、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

【0061】

好ましい態様において、該プロセスは、乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性潰瘍および表皮水疱症からなる群から選ばれる病気の処置のための医薬組成物として使用するための、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

10

【0062】

好ましい態様において、該プロセスは、歯周病および歯肉炎からなる群から選ばれる病気の処置のための医薬組成物として使用するための、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

【0063】

好ましい態様において、該プロセスは、鼻炎、アレルギー性結膜炎、湿疹およびアナフィラキシーからなる群から選ばれる病気の処置のための医薬組成物として使用するための、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

【0064】

好ましい態様において、該プロセスは、再狭窄、うっ血性心不全、子宮内膜症、アテローム硬化症および内側硬化症(endosclerosis)からなる群から選ばれる病気の処置のための医薬組成物として使用するための、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

20

【0065】

好ましい態様において、該プロセスは、骨関節炎の治療のための医薬組成物として使用するための、高いA I含有量の錠剤を製造するために使用される。

【0066】

なお更に別の好ましい実施態様において、該結晶化パラメータは、音波処理、シードのサイズ、シードの量、貧溶媒の量、結晶化温度、冷却プロファイルおよび攪拌速度からなる群から選ばれる。

【0067】

本発明は加えて、高い活性成分薬物積載量を有する固体剤形の製造法を提供し、該製造法は、活性成分の結晶化パラメータを測定し；該結晶化パラメータを制御して、コンパクトビリティを増大し；そして、該活性成分を該固体剤形中にコンパクト化する、ことを含む。本製造法は更に、該活性成分を少なくとも1つの賦形剤と組み合わせることを含む得る。好ましい実施態様において、該A Iのパーセンテージは少なくとも35%である。更に別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約50%よりも大きい。更に別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約60%よりも大きい。更に別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約70%よりも大きい。更に別の好ましい実施態様において、最終固体剤形中での所望するA Iの含有量は、約80%よりも大きい。好ましい実施態様において、該固体剤形は錠剤である。該製造法は更に、少なくとも1つの他の活性成分を組み合わせることを含む。好ましい実施態様において、該結晶化パラメータは、音波処理、シードのサイズ、シードの量、貧溶媒の容量、結晶化の温度、冷却プロファイルおよび攪拌速度からなる群から選ばれる。

30

40

【0068】

本発明は更に、上記の製造法のいずれかの生成物を提供する。

【0069】

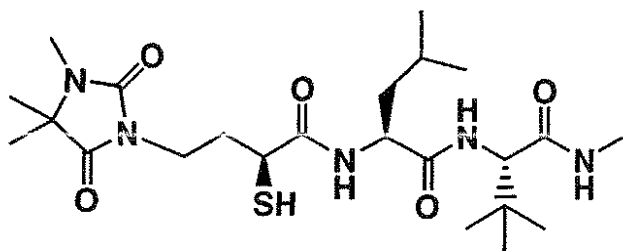
実施例1

A Iのコンパクトビリティの改善

本実施例は、本発明の方法を用いて構造式：

50

【化 5】



を有する A P I を、高い薬物積載量（80%）の経口錠剤剤形に製剤化することを詳述する。本 A P I および本 A P I を製造する方法は、米国特許第5,981,490号、W097/12902および米国特許同時継続出願09/961,932（2001年9月24日出願）（これらは本明細書の一部を構成する）に十分に記載されている。本 A P I はまた、そのケミカルアブストラクツ系統名：N-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-4-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)ブチル]-L-ロイシル-N,3-ジメチル-L-バリンアミド（ケミカルアブストラクツ系統番号：259188-38-0）によって本明細書中に引用する。

10

【0070】

該 A P I 物質の特異な構造に起因して、少なくとも4つの異なる群の結晶構造（4、5、6および7形態）が観察され、そして単結晶X-線によって解析されている。斜方晶形態5および単斜晶形態7（共に溶媒和物）は、CHCl₃、IPA、アセトンおよびMEKなどを収容し得る溶媒空洞を含有する同様な分子配座を有することが分かった。斜方晶形態6は、溶媒（例えば、EtOAc、アセトンおよびMEK）を収容するアイソ構造（1：1）の溶媒和物の群から成った。4つの結晶構造のうち、形態4（三斜晶の脱溶媒和形態）は、固体状態の他の結晶性構造に変換したり／分解しない唯一の形態であって、従って開発のために選択した。様々な溶媒の可能性、多形の制御およびプロセスの頑強さに関する A P I 結晶化の徹底的な研究により、該選択した形態を終始一貫して製造し、また i P r O A c（または、B u O A c）／ヘプタン（または、シクロヘキサン）中に安定に保つことができ、従って i P r O A c／ヘプタン溶媒系中での再現性の結晶化方法を開発し、また実行することができると結論付けた。最後から2番目の化合物（ケミカルアブストラクツ系統名、(αS)-α-(ベンゾイルチオ)-3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジンブタノイル-L-ロイシル-N,3-ジメチル-L-バリンアミド）のアミノリシスに関連する本方法は、所望しない副生成物／不純物（例えば、α,α'-ジチオビス[N-[[[2,2-ジメチル-1-[(メチルアミノ)カルボニル]プロピル]アミノ]カルボニル]-3-メチルブチル]-3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジンブタンアミド]（これは、A P I の S, S'-二量体である）を一掃するの成功する。該結晶化方法を更に、表1に記載する。

20

30

(表1)

i P r O A c／ヘプタン溶媒系中での A P I の予備的な結晶化方法

1	アミノリシス後に、不純物およびAPI：(N-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-4-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)ブチル]-L-ロイシル-N,3-ジメチル-L-バリンアミド) (10g) を含み、そしてiPrOAc (30mL) (1g/3mL) を加えた反応混合物を、75~80℃で溶解する(該溶液の最終的な容量は、37~38mLである)。
2	該溶液を、温度を75~80℃に保つ。
3	該溶液の温度を75~80℃に保ちながら、ヘプタン(~20mL)をチャージする。この時点までは、該結晶化溶液中に固体は全く存在しない。
4	該結晶化溶液に該API(~20mg、0.2%重量%)をシードする。
5	該溶液を、75~80℃で1~2時間保つ。
6	該溶液の温度を75~80℃に保ちながら、別のヘプタン(~20mL)をチャージする。局在化した核生成を避けるために、遅い速度のヘプタンの添加が推奨される。
7	該スラリーを、75~80℃で更に1~2時間保つ。
8	該溶液を、75~80℃から周囲温度まで4時間かけて直線的な定常速度で冷却し、そして1~2時間保つ。
9	該生成物を、ブフナーろうとおよびワットマン1番ろ紙を用いるろ過によって単離する。
10	該固体ケーキを、更なる重量変化がなくなるまで55℃以下で真空乾燥する。

10

20

【0071】

以下に、本発明の方法を用いて結晶化パラメーターを制御することによって、API：(N-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-4-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)ブチル]-L-ロイシル-N,3-ジメチル-L-バリンアミド)のコンパクトビリティを改善することを例示する。

【0072】

表1に概説する方法に記載する結晶化パラメーターおよびシード添加条件(API「そのもの」を0.1~0.2%で使用する)を、改変のための出発点として採用した。工程3(表1)における溶媒/貧溶媒(酢酸イソプロピル/ヘプタン)の比率を1.67~1.0に変え、そしてポットの温度を80℃から50℃に変えることによって、過飽和の大きさは、因子が5(約3.5~約17.5まで)だけ増大した。これらの条件から製造される物質は通常、一次結晶とこれらの結晶にくっつく(glue)結合性物質とのクラスターによって形成される凝塊である。

30

【0073】

低い過飽和では、大きな一次結晶(これも大きい)との大きな凝塊(500~1000μm)を得た。高い過飽和では、該方法により、小さな凝塊(200~300μm)をより小さな一次結晶と一緒に生成する。このことは核生成が律速である他の結晶化系と一致し、つまり高い過飽和は凝塊の形成を優先し、そして低い過飽和は素結晶を与える。通常、これらの凝塊物質はコンパクトが全く乏しく、そして多量スケールで高スピードでの錠剤の製造の場合に困難さを有する。加えて、凝塊プロセスは通常、凝塊中にある量の母液を混入し、従って該結晶化によって一掃され则认为される不純物が残り(K. Funakoshi, H. TakiyamaおよびM. Matsuokaによる「Agglomeration Kinetics and Product Purity of Sodium Chloride Crystals in Batch Crystallization」, Journal of Chemical Engineering of Japan, 33巻, No.2, p.267-272, 2000(これは、本明細書の一部を構成する)を参照)、従って上記のバッチから生成する低純度の物質が観察された。それゆえに、過飽和の操作は更に探求しなかった。しかしながら、本APIの場合には核生成が結晶化の律

40

50

速段階であるという価値のない情報が、該結晶化方法から得られた。このことは、2つの事実によって示される：

- (1) 凝塊の形成—これは、核生成がボトルネックである場合には典型的である；
- (2) 結晶化プロセスの観察—シードを工程4（表1）において加えた後に、該反応混合物が微細で(nice)白色のスラリーとなるまでに1時間以上を費やし、このことは結晶化がシード添加後の20分以内に起こる通常の化合物よりもずっと遅い。その上、過飽和の操作は、核生成が速い他の化合物の結晶化においてもなおも全く使用することができるようである。

【0074】

該APIの結晶化において核生成を増大しそして成長を防止するために、核生成の場所(site)は過剰な量のシード添加によって手動で導入した。現行の方法はシード添加を含むが、該シードの添加(loading)量（薬物「そのもの」を0.1～0.2重量%）は、過飽和を有効に軽減し、並びに核生成および成長速度の間のアンバランスを保つのに十分ではなかった。従って、コンパクタビリティが乏しい凝塊または大きなサイズの基本的な結晶が生成する。該シードの添加量を増大することによって、核生成の程度は有意に改善された。

【0075】

より多くの核生成中心の導入は、多数の方法によって達成された。

1. シード添加量の増大

100kgスケールの場合に、物質「そのもの」を1.5%シード添加量で用いることにより、80%バルク薬物および20%賦形剤を含む該粉末混合物のコンパクタビリティは、代表的な1.4～1.7kPa/MPa（0.1%のシード添加量の場合）から2.8～3.4kPa/MPaに倍増した。5%の大きい凝塊を用いてシードした別例（50gスケール）の結晶化の場合には、該粉末混合物のコンパクタビリティは3.65kPa/MPaにまで上昇した。

【0076】

2. シードの粒子サイズの低下

シードの添加量（重量比）が同一量の場合には、より小さなシードは明らかにより多くの核生成中心となる。いくつかのサイズ低下方法を評価した。様々な粉砕法によって得られるシードの平均的な粒子サイズは、以下の順序で低下した：気流ジェットミル化シード > 粉砕(ground)シードのバッチから結晶化したシード > ボールミル化シード > 粉砕シード。

【0077】

再結晶後に、1%のミル化シードを用いる試料（50g）について。該生成物のコンパクタビリティは、以下の逆の順序で増大した（すなわち、より小さなシードはコンパクションが改善されたAPIを与える）。気流ジェットミル化シード（4.2kPa/MPa） < 粉砕シードのバッチから結晶化したシード（5.3kPa/MPa） < ボールミル化シード（5.9kPa/MPa） < 粉砕シード（10.5kPa/MPa）。

【0078】

3. シードの添加量およびサイズの組み合わせ

例えば、50gの試料の場合には、以下の通りである：

- i) 1.5%ボールミル化シードは、7.0kPa/MPaである。
- ii) 4%粉砕シードは、14.4kPa/MPaである。現行の方法によって得られる物質よりもほとんど10倍改善されている。
- iii) 5%粉砕シードは、12.6kPa/MPaである。

【0079】

上記の核生成増大方法に加えて、一連の研究において、音波処理が二次的な核生成を誘発し、従って生成物のコンパクタビリティを一層更に改善するのに助けることが更に実証された。1%粉砕シードを用いて結晶化したAPIは音波処理のあるなしで、それぞれ10.5kPa/MPaおよび12.3kPa/MPaのコンパクタビリティを示す。

10

20

30

40

50

【0080】

該結晶化プロセスを改変することによって得られる全てのAPIロットの圧縮率およびコンパクトビリティを評価するために、80%API、19.5%微結晶セルロースおよび0.5%ステアリン酸マグネシウムの混合物を、回転式(tumble)ミキサー中で5分間混合することによって製造した。次いで、各混合物を、3つの錠剤について繰り返す毎に、直径0.5インチの工具類(toolig)(上杵、下杵および臼)をスピードが100mm/分、圧縮力が5、10、15、20および25kNで用いて、インストロン(Instron)(Universal Stress-Strain Analyzer)を用いて圧縮した。該錠剤の寸法は、デジタル式ノギスを用いて測定し、そして該錠剤の強度をエルヴェカ(Erweka)製硬度計を用いて測定した。該錠剤の容量は、圧縮された混合物の真の密度で正規化した錠剤の寸法から算出することができる。該圧縮率の曲線は、各圧縮圧で得られる錠剤の固体分率対各々の圧縮圧をプロットすることによって得る。該曲線下の面積は、容量減少の大きさを示す。該錠剤を破壊するのに必要な力は、該錠剤の面積で正規化して引っ張り強度値を得る。引っ張り強度対圧縮圧のプロフィルの傾きは該物質のコンパクトビリティを示し、一方で該引っ張り強度対該錠剤の固体画分の曲線下の面積は、該物質のコンパクションまたは靱性(toughness)の大きさを示す。

10

【0081】

APIの変形メカニズムを確認するために、ヘスタンド(Hiestand's)錠剤指標(E.N. HiestandおよびD.P. SmithによるPowder Technology, 38, p145-159 (1984)(これは、本明細書の一部を構成する)を参照)を評価した。E. N. ヘスタンド(Hiestand)(the Pharmacia and Upjohn company)によって開発された同定方法を、APIの変形性質を評価するのに適用した。要するに、四角形のコンパクト(1.97cm²)を、三軸方向減圧(decompression)ルーミス(Loomis)工学用プレス(Engineering press)を用いて製造した。この三軸方向プレスは、単軸方向プレスの2方向に反対の3次元で圧縮圧の軽減を促進する。従って、該コンパクトの引っ張り強度についての偽情報となり得る、該コンパクトエッジで発生する剪断応力(shear stress)は最小となる。三軸方向減圧によって、実質的に傷のない(flawless)コンパクトを得ることができる。該APIは上記の方法を用いて圧縮して、相対密度または固体分率が0.85であるコンパクトを得た。次いで、該コンパクトを、インストロン応力-歪力分析機をクロスヘッドスピードが約0.8mm/分で用いて引っ張り強度試験を行なった。このスピードにより、ピーク応力および1/e時間(times)ピークストレスの間の時間定数を10秒の定数とすることが可能となった。該インストロンのプラテンの面に直角な面での該コンパクトにおける破壊を開始するのに必要なピーク応力を用いて、式：

20

30

【数1】

$$\sigma = \frac{2F}{lb}$$

(式中、

40

σは算出する引っ張り強度であり、Fは該コンパクトにおいてクラックの進行を開始するのに必要な力であり、そしてlおよびbはそれぞれ、該コンパクトの長さおよび幅である)

に示す通り、引っ張り強度を算出する。該結晶化プロセスの間に0.2重量%のシードを用いて製造したMMP Iロット番号1は、固体分率が0.85で製造した四角形コンパクトの場合に、引っ張り強度値が90.46N/cm² ± 5.33N/cm²を示した。結晶化条件を最適化した場合(1.5重量%の小サイズのシードの場合)、得られたロット番号2は、固体分率が0.85で製造した四角形コンパクトの場合に、引っ張り強度値が181.90N/cm² ± 9.16N/cm²を示した。明らかに、最適化した結晶化条件を用いて製造したAPIロットの場合に、引っ張り強度が2倍増大する。

【0082】

50

同様に、三軸方向減圧プレスおよび表面上に直径 1 mm のピンばねを積載した上杵を用いて傷を拡大しながら、製造する四角形コンパクトについての引っ張り強度を測定する。本ピンは、該コンパクトの中心に直径 1 mm の穴を導入するのを助ける。該穴のあるなしの該コンパクトの引っ張り強度値を用いて、式：

【数 2】

$$BFI = \left[\frac{\sigma_T}{\sigma_{T_0}} - 1 \right] \div 2$$

10

(式中、

σ_T は中心に穴を有しない四角形コンパクトの引っ張り強度であり、そして σ_{T_0} は中心に応力コンセントレータ (concentrator) として作用する 1 mm の穴を有する四角形コンパクトの引っ張り強度である)

に示すとおり、該物質の脆性破壊指標 (brittle fracture index) (BFI) を評価する。該 API ロット番号 1 の BFI 値は、 0.14 ± 0.03 であることが分かった。同様に、API ロット番号 2 の BFI 値は、 0.20 ± 0.02 であることが分かった。該 API は、0 ~ 1 の範囲に及ぶ全 (BFI) スケールのうちのより下方側にある脆性破壊指標を示す。0 の値は、該物質が、傷が原因で誘発される表面応力を収容する主に可塑性の変形が原因の応力下で脆性破壊を示す傾向がほとんどないことを示す。一方で、BFI の 1 の値は、該物質が中心での応力の集中を収容することができず、そして該コンパクトの傷が該コンパクトの残りにわたってクラックの進展を広げること示す。従って、API はその変形メカニズムとして脆性破壊の傾向がほとんど全くないことを示すと結論付けることができる。

20

【0083】

次いで、四角形コンパクト (穴がない場合) について、錠剤指標¹¹ に記載されている振子 (pendulum) インパクト装置を用いて、動的押込硬さ評価を行なった。振子球面が該コンパクトを押し込む際の速度、並びに該振子球面が該コンパクトから跳ね返る際のスピードを記録する。上記の方法によってコンパクト表面に付けられた押込は、該押込の弦状 (chordal) 半径の計算を容易とする表面分析機を用いて測定する。次いで、これらの測定値を用いて、式：

30

【数 3】

$$H = \frac{4mgrh}{\pi a^4} \left(\frac{h_i}{h_r} - \frac{3}{8} \right)$$

(式中、

m および r はそれぞれ、押込球面の重量および半径であり、 h_i および h_r はそれぞれ、入ってくる (inbound) 高さおよび跳ね返りの高さであり、 a は該コンパクト表面上に作られる押込の弦状半径であり、そして g は重力加速度である)

40

を用いて、該物質の動的押込硬さを算出する。API ロット番号 1 の動的押込硬さ値は、 $35.8 \text{ MN/m}^2 \pm 6.2 \text{ MN/m}^2$ であることが分かった。この値は、標準的な圧縮可能なフィラー、アビセル (Avicel) PH102 の値 (硬さが 352 MN/m^2) よりも非常に低い。このことは、MMP I が非常に延性の物質であることを示す。ロット番号 2 の硬さ値は、 $52.9 \text{ MN/m}^2 \pm 8.2 \text{ MN/m}^2$ であった。最適化した結晶化プロセス由来の物質の硬さの増大は、その延性について初期に導かれた結論を変えるのに有意に十分ではない。

【0084】

該物質の結合指標は、式：

50

【数 4】

$$BI = \frac{\sigma}{H}$$

を用いて、上記の引っ張り強度測定値、並びに動的押込硬さ測定値から算出することができる。該 A P I の結合指標は、 0.025 ± 0.001 であることが分かった。今日観察されている最も高い結合指標値は、微結晶セルロースアビスル P H 1 0 1 の値 (0.04) である。ロット番号 2 の結合指標は、 0.034 ± 0.001 であった。このことは、該 A P I が優れた延性物質であることを示す。

10

【0085】

図 3 から、A P I を粉砕した場合に、A P I を粉砕後にコンパクタビリティの増大が存在することを知らることができる。しかしながら、図 4 における X-線回折パターンから分かる通り、A P I を粉砕することにより、A P I の結晶性が低下する。粉砕プロセスによるこの無定形化は、A P I の化学的な不安定性を生じ得る。図 5 から、粒子サイズの差違は容量減少の大きさの差違を生じないことも明らかである。従って、コンパクタビリティの差違は、容量減少の大きさが粒子サイズとは独立しているので、該容量減少の大きさには関連しない。このことは、A P I のより高いコンパクタビリティを得るための結晶化プロセスパラメーターの改変は好ましい選択であることを明白に示した。

【0086】

20

本実施例は、本発明の方法を用いて、非常に高い薬物積載量 (80 重量%) を有する A P I を製造することができることを示す。該錠剤の最終的な組成物を、表 2 に示す通り設計した。

表 2

成分	錠剤当たりの量
A P I : (N-[(2 S)-2-メルカプト-1-オキソ-4-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)ブチル]-L-ロイシル-N,3-ジメチル-L-バリンアミド)	600.000 mg
微結晶セルロース	97.500 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	37.500 mg
二酸化ケイ素	9.375 mg
ステアリン酸マグネシウム	5.625 mg
総量	750.000 mg

30

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図 1】図 1 は、過飽和への核生成および成長速度の依存を示す図面である。なお、図 1 ~ 16 の A P I は、実施例 1 の化合物である。

40

【図 2】図 2 は、A P I のコンパクタビリティを増大させるのに使用するプロセスを示す図面である。

【図 3】図 3 は、A P I を粉砕した場合に、A P I を粉砕後にコンパクタビリティの増大が存在することを示す図面である。

【図 4】図 4 は、A P I を粉砕することにより、A P I の結晶性が低下することを示す X 線回折パターンの図面である。粉砕プロセスによるこの無定形化は、A P I の化学的な不安定性を生じ得る。

【図 5】図 5 は、粒子サイズの差違は容量減少の大きさの差違を生じないことを示す図面である。容量減少の大きさは粒子サイズとは独立しているので、コンパクタビリティの差違は該容量減少の大きさには関連しない。このことは、A P I のより高いコンパクタビリテ

50

ィを得るための結晶化プロセスパラメーターの改変は好ましい選択であることを明白に示す。

【図 6】図 6 は、A P I の粒子サイズ分布を示す図面である。図 6 ～ 1 5 はまた、A P I の性質を示すために提示する。

【図 7】図 7 は、A P I のコンパクタビリティに関するデータを示す図面である。

【図 8】図 8 は、A P I と乾燥結合剤とのコンパクタビリティを示す図面である。

【図 9】図 9 は、粒子サイズが A P I の圧縮率に及ぼす影響を示す図面である。

【図 1 0】図 1 0 は、粒子サイズが A P I のコンパクションの大きさに及ぼす影響を示す図面である。

【図 1 1】図 1 1 は、結晶化の間でのシードの量およびサイズの影響を示す図面である。

10

【図 1 2】図 1 2 は、シードのサイズ／量が、結晶構造に及ぼす影響を示す図面である。

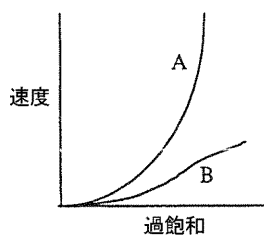
【図 1 3】図 1 3 は、最適化した結晶化条件を用いて製造した A P I の性能を示す図面である。

【図 1 4】図 1 4 は、スピードが A P I 錠剤の厚さに及ぼす影響を示す図面である。

【図 1 5】図 1 5 は、スピードが A P I 錠剤の破壊力に及ぼす影響を示す図面である。

【図 1 6】図 1 6 は、A P I の圧縮率を示す図面である。

【図 1】



【図 2】

フィードバックループコンパクタビリティ結晶化

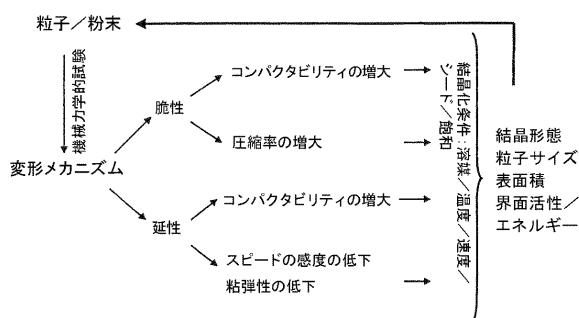


FIG. 2

【図 3】

粉碎前及び後の、270番上の残分API、
ロット番号N005Bのコンパクションの大きさ

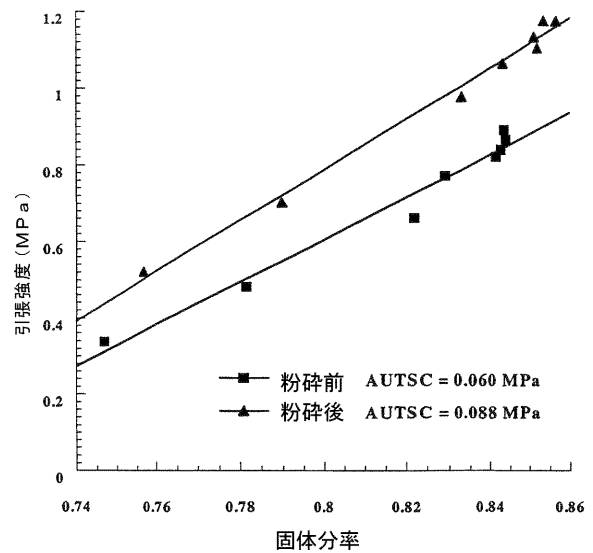


FIG. 3

【図 4】

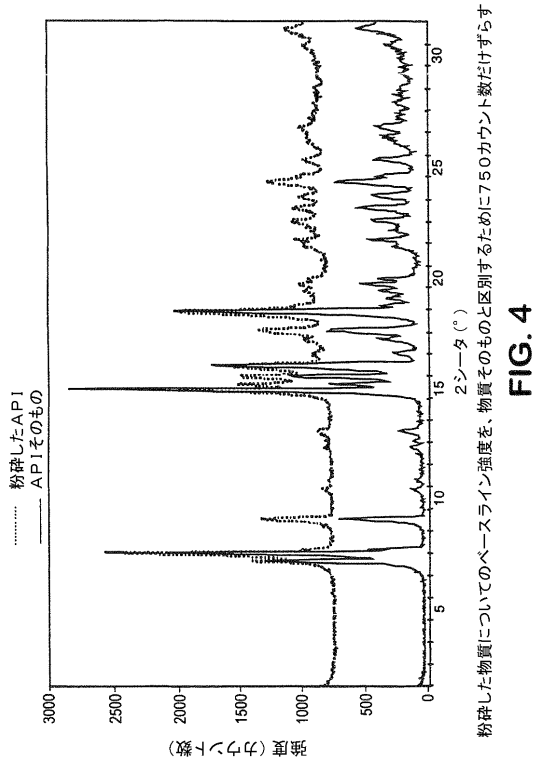


FIG. 4

【図 5】

API、ロット番号N005Bの異なる粒子サイズ分率の容量減少の大きさ

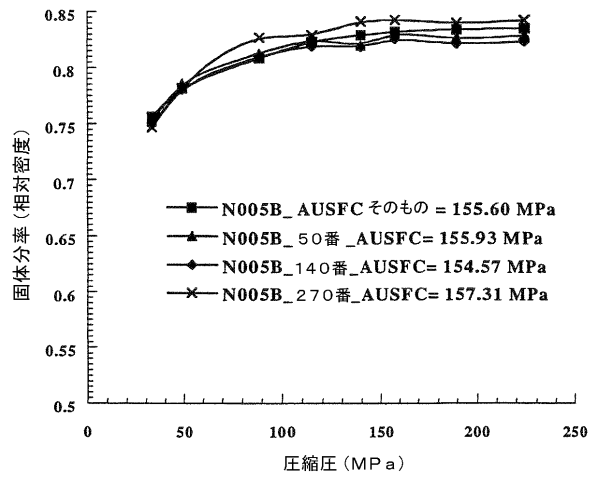


FIG. 5

【図 6】

API、ロットN005Bの粒子サイズ分布
(ふるい分析)

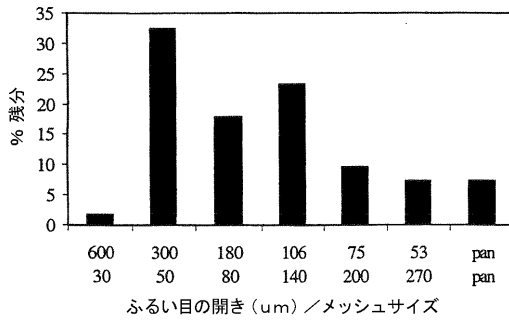


FIG. 6

【図 7】

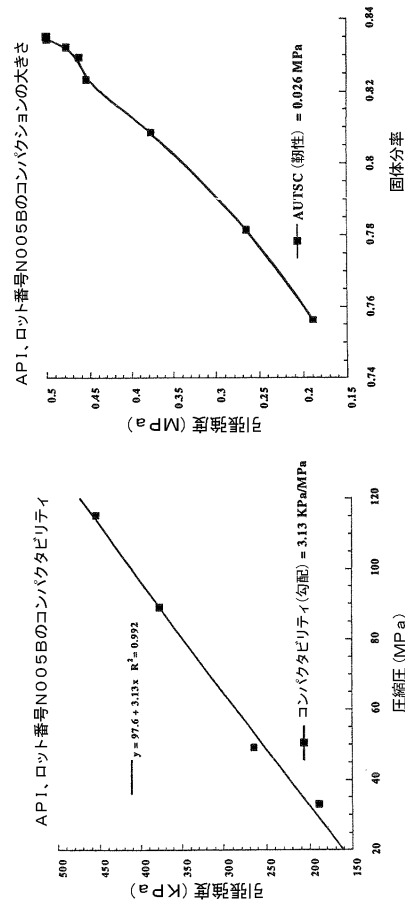


FIG. 7

【図 8】

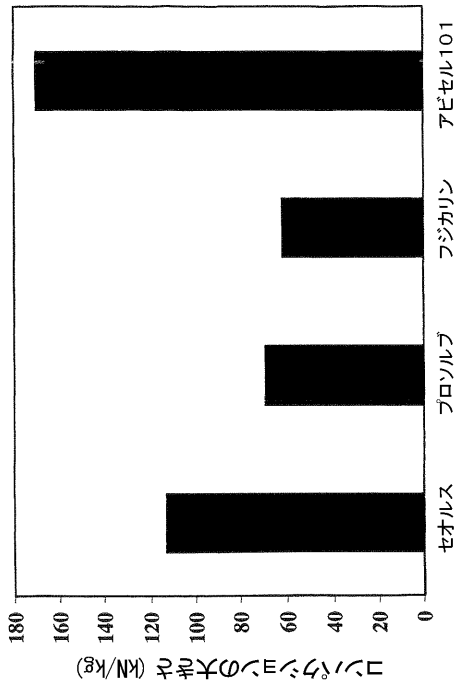


FIG. 8

【図 9】

API、ロット番号N005Bの異なる粒子サイズ分率の容量減少の大きさ

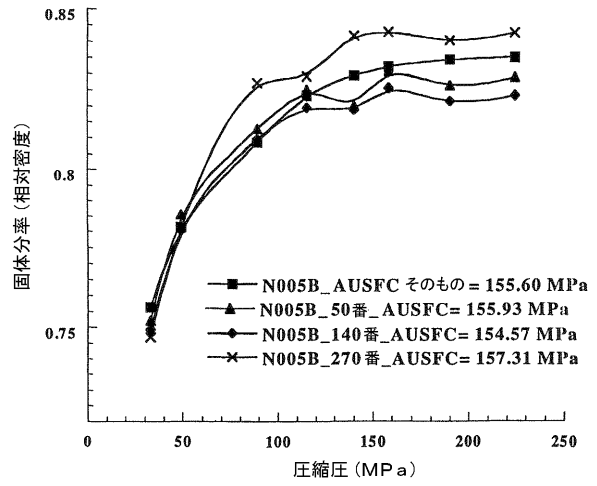


FIG. 9

【図 10】

API、ロット番号N005Bの異なる粒子サイズ分率のコンパクションの大きさ

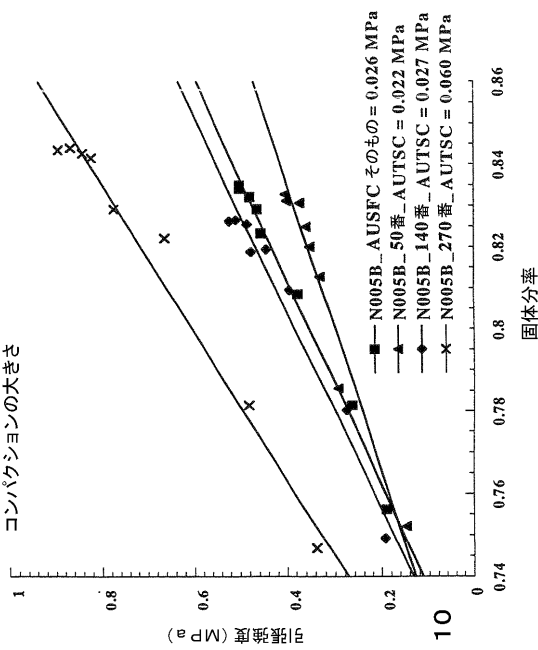


FIG. 10

【図 11】

結晶化の間に加えるシードサイズの影響

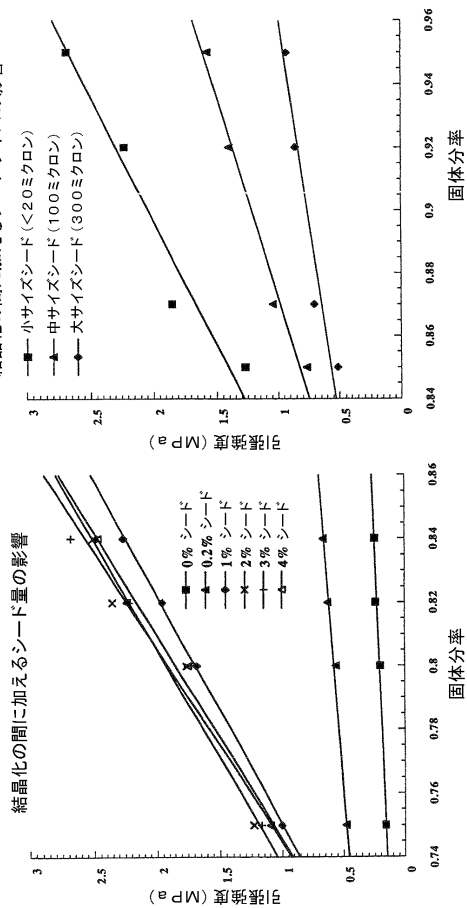
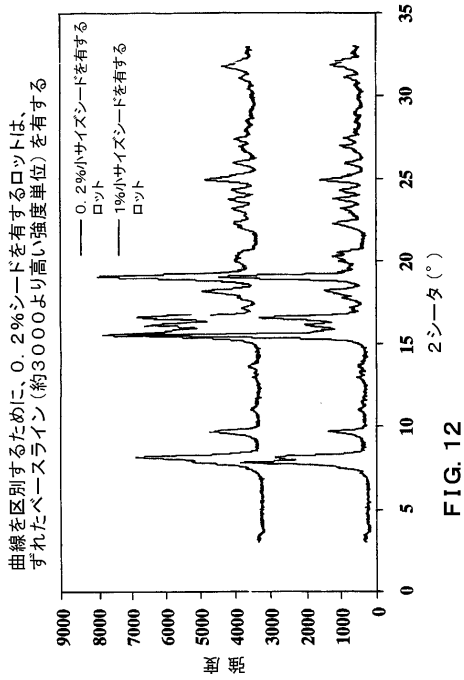
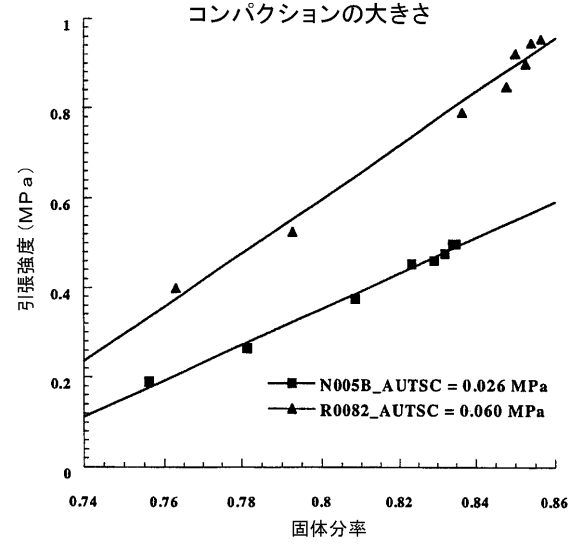


FIG. 11

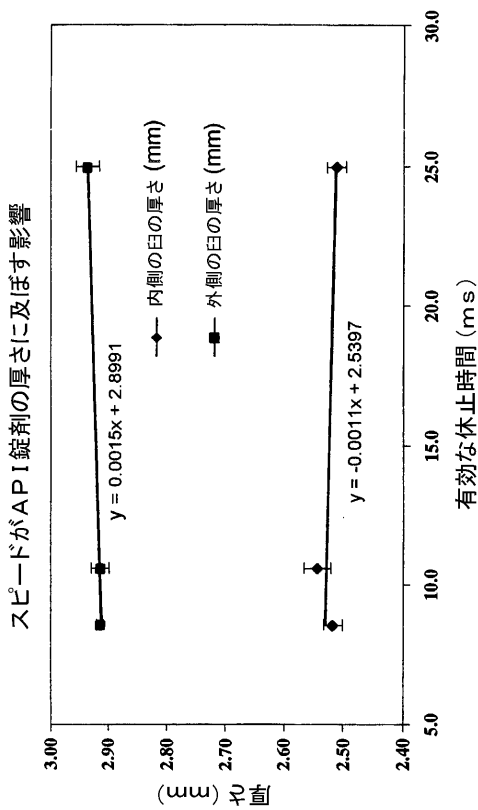
【図 1 2】



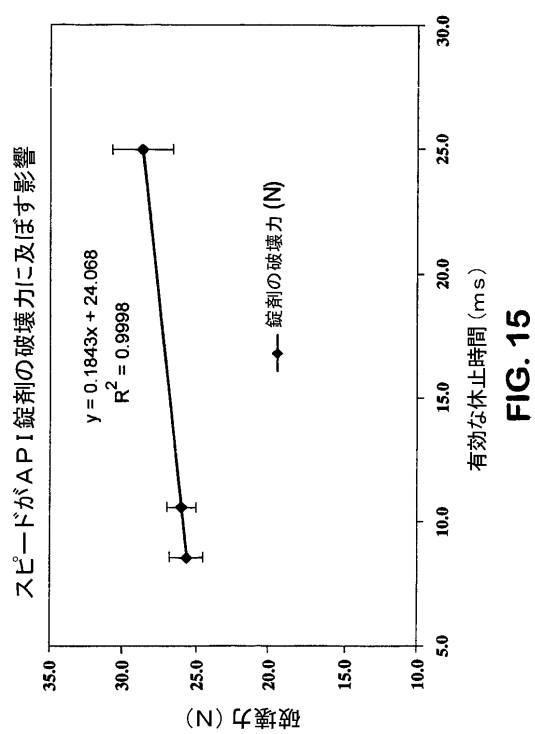
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



【図 16】

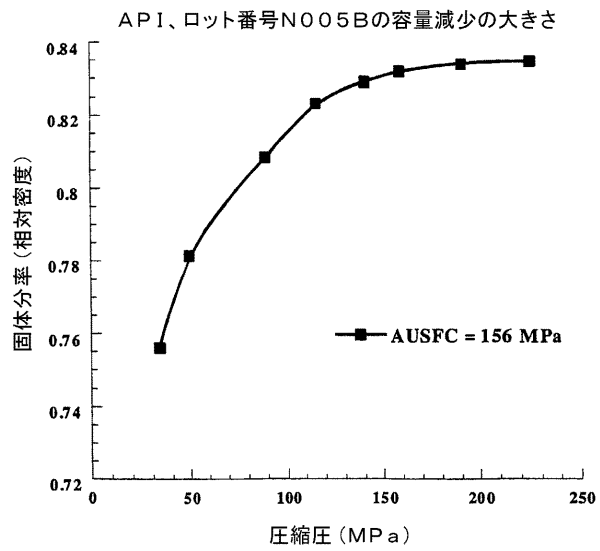


FIG. 16

【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
7 November 2002 (07.11.2002)

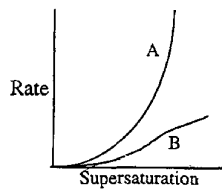
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/088664 A2

- (51) International Patent Classification: **G01N**
- (21) International Application Number: PCT/US02/13055
- (22) International Filing Date: 23 April 2002 (23.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/286,682 26 April 2001 (26.04.2001) US
60/286,870 26 April 2001 (26.04.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/AU]; P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, NJ 08543 (US).
- (72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): **SPROCKEL, Omar, Leopold** [US/US]; 1250 Dogwood Dr., Bridgewater, NJ 08807 (US); **LAI, Chinjen** [CN/US]; 24 Labrador Dr., Kendall Park, NJ 08824 (US); **DISCORDIA, Robert, Paul** [US/US]; 1 Meadow Lane, Pennington, NJ 08534 (US); **WEI, Chenkou** [US/US]; 44 Windsor Dr., Princeton Junction, NJ 08550 (US); **KOTHARI, Sanjeev, H.** [IN/US]; 99 Harvard Circle, Princeton, NJ 08540 (US); **KIM, Soojin** [US/US]; 21 Linden Ave., West Orange, NJ 07052 (US).
- (74) Agents: **PEIST, Kenneth et al.**; Bristol-Myers Squibb Co., P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, NJ 08543 (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, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, 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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, 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.

(54) Title: CONTROL OF COMPACTABILITY THROUGH CRYSTALLIZATION

WO 02/088664 A2



(57) Abstract: The invention is directed toward a method for increasing the compactability of an active ingredient by determining the crystallization parameters of the active ingredient that affect compactability; and controlling the crystallization parameters to achieve increased compactability.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

Control of Compactability through Crystallization**Related Applications**

5 This application claims priority benefit under Title 35 § 119(e) of United States provisional Application No. 60/286,682 filed April 26, 2001, and United States provisional Application No. 60/286,870, filed April 26, 2001. The contents of which are herein incorporated by reference.

10

Field of Invention

15 The present invention relates generally to the enhancement of the compactability of an active ingredient through control of crystallization.

Background of the Invention

20 Formulation of tablets used in the pharmaceutical industry usually involves the mixing of the active pharmaceutical ingredient ("API") with excipient(s). Because the excipient tends to be the predominant portion of tablets, compaction typically entails excipient selection, enhancing the excipient's properties, or improving the process to mix or formulate the tablet. However, when a high API drug load is
25 desired selection and/or manipulation of the excipient or process may not be enough to sufficiently compact the tablet. Furthermore, because of the high drug load, the mechanical properties (such as compactability) of the API predominate. The impact of insufficient compaction may lead to larger size tablets or the need for a patient to take more tablets then would be required if compaction were sufficient to obtain the
30 desired drug load.

Currently, there are two general approaches to designing high drug load oral tablets containing API with low compactability (see *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 1996, Ed. G. Alderborn and C. Nystrom, hereby
35 incorporated by reference). The first approach is to add a pharmaceutically acceptable excipient(s) as a compaction aid. The second approach is to increase the

WO 02/088664

PCT/US02/13055

compactability of the API through mechanical comminution. These two approaches are discussed in turn below.

5 In the first approach, the addition of excipient(s) to aid in compactability does not address the deficiency in API compactability, but rather circumvents this shortcoming by the addition of excipients as a compaction aid. The addition of excipient(s) to a powder mixture does improve the performance of the powder mixture relative to that of the API; however, the addition of such compaction aids will lower the maximum API drug load per tablet, thereby increasing the size of the tablet
10 per unit dose. This is commercially undesirable. In addition, these compaction aids are susceptible to a reduction in their compactability due to pharmaceutical processes, such as granulation. Hence, for optimal performance, these compaction aids should be matched with the API based on its mechanical characteristics.

15 In the second approach, API compactability is increased through the use of mechanical comminution (a.k.a., milling) which is an onerous process and can add significantly to drug product finishing costs. It is generally acknowledged that both particle size and particle shape (morphology) can have a dominant effect on material compactability. However, the effect of particle size on compaction can be positive or
20 negative depending on the particular material studied (see, N. Kaneniwa, K. Imagawa, and J-C. Ichikawa, "The Effects of Particle Size and Crystal Hardness on the Compaction of Crystalline Drug Powders", Powder Technology Bulletin Japan, **25** (6), 381 (1988), hereby incorporated by reference). In addition, the crystal morphology can be very critical to the amount of energy needed to bring the particles
25 to full contact with each other therefore making a tablet with strong enough internal bonding strength. Further, comminution of API powder is a dusty and difficult operation, that is not friendly to large scale manufacturing. The level of increase in compactability with a reduction in API particle through mechanical means is unknown and may be insufficient to provide a high drug load tablet. Most
30 importantly, a severe negative effect of mechanical comminution is the potential of increasing the amorphous content within the particles that could lead to serious stability problems.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

Hence, there is a need to develop novel approaches to enhance the compactability of API powders.

5

Summary of the Invention

The instant invention provides a method for increasing the compactability of an active ingredient comprising determining the crystallization parameters of the active ingredient that affect compactability; and controlling said crystallization parameters to achieve increased compactability. The invention also provides a process for producing a solid dosage form having a high active ingredient load comprising determining the crystallization parameters of the active ingredient; controlling said crystallization parameters to achieve increased compactability; compacting the active ingredient into a tablet. The invention further provides the solid dosage form(s) produced by the process of the instant invention.

Description of Drawings:

Figure 1 shows the nucleation and growth rate dependence on supersaturation. Figure 2 shows the process employed to increase the compactability of the API. It can be seen from Figure 3 that on milling the API there was a gain in compactability after milling the API. However, milling the API also led to a reduction in the crystallinity of the API as seen from the X-ray diffraction patterns in Figure 4. This amorphization through the milling process can lead to chemical instability of the API. It is also evident from Figure 5 that particle size differences do not result in differences in degree of volume reduction. Hence, the differences in compactability are not related to the extent of volume reduction as the extent of volume reduction is independent of the particle size. This clearly illustrated that modification of the crystallization process parameters to achieve higher compactability of the API is the preferred choice.

Figures 6 through 15 are also provided to illustrate properties of the API.

Figure 6 shows the particle size distribution of the API.

Figure 7 shows data related to the compactability of the API.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

Figure 8 shows the compactability of the API with dry binders.

Figure 9 shows the effect of particle size on the compressibility of the API.

Figure 10 shows the effect of particle size on the extent of compaction of the API.

Figure 11 shows the effect of seed amount and size during crystallization.

5 Figure 12 shows the effect of seed size/amount on crystal structure.

Figure 13 shows the performance of the API produced with Optimized Crystallization Conditions.

Figure 14 shows the effect of speed on API tablet thickness.

Figure 15 shows the effect of speed on API tablet breaking force.

10 Figure 16 shows the compressibility of the API.

[Note: The API of Figures 1-16 is the compound of Example 1]

Description of the Invention

15

The instant invention provides a method for improving the compactability of an active ingredient ("AI") by establishing a relationship between the crystallization parameters of the AI and the compactability of the AI. By establishing such a relationship it has been discovered that the improvement in AI compactability may be achieved without the limitations of the conventional approaches described above. Essentially, once such a relationship has been established, compactability of the AI can be manipulated by controlling the AI crystallization parameters. The invention is particularly useful to enhance the compactability of API for high drug load tablets.

20

25

Listed below are definitions and non-limiting descriptions of various concepts and techniques used to formulate, measure and evaluate various properties of AIs, excipients and tablets.

30

The term "AI" (or "active ingredient") is meant to include API(s) (active pharmaceutical ingredient(s)). "Active ingredient" may also be referred to as an "active agent". The AI(s) used in the method of the instant invention include, but are not limited to, systemically active therapeutic agents, locally active therapeutic agents, disinfecting agents, chemical impregnants, cleansing agents, deodorants,

WO 02/088664

PCT/US02/13055

fragrances, dyes, animal repellents, insect repellents, fertilizing agents, pesticides, herbicides, fungicides, and plant growth stimulants, and the like.

5 The phrase "increasing the compactability of an active ingredient" means increasing the compactability above what would normally be attainable without using the novel process described herein.

A wide variety of APIs can be used in the method of the present invention. The APIs include both water soluble and water insoluble drugs. Examples of such
10 APIs include, but are not limited to, anti-cancer agents, antihistamines, analgesics, non-steroidal anti-inflammatory agents, anti-emetics, anti-epileptics, vasodilators, anti-tussive agents and expectorants, anti-asthmatics, antacids, anti-spasmodics, antidiabetics, anti-obesity, diuretics, anti-hypotensives, antihypertensives, bronchodilators, steroids, antibiotics, antihemorrhoidals, hypnotics, psychotropics,
15 antidepressants, antidiarrheals, mucolytics, sedatives, decongestants, laxatives, vitamins, stimulants, and appetite suppressants. The above list is not meant to be exclusive.

Locally active agents can be used and include both water soluble and water
20 insoluble agents. The locally active agent(s) which may be included in the controlled release formulation of the present invention is intended to exert its effect in the environment of use, e.g., the oral cavity, although in some instances the active agent may also have systemic activity via absorption into the blood via the surrounding mucosa.

25

The locally active agent(s) may include anti cancer agents, antifungal agents, antibiotic agents, antiviral agents, breath freshener, antitussive agents, anti-cariogenic, analgesic agents, local anesthetics, oral antiseptics, anti-inflammatory agents, hormonal agents, antiplaque agents, acidity reducing agents, and tooth desensitizers.
30 This list is not meant to be exclusive.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

The solid formulations produced from the method of the invention may also include other locally active agents, such as flavorants and sweeteners. Generally any flavoring or food additive such as those described in *Chemicals Used in Food Processing*, pub 1274 by the National Academy of Sciences, pages 63-258 (hereby
5 incorporated by reference) may be used.

The tablets formed by the methods of the present invention may also contain effective amounts of coloring agents, (e.g., titanium dioxide, F.D. & C. and D. & C. dyes; see the *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 5, pp. 857-
10 884, hereby incorporated by reference), stabilizers, binders, odor controlling agents, and preservatives.

The term "as is" (when referring to the "AI", "API", or "material") means that the AI, API, or material has not gone through processing such as mechanical
15 comminution or milling.

The term "excipient" means all ingredients other than the AI. Excipients used with the method of the instant invention shall include, but not limited to those described in the *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Second Edition, Ed. A. Wade and P. Weller, 1994, American Pharmaceutical Association, hereby
20 incorporated by reference. In order to prepare a solid dosage form containing one or more active ingredients, it is often necessary that the material (which is to be compressed into the dosage form) possess certain physical characteristics which lend themselves to processing in such a manner. Among other things, the material to be
25 compressed must be free-flowing, must be lubricated, and, importantly, must possess sufficient cohesiveness to insure that the solid dosage form remains intact after compression.

In the case of tablets, the tablet is formed by pressure being applied to the
30 material to be tableted on a tablet press. A tablet press includes a lower punch which fits into a die from the bottom and a upper punch having a corresponding shape and dimension which enters the die cavity from the top after the tableting material fills the

WO 02/088664

PCT/US02/13055

die cavity. The tablet is formed by pressure applied on the lower and upper punches. The ability of the material to flow freely into the die is important in order to insure that there is a uniform filling of the die and a continuous movement of the material from the source of the material, e.g. a feeder hopper. The lubricity of the material is
5 crucial in the preparation of the solid dosage forms since the compressed material must be readily ejected from the punch faces.

Since most drugs have none or only some of these properties, methods of tablet formulation have been developed in order to impart these desirable
10 characteristics to the material(s) which is to be compressed into a solid dosage form. Typically, the material to be compressed into a solid dosage form includes one or more excipients which impart the free-flowing, lubrication, and cohesive properties to the drug(s) which is being formulated into a dosage form.

15 Lubricants are typically added to avoid the material(s) being tableted from sticking to the punches. Commonly used lubricants include magnesium stearate and calcium stearate. Such lubricants are commonly included in the final tableted product in amounts of less than 2% by weight.

20 In addition to lubricants, solid dosage forms often contain diluents. Diluents are frequently added in order to increase the bulk weight of the material to be tableted in order to make the tablet a practical size for compression. This is often necessary where the dose of the drug is relatively small. The choice of excipients used in dosage forms with a high drug load is essential to the mechanical performance of the
25 formulation. For example, if the API is to be used in greater than 50% concentration may need to be balanced by use of ductile excipients. Conversely, if the API is ductile, one may want to use an excipient that would minimize the chances of the formulation being speed sensitive.

30 Another commonly used class of excipients in solid dosage forms are binders. Binders are agents which impart cohesive qualities to the powdered material(s). Commonly used binders include starch, and sugars such as sucrose, glucose, dextrose,

WO 02/088664

PCT/US02/13055

lactose, povidone, methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, and hydroxypropyl methylcellulose.

Disintegrants are often included in order to ensure that the ultimately prepared compressed solid dosage form has an acceptable disintegration rate in an environment of use (such as the gastrointestinal tract). Typical disintegrants include starch derivatives, salts of carboxymethyl cellulose, and crosslinked polymers of povidone.

There are three general methods of preparation of the materials to be included in the solid dosage form prior to compression: (1) dry granulation; (2) direct compression; and (3) wet granulation.

Dry granulation procedures may be utilized where one of the constituents, either the drug or the diluent, has sufficient cohesive properties to be tableted. The method includes mixing the ingredients, slugging or roller compacting the ingredients, dry screening, lubricating and finally compressing the ingredients.

In direct compression, the powdered material(s) to be included in the solid dosage form is compressed directly without modifying the physical nature of the material itself.

The wet granulation procedure includes mixing the powders to be incorporated into the dosage form in, e.g., a twin shell blender or double-cone blender and thereafter adding solutions of a binding agent to the mixed powders to obtain a granulation. Thereafter, the damp mass is screened, e.g., in a 6- or 8-mesh screen and then dried, e.g., via tray drying, the use of a fluid-bed dryer, spray-dryer, radio-frequency dryer, microwave, vacuum, or infra-red dryer. The dried granulation is dry screened, lubricated and finally compressed.

The use of direct compression is typically limited to those situations where the drug or active ingredient has a requisite crystalline structure and physical characteristics required for formation of a pharmaceutically acceptable tablet. On the

WO 02/08864

PCT/US02/13055

other hand, it is well known in the art to include one or more excipients which make the direct compression method applicable to drugs or active ingredients which do not possess the requisite physical properties. For solid dosage forms wherein the drug itself is to be administered in a relatively high dose (e.g., the drug itself comprises a substantial portion of the total tablet weight), it is necessary that the drug(s) itself have sufficient physical characteristics (e.g., cohesiveness) for the ingredients to be directly compressed.

A rational selection of manufacturing process has to be made based on the deformation mechanism of the active ingredient. For example, avoid dry granulation with very brittle materials, while choosing wet granulation in order to overcome elasticity issues.

Typically, however, excipients are added to the formulation which impart good flow and compression characteristics to the material as a whole which is to be compressed. Such properties are typically imparted to these excipients via a pre-processing step such as wet granulation, slugging or roller compaction, spray drying, spheronization, or crystallization. Useful direct compression excipients include processed forms of cellulose, sugars, and dicalcium phosphate dihydrate, among others.

A processed cellulose, microcrystalline cellulose, has been utilized extensively in the pharmaceutical industry as a direct compression vehicle for solid dosage forms. Microcrystalline cellulose is commercially available under the tradename EMCOCEL™ from Edward Mendell Co., Inc. and as Avicel™ from FMC Corp. Compared to other directly compressible excipients, microcrystalline cellulose is generally considered to exhibit superior compressibility and disintegration properties.

The preferred size of a commercially viable tablet is constrained on the low side (approximately 100 mg) by a patients ability to handle it, and on the high side (approximately 800 mg) by the ease of swallowing. These weights assume a formula of average density (0.3 g/mL to 0.6 g/mL). The desired tablet weight range is 200 mg to 400 mg. The preferred formulation would possess the desired properties of good

WO 02/088664

PCT/US02/13055

flow and good compactability, but at the same time requiring the least amount of excipients to overcome any deficiency in the API physical properties. Hence, it is advantageous to have the API possess as much of the desired qualities as possible.

5 Generally, to form an AI containing tablet, a given weight of powder bed (constituted of the AI or a mixture thereof with excipient(s)) is subjected to compression pressure in a confined space, as in a die between the upper and lower punch, it undergoes volume reduction leading to consolidation, thereby forming a tablet. The change in volume that occurs due to the applied pressure can be measured
10 from the dimensions of the resulting tablet. The extent of volume change over the pressure range applied represents the extent of compression or volume reduction that the material undergoes. Similarly the slope or response of volume change with respect to pressure represents the compressibility of the powder. Consolidation occurs due to fresh new surfaces generated through the volume reduction process
15 (either a plastic deformation or brittle fracture) that come in close contact at distances where interparticulate bonds become active. These bonds could be either intermolecular forces or weak dispersion forces depending on the juxtaposition of the contact points and the chemical environment existing around them. The consolidated powder bed, now a tablet, has a strength of its own that allows it to resist failure or
20 further deformation when subjected to mechanical stress. The strength of the tablet can be conveniently measured in terms of a tensile test. In a "tensile test", the tablet is subjected to stress in a direction perpendicular to its plane having the longest width/diameter. The strength determined from this test is known as the "tensile strength" of the tablet.

25 AI powders generally show greater degree of consolidation with increasing compression pressure. However, it is virtually impossible to produce a compact that has no air in it or, in other words, is a 100% solid body. With increasing consolidation, there is in general, an increase in the tensile strength of the compact
30 produced. The measure of increase in strength with increasing compression pressure (slope) is used as a measure of the ability of the material to respond to compression pressure or the "compactability". The extent of compaction can also be monitored by

WO 02/088664

PCT/US02/13055

measuring the area under the curve of such a profile as described in the preceding sentence.

The instant invention provides a novel method for engineering those properties
5 that enhance its compactability into the AI material to be compacted. There are
several crystallization parameters which can be systematically studied for their effect
on material compactability. Examples of such crystallization parameters include, but
are not limited to, sonication, seed size, seed amount, volume of antisolvent,
10 crystallization temperature, cooling profile, rate of agitation, as well as other
parameters known to those skilled in the art. Generally, the crystallization process
involves both nucleation and growth. Their empirical dependence on supersaturation
is shown in Figure 1 which is a schematic representation of the nucleation
(homogeneous, unseeded; Curve A) and growth rate (Curve B) dependence on
15 supersaturation. One way to manipulate the crystallization process is to control the
degree of supersaturation. For example, if large particle size is desirable, one can
reduce supersaturation and therefore decrease the rate of nucleation and let the
material in solution to crystallize/deposit upon existing crystals which serves as
nucleates. On the other hand, if small particle size is desired, higher supersaturation
20 usually force an increase in nucleation rate and consequently material in solution
would prefer to initiate a nucleate and start a new crystal entity. The shape of the
crystals (morphology), or the crystallization habit of the crystals, may or may not be
changed by this modification depending on the material of interest. Through the
manipulation of the supersaturation, it is possible to control the compactability of the
end product AI.

25

Another way to modify the crystallization process is to enhance nucleation by
introducing more seeds or to preclude nucleation by using no seeds at all and shift the
balance between nucleation and growth for a specific degree of supersaturation. This
approach is especially useful for materials with an extremely slow or fast nucleation
30 rate.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

For example, in a crystallization system where nucleation is slow and if only limited amount of seeds are present, supersaturation tends to drive the material in solution to grow upon the seeds instead of initiating new crystals. The results will be larger crystals upon the completion of the crystallization. Although there are other factors (e.g. the selection of different solvents) which might affect the morphology of the particles and therefore impact their performance, the application of excessive seeding definitely provides a powerful tool to control the particle size and accordingly the compactability of the product.

Figure 2 is provided as a non-limiting aid to help understand the overall process of increasing the compactability of the AI. As such, Figure 2 shows a feedback loop wherein the AI particles, or blends of AI and excipient(s), are evaluated for their deformation mechanism using mechanical tests such as the tablet indices procedure described herein. Further, other techniques such as the compressibility and compactability experiments described herein are used to help identify whether the AI is predominantly brittle or ductile under compression stress. If the AI is found to be brittle, the crystallization process is modified using the approaches described herein so as to achieve maximum compressibility and compactability by altering the crystal morphology/size/shape/surface area/surface energy. If the AI is determined to be ductile but exhibits low tensile strengths then the route of altering the crystallization process is taken to achieve maximum compactability. However, if tensile strength is not the issue but viscoelasticity is, then the crystallization approach can look at how the crystals can be made harder (e.g. high temperature treatment, etc.) The modified crystals and resulting powders are then re-evaluated for their mechanical properties through the feedback loop until the desired properties are attained.

Hence, the instant invention provides a method for increasing the compactability of an active ingredient comprising determining the crystallization parameters of the active ingredient; and controlling said crystallization parameters to achieve increased compactability.

In another embodiment, the invention provides a method for increasing the compactability of an active ingredient comprising the steps of: 1) determining the

WO 02/088664

PCT/US02/13055

desired compactability of the active ingredient; 2) evaluating the compactability of the active ingredient; 3) determining the crystallization parameters of the active ingredient; and 4) controlling said crystallization parameters to produce the active ingredient having said desired compactability. In another embodiment, there is more
5 than one active ingredient.

In a preferred embodiment, the method further comprises selecting at least one excipient having desirable mechanical properties. An excipient so selected should have a high compressibility, a high compactability, a high bonding index, and a low
10 brittle fracture index. The methodology to determine these properties is described herein. Preferred excipients include microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, silicon dioxide and magnesium stearate. Other preferred excipients include diluents: lactose, maltodextrin, Mannitol, sorbitol, sucrose, calcium phosphate; disintegrants: Croscarmellose sodium, crospovidone, pregelatinized starch; lubricants:
15 stearic acid, sodium stearate, calcium stearate, sodium stearyl fumarate; and glidant, talc.

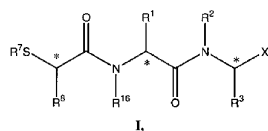
In another preferred embodiment, the desired AI content in the final solid dosage form is greater than about 35%. In yet another preferred embodiment the
20 desired AI content in the final solid dosage form is greater than about 50%. In yet another preferred embodiment the desired AI content in the final solid dosage form is greater than about 60%. In yet another preferred embodiment the desired AI content in the final solid dosage form is greater than about 70%. In yet another preferred embodiment the desired AI content in the final solid dosage form is greater than about
25 80%. In another preferred embodiment the desired AI content is greater than 90%.

In another preferred embodiment, the AI is an API.

In a preferred embodiment, the API is of the general formula (I):
30

WO 02/088664

PCT/US02/13055



I,

where R^1 is C_{1-7} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyl-aryl, aryl, C_{1-6} alkyl-heteroaryl, heteroaryl or

- 5 C_{1-6} alkyl- AR^9 group where A is O, NR^9 or $S(O)_m$ where $m=0-2$, and R^9 is H, C_{1-4} alkyl, aryl, heteroaryl, C_{1-4} alkyl-aryl or C_{1-4} alkyl-heteroaryl; if $A=NR^9$ the groups R^9 may be the same or different,

R^2 is hydrogen or a C_{1-6} alkyl group;

R^3 is a R^6 group where Alk is a C_{1-6} alkyl or C_{2-6} alkenyl group and n is zero or 1;

- 10 X is heteroaryl or a group $CONR^4 R^5$ where R^4 is hydrogen or an C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} alkyl-heteroaryl, cyclo(C_{3-6})alkyl, C_{1-6} alkyl-cyclo(C_{3-6})alkyl, heterocyclo(C_{4-6})alkyl or C_{1-6} alkyl-heterocyclo(C_{4-6})alkyl group and R^5 is hydrogen or C_{1-6} alkyl; $NR^4 R^5$ may also form a ring;

R^7 is hydrogen or the group $R^{10} CO$ where R^{10} is C_{1-4} alkyl, (C_{1-4} alkyl)aryl,

- 15 (C_{1-6} alkyl)heteroaryl, cyclo(C_{3-6})alkyl, cyclo(C_{3-6})alkyl- C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkenylaryl, aryl or heteroaryl;

R^8 and R^{16} are the same or different and are each C_{1-4} alkyl R^{11} , R^{16} may also be H;

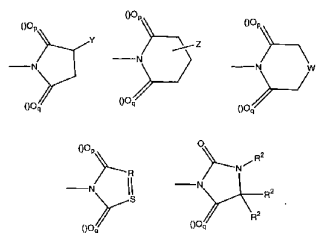
R^6 represents AR^9 or cyclo(C_{3-6})alkyl, cyclo(C_{3-6})alkenyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxyaryl, benzyloxyaryl, aryl, heteroaryl, (C_{1-3} alkyl)heteroaryl, (C_{1-3} alkyl)aryl,

- 20 C_{1-6} alkyl-COOR⁹, C_{1-6} alkyl-NHR¹⁰, CONHR¹⁰, $NHCO_2 R^{10}$, $NHSO_2 R^{10}$, $NHCOR^{10}$, amidine or guanidine;

R^{11} is COR^{13} , $NHCOR^{13}$ or any of the groups

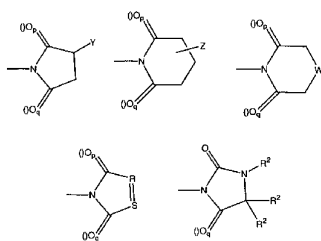
WO 02/088664

PCT/US02/13055



where p and q are each 0 or 1 and are the same or different but when $p=q=1$, Y cannot be H;

- 5 R and S are each CH or N and are the same or different;
W is O, S(O)_m where $m=0,1$ or 2 or NR¹²;
Y and Z are each H or C₀₋₄ alkylR¹⁴ wherein R¹⁴ is NHR², N(R²)₂ (where each R² may be the same or different), COOR², CONHR², NHCO² R² (where R² is not H), NHSO₂ R² (where R² is not H) or NHCOR²; Z may be attached to any
10 position on the ring;
R¹² is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, COR⁹, CO₂ R⁹ (where R⁹ is not H), CONHR⁹, or SO₂ R⁹ (where R⁹ is not H);
R¹³ is (C₁₋₄ alkyl)R¹⁵;
R¹⁵ is N(R²)₂ (where each R² may be the same or different), CO₂ R⁹, CONHR⁹,
15 CON(R⁹)₂ (where each R⁹ may be the same or different) or SO₂ R⁹
(where R⁹ is not H), phthalimido or the groups



WO 02/088664

PCT/US02/13055

as defined above;

and the salts, solvates and hydrates thereof.

In a preferred embodiment, the API is a compound of formula I, wherein X is
 5 CONR⁴R⁵; R⁴ is H, alkyl or aryl; R⁶ is not amidine or guanidine; R¹¹ is not
 NHCOR¹³ or the last of the given groups; R¹⁵ is not N(R²)₂ or the last of the given
 groups; and R¹⁶ is H.

In a preferred embodiment, the API is a compound of formula I selected from
 the group consisting of

10

[(2S)-Sulfanyl-5-[(N,N-dimethylamino)acetyl]aminopentanoyl-L-leucyl-L-tert-
 leucine N-methylamide; and

[(2S)-Sulfanyl-5-[(N-methylamino)acetyl]aminopentanoyl-L-leucyl-L-tert-leucine N-
 methylamide.

15

In a preferred embodiment, the API is a compound of formula I selected from
 the group consisting of

[(2S)-Acetylthio-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-Leucyl-L-tert-leucine N-
 20 methylamide;

[(2S)-Acetylthio-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-(S-methyl)cysteinyl-L-
 tert-leucine N-methylamide;

[(2S)-Acetylthio-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-norvalinyl-L-tert-leucine
 N-methylamide;

25 N-[2-Sulfanyl-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-leucyl-L-tert-leucine N-
 methylamide;

N-[2-Sulfanyl-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-(S-methyl)cysteinyl -L-tert-
 leucine N-methylamide; and

30 N-[2-Sulfanyl-4-(1,5,5-trimethylhydantoinyl)butanoyl]-L-norvalinyl-L-tert-leucine N-
 methylamide.

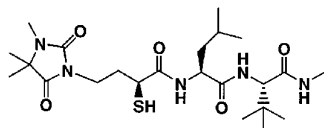
In a preferred embodiment, the API is a compound of formula I in the form of
 a single enantiomer or diastereomer, or a mixture of such isomers.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

In a preferred embodiment, the API is a compound of formula I, wherein the ring formed from NR⁴R⁵ is pyrrolidino, piperidino or morpholino.

5 In a preferred embodiment, the API is a compound having the structure



This API and the procedure to make this API are fully described in U.S. Patent
 10 5,981,490, WO 97/12902 and co-pending U.S. Patent Application Serial No.
 09/961932 filed September 24, 2001, all of which are hereby incorporated by
 reference. This API is also referred to herein by its Chemical Abstracts Systematic
 Name, N-[(2S)-2-Mercapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-
 imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamide (Chemical Abstracts
 15 Systematic Number: 259188-38-0). This compound has been demonstrated to be an
 effective matrix metalloproteinase inhibitor (MMPI) as well as a tumor necrosis factor
 α (TNF α). Examples of the matrix metalloproteinases include collagenase and
 stromelysin.

20

In a preferred embodiment, the API is a pharmaceutical composition
 comprising a compound of formula I, and a pharmaceutically-acceptable diluent or
 carrier.

25

In a preferred embodiment, the tablet is a pharmaceutical composition as
 described above, wherein said pharmaceutical composition is formulated to be
 administered to a human or animal by a route selected from the group consisting of
 oral administration, topical administration, parenteral administration, inhalation
 administration and rectal administration.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

In a preferred embodiment, the process is used to form a high AI content tablet that is a pharmaceutical composition, which is used for the treatment in a human or animal of a condition associated with matrix metalloproteinases (MMPs) or that is mediated by $\text{TNF-}\alpha$ or L-selectin sheddase, wherein the tablet comprises a therapeutically effective amount of a compound of the formula I.

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet that is used as a pharmaceutical composition for the treatment of conditions selected from the group consisting of cancer, inflammation and inflammatory diseases, tissue degeneration, periodontal disease, ophthalmological disease, dermatological disorders, fever, cardiovascular effects, hemorrhage, coagulation and acute phase response, cachexia and anorexia, acute infection, HIV infection, shock states, graft versus host reactions, autoimmune disease, reperfusion injury, meningitis and migraine.

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet for use as a pharmaceutical composition for the treatment of conditions selected from the group consisting of tumour growth, angiogenesis, tumour invasion and spread, metastases, malignant ascites and malignant pleural effusion.

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet for use as a pharmaceutical composition for the treatment of conditions selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, osteoporosis, asthma, multiple sclerosis, neurodegeneration, Alzheimer's atherosclerosis, stroke, vasculitis, Crohn's disease and ulcerative colitis.

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet for use as a pharmaceutical composition for the treatment of conditions selected from the group consisting of corneal ulceration, retinopathy and surgical wound healing.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet for use as a pharmaceutical composition for the treatment of conditions selected from the group consisting of psoriasis, atopic dermatitis, chronic ulcers and
5 epidermolysis
bullosa.

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet for use as a pharmaceutical composition for the treatment of conditions selected
10 from the group consisting of periodontitis and gingivitis.

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet for use as a pharmaceutical composition for the treatment of conditions selected from the group consisting of rhinitis, allergic conjunctivitis, eczema and
15 anaphylaxis.

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet for use as a pharmaceutical composition for the treatment of conditions selected from the group consisting of restenosis, congestive heart failure, endometriosis,
20 atherosclerosis and endosclerosis.

In a preferred embodiment, the process is used to make a high AI content tablet for use as a pharmaceutical composition for the treatment of osteoarthritis.

25 In still yet another preferred embodiment, the crystallization parameters are selected from the group consisting of sonication, seed size, seed amount, volume of antisolvent, crystallization temperature, cooling profile, and rate of agitation.

The invention additionally provides a process for producing a solid dosage form having a high active ingredient drug load comprising determining the
30 crystallization parameters of the active ingredient; controlling said crystallization parameters to achieve increased compactability; compacting the active ingredient into the solid dosage form. This process may further comprise combining the active

WO 02/088664

PCT/US02/13055

ingredient with at least one excipient. In a preferred embodiment the percentage of the AI is at least 35%. In yet another preferred embodiment the desired AI content in the final solid dosage form is greater than about 50%. In yet another preferred embodiment the desired AI content in the final solid dosage form is greater than about 60%. In yet another preferred embodiment the desired AI content in the final solid dosage form is greater than about 70%. In yet another preferred embodiment the desired AI content in the final solid dosage form is greater than about 80%. In a preferred embodiment the solid dosage form is a tablet. The process may further comprise combining at least one other active ingredient. In a preferred embodiment, said crystallization parameters are selected from the group consisting of sonication, seed size, seed amount, volume of antisolvent, crystallization temperature, cooling profile, rate of agitation.

The invention further provides the product(s) of any of the aforementioned processes.

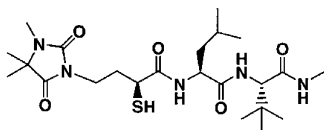
WO 02/088664

PCT/US02/13055

Example 1**Improving the Compactability of The API**

5

This example details how the method of the instant invention was used to formulate an API, having the structure



10

into a high drug load (80%) oral tablet dosage form. This API and the procedure to make this API are fully described in U.S. Patent 5,981,490, WO 97/12902 and co-pending U.S. Patent Application Serial No. 09/961,932 filed September 24, 2001, all of which are hereby incorporated by reference. This API is also referred to herein by its Chemical Abstracts Systematic Name, N-[(2S)-2-Mercapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamide (Chemical Abstracts Systematic Number: 259188-38-0).

Due to the unique structure of the API material at least four different groups of crystal structures were observed (forms 4, 5, 6, 7) and analyzed by single crystal x-ray. Orthorhombic Form 5 and monoclinic Form 7 (both solvates) were found to have similar molecular conformations containing solvent cavities which may accommodate CHCl_3 , IPA, acetone, and MEK, etc. Orthorhombic Form 6 consisted of a group of isostructural (1:1) solvates which accommodates solvents such as EtOAc, acetone and MEK. Out of the four crystal structures the Form 4 (a triclinic de-solvated form) was the only one which did not transform/decompose to other crystalline structures in the solid state and was thus selected for development. An exhaustive study of API crystallization on the feasibility of various solvents, control of polymorphs, and robustness of process concluded that the selected form could be consistently produced and kept stable in iPrOAc (or BuOAc)/Heptane (or Cyclohexane), following which a reproducible crystallization procedure in the iPrOAc/heptane solvent system was

WO 02/088664

PCT/US02/13055

developed and implemented. This procedure, associated with the aminolysis of penultimate compound (Chemical Abstracts Systematic Name, (α S)- α -(Benzoylthio)-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinebutanoyl-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamide), is successful in purging undesirable side products/impurities such as

5 α,α' -Dithiobis[N-[1-[[[2,2-dimethyl-1-[(methylamino)carbonyl]propyl]amino]-carbonyl]-3-methylbutyl]-3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinebutanamide] which is the S,S'-dimer of the API. The crystallization procedure is further described in Table 1.

10

Table 1.

**Preliminary crystallization procedure of the API
in iPrOAc/Heptane solvent system**

1	Post-aminolysis reaction mixture which contains impurities and 10 g of the API (N-[(2S)-2-Mercapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamide) added with 30 mL iPrOAc (1g/3mL) is dissolved at 75-80°C (the final volume of the solution is 37-38 mL)
2	The solution is held at a temperature of 75-80°C
3	Charge ~20 mL heptane while maintaining the temperature of the solution at 75-80°C. Up to this point there is no solid present in the crystallization solution.
4	Seed the crystallization solution with ~20mg (0.2% wt.) of the API
5	Hold the solution at 75-80°C for 1-2 hours
6	Charge another ~20 mL heptane while maintaining the temperature of the solution at 75-80°C. A slow rate of heptane addition is recommended to avoid localized nucleation.
7	Hold the slurry at 75-80°C for another 1-2 hours
8	Cool the solution at a linear steady rate from 75-80°C to ambient temperature over 4 hours and hold for 1-2 hours
9	Isolated the product by filtration on a Buchner funnel and Whatman # 1 filter paper
10	Dry the solid cake under vacuum at no more than 55°C until there is no further weight change.

15

The following illustrates how the method of the instant invention was used to improve the compactability of the API (N-[(2S)-2-Mercapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamide)

20 through the control of crystallization parameters.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

The crystallization parameters and seeding conditions (using "as is" API at 0.1-0.2%) described in the procedure outlined in Table 1 was adopted as a starting point for modifications. By changing the ratio of solvent/antisolvent (isopropyl acetate/heptane) in step 3 (Table 1) from 1.67 to 1.0 and varying the pot temperature from 80 to 50°C, the degree of supersaturation was increased by a factor of 5 (from about 3.5 to about 17.5). The materials made from these conditions are generally agglomerates formed by a cluster of primary crystals plus the conjunction material which glue these crystals together.

At low supersaturation, large agglomerates (500-1000 µm) with large primary crystals (also large) were obtained. At high supersaturation the procedure generates small agglomerates (200-300 µm) with smaller primary crystals. This is consistent with other crystallization systems, in which nucleation is rate limiting, where high supersaturation favors the formation of agglomerates and mild supersaturation results in elementary crystals. Generally, these agglomerated materials compact quite poorly and create difficulties for large scale, high speed tablet manufacture. In addition, the agglomeration process usually entrains certain amount of mother liquor in the agglomerates therefore retains impurities which are supposed to be purged by the crystallization (see K. Funakoshi, H. Takiyama, and M. Matsuoka, "Agglomeration Kinetics and Product Purity of Sodium Chloride Crystals in Batch Crystallization", Journal of Chemical Engineering of Japan, Vol. 33, No.2, pp267-272, 2000, hereby incorporated by reference), and hence, lower purity of the material generated from the batches described above was observed. The manipulation of supersaturation was consequently not pursued further. However, invaluable information was obtained from the crystallization process—that for this API, nucleation is the rate limiting step for crystallization. This is revealed by two facts:

- (1) the formation of agglomerates—typically when nucleation is the bottleneck.
- (2) observation of the crystallization process—after seeds are added in step 4 (Table 1), it took more than one hour for the reaction mixture to become a nice and white slurry, much slower than a regular compound where the crystallization usually takes place within 20 minutes with seeding.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

Moreover, the manipulation of supersaturation can still quite likely be used in the crystallization of other compounds where the nucleation is fast

To enhance nucleation and preclude growth in the API crystallization, nucleation sites were introduced manually by excessive seeding. Although the current process does involve seeding, the seed loading ("as is" drug at 0.1-0.2% by weight) was not sufficient to effectively relieve supersaturation as well as to maintain the imbalance between nucleation and growth rate. Thus agglomerates or large size elementary crystals with poor compactability are formed. By increasing the seed load the extent of nucleation was significantly improved.

The introduction of more nucleation centers was achieved in a number of ways

1. Increased seed loading

On 100Kg scale using "as is" material at 1.5% seed loading the compactability of the powder blend comprised of 80% bulk drug and 20% excipient doubled from a representative 1.4-1.7 kPa/Mpa (with 0.1% seed loading) to 2.8-3.4 kPa/Mpa. As another example (on 50g scale) crystallization seeded with 5% large agglomerates the powder blend compactability rose to 3.65 kPa/Mpa.

2. Reduction of seed particle size

For the same amount of seed loading (by weight), smaller seeds evidently represent more nucleation centers. Several size reduction strategies were evaluated. The mean particle size of the seeds generated by various comminution methods decreased in the following order: AirJet-milled seeds > seeds crystallized from a ground seeded batch > ball-milled seeds > ground seeds.

After recrystallizing 50-g samples using 1% milled seed. The product compactabilities increased in the following reverse order (i.e. smaller seeds produce API with improved compaction): AirJet-milled seeds (4.2 kPa/Mpa) < seeds crystallized from a ground seeded batch (5.3 kPa/Mpa) < ball-milled seeds (5.9 Kpa/Mpa) < ground seeds (10.5 kPa/Mpa).

WO 02/088664

PCT/US02/13055

3. Combination of seed load and size

Examples of 50-g samples are:

- i) 1.5% ball-milled seeds—7.0 kPa/MPa
- ii) 4% ground seeds—14.4 kPa/MPa—almost a 10-fold improvement
5 over material generated by the current process
- iii) 5% ground seeds—12.6 kPa/MPa

In addition to the above nucleation-enhancement strategies, it was further demonstrated in a series of studies that sonication helps induce secondary nucleation,
10 hence improves product compactability even further. API crystallized with 1% ground seeds, without and with sonication show compactabilities of 10.5 kPa/MPa and 12.3 kPa/MPa, respectively.

In order to evaluate the compressibility and compactability of all API lots
15 generated by modifying the crystallization process, a blend of 80% API, 19.5% microcrystalline cellulose and 0.5% magnesium stearate was prepared by mixing in a tumble mixer for 5 minutes. Each mixture was then compressed on an Instron (Universal Stress-Strain Analyzer) using a 0.5 inch diameter tooling (upper and lower punches and die) at a speed of 100 mm/min at compression forces of 5, 10, 15, 20
20 and 25 kN each for a replicate of three tablets. The tablet dimensions were measured using a digital Vernier calliper and the strength of the tablets were determined using an Erweka hardness tester. The volume of the tablet can be calculated from the tablet dimensions normalized for the true density of the mixture being compressed. The compressibility curves are generated by plotting the solid fraction of the tablet
25 generated at each compression pressure versus the respective compression pressure. The area under such a curve represents the extent of volume reduction. The force required to break the tablets is normalized for the area of the tablet to obtain the tensile strength value. Slopes for profiles of tensile strength versus the compression pressure represent the compactability of the material while the area under the curve of
30 tensile strength versus the solid fraction of the tablets represents the extent of compaction or toughness of the material.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

In order to characterize the deformation mechanism of the API, Hiestand's tablet indices (see, E.N. Hiestand and D.P. Smith, Powder Technology, 38, pp 145-159 (1984) hereby incorporated by reference) were evaluated. The identical procedure as developed by E. N. Hiestand, at the Pharmacia and Upjohn company was adapted for evaluating the deformation properties of the API. In brief, square shaped compacts (1.97 cm²) were prepared using a tri-axial decompression Loomis Engineering press. This tri-axial press facilitates compression pressure relief in three dimensions as opposed to two as in the uni-axial press. Hence, it minimizes the shear stresses generated at the compact edges that can lead to false information about the tensile strength of the compacts. Through tri-axial decompression it is possible to produce virtually flawless compacts. The API was compressed with the procedure describe above to produce compacts having a relative density or solid fraction of 0.85. The compacts were then subjected to tensile strength testing on an Instron stress-strain analyzer at a cross head speed of about 0.8 mm/min. This speed allowed the time constant between the peak stress and 1/e times the peak stress to be a constant of 10 seconds. The peak stress required to initiate fracture in the compact in the plane normal to those of the platens of the Instron is used to calculate the tensile strength as shown below:

$$\sigma = \frac{2F}{lb}$$

where, σ is the tensile strength calculated and F is the force required to initiate crack propagation in the compact and l and b are the length and breadth of the compact, respectively. MMPI Lot# 1 that was prepared with 0.2% w/w seeds during the crystallization process showed tensile strength values of 90.46 N/cm² $\pm$ 5.33 N/cm² for square compacts prepared at a solid fraction of 0.85. On optimizing the crystallization conditions (1.5% w/w seeds of small size) the lot obtained 2 showed tensile strength values of 181.90 N/cm² $\pm$ 9.16 N/cm² for square compacts prepared at a solid fraction of 0.85. Clearly, there is a two fold increase in the tensile strengths for API lots manufactured with the optimized crystallized conditions.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

Similarly, the tensile strength is determined for square compacts that are prepared with a magnified flaw using the tri-axial decompression press and a upper punch having a 1 mm diameter pin spring loaded on its surface. This pin facilitates the introduction of a 1mm diameter hole in the center of the compact. The tensile strength values of the compacts with and without a hole are used to evaluate the brittle fracture index (BFI) of the material as shown below:

$$BFI = \left[\frac{\sigma_T}{\sigma_{T_0}} - 1 \right] + 2$$

Where, σ_T is the the tensile strength of the square compacts without a hole in the center and σ_{T_0} is the tensile strength of the square compacts with a 1 mm hole in the center that acts as a stress concentrator. The BFI values of the API, Lot# 1 were found to be 0.14 ± 0.03 . Similarly, the BFI values of the API, Lot# 2 were found to be 0.20 ± 0.02 . The API shows a brittle fracture index that is on the lower side of the entire (BFI) scale, that ranges from 0 to 1. A value of 0 indicates that the material has very little propensity to show brittle fracture under stress due to predominantly plastic deformation that accommodates the surface stress induced due to the flaw. On the other hand, a BFI value of 1 indicates that the material is unable to accommodate the stress concentration in the center and the flaw in the compact propagates crack growth through the rest of the compact. Hence, it can be concluded that the API shows very little tendency for brittle fracture as its deformation mechanism.

The square compacts (without a hole) are then subjected to a dynamic indentation hardness evaluation using a pendulum impact apparatus as described in Tablet Indices¹¹. The velocity at which the pendulum sphere impacts the compact as well as the speed with which the pendulum sphere is rebound from the compact is recorded. The indentation made on the compact surface by the procedure described above is measured with a surface analyzer that facilitates computation of the chordal radius of the indentation. These measurements are then used to calculate the dynamic indentation hardness of the material using the equation described below:

30

WO 02/088664

PCT/US02/13055

$$H = \frac{4mgrh}{\pi a^4} \left(\frac{h_i}{h_r} - \frac{3}{8} \right)$$

where, m and r are the mass and radius of the indenting sphere, respectively and h_i and h_r are the inbound and rebound heights, respectively and a is the chordal radius of the indentation created on the compact surface. G is acceleration due to gravity. The dynamic indentation hardness value for the API, Lot # 1, was found to be $35.8 \text{ MN/m}^2 \pm 6.2 \text{ MN/m}^2$. This value is much lower than that of the standard compressible filler, Avicel PH 102 that has a hardness of 352 MN/m^2 . This indicates that MMPI is a very ductile material. The hardness value for Lot # 2 was $52.9 \text{ MN/m}^2 \pm 8.2 \text{ MN/m}^2$. The increase in hardness of the material from the optimized crystallization process is not significant enough to change the conclusion drawn earlier about its ductility.

The Bonding Index of the material can be calculated from the tensile strength measurements as well as the dynamic indentation hardness measurements described above using the equation shown below:

$$BI = \frac{\sigma}{H}$$

The bonding index of the API was found to be 0.025 ± 0.001 . The highest bonding index value observed today is that of microcrystalline cellulose Avicel PH 101 which is 0.04. The bonding index of Lot # 2 was 0.034 ± 0.001 . This indicates that the API is a predominantly ductile material.

It can be seen from Figure 3 that on milling the API there was a gain in compactability after milling the API. However, milling the API also led to a reduction in the crystallinity of the API as seen from the X-ray diffraction patterns in Figure 4. This amorphization through the milling process can lead to chemical instability of the API. It is also evident from Figure 5 that particle size differences do not result in differences in degree of volume reduction. Hence, the differences in compactability are not related to the extent of volume reduction as the extent of

WO 02/088664

PCT/US02/13055

volume reduction is independent of the particle size. This clearly illustrated that modification of the crystallization process parameters to achieve higher compactability of the API is the preferred choice.

- 5 This example shows that using the method of the instant invention, an API having a very high drug load (80% W/W) could be produced. The final composition of the tablet was designed as depicted in the table 2.

TABLE 2

10

Ingredient	Amount per Tablet
API (N-[(2S)-2-Mercapto-1-oxo-4-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)butyl]-L-leucyl-N,3-dimethyl-L-valinamide)	600.000 mg
Microcrystalline cellulose	97.500 mg
Sodium starch glycolate	37.500 mg
Silicon dioxide	9.375 mg
Magnesium stearate	5.625 mg
Total	750.000 mg

WO 02/088664

PCT/US02/13055

Claims

What is claimed is:

- 5 1. A method for increasing the compactability of an active ingredient comprising determining the crystallization parameters of the active ingredient that affect compactability; and controlling said crystallization parameters to achieve increased compactability.
- 10 2. A method for increasing the compactability of an active ingredient comprising the steps of
 determining the desired compactability of the active ingredient;
 evaluating the compactability of the active ingredient;
 determining the crystallization parameters of the active ingredient that affect
15 compactability;
 controlling said crystallization parameters to produce the active ingredient having said desired compactability.
- 20 3. The method according to claim 2 wherein said crystallization parameters are selected from the group consisting of sonication, seed size, seed amount, volume of antisolvent, crystallization temperature, cooling profile and rate of agitation.
- 25 4. The method according to claim 1 wherein there is more than one active ingredient.
5. The method according to claim 1 further comprising selecting at least one excipient.
- 30 6. The method according to claim 5 wherein the active ingredient content is greater than about 35%.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

7. The method according to claim 5 wherein the active ingredient content is greater than about 50%.
8. The method according to claim 5 wherein the active ingredient content is greater than about 60%.
9. The method according to claim 5 wherein the active ingredient content is greater than about 70%.
10. The method according to claim 5 wherein the active ingredient content is greater than about 80%.
11. A process for producing a solid dosage form having a high active ingredient drug load comprising determining the crystallization parameters of the active ingredient that affect the compactability; controlling said crystallization parameters to achieve increased compactability; compacting the active ingredient into the solid dosage form.
12. The process according to claim 11 further comprising combining the active ingredient with at least one excipient.
13. The method according to claim 11 wherein the active ingredient content in the final solid dosage form is greater than about 35%.
14. The method according to claim 11 wherein the active ingredient content in the final solid dosage form is greater than about 50%.
15. The method according to claim 11 wherein the active ingredient content in the final solid dosage form is greater than about 60%.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

16. The method according to claim 11 wherein the active ingredient content in the final solid dosage form is greater than about 70%.
17. The method according to claim 11 wherein the active ingredient
5 content in the final solid dosage form is greater than about 80%.
18. The process according to claim 11 further comprising combining at least one other active ingredient.
- 10 19. The process according to claim 11 wherein said crystallization parameters are selected from the group consisting of sonication, seed size, seed amount, volume of antisolvent, crystallization temperature, cooling profile and rate of agitation.
- 15 20. The product of the process of any of claims 11.

WO 02/088664

PCT/US02/13055

1/15

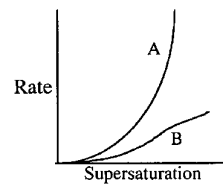


FIG. 1

Feedback Loop- Compactability-Crystallization

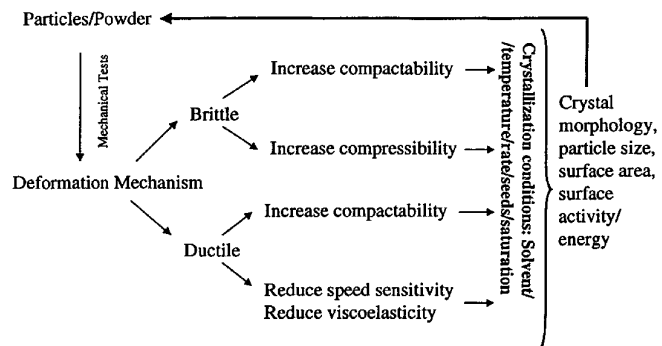


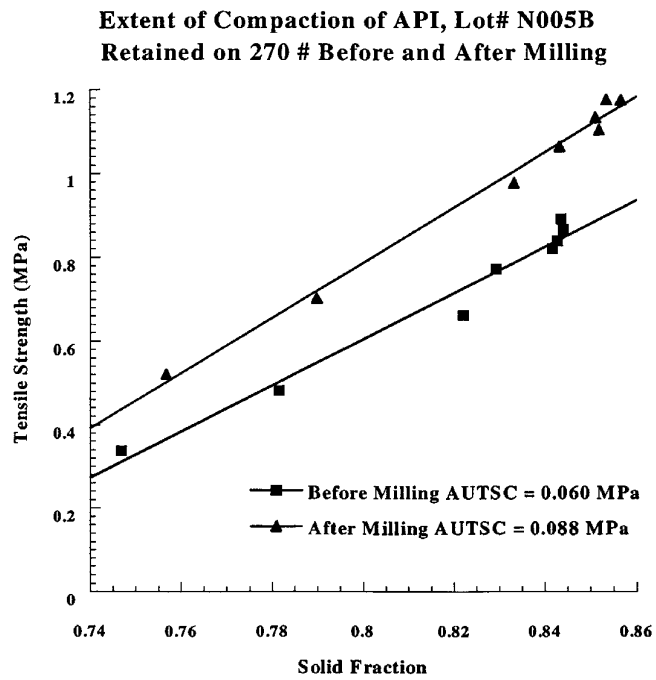
FIG. 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/088664

PCT/US02/13055

2/15

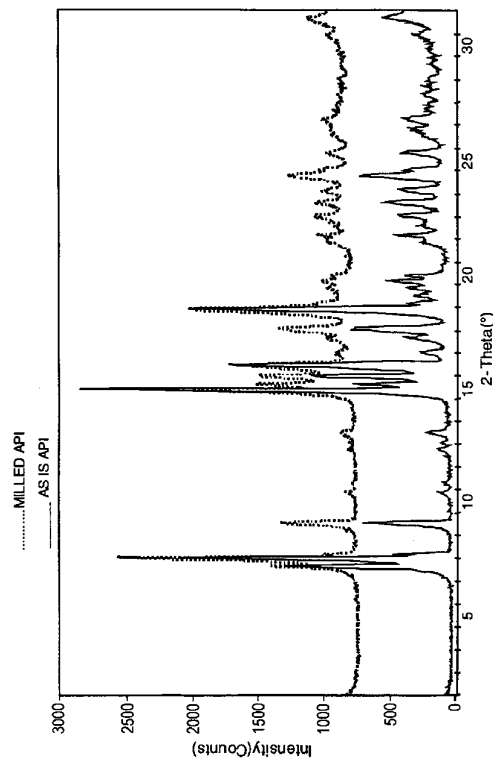
**FIG. 3**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/088664

PCT/US02/13055

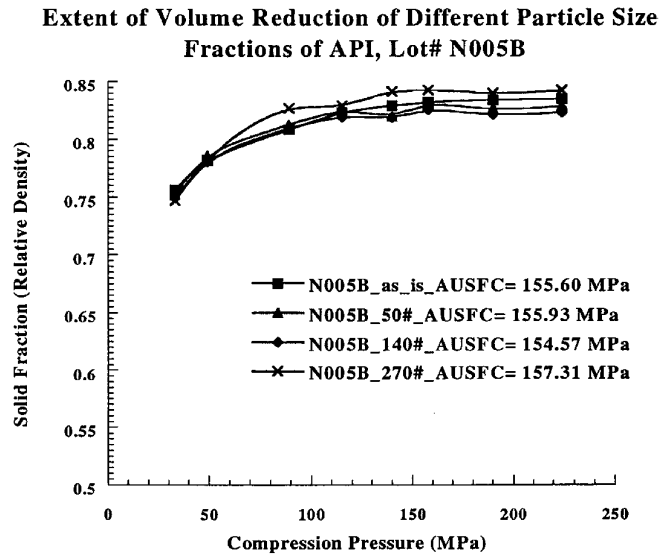
3/15



The baseline intensity for the milled material is offset by 750 counts so as to distinguish from the as is material

FIG. 4

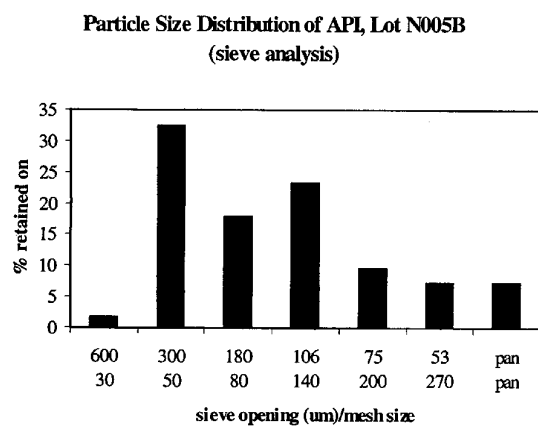
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

**FIG. 5**

WO 02/088664

PCT/US02/13055

5/15

**FIG. 6**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/088664

PCT/US02/13055

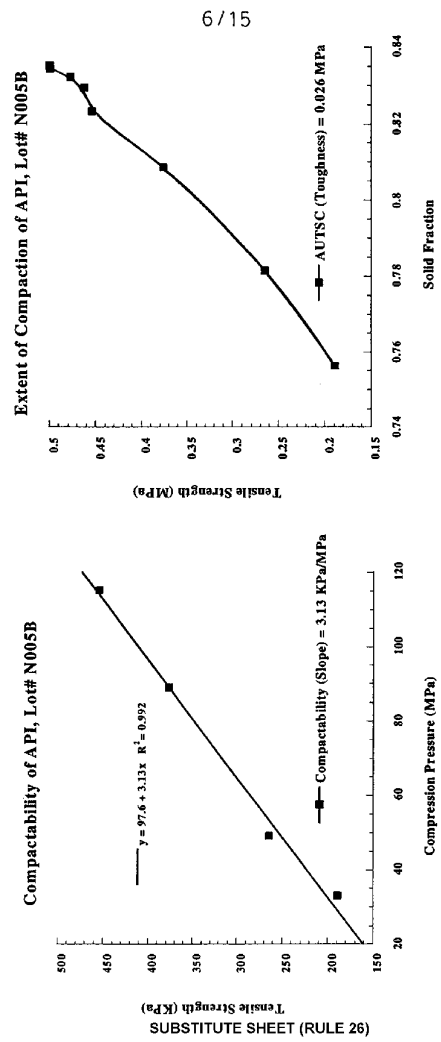
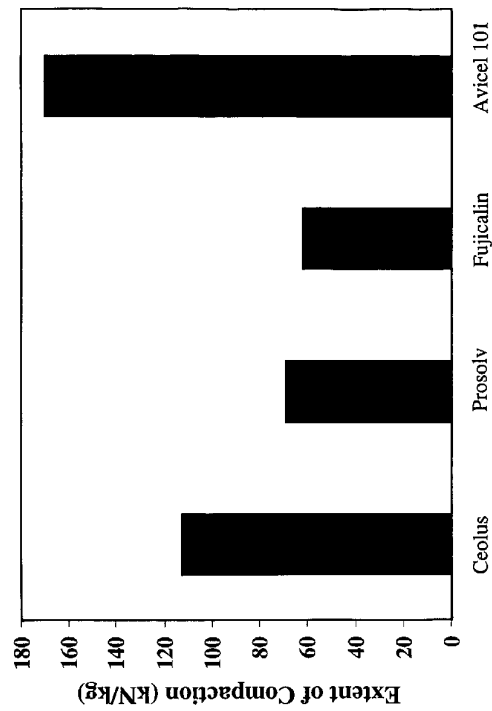


FIG. 7

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



WO 02/088664

PCT/US02/13055

8/15

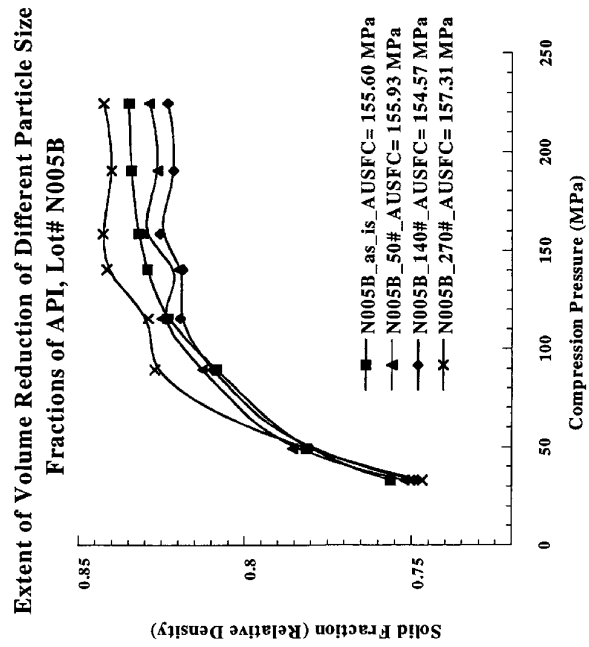
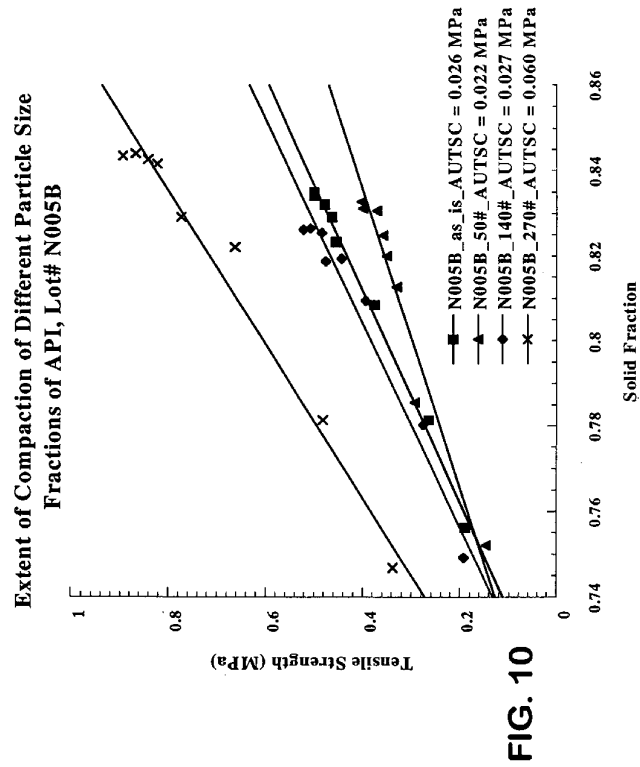


FIG. 9

WO 02/088664

PCT/US02/13055

9 / 15



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/088664

PCT/US02/13055

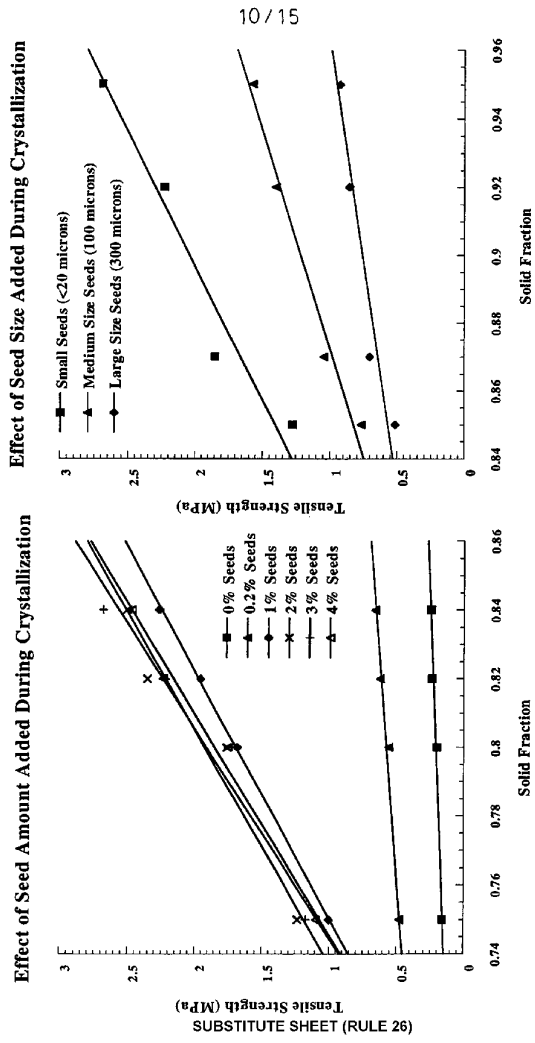


FIG. 11

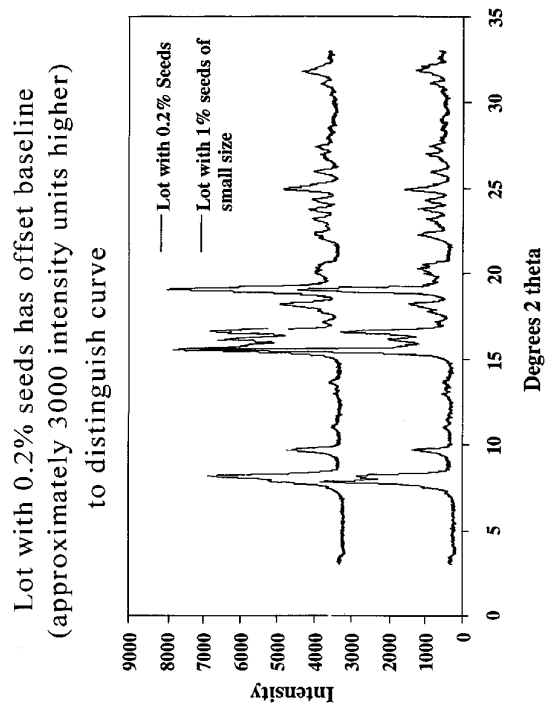
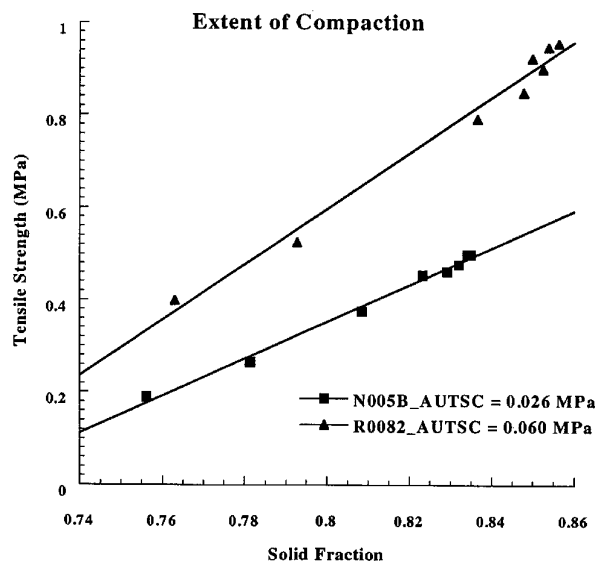


FIG. 12

WO 02/088664

PCT/US02/13055

12 / 15

**FIG. 13**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Effect of Speed on API Tablet Thickness

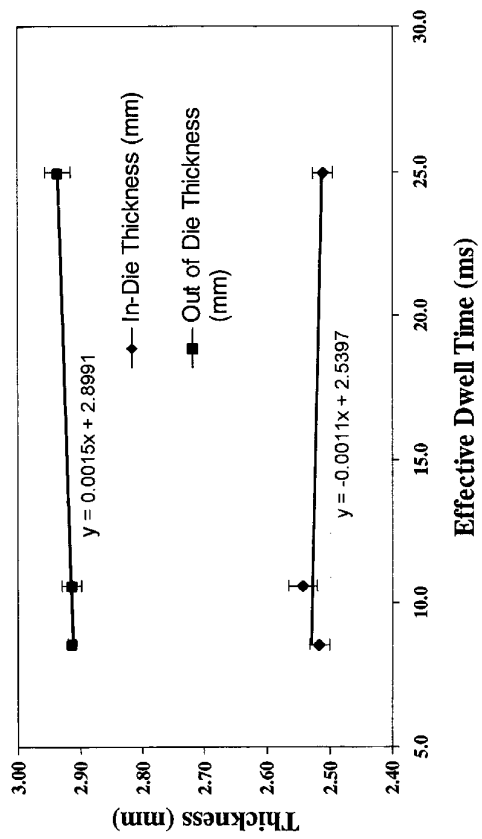


FIG. 14

Effect of Speed on API Tablet Breaking Force

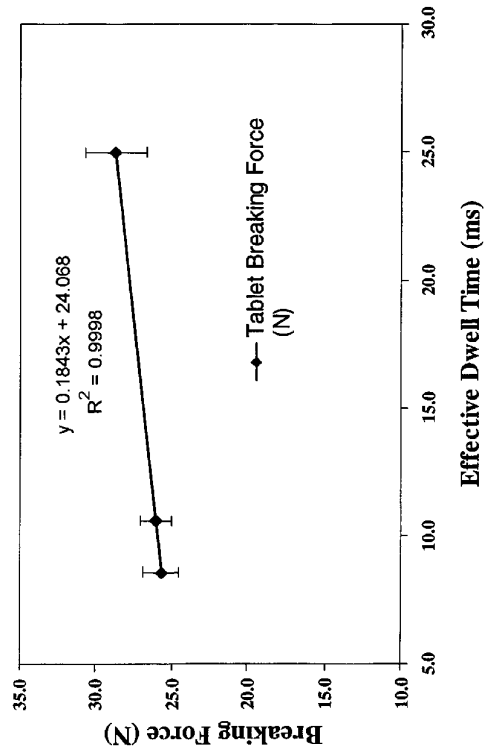
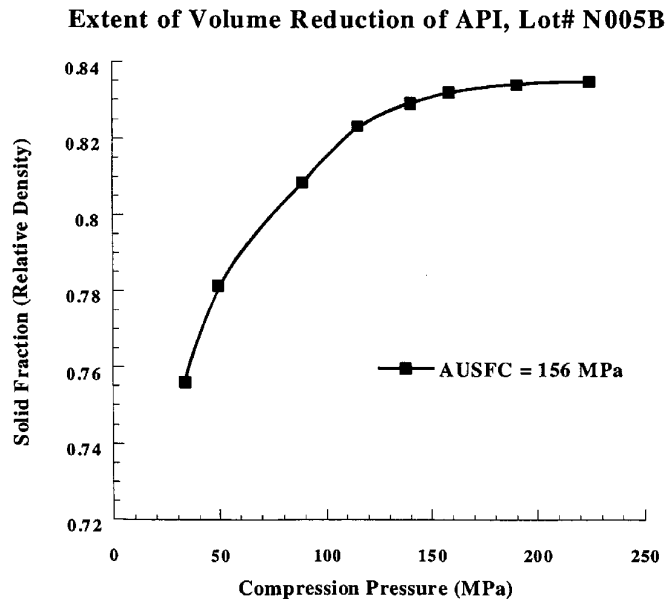


FIG. 15

WO 02/088664

PCT/US02/13055

15/15

**FIG. 16**

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【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
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/088664 A3

(51) International Patent Classification: A61K 9/00, 9/20

(74) Agents: PEIST, Kenneth et al.; Bristol-Myers Squibb Co.,
P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, NJ
08543 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/13055

(22) International Filing Date: 23 April 2002 (23.04.2002)

(81) Designated States (national): AT, AG, AI, AM, 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, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/286,682 26 April 2001 (26.04.2001) US
60/286,870 26 April 2001 (26.04.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O.Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, NJ 08543 (US).

(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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

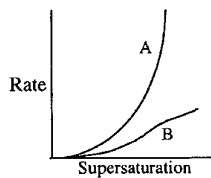
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SPROCKEL, Omar, Leopold [US/US]; 1250 Dogwood Dr., Bridgewater, NJ 08807 (US); LAI, Chiajen [CN/US]; 24 Labrador Dr., Kendall Park, NJ 08824 (US); DISCORDIA, Robert, Paul [US/US]; 1 Meadow Lane, Pennington, NJ 08534 (US); WEI, Chenkou [US/US]; 44 Windsor Dr., Princeton Junction, NJ 08550 (US); KOTHARI, Sanjeev, H. [IN/US]; 99 Harvard Circle, Princeton, NJ 08540 (US); KIM, Soojin [US/US]; 21 Linden Ave., West Orange, NJ 07052 (US).

Published:
with international search report(88) Date of publication of the international search report:
21 August 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.

(54) Title: CONTROL OF COMPACTABILITY THROUGH CRYSTALLIZATION



(57) Abstract: The invention is directed toward a method for increasing the compactability of an active ingredient by determining the crystallization parameters of the active ingredient that affect compactability; and controlling the crystallization parameters to achieve increased compactability (Figure 1).

WO 02/088664 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/13055												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/00, 9/20 US CL : 424/400, 464, 465 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) U.S. : 424/400, 464, 465 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 practicable, search terms used) BRS, CAS ONLINE														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 4,476,248 A (GORDON et al) 09 October 1984 (09.10.1984), see entire document.</td> <td>1-3, 5, 11-12, 19-20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,725,886 A (ERKOBONI et al) 10 March 1998 (10.03.1998), see entire document.</td> <td>4, 6-10, 13-18</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 4,476,248 A (GORDON et al) 09 October 1984 (09.10.1984), see entire document.	1-3, 5, 11-12, 19-20	Y	US 5,725,886 A (ERKOBONI et al) 10 March 1998 (10.03.1998), see entire document.	4, 6-10, 13-18			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 4,476,248 A (GORDON et al) 09 October 1984 (09.10.1984), see entire document.	1-3, 5, 11-12, 19-20												
Y	US 5,725,886 A (ERKOBONI et al) 10 March 1998 (10.03.1998), see entire document.	4, 6-10, 13-18												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Special categories of cited documents:</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>* "I" later documents 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</td> </tr> <tr> <td>* "B" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>* "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</td> </tr> <tr> <td>* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>* "A" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Special categories of cited documents:		* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "I" later documents 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	* "B" earlier application or patent published on or after the international filing date	* "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	* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	* "A" document member of the same patent family	* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Special categories of cited documents:														
* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "I" later documents 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													
* "B" earlier application or patent published on or after the international filing date	* "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													
* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	* "A" document member of the same patent family													
* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 05 April 2003 (05.04.2003)		Date of mailing of the international search report 15 APR 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Comptroller of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized Officer Todd D Ware Telephone No. (703) 308-1234												

フロントページの続き

(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,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 オマー・レオポルド・スプロッケル

アメリカ合衆国08807ニュージャージー州ブリッジウォーター、ドッグウッド・ドライブ1250番

(72)発明者 ライ・チアジェン

アメリカ合衆国08824ニュージャージー州ケンドール・パーク、ラブラドル・ドライブ24番

(72)発明者 ロバート・ポール・ディスコーディア

アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、メドー・レイン1番

(72)発明者 チェンコウ・ウェイ

アメリカ合衆国08550ニュージャージー州プリンストン・ジャンクション、ウィンザー・ドライブ44番

(72)発明者 サンジープ・エイチ・コタリ

アメリカ合衆国08540ニュージャージー州プリンストン、ハーバード・サークル99番

(72)発明者 スージン・キム

アメリカ合衆国07052ニュージャージー州ウエスト・オレンジ、リンデン・アベニュー21番

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC27 CC29 CC41 DD29 DD41 EE31 EE38 FF02

FF70 GG14

4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA14 BA32 DA25 DC09 DC32 MA35

MA52 NA20 ZB26