(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-525018
(P2024-525018A)
(43)公表日　令和6年7月9日(2024.7.9)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/635 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/635	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/16	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00　１１１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全103頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-580357(P2023-580357)
(86)(22)出願日　令和4年7月8日(2022.7.8)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月25日(2023.12.25)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/056309
(87)国際公開番号　WO2023/281449
(87)国際公開日　令和5年1月12日(2023.1.12)
(31)優先権主張番号　2021902100
(32)優先日　令和3年7月9日(2021.7.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523485836
ユーエス・ナノ・フード・アンド・ドラッグ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国・デラウェア・１９８０１・ウィルミントン・ニュー・キャッスル・デラウェア・アヴェニュー・３００・スイート・２１０－エー
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部 達彦
(72)発明者　ヒン・サン・プイ
オーストラリア・ニュー・サウス・ウェ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　シクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）阻害剤の組成物の製造方法

(57)【要約】
本開示は、水溶性賦形剤であるHPMC、有機酸、および1つ以上の他の成分を含むシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の組成物の製造方法に関するものである。この組成物は、APIの溶解度が高いか、水媒体での迅速な崩壊が可能なペレット、錠剤、カプセル、または顆粒の形態である可能性があります。一部の実施例では、この組成物は、弱発泡崩壊製剤を形成するために炭酸塩をさらに含んでいます。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
セレコキシブおよびイムレコキシブからなる群から選択されるサイクルオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）並びにマリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸からなる水溶性賦形剤を含み、COX-2阻害剤と水溶性賦形剤がアルコールに溶解され、膨張剤および充填剤と混合され、前記組成物がペレット、カプセル、顆粒、または錠剤の形態である、方法。
【請求項２】
請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、タルタル酸、マレイン酸、サクシン酸、マリン酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態である、方法。
【請求項３】
請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、タルタル酸、マレイン酸、サクシン酸、マリン酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロースを含み、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、かつ、溶解試験後120分で50 RPMで0.25％のドデシル硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝液1000 mL中でセレコキシブの60％以上の溶解率を有する、方法。
【請求項４】
請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、タルタル酸、マレイン酸、サクシン酸、マリン酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸を含み、有機酸の量が組成物中のセレコキシブの重量の1から6倍であり、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロースを含むことにより、前記組成物が顆粒、錠剤、またはカプセルの形態であり、かつ、溶解試験後120分で50 RPMで0.25％のドデシル硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝液1000 mL中でセレコキシブの60％以上の溶解率を有する、方法。
【請求項５】
請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、マリン酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態である、方法。
【請求項６】
請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、タルタル酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態である、方法。
【請求項７】
請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、マレイン酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態である、方法。
【請求項８】
請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、サクシン酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態である、方法。
【請求項９】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、クエン酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態である、方法。

【請求項１０】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、アスコルビン酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態である、方法。

【請求項１１】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、イムレコキシブ、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、マリン酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸またはそれらの混合物を含み、さらに架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、かつ、溶解試験後120分で50 RPMで0.25%のドデシル硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝液1000 mL中でイムレコキシブの60%以上の溶解率を有する、方法。

【請求項１２】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、マリン酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、炭酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、錠剤、またはカプセルの形態であり、かつ、溶解試験後120分で50 RPMで0.25%のドデシル硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝液1000 mL中でセレコキシブの60%以上の溶解率を有する、方法。

【請求項１３】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、イムレコキシブ、炭酸カルシウム、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、マリン酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸を含み、さらに架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含むことにより、前記組成物が顆粒、錠剤、またはカプセルの形態である、方法。

【請求項１４】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および砂糖またはマンニトールからなるペレットを含むことにより、前記組成物がペレットまたはカプセルの形態である、方法。

【請求項１５】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、セレコキシブ1部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1から2部、および砂糖またはマンニトールからなるペレット1から2部を含み、前記組成物がペレットまたはカプセルの形態であり、かつ、中性の純水1000 mL中でセレコキシブの60%以上の溶解率を有し、試験後180分で50 RPMで2.5 gのドデシル硫酸ナトリウムを含む、方法。

【請求項１６】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、イムレコキシブ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および砂糖またはマンニトールからなるペレットを含むことにより、前記組成物がペレットまたはカプセルの形態である、方法。

【請求項１７】

請求項1に記載のCOX-2阻害剤の組成物の製造方法であって、前記組成物は、イムレコキシブ1部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1から2部、および砂糖またはマンニトールからなるペレット1から2部を含み、前記組成物がペレットまたはカプセルの形

態であり、かつ、中性の純水1000 mL中でイムレコキシブの60%以上の溶解率を有し、試験後180分で50 RPMで2.5 gのドデシル硫酸ナトリウムを含む、方法。

【請求項１８】

弱酸性-塩基性対を含む弱発泡崩壊製剤であって、弱酸は、二元酸の一ナトリウム塩、二元酸の一カリウム塩、三元酸の一ナトリウム塩、アスコルビン酸、二元酸、およびそれらの混合物から選択され、弱塩基は、炭酸カルシウム、重曹、重炭酸カリウム、重炭酸リチウムから選択され、且つ前記製剤は、炭酸カルシウム、グルコサミン、アカルボース、ミグリトール、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、ニモジピン、トリプタン、抗ヒスタミン薬、サルタン、5-HT3拮抗薬の制吐薬、抗フィブリノリン薬、非古典的抗うつ薬、NSAIDs、ホルモン避妊薬、および抗てんかん薬から選択されるAPIを含み、前記製剤は中性の純水中で分解され、pHが4.9を超える、製剤。

【請求項１９】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、架橋ポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含み、アスコルビン酸の重量と炭酸カルシウムの重量の比率が1:1から3:1の範囲であり、前記製剤はカプセル、錠剤、口腔崩壊錠、または分散性錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊し、pHが4.9を超え、30分時に75 RPMで撹拌された状態で中性の水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から65%の範囲である、製剤。

【請求項２０】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、およびこれらの酸とのモル比が0.15:1.0から1.0:1.0の範囲であり、前記製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散性錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊し、pHが4.9を超え、30分時に75 RPMで撹拌された状態で中性の水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲である、製剤。

【請求項２１】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、クエン酸、架橋ポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含み、クエン酸と炭酸カルシウムのモル比が0.8:1未満であり、前記製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散性錠の形態であり、中性の水200 mLで崩壊し、pHが4.9を超え、30分時に75 RPMで撹拌された状態で中性の水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲である、製剤。

【請求項２２】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、マレイン酸、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、マレイン酸と炭酸カルシウムのモル比が0.15:1から1:1の範囲であり、前記製剤は顆粒、カプセル、錠剤、口腔崩壊錠、または分散性錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊し、pHが4.9を超え、30分時に75 RPMで撹拌された状態で中性の水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲である、製剤。

【請求項２３】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、リンゴ酸と炭酸カルシウムのモル比が0.15:1から1:1の範囲であり、前記製剤は顆粒、カプセル、錠剤、口腔崩壊錠、または分散性錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊し、pHが4.9を超え、30分時に75 RPMで撹拌された状態で中性の水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲である、製剤。

【請求項２４】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、酒石酸、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、酒石酸と炭酸カルシウムのモル比が0.15:1から1:1の範囲であり、前記製剤は顆粒、カプセル、錠剤、分散性錠、または口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊し、pHが4.9を超え、30分時に75 RPMで撹拌された状態で中性の水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%か

ら75%の範囲である、製剤。
【請求項２５】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、サクシン酸、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、サクシン酸と炭酸カルシウムのモル比が0.15:1から1:1の範囲であり、前記製剤は中性の純水200 mLで崩壊し、pHが4.9を超え、30分時に75 RPMで撹拌された状態で中性の水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲である、製剤。
【請求項２６】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、グルコサミン塩酸塩、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、前記製剤は顆粒または錠剤の形態であり、中性の純水900 mL中でのカルシウムイオンの溶解率が約35%から55%の範囲で、pHが6.5から7.5の範囲である、製剤。
【請求項２７】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウム、グルコサミン塩酸塩またはその塩、架橋ポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含み、前記製剤は顆粒、カプセル、または分散性錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが6.5から7.5の範囲である、製剤。
【請求項２８】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウム、グルコサミン硫酸塩、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、前記製剤は顆粒、カプセル、または分散性錠の形態であり、中性の純水200 mLでのpHが6.5から7.5の範囲である、製剤。
【請求項２９】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、アカルボース、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される酸、および架橋ポビドンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。.
【請求項３０】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、ミグリトール、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される酸、および架橋ポビドンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。
【請求項３１】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、メゲストロール、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される酸、および架橋ポビドンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。.
【請求項３２】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、プロゲステロン、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される酸、および架橋ポビドンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。
【請求項３３】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウムからなる群から選択される弱塩基、リンゴ酸一ナトリウム、マレイン酸一ナトリウム、コハク酸一ナトリウム、クエン酸一ナトリウム、酒石酸一ナトリウムからなる群から選択される酸、架橋ポビドン、およびニフェジピンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。
【請求項３４】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウム及び重炭

酸カリウムからなる群から選択される弱塩基、リンゴ酸一ナトリウム、マレイン酸一ナトリウム、コハク酸一ナトリウム、クエン酸一ナトリウム、酒石酸一ナトリウムからなる群から選択される酸、架橋ポビドン、およびニモジピンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項３５】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウム及び重炭酸カリウムからなる群から選択される弱塩基、リンゴ酸一ナトリウム、マレイン酸一ナトリウム、コハク酸一ナトリウム、クエン酸一ナトリウム、酒石酸一ナトリウムからなる群から選択される酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、フィマサルタン、イルベサルタンおよびその塩からなる群から選択されるサータンAPIを含み、前記製剤は口腔崩壊錠または分散性錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項３６】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウム、酒石酸一ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびバルサルタンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項３７】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウム、酒石酸一ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびイルベサルタンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項３８】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸塩、リンゴ酸一ナトリウム、マレイン酸一ナトリウム、コハク酸一ナトリウム、クエン酸一ナトリウム、酒石酸一ナトリウムからなる群から選択される酸、架橋ポビドンおよび6-アミノカプロン酸およびトラネキサム酸からなる群から選択される抗フィブリノリン剤を含み、前記製剤は中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超える、製剤。

【請求項３９】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウム、酒石酸一ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびトラネキサム酸を含み、前記製剤は分散性錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４０】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸、架橋ポビドン、およびフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミンおよびこれらの塩から選択されるセロトニン再取り込み阻害薬を含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４１】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルトラリンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４２】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびフルボキサミンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４３】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される有機酸、架橋ポビドンおよびフェクソフェナジンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４４】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される有機酸、架橋ポビドンおよびクエチアピン、ジプラジドンから選択される非古典的抗うつ薬を含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４５】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドンおよびクエチアピンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４６】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドンおよびジプラシドンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４７】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される酸、架橋ポビドン、およびスマトリプタンおよびエレトリプタンから選択されるトリプタン薬を含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４８】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドンおよびスマトリプタンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項４９】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、イブプロフェン、炭酸カルシウム、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される有機酸および架橋ポビドンを含み、前記製剤はODTの形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項５０】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸、およびフェノバルビタール、カルバマゼピン、トピラメート、エトスクシミド、ガバペンチン、およびフェニトインから選択される抗てんかん薬を含み、前記製剤は口腔崩壊錠または分散錠の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項５１】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、フェノバルビタール、架橋ポビドンを含み、前記製剤はODTの形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。

【請求項５２】

請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、重炭酸ナトリウムおよび重炭酸カリウムからなる群から選択される塩基、フェニトインナトリウム、架橋ポビドン、リンゴ酸一ナトリウム、マレイン酸一ナトリウム、コハク酸一ナトリウム、クエン酸一ナトリウム、酒石酸一ナトリウム、リンゴ酸一カリウム、マレイン酸一カリウム、コハク酸一カリウム、クエン酸一カリウム、酒石酸一カリウムからなる群から選択される酸および

架橋ポビドンを含み、前記製剤はODTの形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。
【請求項５３】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択される酸、トピラメート、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、前記製剤は中性の純水200 mLで崩壊し、形成される懸濁液のpHが4.9を超える、製剤。.
【請求項５４】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、シルデナフィル、炭酸カルシウム、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、アスコルビン酸、クエン酸からなる群から選択される酸、架橋ポビドンを含み、前記製剤はODTの形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。.
【請求項５５】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、アスコルビン酸からなる群から選択される酸、オンダンセトロンHCl、ドラセトロンHCl、グラニセトロンHCl、パロノセトロンHCl、ラモセトロンHClまたはそれらの塩からなる群から選択される5-HT3（5-ヒドロキシトリプタミン-3）受容体拮抗薬、架橋ポビドンを含み、前記製剤はODTの形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。
【請求項５６】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、オンダンセトロンHCl、炭酸カルシウム、リンゴ酸、および架橋ポビドンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠（ODT）の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤。
【請求項５７】
請求項18に記載の弱発泡崩壊製剤であって、前記製剤は、グラニセトロンHCl、炭酸カルシウム、リンゴ酸、および架橋ポビドンを含み、前記製剤は口腔崩壊錠（ODT）の形態であり、中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超える、製剤
【請求項５８】
セレコキシブのシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤のペレット組成物の製造方法であって、以下の工程：
a）セレコキシブ1部およびHPMC E5 1～2部を、エタノールおよびベンジルアルコールからなる群から選択される液体アルコール10～15部に溶解する工程；
b）砂糖のペレット1～2部を流動ベッドに入れ、エタノール溶液を流動ベッドに噴霧し、製造されたペレットとステアリン酸マグネシウムを混合し、それをカプセルまたは顆粒袋に充填し、これにより、溶解試験後180分で50 RPMの条件下でセレコキシブの60％以上の溶解率が得られる工程
を含み、前記組成物はペレットの形態である、方法。.
【請求項５９】
セレコキシブのシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の組成物の製造方法であって、以下の工程：
a）セレコキシブ1部およびマレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸およびアスコルビン酸からなる群から選択される有機酸1～6部を、エタノールおよびベンジルアルコールからなる群から選択される液体アルコール10～20部に溶解する工程；
b）クロスリンクポビドン1部、クロスリンクカルボキシメチルセルロース1部、および少量のドデシル硫酸ナトリウム（約20 mg/錠）を流動ベッドに入れ、エタノール溶液を流動ベッドに噴霧する工程；
c）粉末を8％の水性PVPK30で流動ベッドで顆粒化し、水分含有量が4％未満になるまで乾燥する工程；
d）得られた顆粒とステアリン酸マグネシウムを混合し、それを錠剤またはカプセルまたは顆粒袋に充填し、これにより、溶解試験後120分で50 RPMの条件下でセレコキシブ

の60％以上の溶解率が得られる工程
を含む方法。
【請求項６０】
炭酸カルシウムとリンゴ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、アスコルビン酸およびクエン酸からなる群から選択される有機酸との弱発泡崩壊製剤の投与による、低カルシウム症またはカルシウム欠乏の治療方法であって、炭酸カルシウムの1日あたりの用量が80mg未満であり、前記製剤は中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9を超え、900mLの中性純水中でのカルシウムイオンの溶解範囲が20％から75％であり、前記製剤は錠剤、カプセルまたは顆粒の形態である、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、広く製薬製剤および組成物、それらの製造方法および使用方法に関連しており、より具体的には、改善された溶解性を有する有効成分および有機酸を含む製薬製剤および組成物の製造に関するものです。
【０００２】
関連する出願へのクロスリファレンス
この出願は、オーストラリア仮出願番号2022900898に優先権を主張しており、これはその全体を参照する形で本出願に組み込まれています。
【背景技術】
【０００３】
吸収されるためには、薬剤は吸収部位で溶液の形で存在する必要があります。物理的および化学的薬物の修飾、粒子サイズの縮小、結晶工学、塩の形成、固体分散、界面活性剤の使用など、薬物の溶解度を向上させるためにさまざまな技術が使用されます。経口生物利用可能性は、水の溶解度、薬物の浸透性、溶解速度、ファーストパス代謝、前系代謝などを含む複数の要因に依存しています。経口生物利用可能性が低い最も一般的な原因は、溶解度と浸透性の低さに帰せられます。 "可溶性"という用語は、液体中で非常に微細な固体粒子のコロイダル懸濁液を形成する材料に対して使用されることがあります。
【０００４】
おおよそ50％の人々が錠剤やカプセルを飲み込むのに苦労していると推定されており、これは薬物治療の順守に大きな影響を与えています。別の場合、多くの患者は錠剤やカプセルを飲む際に水や代替流体が手元にないことがあります。経口崩壊錠（以下、ODTsとも呼ばれます）と分散錠は、患者に対して錠剤を舌の上または舌の下に置くことで、飲水や他の流体の摂取を必要とせずに薬物の投与を容易にします。
【０００５】
水に溶けにくい薬物は、経口投与後に治療的な血漿濃度に達するために高用量が必要です。
【０００６】
これらの水に溶けにくい薬物は、薬物の吸収が遅く、不適切で変動のある生物利用可能性と胃腸粘膜の毒性につながります。経口投与薬物にとって、溶解度は望ましい血中濃度を達成するための最も重要な速度制限のパラメーターです。
【０００７】
薬物の溶解度はしばしば薬物粒子のサイズに関連しており、粒子が小さくなるにつれて、表面積と体積の比率が増加します。大きな表面積は、溶媒との相互作用を増加させ、溶解度が増加します。
【０００８】
セレコキシブ（CEL）とイムレコキブは、関節リウマチ、骨関節炎、急性疼痛、および炎症の治療のために選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤であり、治療的に適応されます。 セレコキブは白色またはほぼ白色の、結晶または非晶質の粉末であり、親水性（log Pは3.0）であり、実質的に水にはほとんど溶解しません。 ただし、その

低い溶解度と溶解速度は、腸での吸収を妨げ、結果として大量のセレコキブを投与する必要がありますが、生物利用可能性が低いため、消化管に多くの未吸収のセレコキブを残し、胃潰瘍、胃侵蝕、出血、または胃の穿孔など多くの胃腸の副作用を引き起こします。

【０００９】

市場に出回っているセレコキブの強度は、カプセルあたり200 mgで、必要に応じて1日2回の投与があります。セレコキブが錠剤の形であれば、カプセルよりも薬剤の放出または溶解速度が低く、適切な血中濃度を維持できません。したがって、従来の市場におけるセレコキブはカプセルですが、カプセルの製造速度は錠剤よりも遅く、カプセルの製造コストは錠剤よりも高いです。現在、市場にはセレコキブの錠剤は存在しません。

【００１０】

イムレコキブはセレコキブ（CEL）に類似し、関節リウマチ、骨関節炎、急性疼痛、および炎症の治療のために適応される選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤です。イムレコキブは白色またはほぼ白色の、結晶または非晶質の粉末であり、親水性であり、実質的に水にはほとんど溶解しません。イムレコキブもセレコキブと同様の副作用を引き起こすことがあります。

【００１１】

炭酸カルシウムはもう一つの溶解度が低い薬物です。それは白色で無臭の粉末または無色の結晶として現れます。炭酸カルシウムは純粋な水中で非常に低い溶解度を持ちます（25°Cで15 mg/L）。炭酸カルシウムは骨粗しょう症の予防と治療のためのカルシウム補給剤です。市場には、例えばUSP 1250 mgの錠剤があります。このような錠剤はカルシウム不足の治療に使用されます。成人のための推奨用量は1日0.5-4 gで、1日3回に分割して摂取します。

【００１２】

体内では、カルシウムは骨を構成するミネラルであり、また血液中で溶解し、体の機能を調整します。血中カルシウム濃度の正常範囲は8.5から10.3 mg/dLです。体重70 kgの人では、血液量はおおよそ5-6リットルです。血液中の総カルシウムイオン量は630 mg以下です。4 gの炭酸カルシウムに対して、カルシウムイオンの量は1600 mgです。明らかに、摂取される炭酸カルシウムの90%は無駄になり、大腸を通過して排泄されるため、便秘を引き起こす可能性があります。

【００１３】

新しい高い溶解度を持つ非水溶性APIの新しい製剤を提供できれば、非水溶性薬剤の投与量が減少し、その副作用も軽減されるかもしれません。セレコキブ、イムレコキブ、および炭酸カルシウムの高い溶解速度の必要性は満たされていません。

【００１４】

水に溶けにくいAPIや大容量の薬剤、たとえば1500 mgの炭酸カルシウム錠や400 mgのセレコキシブ錠のようなものでは、薬物の崩壊に必要なアリメンタリ流体の量が非常に多く、崩壊にかかる時間が過度に長く、アリメンタリ系での吸収ウィンドウが狭いです。薬物の崩壊時間を約1から3分に大幅に短縮し、粒子と粉末の表面積を増やして水との相互作用を増加させ、薬物の溶解と吸収を増加させるために、製剤に拡張材を添加することで、薬物の崩壊が速くなることが望ましいです。経口崩壊錠と分散錠は、患者が錠剤を舌の上または舌の下に置くことで、嚥下を助けるために飲水や他の液体が必要ないままで薬物を投与することができます。

【００１５】

"口腔内分散錠"という用語は、欧州薬局の指針において、飲み込む前に口の中ですばやく分散する錠剤を指す用語です。 "経口崩壊錠"またはODTsという用語は、欧州薬局および米国薬局（USP）によって、口腔内で1分以内に崩壊する錠剤を指す用語です。これら2つの種類の錠剤の崩壊時間のテスト装置は同じです。

【００１６】

OODTは、製剤の崩壊を向上させ、口腔を介して薬物を投与することを容易にすることを目的として製剤されます。迅速な崩壊率を実現するために、適切な錠剤製剤は高い多孔性

、低い密度、および低い硬度を提供する必要があります。この種の投与形態は、嚥下に困難を抱える患者が選択することがよくあり、老人および小児患者、または嚥下困難な状態や寝たきりの患者、水や他の液体へのアクセスが容易でない患者にも適しています。

【００１７】

水の微量の存在で崩壊する用量形態には、安定性、正確な投薬、製造の容易さ、小さな包装サイズ、患者が簡単に取り扱えるといった利点が1つまたは複数存在する可能性があります。口腔内崩壊用量形態、弱い発泡性の口腔内崩壊錠製剤を含むものは、また、消化管の閉塞のリスクを最小限に抑えるか防ぐことも有益であり、水や他の液体に簡単にアクセスできない患者に特に有益であり、小児患者、高齢患者、精神的または認知的疾患を患う患者、精神科患者にも簡単に投与できるかもしれません。口腔内崩壊用量形態の他の利点には、錠剤が気道に詰まることによる窒息のリスクを軽減または防止することも含まれ、錠剤が食道に詰まると窒息するリスクを軽減または防ぐこともあります。たとえば、患者の気道または食道に経口分散錠またはＯＤＴが詰まった場合、本発明による錠剤の利点は、1分以内または3分以内に部分的に崩壊し、患者の呼吸を回復させることができます。薬物の速い溶解と速い吸収は迅速な作用の始まりを提供するかもしれません。

【００１８】

分散錠は通常、約3分以内に水で崩壊し、一般的に2つの方法で投与されます：（1）投薬形態を水、ジュース、などの水溶液（水、ジュースなど）に分散し、その後、得られた懸濁液または溶液を口から摂取する、または（2）分散投薬形態を口腔内に置いて飲水や他の液体を必要としません。

【００１９】

分散錠は、クロスリンクポビドン、またはクロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロースなどの物理的に崩壊性の拡張材（エクスパンダー）を大量に含む粒子を圧縮するなど、よく知られた技術を用いて製造することができます。通常、エクスパンダーの量は錠剤の総重量の50％以上であることがあります。

【００２０】

リオフィライゼーション、成型、綿飴プロセス、スプレードライ、マスエクストルージョン、コンパクション、およびその他のよく知られた技術を使用してＯＤＴを製造するためには、さまざまなプロセスを採用できます。リオフィライゼーションプロセスの欠点は、高価な装置が必要であり、通常の製造プロセスと比較して複雑であることです。さらなる欠点は、リオフィライゼーションプロセスで調製されたＯＤＴも特別な包装材料が必要であることです。

【００２１】

大型錠剤のために口腔内崩壊錠または分散錠が特に必要であり、例えば、投薬を補助し、窒息のリスクを防ぐか軽減するために使用されます。また、小児患者および高齢者に薬物を投与するために非常に少量の水で崩壊し、口腔内で迅速に崩壊するＯＤＴの需要もあります。

【００２２】

口腔内崩壊錠が提供する他の利点は、水なしで薬物を服用できることにより、薬物治療の順守の問題を解決または軽減する可能性があります。また、口腔内崩壊錠またはＯＤＴとして提供される薬物の生物利用可能性は、代替の投薬形態よりも高くなる可能性があり、ファーストパス代謝による副作用が軽減されるかもしれません。

【００２３】

速崩壊錠、または速崩壊調製物としても知られるものは、患者の順守を向上させるために、泡立つ錠剤、懸濁液、チューインガム、噛み砕ける錠剤などの代替形態に比べて利点があります。

【００２４】

口腔内崩壊錠は、次のいくつかの典型的なシナリオの1つ以上で特に有用です

1、口腔粘膜を介して吸収される救急薬、ニトログリセリン、ニフェジピンなど。

２、嚥下障害のある患者の薬物（食道がん患者など）。

3、抗悪心薬、オンダンセトロン、ラモセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミドなど。
4、認知機能の障害のあるか、薬物の服用が順守されない患者、抗うつ薬および抗精神病薬など。
5、水や他の液体に簡単にアクセスできない小児、高齢者、寝たきり患者向けの薬物。
6、発作、狭心症、心筋梗塞などの緊急事態。

【００２５】
急速崩壊錠の開発における課題は、良好な物理的特性と崩壊特性の要件です。現在、口腔内崩壊錠の崩壊試験は米国薬局方（ＵＳＰ）および欧州薬局方に規定されておらず、分散錠の試験結果は口腔内でのＯＤＴの実際の崩壊時間を概算するだけです。

【００２６】
急速崩壊錠の製造方法には、凍結乾燥、スプレードライ、湿式造粒、乾式造粒、直接圧縮などが含まれます。これらの一般的なプロセスはそれぞれ処理上の欠点を抱えています。例えば、凍結乾燥法で作られたＯＤＴは中国薬局方（ＣＰ）に準拠していますが、凍結乾燥機器は高価で、製造プロセスは時間がかかり、複雑です。凍結乾燥法によって製造されたＯＤＴは、割れやすさが不合格（１％以上）であり、錠剤の重さが低いです。さらに、特定の欠点は、凍結乾燥法では有効成分（ＡＰＩ）が５０ ｍｇを超えるＯＤＴを製造できないことです。.

【００２７】
口腔内崩壊錠の評価方法は中国薬局方（ＣＰ）に規定されており、ＯＤＴを含むステンレス管の上下移動を１０ ｍｍ ± １ ｍｍ以内に制限しています。米国の市場にある多くの口腔内崩壊錠は、凍結乾燥法によって製造されたＯＤＴを除いて、中国薬局方に準拠していません。

【００２８】
通常の賦形剤を使用して製造されたＯＤＴの例には、アセトアミノフェン、ロフェコキシブ、トラマドール、ジフェンヒドラミン、ドンペリドン、ゾルミトリプタン、セチリジン、ゾルピデム酒石酸塩、イブプロフェンなどから選択されるＡＰＩが含まれます。分野で知られている凍結乾燥法で製造されたＯＤＴの例には、オンダンセトロン、ラモセトロン、グラニセトロン、ロラタジン、ピロキシカム、安息香酸、ファモチジン、オランザピン、リスペリドン、チポサリン、セレギリン、クロナゼパム、およびロペラミド塩酸塩から選択されるＡＰＩが含まれます。

【００２９】
凍結乾燥ＯＤＴの典型的な組成物は、ＡＰＩ、マトリックス、および他の賦形剤を含みます。凍結乾燥後、調製物はある形状と強度を持っています。ＯＤＴとして必要なように凍結乾燥錠を緩やかで多孔質にするための鍵となるステップは急速凍結です。凍結乾燥前の懸濁液内でＡＰＩを均等に分散させるために、ポリペプチド（ゼラチンまたは脱水ゼラチンと共に）、多糖（デキストラン、マンニトール、でんぷんなど）、ガム（アラビアガム、ザンタンガムと共に）、フィブリノゲン、アルギン酸、ＰＶＰ、ポリビニルアルコールなどの長鎖ポリマー物質を添加することができます。特定の組成を希望に応じて他の賦形剤を追加することもあります。湿潤剤（エタノール）、色素（酸化鉄）、防腐剤、酸化防止剤、香料などが含まれる場合もあります。

【００３０】
凍結乾燥法によるＯＤＴの製造原理は、ＡＰＩを懸濁液にし、次に急速に凍結して固体にし、その後凍結状態から真空下で水分を昇華させて除去することです。したがって、ＡＰＩは水に溶けない必要があります。したがって、この方法は水溶性のＡＰＩには適しておらず、水の昇華後、溶液は非晶質の粉末となり、錠剤を形成できません。結果から、凍結乾燥製品は一般的に緩く、多孔質であり、迅速に水を吸収して崩壊することがあります。

【００３１】
アメリカ食品医薬品局（ＦＤＡ）も、これらの製品の崩壊時間が数秒から1分以上にわたるものの、ほとんどの製品の崩壊時間は約30秒以下であることを発見しました。これは、

異なる製造技術、異なるサイズと重さの錠剤、異なる崩壊液の容量、および異なる崩壊メカニズムが異なる崩壊時間をもたらすことを意味します。適切なODTと製造方法の開発に考慮する必要のある他のパラメータには、錠剤のサイズ、錠剤の重さ、APIの溶解性、およびこれらの要因がそのような製品の開発目的に及ぼす影響が含まれます。さらに、FDAが推奨する錠剤の好ましい重量は500 mg以下です。

【００３２】

低コストで通常の賦形剤を使用した簡単な方法で産業規模で製造でき、好ましくは中国薬局方（CP）に準拠するODTの需要が依然として存在しています。.

【００３３】

水溶性のAPIの場合、胃での迅速な崩壊ほど患者が吸収することになります。しかし、セレコキシブ、イムレコキシブ、および炭酸カルシウムなどの水不溶性APIにはこれが当てはまらないことがわかっています。したがって、市場向けにアルメンタリー副作用を減少させるために、より高い溶解または解離性を持つ新しい製剤が必要です。

【００３４】

セレコキシブは弱酸性の化合物であり、胃液中で容易に解離しないため、胃液中のHClは共通イオン効果により水の中での弱酸の解離を抑制します。これにより、セレコキシブの吸収が減少します。.

【００３５】

市場にあるセレコキシブのカプセルの場合、Cmaxに達するまでの時間は3時間ですが、Cmaxは約700 ng/mLと非常に低いです。体重60 kgの女性が5000 mLの血液量を持つ場合、Cmaxでの血液中のセレコキシブの総量はわずか3.5 mgで、摂取された薬物（200 mgのカプセル）のわずか1.75％に過ぎません。摂取されたセレコキシブの大部分は吸収されず、腸内で毒物として作用し、副作用を引き起こす可能性があります。.

【００３６】

市場にはミクロン化されたセレコキシブの錠剤やカプセルはありません。他の製造業者のセレコキシブよりも高い溶解率を持つ製品はありません。新しい組成物はセレコキシブのより高い溶解性を持つことを期待しており、したがって、新しい組成物には1回の用量あたりのAPIが少ない場合があります。新しい組成物は次のようになります：セレコキシブ1回の組成物あたり160 mg、セレコキシブ1回の組成物あたり150 mg、セレコキシブ1回の組成物あたり140 mg、セレコキシブ1回の組成物あたり130 mg、およびこれらの組成物の各々は元の製造業者の200 mgセレコキシブカプセルと生物学的同等性を有し、本発明の腸内副作用は元の製造業者の200 mgセレコキシブカプセルに比べてはるかに低く、効果はほぼ同じままです。組成物の製剤形態は、粒子、錠剤、またはカプセルの形である可能性があります。.

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００３７】

本発明は、広く医薬品の製剤および使用方法に関連しています。より具体的には、本発明は、改善された溶解特性を有する有効成分および有機酸を含む医薬品製剤に関連しています。.

【００３８】

本発明の実施形態は、セレコキシブおよびイムレコキシブを含むCOX-2（シクロオキシゲナーゼ-2）阻害剤の組成物を、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）からなる水溶性賦形剤および有機酸を含む製造方法に関連しています。一部の状況では、組成物は弱い発泡性の崩壊製剤を形成するための炭酸塩もさらに含みます。.

【００３９】

選択的なシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の組成物は、セレコキシブまたはイムレコキシブ、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、タルタル酸、クエン酸からなる群から選ばれる有機酸、またはそれらの混合物を含みます。組成物はさらに、クロスリンクされたポビドン、クロスリンクされたナトリウムカルボキシメチルセルロー

ス、微結晶セルロース、およびマグネシウムステアレートの潤滑剤、およびそれらの混合物を含むことがあります。組成物は、錠剤、粒子、カプセル、分散性錠剤、または口腔内崩壊錠剤の形であることがあります。.

【００４０】

もう一つの選択的なシクロオキシゲナーゼ-2（ＣＯＸ-2）阻害剤の組成物は、セレコキシブ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ Ｅ5）、および砂糖またはマンニトールから作られたペレットを含みます。この製剤はカプセルまたはペレットの形態であることがあります。.

【００４１】

もう一つの選択的なシクロオキシゲナーゼ-2（ＣＯＸ-2）阻害剤の組成物は、イムレコキシブ、ＨＰＭＣ Ｅ5、および砂糖またはマンニトールから作られたペレットを含みます。この製剤はカプセルまたは袋入りのペレットの形態であることがあります。

【００４２】

別の組成物は、セレコキシブ、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選ばれる有機酸、および炭酸カルシウムを含みます。この組成物にはさらに、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物が含まれています。この組成物は、錠剤、粒状、カプセル、分散錠、または口腔内崩壊錠の形態である場合があります。この組成物は、水中でカルシウムイオンとセレコキシブの両方の溶解度を増加させます。炭酸カルシウムとセレコキシブ、および有機酸の組み合わせは、必要な炭酸カルシウムの量を減少させます。.

【００４３】

本発明の他の組成物にはイムレコキシブとマリン酸、マレイン酸、コハク酸、アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選ばれる1種の有機酸が含まれ、この組成物にはさらに、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物が含まれています。この組成物は錠剤、粒状、またはカプセルの形態である場合があります 。

【００４４】

本発明の他の組成物にはイムレコキシブ、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、コハク酸、アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選ばれる1種の有機酸が含まれ、この組成物にはさらに、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物が含まれています。この組成物は錠剤、粒状、またはカプセルの形態である場合があります。.

【００４５】

本発明の他の組成物には炭酸カルシウムとマリン酸、マレイン酸、コハク酸、アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選ばれる1種の有機酸が含まれ、この組成物にはさらに、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物が含まれています。この組成物は、錠剤、粒状、カプセル、微弱発泡性の口腔内崩壊錠、または分散錠の形態である場合があります。t.

【００４６】

市販の炭酸カルシウム製剤の解離速度は、胃酸200 mL中で100％ですが、中性純水900 mL中では約1.3％しかありません。一般的に、人間の男性は胃の中に過剰な胃液が存在しないため、男性の炭酸カルシウムの消化は非常に限られています。.

【００４７】

炭酸カルシウム錠剤のカルシウムイオンの解離速度は、わずかな量の弱酸を含む場合、解散後の溶液のpHが中性純水200 mLで4.9以上である場合、および2つの酸の炭酸カルシウムのモル比が0.35：1から1：1の範囲の場合、カルシウムイオンの解離が45％から75％の範囲になります。2つの酸の炭酸カルシウムのモル比が0.15：1から1：1の範囲の場合、カルシウムイオンの解離は24％から75％の範囲になります。弱酸はアスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マレイン酸、アスコルビン酸、および酒石酸から選ばれ、

弱酸の量は最終的な解離の溶液のpHが4.9以上であるような範囲に制限されます。
【００４８】
A他の需要として、中性純水で解離後のpHが4.9以上の高解離組成物を形成するために、ある量の有機酸を含む炭酸カルシウムODT、分散錠、または錠剤が必要です。したがって、炭酸カルシウムの投与量は150 mg未満、100 mg未満、75 mg未満、または40 mg未満である場合がありますが、吸収されるカルシウムイオンは通常の1500 mgの錠剤よりもはるかに多いです。
【００４９】
市販の炭酸カルシウム錠剤のカルシウムイオンの解離は、中性純水900 mLでわずか1.4％しかありませんでした。人間の血中のカルシウムイオンの濃度は約9.2 mg/dLまたはリットルあたり92 mgであることを知っています。70 kgの人間は約5.5リットルの血液を持ち、血液中のカルシウムイオンの総量は約500 mgです。.
【００５０】
成人では、体内に1～2キログラムのカルシウムイオンが貯蔵されており（平均は1100 g）、その99％は大きな貯蔵容器として機能する骨に存在します。1％だけが血漿中に存在し、約0.1％が細胞外液中に存在します。
【００５１】
市販の炭酸カルシウム錠剤の投与量は1500 mgです。カルシウムが100％吸収される場合、吸収されるイオンの量は1200 mgであり、これは人体の血液中のカルシウムイオンの総量の2倍になります。明らかに、90％以上のカルシウムは吸収されず、大腸に残り、便秘を引き起こします。高い解離組成物の炭酸カルシウム錠剤の発明が必要です。この特殊な組成には、含まれる炭酸カルシウムの量に対する酸の相対量に依存する、24％から75％の解離率があり、これにより炭酸カルシウムの摂取量は1日75 mgに減少できますが、便秘、ゲップ、嚥下困難などの大量の炭酸カルシウムの副作用を引き起こすことなく、人体に十分なカルシウムを提供します。発明の炭酸カルシウム錠剤の穏やかな高い解離は、製剤が口腔内崩壊錠の形態の場合、口内の灼熱感の発生を防ぐかもしれません。
【００５２】
選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の組成物は、セレコキシブ、イムレコキシブ、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マレイン酸、アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸からなるグループから選択される有機酸、水酸プロピルメチルセルロース（HPMC E5）から成ります。組成物はさらに架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含みます。組成物は錠剤、粒剤、またはカプセルの形態である場合があります。
【００５３】
選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の別の組成物は、セレコキシブ、HPMC E5（水酸プロピルメチルセルロース）、および糖またはマンニトールで作られたペレットを含みます。この組成物は、セレコキシブの1部、HPMC E5の1部から2部を、95％エタノール10-15部に溶解することによって製造されます。セレコキシブとHPMC E5のエタノール溶液を含むアルコール溶液を、1部から2部の糖のペレットを含む流動化ベッドに散布します。糖のペレットをセレコキシブとHPMC E5のエタノール溶液で多重のコーティング層で覆った後、ペレットはますます大きくなります。カプセルあたりのセレコキシブの強度は65 mgから160 mgで、セレコキシブの溶解率は、中性純水1000 mLに2.5 gのドデシル硫酸ナトリウムを含む環境で、50 RPM、180分後の溶解試験で60％以上です。.
【００５４】
選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の別の組成物は、イムレコキシブ、HPMC E5（水酸プロピルメチルセルロース）および砂糖またはマンニトールで作られたペレットを含みます。この組成物は、イムレコキシブの1部、HPMC E5の1部から2部を、95％エタノール10-15部に溶解することによって製造されます。イムレコキシブとHPMC E5のエタノール溶液は、砂糖のペレット1部から2部を含む流動化ベッドに散布され

ます。砂糖のペレットは、イムレコキシブとHPMC E5エタノール溶液で多重のコーティング層を施した後、ますます大きくなります。カプセルあたりのイムレコキシブの強度は40 mgから80 mgで、中性純水1000 mLに2.5 gのドデシル硫酸ナトリウムを含む環境で、50 RPM、180分後の溶解試験で60％以上のイムレコキシブの溶解率を有しています。

【００５５】

発明の一側面において、弱い発泡性の崩壊製剤は、弱酸塩基対を含む。弱酸は、二元酸の一ナトリウム塩、二元酸の一カリウム塩、三元酸の一ナトリウム塩、三元酸の一カリウム塩、アスコルビン酸、少量の二元酸から選択され、弱塩基は炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、リチウム重炭酸から選択されます。そして、APIを含み、この組成物は中性純水中で崩壊し、pHが4.9以上になります。.

【００５６】

実施例では、弱い発泡性の崩壊製剤は、即時放出錠剤、口腔内崩壊錠、分散錠、舌下錠、または粒剤の形態である場合があります。錠剤の重量が崩壊時間を決定し、それがODTか分散錠かを決定します。.

【００５７】

実施例では、弱酸はアスコルビン酸、一ナトリウムリンゴ酸、一ナトリウムマレイン酸、一ナトリウムコハク酸、一ナトリウムアジピン酸、一ナトリウムシュウ酸、一ナトリウムクエン酸、一ナトリウム酒石酸、一ナトリウムフマル酸、一カリウムリンゴ酸、一カリウムマレイン酸、一カリウムコハク酸、一カリウムアジピン酸、一カリウムシュウ酸、一カリウムクエン酸、一カリウム酒石酸、一カリウムフマル酸、少量の二元酸およびそれらの混合物から選択される場合があります。

【００５８】

実施例では、弱い発泡性の崩壊製剤は、弱酸1種だけを含んでいる場合があります。.

【００５９】

実施例では、二元酸は酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸から選択される場合があります。.

【００６０】

実施例では、弱酸はマレイン酸、マレイン酸、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、酒石酸から選択される二元酸であり、弱塩基は炭酸カルシウムで、二元酸と炭酸カルシウムとのモル比が1未満である場合があります。そして、カルシウムイオンの溶解は、30分間の測定時に中性純水900 mL内での75 RPMの攪拌下で10％から75％の範囲にあります。.

【００６１】

実施例では、弱酸はアスコルビン酸であり、弱塩基は炭酸カルシウムだけであり、アスコルビン酸と炭酸カルシウムとの重量比が1.0:1.0から4.0:1.0の範囲にあり、カルシウムイオンの溶解は、30分間の測定時に中性純水900 mL内での75 RPMの攪拌下で10％から65％の範囲にあります。.

【００６２】

実施例では、弱い発泡性の崩壊製剤は、更にフィラー、膨張剤、潤滑剤から選択される1種以上の賦形剤を含む場合があります。膨張剤は、架橋ポビドンおよび架橋カルボキシメチルソーダセルロースから選択される場合があります。潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、コロイダルケイ酸ケイ素、およびそれらの混合物から選択される場合があります。.

実施例では、APIは、ビタミン、ミネラル、食品栄養素、トリプタン薬、5-HT3拮抗薬の抗悪心薬、ジヒドロピリジンカルシウムチャネル拮抗薬、抗ヒスタミン薬、サルタン、α-グルコシダーゼ阻害薬、抗フィブリノリン薬、セロトニン再取り込み阻害薬、非典型的抗うつ薬、選択的COX-2阻害薬、NSAID、ホルモン避妊薬、および抗てんかん薬から選択される場合があります。.

【００６３】

好ましい実施例では、弱塩基は炭酸カルシウムです。

【００６４】
実施例では、弱い発泡性の崩壊製剤は、アスコルビン酸、リンゴ酸、炭酸カルシウムから成り立っている場合があります。
【００６５】
他の組成物は、炭酸カルシウム、グルコサミン塩酸塩、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、組成物のカルシウムイオンの溶解度は37％から55％で、崩壊の最終pHは6.6から7.0の範囲にあります。
【００６６】
発泡性が弱い崩壊製剤は、ナトリウム炭酸水素塩、グルコサミン硫酸塩、架橋ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、PVPK30から成り立っており、この製剤は顆粒または分散錠の形態であり、中性水200 mL内でpHが6.5から7.5の範囲にあります。
【００６７】
発泡性が弱い崩壊製剤の別の実施例は、グルコサミン塩酸塩500 mg、炭酸水素ナトリウム200 mg、架橋ポビドン200 mg、ステアリン酸マグネシウムを含み、この製剤は顆粒または分散錠の形態であり、中性水200 mL内でpHが6.5から7.5の範囲にあります。r.
【００６８】
セレコキシブの組成は、セレコキシブおよびアスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、メレイン酸、コハク酸、シトル酸から選択される1種以上の有機酸、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態である。.
【００６９】
セレコキシブの選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の別の組成物は、セレコキシブ、HPMC E5、および砂糖またはマンニトールで作られたペレットを含みます。この組成物は、セレコキシブ1部とHPMC E5の1部から2部を無水エタノール10-15部に溶解することによって作成されます。セレコキシブとHPMC E5のアルコール溶液は、砂糖ペレット1部から2部を含む流動床に噴霧されます。ペレットのコーティングにより、適切なサイズになるまでペレットの直径が増加します。発明の160 mgセレコキシブペレットの溶解性は、pH 7のリン酸ナトリウム緩衝液0.25％のソーダドデシル硫酸ナトリウム1000 mL中で、溶解試験後180分間の50 RPMでセレコキシブの60％以上を溶解する; この製剤はカプセルまたはペレットの形態である。
【００７０】
選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤の別の組成物は、イムレコキシブ、HPMC E5、および砂糖またはマンニトールで作られたペレットを含みます。この組成物は、イムレコキシブ1部とHPMC E5の1部から2部を無水エタノール10-15部に溶解することによって作成されます。イムレコキシブとHPMC E5のアルコール溶液は、砂糖ペレット1部から2部を含む流動床に噴霧されます。発明の80 mgイムレコキシブペレットの溶解性は、pH 7のリン酸ナトリウム緩衝液0.25％のソーダドデシル硫酸ナトリウム1000 mL中で、溶解試験後180分間の50 RPMでイムレコキシブの60％以上を溶解する; この製剤はカプセルまたはペレットの形態である。
【００７１】
イムレコキシブの別の組成物は、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、メレイン酸、コハク酸、シトル酸から選ばれる1種以上の有機酸、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態である。.
【００７２】
発明の別の組成物は、セレコキシブ、アスコルビン酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの

混合物を含み、この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態であり、アスコルビン酸対セレコキシブの比率は重量で1:1から6:1です。.

【００７３】

発明の別の組成物は、セレコキシブ、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態であり、リンゴ酸対セレコキシブの比率は重量で1:1から6:1です。.

【００７４】

発明の別の組成物は、セレコキシブ、メレイン酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態であり、メレイン酸対セレコキシブの比率は重量で1:1から6:1です.

【００７５】

発明の別の組成物は、セレコキシブ、コハク酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態であり、コハク酸対セレコキシブの比率は重量で1:1から6:1です。

【００７６】

発明の別の組成物は、セレコキシブ、シトル酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態であり、シトル酸対セレコキシブの比率は重量で1:1から6:1です。t.

【００７７】

発明の別の組成物は、セレコキシブ、クエン酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソーダセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態であり、クエン酸対セレコキシブの比率は重量で1:1から6:1です。.

【００７８】

発明の160 mgセレコキシブ錠剤の組成物は、0.25％のラウリル硫酸ナトリウムを含むpH 7リン酸ナトリウム緩衝溶液1000 mL中において、撹拌速度50 RPMで溶解試験後120分で約125 mgセレコキシブの溶解度を持ちます。これは、同じ分離環境および条件での200 mg強度のCELEBREX（セレコキシブ）カプセルの溶解量とほぼ同じです。つまり、発明の160 mgセレコキシブ錠剤1錠は、体外で原薬の生産者の200 mg CELEBREXカプセルと同等です。.

【００７９】

発明のセレコキシブまたはイムレコキシブの組成物は、アルコール性溶液によって次のように製造されます：:

1. セレコキシブ粉末1部を、エタノールまたはベンジルアルコール12-20部含むタンクに配置します。

2、マリン酸、アスコルビン酸、メレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸またはこれらの混合物から選択される有機酸1部から6部を含むアルコールとセレコキシブを含むタンクに溶解します。

3、フルイドベッドには、約1部の架橋カルボキシメチルソーダセルロース（クロスカルメロースナトリウム）、1部の架橋ポビドン、0.1部のラウリル硫酸ナトリウム、および微結晶セルロースなどのいくつかの賦形剤が配置され、次にセレコキシブと有機酸のアルコール溶液がフルイドベッドに散布されます。次に、結合剤として作用するポビドンの水溶液がフルイドベッドに散布されます。得られた顆粒はステアリン酸マグネシウムと混合され、次に錠剤に圧縮されるか、カプセルまたは顆粒袋に充填されます。

【００８０】

セレコキシブまたはイムレコキシブを含むCOX-2阻害薬との有機酸との比率は、重量で

1:1から6:1です。 1つの配合において、有機酸とセレコキシブまたはイムレコキシブの比率は重量で1:1です。 別の配合において、有機酸とセレコキシブまたはイムレコキシブの比率は重量で2:1です。 別の配合において、有機酸とセレコキシブまたはイムレコキシブの比率は重量で3:1です。 別の配合において、有機酸とセレコキシブまたはイムレコキシブの比率は重量で4:1です。 別の配合において、有機酸とセレコキシブまたはイムレコキシブの比率は重量で5:1です。 別の配合において、有機酸とセレコキシブまたはイムレコキシブの比率は重量で6:1です。 有機酸は、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、ワイン石酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選択されます。.

【００８１】

発明のセレコキシブ組成物が水溶液中で分解された後、セレコキシブ錠剤の溶解度は市販の同じ強度のセレコキシブカプセルの溶解度よりもはるかに高いです。 これにより、アリメンタリーシステムでの吸収が増加し、市販の同じ強度のセレコキシブカプセルと比較して副作用が軽減されます。

【００８２】

セレコキシブは関節痛を緩和するために使用できます。 患者の多くの関節痛の症例はカルシウム欠乏に起因します。 セレコキシブと炭酸カルシウムの組み合わせ製剤は、関節痛を緩和するために必要なセレコキシブの量を減少させるかもしれませんが、摂取される炭酸カルシウムの量は非常に多く、中性純水中での炭酸カルシウムの解離が低く、中性純水中での解離は約1.4％程度です。.

【００８３】

セレコキシブ、炭酸カルシウム、および1つの有機酸を含む組成物は、セレコキシブと炭酸カルシウムの組み合わせよりも優れた治療効果を持ちます。 これは、有機酸が水中で炭酸カルシウムをCO_2とカルシウムイオンに分解し、炭酸カルシウムの錠剤のみを使用するよりも吸収が容易であるためです。 有機酸は、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、ワイン石酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選択されます。.

【００８４】

セレコキシブ、炭酸カルシウム、および有機酸からなる組成物の実施例では、組成物の有酸性はセレコキシブの解離と吸収を増加させる可能性があります。 これは、関節痛を緩和するために摂取する必要があるセレコキシブの量を減少させ、市販のセレコキシブカプセルと比較してアリメンタリーサイド効果を軽減する可能性があります。 発明のセレコキシブ、炭酸カルシウム、および有機酸からなる組成物がアリメンタリーシステムで溶解した後、有酸性は炭酸カルシウムと反応してカルシウムイオンを放出し、錠剤の分解を促進します。 これにより、カルシウムイオンの高い解離と製剤の迅速な分解がもたらされ、このような組成物は次のことを実現します：

1. 関節痛を緩和するために摂取する必要のあるセレコキシブの量を減少させ、セレコキシブによるアリメンタリーサイド効果を軽減します。

2、カルシウム不足を治療するために摂取する必要のある炭酸カルシウムの量を減少させ、カルシウム不足を治療するためのカルシウムイオンの補充により、関節痛を治療するために必要なセレコキシブの量をさらに減少させ、セレコキシブの副作用をさらに軽減します。

3、炭酸カルシウムとセレコキシブの高い溶解は、関節痛を治療するために必要なセレコキシブと炭酸カルシウムの強度の両方を減少させます。

【００８５】

発明のセレコキシブを含む組成物は、65～200 mgのセレコキシブ、65～960 mgのアスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、ワイン石酸、クエン酸またはそれらの混合物から選択される有機酸、50～160 mgのクロスポビドン、50～160 mgのクロスリンクカルボキシメチルセルロース、ポビドンまたはポリビニルピロリドン（PVP）、小量のステアリン酸マグネシウムが含まれ、このような組成物は粒子、カプセル、錠剤、または分散錠の形態で提供されます。.

【００８６】
発明のセレコキシブを含む組成物は、６５～２００ ｍｇのセレコキシブ、６５～９６０ ｍｇのアスコルビン酸、５０～１６０ ｍｇのクロスポビドン、５０～１６０ ｍｇのクロスリンクカルボキシメチルセルロース、小量のステアリン酸マグネシウムおよびＰＶＰＫ３０を含む。これにより、組成物は粒子、カプセル、錠剤、または分散錠の形態で提供されます。ｔ.
【００８７】
発明のセレコキシブを含む組成物は、６５～２００ ｍｇのセレコキシブ、６５～９６０ ｍｇのリンゴ酸、５０～１６０ ｍｇのクロスポビドン、５０～１６０ ｍｇのクロスリンクカルボキシメチルセルロース、小量のステアリン酸マグネシウムおよびＰＶＰＫ３０を含む。これにより、組成物は粒子、カプセル、錠剤、または分散錠の形態で提供されます。.
【００８８】
発明のセレコキシブを含む組成物は、６５～２００ ｍｇのセレコキシブ、６５～９６０ ｍｇのマレイン酸、５０～１６０ ｍｇのクロスポビドン、５０～１６０ ｍｇのクロスリンクカルボキシメチルセルロース、小量のステアリン酸マグネシウムおよびＰＶＰＫ３０を含む。これにより、組成物は粒子、カプセル、錠剤、または分散錠の形態で提供されます。.
【００８９】
発明のセレコキシブを含む組成物は、６５～２００ ｍｇのセレコキシブ、６５～９６０ ｍｇのコハク酸、５０～１６０ ｍｇのクロスポビドン、５０～１６０ ｍｇのクロスリンクカルボキシメチルセルロース、小量のステアリン酸マグネシウムおよびＰＶＰＫ３０を含む。これにより、組成物は粒子、カプセル、錠剤、または分散錠の形態で提供されます。ｔ.
【００９０】
発明のセレコキシブを含む組成物は、６５～２００ ｍｇのセレコキシブ、６５～９６０ ｍｇのクエン酸、５０～１６０ ｍｇのクロスポビドン、５０～１６０ ｍｇのクロスリンクカルボキシメチルセルロース、小量のステアリン酸マグネシウムおよびＰＶＰＫ３０を含む。これにより、組成物は粒子、カプセル、錠剤、または分散錠の形態で提供されます。。
【００９１】
発明の炭酸カルシウムを含む組成物には、炭酸カルシウムと有機酸が含まれ、二酸化炭素とカルシウムイオンを生成するように、二酸化炭素から炭酸カルシウムが解離するモル比が０.１５:１から１:１までであり。
【００９２】
発明の炭酸カルシウムを含む組成物は、炭酸カルシウムと有機酸の両方を含み、二酸化炭素から炭酸カルシウムが解離するモル比が０.１５:１から１:１までであり、カルシウムイオンの溶解率は中性純水９００ ｍＬ内での撹拌速度が７５ ＲＰＭで測定され、試験開始後３０分後に約２０％から７５％であり、組成物は中性純水９００ ｍＬ内でのｐＨが４.９を超えるように崩壊し、錠剤、カプセル、粒子、経口崩壊錠、または分散錠の形態で提供されます。
【００９３】
発明の組成物は、２５ ｍｇから２５０ ｍｇ（０.２５～２.５ ｍｍｏｌ）の炭酸カルシウムと０.０３７５ ｍｍｏｌから２.５ ｍｍｏｌの二酸化炭素から炭酸カルシウムが解離するモル比であり、カルシウムイオンの溶解率は中性純水９００ ｍＬ内での撹拌速度が７５ ＲＰＭで測定され、試験開始後３０分後に約２０％から７５％であり、組成物は中性純水内でのｐＨが４.９を超えるように崩壊し、錠剤、カプセル、粒子、経口崩壊錠、または分散錠の形態で提供されます。
【００９４】
一実施形態では、発明の組成物の弱発泡性崩壊製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、コハク酸、アディピン酸、フマル酸、ワイン石酸、またはタルタル酸から選択される少量の二酸化炭素から炭酸カルシウムが解離する弱酸、クロスリンクポビドンとクロスリンクカルボキシメチルセルロースから選択される賦形剤、マイクロ結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物を含み、製剤は、経口崩壊錠、またはＵＳＰに準拠した崩壊時間で分散錠の形態で提供され、試験開始後３０分後に中性純水９００ ｍＬ内でカルシウムの溶解率が７５ ＲＰＭの撹拌速度で７５ ＲＰＭで測定される条件下で２０％以上であり、さらに組成物はｐＨが４.９以上であり、中性

純水900 mL内でカルシウムイオンの溶解率が20%から75%である。.

【００９５】

ある実施形態において、弱発泡性の崩壊製剤は、唯一の弱塩基として炭酸カルシウム、弱酸としてアスコルビン酸を含むことがあります。アスコルビン酸と炭酸カルシウムの重量比は、1.0:1.0から3.0:1.0までであるかもしれません。また、製剤は、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルセルロースナトリウム、マイクロ結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびそれらの混合物から選択される1つ以上の賦形剤をさらに含むことがあります。この製剤は、30分後に75 RPMで撹拌された中性純水900 mL内でのカルシウムの溶解率が約20%から65%であるかもしれません。.

【００９６】

弱発泡性の崩壊製剤は、中性純水900 mL内での崩壊後にpHが4.9を超え、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、マレイン酸から選択される二酸化炭素から炭酸カルシウムが解離する溶解率が約20%から75%であるかもしれません.

【００９７】

発明の組成物の別の実施形態には、炭酸カルシウムとリンゴ酸が含まれ、リンゴ酸と炭酸カルシウムのモル比は0.15:1から1:1までであり、カルシウムイオンの溶解率は中性純水900 mL内での撹拌速度が75 RPMで測定され、試験開始後30分後に約20%から75%であり、組成物は中性純水内でのpHが4.9を超えるように崩壊し、錠剤、カプセル、粒子、経口崩壊錠、または分散錠の形態で提供されます。

【００９８】

発明の組成物の別の実施形態には、炭酸カルシウムとマレイン酸が含まれ、マレイン酸と炭酸カルシウムのモル比は0.15:1から1:1までであり、カルシウムイオンの溶解率は中性純水900 mL内での撹拌速度が75 RPMで測定され、試験開始後30分後に約20%から75%であり、組成物は中性純水内でのpHが4.9を超えるように崩壊し、錠剤、カプセル、粒子、経口崩壊錠、または分散錠の形態で提供されます。

【００９９】

発明の組成物の別の実施形態には、炭酸カルシウムとコハク酸が含まれ、コハク酸と炭酸カルシウムのモル比は0.15:1モルから1:1モルまでであり、カルシウムイオンの溶解率は中性純水900 mL内での撹拌速度が75 RPMで測定され、試験開始後30分後に約20%から75%であり、組成物は中性純水内でのpHが4.9を超えるように崩壊し、錠剤、カプセル、粒子、経口崩壊錠、または分散錠の形態で提供されます。

【０１００】

発明の組成物の別の実施形態には、炭酸カルシウムと酒石酸が含まれ、酒石酸と炭酸カルシウムのモル比は0.15:1モルから1:1モルまでであり、カルシウムイオンの溶解率は中性純水900 mL内での撹拌速度が75 RPMで測定され、試験開始後30分後に約20%から75%であり、組成物は中性純水内でのpHが4.9を超えるように崩壊し、錠剤、カプセル、粒子、経口崩壊錠、または分散錠の形態で提供されます。.

【０１０１】

発明の組成物の別の実施形態には、炭酸カルシウムとクエン酸が含まれ、クエン酸と炭酸カルシウムのモル比は0.25:1から0.8:1までであり、カルシウムイオンの溶解率は中性純水900 mL内での撹拌速度が75 RPMで測定され、試験開始後30分後に約45%から75%であり、組成物は中性純水内でのpHが4.9を超えるように崩壊し、錠剤、カプセル、粒子、経口崩壊錠、または分散錠の形態で提供されます.

【０１０２】

発明の組成物の別の実施形態には、25 mgから250 mgの炭酸カルシウムと25 mgから750 mgのアスコルビン酸が含まれ、カルシウムイオンの溶解率は中性純水900 mL内での撹拌速度が75 RPMで測定され、試験開始後30分後に約20%から65%であり、組成物は中性純水内でのpHが4.9を超えるように崩壊し、錠剤、カプセル、粒子、経口崩壊錠、または分散錠の形態で提供されます。.

【０１０３】

発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、リンゴ酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、リンゴ酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。t.
発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、リンゴ酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、リンゴ酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤または粒子の形態で提供されます。
【０１０４】
発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、コハク酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、コハク酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。.
【０１０５】
発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、コハク酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、コハク酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、粒子、またはカプセルの形態で提供されます。
【０１０６】
発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、コハク酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、コハク酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。.
【０１０７】
発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、コハク酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、コハク酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤または粒子の形態で提供されます。.
【０１０８】
発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、アスコルビン酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、アスコルビン酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。
【０１０９】
発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、アスコルビン酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤または粒子の形態で提供されます。
【０１１０】
発明の組成物の別の実施形態には、セレコキシブ、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれ、酒石酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。
【０１１１】
発明の別の実施形態の組成物には、セレコキシブ、酒石酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、酒石酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物はカプセル、錠剤、または粒子の形態で提供されます。
【０１１２】
発明の別の実施形態の組成物には、セレコキシブ、クエン酸、クロスリンクポビドン、ク

ロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、クエン酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。

【０１１３】

発明の別の実施形態の組成物には、セレコキシブ、クエン酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、クエン酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤または粒子の形態で提供されます。

【０１１４】

発明の別の実施形態の組成物には、イムレコキシブ、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、酒石酸とイムレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。

【０１１５】

発明の別の実施形態の組成物には、イムレコキシブ、マレイン酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、マレイン酸とイムレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。

【０１１６】

発明の別の実施形態の組成物には、セレコキシブ、酒石酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、酒石酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物はカプセル、錠剤、または粒子の形態で提供されます。

【０１１７】

発明の別の実施形態の組成物には、セレコキシブ、クエン酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、クエン酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。

【０１１８】

発明の別の実施形態の組成物には、セレコキシブ、クエン酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、クエン酸とセレコキシブの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤または粒子の形態で提供されます。

【０１１９】

本発明の別の実施形態には、imrecoxib、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれており、酒石酸とimrecoxibの重量比は1:1から6:1であるかもしれません。このような組成物は錠剤、カプセル、または粒子の形態で提供されます。.

【０１２０】

本発明の弱い発泡性崩壊の配合物の実施形態では、弱い塩基は炭酸カルシウムであり、各錠剤あたりの炭酸カルシウムの重量は１５０ｍｇ未満とすることができます。二元酸は酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、およびコハク酸から選択でき、二元酸と炭酸カルシウムの比率は0.35:1.0から1.0:1.0のモル比の範囲内にあるかもしれません。

【０１２１】

有利な実施形態において、本発明の弱い発泡性崩壊の配合物のカルシウムイオンの溶解度は、３０分間の中性純水９００ｍＬで、７５ＲＰＭで撹拌した場合に約１０％から７５％の範囲内であるかもしれません。代替実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、中性純水９００ｍＬで約１０％から７０％、または約１０％から６５％、または約１０％から６０％、または約１５％から７５％、または約１５％から７０％、または約１５％から６５％、または約１５％から６０

％、または約２０％から７５％、または約２０％から７０％、または約２０％から６５％、または約２０％から６０％、または約３０％から６５％、または約４０％から６０％の範囲内でカルシウムイオンの溶解度があるかもしれません.

【０１２２】

本発明の炭酸カルシウムの実施形態において、各錠剤あたりの炭酸カルシウムの重量は、１２０ｍｇ以下、１００ｍｇ以下、９０ｍｇ以下、７５ｍｇ以下、６０ｍｇ以下、および４０ｍｇ以下であるかもしれません。弱酸はアスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、およびコハク酸から選択できます。組成物中の酸の量は、カルシウムカルシウムの崩壊の最終ｐＨによって制限され、中性純水９００ｍＬでの崩壊後のｐＨが4.9を超え、中性純水９００ｍＬでのカルシウムイオンの溶解度が約２０％から７５％の範囲内であるかもしれません。炭酸カルシウムの本発明の用量は、大人用で１２０ｍｇ、１００ｍｇ、９０ｍｇ、７５ｍｇ、６０ｍｇ、４０ｍｇであり、子供用で６０ｍｇ、４０ｍｇ、または２０ｍｇで、組成物は粒子、カプセル、錠剤、口腔崩壊錠剤、または分散性錠剤の形態で提供されます。

【０１２３】

実施形態によれば、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、および食品栄養素から選ばれたＡＰＩ（ビタミンＡ、ビタミンＢ１、ビタミンＢ２、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、ビタミンＤまたはＤ３、ビタミンＥ、ビタミンＫ、ナイアシン酸、葉酸、パントテン酸、コリン、ビオチン、グルコサミン塩、およびそれらの混合物）から選ばれるＡＰＩが含まれます。 この配合物は、中性純水９００ｍＬでのカルシウムの溶解度が、７５ ＲＰＭで撹拌し、３０分後に測定された場合に２０％から６５％の範囲内である分散性錠剤の形態で提供されます。

【０１２４】

好ましい実施形態では、炭酸カルシウムは錠剤中のカルシウムの唯一の源であるかもしれません。

【０１２５】

好ましい実施形態では、１錠あたりの含有炭酸カルシウムの量は、１日あたりの摂取量として７５ｍｇ未満、または５０ｍｇ未満、または２５ｍｇ未満です。 ある実施形態では、錠剤あたりのカルシウムの溶解率は、崩壊の結果の溶液のｐＨが５以上の場合、２０％から７６％の範囲です。 ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、ビタミンＤ３、およびグルコサミンＨＣｌおよびグルコサミン硫酸塩から選ばれるグルコサミン塩から選ばれ、さらにクロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ミクロクリスタリンセルロース、およびステアリン酸マグネシウムから選ばれる１つ以上の賦形剤を含み、中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、中性純水でのカルシウムの溶解度が１０％以上、好ましくは２０％以上、２０％から８０％の範囲にあり、撹拌速度が７５ ＲＰＭで中性純水９００ ｍＬで測定され、３０分後に測定される場合の分散性錠剤の形態です。.

【０１２６】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、およびビタミンＡ、ビタミンＢ１、ビタミンＢ２、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、ビタミンＤ３、ビタミンＥ、ビタミンＫ、ナイアシン酸、葉酸、パントテン酸、コリン、ビオチン、鉄、銅、亜鉛、マグネシウム、カリウム、塩化物、ヨウ化物、マンガン、その塩、およびそれらの混合物から選ばれる食品栄養素から選ばれます。 配合物は、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ミクロクリスタリンセルロース、およびステアリン酸マグネシウムから選ばれる１つ以上の賦形剤をさらに含み、中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、中性純水でのカルシウムの溶解度が１０％以上の、口腔内崩壊錠または分散性錠剤の形態です。

【０１２７】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、ミグリボース（ミグリトール）、アカルボース、およびボグリボースから選ばれるα-グルコシダーゼ阻害剤であるＡＰＩ、炭酸カルシウム、クエン酸またはリン酸の二元酸であるマリン酸、マレイン酸、アジピン酸、フ

マル酸、酒石酸、コハク酸、およびアスコルビン酸から選ばれるバイナリ酸から選ばれます。 配合物は、さらにクロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ミクロクリスタリンセルロース、およびステアリン酸マグネシウムから選ばれる1つ以上の賦形剤をさらに含むことができます。

【０１２８】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、アカルボース、炭酸カルシウム、マリン酸、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、およびステアリン酸マグネシウムから選ばれ、配合物は中性純水900 mLでの崩壊後のpHが4.9を超える形態です。

【０１２９】

発明の別の組成物には、アカルボース、炭酸カルシウム、クエン酸、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウムが含まれ、配合物は中性水900 mLでの崩壊後のpHが4.9を超え、配合物は口腔内崩壊錠の形態です。

【０１３０】

発明の別の組成物には、アカルボース、炭酸カルシウム、クエン酸、マリン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、およびそれらの混合物から選ばれる酸が含まれており、配合物は、さらにクロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ミクロクリスタリンセルロース、およびステアリン酸マグネシウムから選ばれる1つ以上の賦形剤を含み、配合物は中性水900 mLでの崩壊後のpHが4.9を超え、配合物は口腔内崩壊錠の形態です。.

【０１３１】

この発明の別の組成物には、ミグリトール、炭酸カルシウム、クエン酸、マリン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、およびステアリン酸マグネシウムから選ばれる有機酸が含まれており、配合物は、中性水900 mLでの崩壊後のpHが4.9を超え、配合物は口腔内崩壊錠の形態です。.

【０１３２】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、およびそれらの混合物から選ばれる酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびデソゲストレル、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、メゲストロール、ノルエステロン、ノルゲスチマート、ノルエステロンオキシム、エチニルエストラジオール、デセチニルエストラジオール、クイネストロール、ゲステストロン、メゲストロール酢酸エステル、プロゲステロン、ミフェプリストンから選ばれるホルモン避妊薬が含まれ、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散性錠の形態です。

【０１３３】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、マリン酸、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびレボノルゲストレルが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。

【０１３４】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、マリン酸、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびミフェプリストンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散性錠の形態です。

【０１３５】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、マリン酸、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびクイネストロールが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後

のｐＨが4.9を超える口腔内崩壊錠の形態です。
【０１３６】
この発明の組成物には、プロゲステロン、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、アスコルビン酸、クエン酸、クロスリンクポビドンから選ばれる酸が含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散性錠の形態です。
【０１３７】
ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、マリン酸、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびプロゲステロンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散性錠の形態です。
【０１３８】
この発明の組成物には、メゲストロール酢酸エステル、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、マリン酸、クエン酸、およびそれらの混合物から選ばれる酸、クロスリンクポビドンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散性錠の形態です。
【０１３９】
ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、マリン酸、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびメゲストロール酢酸エステルが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散性錠の形態です。
【０１４０】
ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウムから選ばれる弱塩基、酒石酸一水素ナトリウム、酒石酸一水素マレイン酸一水素ナトリウム、酒石酸一水素サクシン酸一水素ナトリウム、酒石酸一水素アジピン酸一水素ナトリウム、酒石酸一水素オキサレート、酒石酸一水素クエン酸一水素タルトラート、酒石酸一水素カリウム、酒石酸一水素マレイン酸一水素カリウム、酒石酸一水素サクシン酸一水素カリウム、酒石酸一水素アジピン酸一水素カリウム、酒石酸一水素オキサレート、酒石酸一水素クエン酸一水素タルトラート、およびそれらの混合物から選ばれる弱酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびアムロジピン、L-アムロジピン、フェロジピン、ニトレンジピン、ベニディピン、ニフェジピン、ニモジピン、ラシジピンから選ばれるジヒドロピリジン系カルシウムチャネル拮抗薬が含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。
【０１４１】
ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸一水素ナトリウム、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびアムロジピンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。
【０１４２】
Iある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸一水素ナトリウス、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびニトレンジピンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。
【０１４３】
ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸一水素ナトリウス、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタリンセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびニモジピンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のｐＨが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。
【０１４４】
ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウム、一水酒石酸一ナト

リウム、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタルセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびニフェジピンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。.

【０１４５】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、一水酒石酸一ナトリウム、一水酒石酸一ナトリウムマレイン酸一水酒石酸一ナトリウムサクシン酸一水酒石酸一ナトリウムアジピン酸一水酒石酸一ナトリウムオキサレート、一水酒石酸一ナトリウムクエン酸一水酒石酸一ナトリウムタルトラート、一水炭酸水素カリウム、一水酒石酸一カリウム、一水酒石酸一カリウムマレイン酸一水酒石酸一カリウムサクシン酸一水酒石酸一カリウムアジピン酸一水酒石酸一カリウムオキサレート、一水酒石酸一カリウムクエン酸一水酒石酸一カリウムタルトラート、およびそれらの混合物から選ばれる弱酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、フィマサルタン、イルベサルタンおよびそれらの塩から選ばれるサータンAPIが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散錠の形態です。

【０１４６】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウム、一水酒石酸一ナトリウム、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ミクロクリスタルセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびバルサルタンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超えます。

【０１４７】

本発明の組成物には、炭酸水素ナトリウム、一水酒石酸一ナトリウム、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびロサルタンカリウムが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散錠の形態です。

【０１４８】

本発明の別の組成物には、炭酸水素ナトリウム、一水酒石酸一ナトリウム、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ミクロクリスタルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびイルベサルタンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。

【０１４９】

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、酒石酸、マレイン酸、マレイン酸、コハク酸、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ミクロクリスタルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびイルベサルタンから選ばれる酸が含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、中性純水での崩壊後の中性純水での崩壊後のpHが4.9を超える口腔内崩壊錠の形態です。

【０１５０】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウム、一水酒石酸一ナトリウム、クロスリンクポビドン、ミクロクリスタルセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびカンデサルタンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。

【０１５１】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸水素ナトリウム、一水酒石酸一ナトリウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、ミクロクリスタルセルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびテルミサルタンが含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態です。

【０１５２】

ある実施形態では、弱い発泡性崩壊の配合物は、炭酸カルシウム、酒石酸、マレイン酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、酒石酸、およびアスコルビン酸から選ばれる酸、セ

レコキシブおよびイムレコキシブから選ばれる選択的COX-2阻害剤が含まれており、配合物は中性純水での崩壊後のpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠または分散錠の形態です。

【０１５３】

発明の他の構成には、セレコキシブまたはイムレコキシブから選択された選択的COX-2阻害剤、マリン酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、アスコルビン酸、およびクエン酸からなる群から選択された酸の1つ、および酸とセレコキシブまたはイムレコキシブの重量比が1:1から6:1であり、セレコキシブまたはイムレコキシブの溶解率がpH7のリン酸ナトリウム緩衝溶液内の1000 mLでの溶解試験後120分間において60％以上である錠剤、顆粒、またはカプセルの形態の製剤が含まれ、解離液のpHは3.5未満である。

【０１５４】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋されたカルボキシメチルソジウムセルロース、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびセレコキシブを含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。

【０１５５】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋されたカルボキシメチルソジウムセルロース、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびイムレコキシブを含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。

【０１５６】

セレコキシブの他の構成において、各製剤は65 mgから200 mgのセレコキシブ、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸、またはそれらの混合物からなる有機酸のうち、50 mgから160 mgの架橋されたポビドン、50 mgから160 mgの架橋されたカルボキシメチルソジウムセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびわずかな量のPVPK30を含み、セレコキシブの溶解率が2.5 gのソジウムドデシル硫酸ナトリウムを含むpH7のリン酸ナトリウム緩衝溶液の1000 mL内での溶解試験後120分間において60％以上である顆粒、カプセル、または錠剤の形態である。

【０１５７】

発明のセレコキシブの他の構成において、各用量は、65 mgから200 mgのセレコキシブ、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸、またはそれらの混合物からなる酸のうち、炭酸カルシウム、架橋されたポビドン、架橋されたカルボキシメチルソジウムセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPVPK30のわずかな量を含み、セレコキシブおよびカルシウムイオンの溶解率が2.5 gのソジウムドデシル硫酸ナトリウムを含むpH7のリン酸ナトリウム緩衝溶液の1000 mL内での溶解試験後120分間において60％以上である、顆粒または錠剤の形態である。

【０１５８】

イムレコキシブの発明の構成において、各用量には40 mgから80 mgのイムレコキシブ、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、およびクエン酸、またはそれらの混合物から選択された酸のうち、架橋ポビドンと架橋カルボキシメチルソジウムセルロースを含む。製剤は、顆粒、カプセル、または錠剤の形態である。

【０１５９】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、重炭酸塩、二元酸の一ナトリウム塩、架橋されたカルボキシメチルソジウムセルロース、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびエトリコキシブを含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。

【０１６０】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、コハク酸、コハク酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、クエン酸、およびそれらの混合物から選択された酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、およびフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン

、シタロプラム、エスシタロプラム、およびその塩から選択されたセロトニン再取り込み阻害薬を含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。

【０１６１】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびフルオキセチン塩酸塩を含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠の形態である

【０１６２】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびパロキセチン塩酸塩を含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠の形態である。

【０１６３】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびフルボキサミンを含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。

【０１６４】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、重炭酸塩、重炭酸カリウム、モノナトリウムマレート、モノナトリウムメレート、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムアジペート、モノナトリウムオキサレート、モノナトリウムシトレート、モノナトリウムタルトレート、モノカリウムマレート、モノカリウムメレート、モノカリウムサクシネート、モノカリウムアジペート、モノカリウムオキサレート、モノカリウムタルトレート、およびそれらの混合物から選択された酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、および6-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、およびヒドロキシベンジルアミンから選択された抗フィブリノリチック薬を含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。.

【０１６５】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、重炭酸塩、モノナトリウムタルトレート、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびトラネキサム酸を含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。

【０１６６】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、重炭酸塩、モノナトリウムタルトレート、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、および6-アミノカプロン酸を含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。

【０１６７】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、重炭酸塩、モノナトリウムタルトレート、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびヒドロキシベンジルアミンを含み、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する製剤である。

【０１６８】

発明の他の構成には、トラネキサム酸、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、モノナトリウムマレート、モノナトリウムメレート、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムシトレート、モノナトリウムタルトレート、モノカリウムマレート、モノカリウムメレート、モノカリウムサクシネート、モノカリウムタルトレート、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、および架橋ポビドンから選択された酸を含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠または分散錠の形態である。

【０１６９】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、サ

クシン酸、アジピン酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、およびそれらの混合物から選択された酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、およびセチリジン、レボセチリジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、フェクソフェナジン、ロラタジン、テルフェナジン、デスロラタジン、クロルフェニラミン、デキスクロルフェニラミン、クレマスチン、トリプロリジン、およびジフェンヒドラミンまたはその塩から選択された抗ヒスタミン薬を含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠の形態である。

【０１７０】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびロラタジンを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠の形態である。

【０１７１】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびクレマスチンを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠の形態である。

【０１７２】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびセチリジンを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠の形態である。

【０１７３】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびオランザピンを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠の形態である。

【０１７４】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、およびクエチアピンを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する形態である。

【０１７５】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、マグネシウムステアリート、およびパリペリドンまたはその塩を含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する形態である。

【０１７６】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、アジピン酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、およびそれらの混合物から選択された酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、およびリザトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、アルモトリプタン、エレトリプタン、およびフロバトリプタンから選択されたトリプタン薬を含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠または分散錠の形態である。

【０１７７】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マレイン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、マグネシウムステアリート、およびリザトリプタンを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する形態である。

【０１７８】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、マグネシウムステアリート、およびスマトリプタンを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する形態である。

【０１７９】

一実施形態において、弱発泡性解離製剤は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、メントール、アスパルテーム、マグネシウムステアリート、およびゾルミトリプタンを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する形態である。

本発明の別の構成において、それは炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、アスコルビン酸、およびクエン酸から選択される酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルソジウムセルロース、およびシルデナフィルシトラートを含む。製剤は、中性の純水中で解離後のpHが4.9以上を生成する経口崩壊錠または分散錠の形態である。

【０１８０】

本発明の別の側面では、弱い発泡性で速い崩壊製剤を調製する方法に関するもので、弱酸（モノナトリウムマレート、モノナトリウムメレート、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムアジペート、モノナトリウムオキサレート、モノナトリウムシトレート、モノナトリウムタルトレート、モノカリウムマレート、モノカリウムメレート、モノカリウムサクシネート、モノカリウムアジペート、モノカリウムオキサレート、モノカリウムシトレート、またはモノカリウムタルトレートから選択される）と酸性または中性のAPI、充填材、および必要に応じて膨張剤をフルイドベッドまたは造粒機で混合して酸性の粒を調製する工程；酸性の粒を乾燥させる工程；乾燥した酸性の粒を弱い塩基（重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、リチウム重炭酸、および炭酸カルシウムの粉または粒から選択される）と、必要に応じて充填材、潤滑剤、甘味料、およびミントを混合する工程；混合物を圧縮して弱い発泡性の速い崩壊製剤を形成する工程、この製剤は中性の純水、好ましくは200 mLの中性の純水での解離後のpHが4.9以上を有する。

【０１８１】

セレコキシブの組成物の調製方法は以下の通りです：

1、. セレコキシブの1部と、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、およびクエン酸から選択される有機酸の1-6部、またはそれらの混合物と、エタノールまたはベンジルアルコールから選択されるアルコールとを完全に溶解するまで混合する。

2、クロスリンクポビドンの1部と、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロースの1部を流動ベッドまたは造粒機に配置する。

3、セレコキシブと有機酸を含むアルコール溶液を流動ベッドに噴霧する。

4、少量の8％のPVPK30を含む水溶液を流動ベッドに噴霧し、粒子のサイズが約24メッシュになるまで乾燥させる。製造された粒子は熱風によって乾燥され、マグネシウムステアリートと混合され、錠剤に圧縮されるか、カプセルまたは粒袋に充填される。.

【０１８２】

本発明の別の側面に関連する、弱発泡性の崩壊製剤を調製する方法は以下の通りです：弱塩基（炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムから選択される）と、塩基性または中性のAPI、充填材、および必要に応じて膨張剤をフルイドベッドまたは造粒機で混合して弱塩基の粒を調製する工程；弱塩基の粒を乾燥させる工程；乾燥した粒を弱酸および必要に応じて充填材、潤滑剤、甘味料、およびミントと混合する工程；混合物を圧縮して弱発泡性の崩壊製剤を形成し、この製剤は中性の純水での解離後のpHが4.9以上を有する。

【０１８３】

弱発泡性の崩壊製剤を調製する方法は以下の通りです：弱酸（モノナトリウムマレート、モノナトリウムメレート、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムアジペート、モ

ノナトリウムオキサレート、モノナトリウムシトレート、モノナトリウムタルトレート、モノカリウムマレート、モノカリウムメレート、モノカリウムサクシネート、モノカリウムアジペート、モノカリウムオキサレート、モノカリウムシトレート、またはモノカリウムタルトレートから選択される）を含む酸性の粒をフルイドベッドまたは造粒機で混合して調製する工程；酸性の粒を乾燥する工程；弱塩基（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リチウム炭酸ナトリウム、および炭酸カルシウムから選択される）と、塩基性または中性のAPI、充填材、および必要に応じて膨張剤をフルイドベッドまたは造粒機で混合して調製する工程；塩基性の粒を乾燥させる工程；乾燥した酸性の粒と弱塩基の粒を混合し、必要に応じて充填材、潤滑剤、甘味料、およびミントを含む工程；混合物を圧縮して弱発泡性の製剤を形成し、この製剤は中性の純水での解離後のpHが4.9以上を有する。

【０１８４】

本発明の組成物は、水に不溶性のAPI（celecoxib、imrecoxib、炭酸カルシウム）、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選ばれる有機酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、マグネシウムステアリート、またはPEG 6000を含みます。この組成物は、顆粒、カプセル、錠剤、または分散錠の形態で存在し、水性媒体中に含まれるAPIの高い溶解率を有します。

【０１８５】

本発明は、便利な薬物投与システムおよびそれらの製造方法に幅広く関連し、好ましくは一般的な賦形剤を使用した簡単で低コストの方法を用います。さらに具体的には、本発明は急速に崩壊する投与形態、たとえば弱発泡性の錠剤または顆粒、口腔内崩壊錠（ＯＤＴ）や分散錠などに関連し、それらの製造と投与方法に関連します。本発明による弱発泡性製剤は、広範囲の医薬品または食品栄養素（ビタミンやミネラルなど）などのAPIの口腔投与または投与に適しています。

【０１８６】

本発明の別の組成物には、celecoxib、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選ばれる有機酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、およびマグネシウムステアリートが含まれます。この製剤は、水性媒体中でのcelecoxibの高い溶解率を有します。本発明のcelecoxibの高い溶解度は市販のcelecoxibカプセルに比べて高く、関節痛の治療に必要なcelecoxibの量を減少させ、それによりcelecoxibの消化器の副作用を減少させます。有機酸とcelecoxibの重量比は1:1から6:1の範囲内であり、好ましい範囲は2:1から5:1です。

【０１８７】

本発明の別の組成物には、imrecoxib、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、クエン酸、またはそれらの混合物から選ばれる有機酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、およびマグネシウムステアリートが含まれます。この製剤は水性媒体中でのimrecoxibの高い溶解率を有します。本発明におけるimrecoxibの高い解離度は、痛みの治療に必要なimrecoxibの量を減少させ、それによりimrecoxibの消化器の副作用を減少させます。.

【０１８８】

本発明の組成物には、celecoxib、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、クエン酸などから選ばれる有機酸が含まれており、消化器系でのカルシウムイオンの解離が増加します。さらに、本発明にはcelecoxibまたはimrecoib、炭酸カルシウム、および有機酸が含まれており、カルシウムイオンの解離とcelecoxibまたはimrecoibの水性媒体または消化器系での溶解が増加します。

【０１８９】

本発明の別の組成物には、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、およびマグネシウムステアリートが含まれています。この製剤は、顆粒、カプセル、錠剤、または口腔内崩壊錠の形態で存在し

、中性の純水中でカルシウムイオンの高い溶解率を有します。本発明のカルシウムイオンの高い解離度は、市販の炭酸カルシウム錠と比較して、関節痛または低カルシウム血症の治療に必要な炭酸カルシウムの量を減少させ、便秘などの炭酸カルシウムの消化器の副作用を減少させます。アスコルビン酸と炭酸カルシウムの重量比は、1:1から3:1の範囲内です。製剤が中性の純水200 mLで解離した後、形成される懸濁液のpH範囲は4.9以上です。カルシウムイオンの溶解は、30分で75 RPMの撹拌下で900 mLの中性の純水中で約20-65％です。.

【０１９０】

本発明の実施形態は、炭酸塩と弱い有機酸を含む弱発泡性製剤に関連します。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤には炭酸塩、弱い有機酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、マグネシウムステアリート、またはPEG 6000が含まれます。炭酸塩の弱発泡性解離製剤が中性の純水中で解離した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、したがって製剤は口腔内崩壊錠（ODT）または崩壊性錠剤の形態で存在できます。.

【０１９１】

本発明の組成物には、アスコルビン酸、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、クエン酸などから選ばれる有機酸、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、およびマグネシウムステアリートが含まれています。この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、口腔内崩壊錠、または崩壊性錠剤の形態で存在し、中性の水性媒体中でカルシウムイオンの高い解離率を有します。本発明のカルシウムイオンの高い解離度は、市販の炭酸カルシウム錠と比較して、低カルシウム血症を治療するのに必要な炭酸カルシウムの量を減少させ、便秘などの炭酸カルシウムの消化器の副作用を減少させます。バイナリー酸と炭酸カルシウムのモル比は、0.15：1から1：1の範囲内です。製剤が中性の純水900 mLで解離した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上です。本発明の炭酸カルシウムのカルシウムイオンの溶解度は、30分の間、75 RPMの撹拌下で中性の純水900 mL中で約20-75％です。

【０１９２】

本発明の組成物には、炭酸カルシウム、マリン酸、クロスリンクポビドン、およびマグネシウムステアリートまたはPEG 6000が含まれています。この製剤は、顆粒、カプセル、錠剤、または口腔内崩壊錠の形態で存在し、中性の純水中でのカルシウムイオンの溶解度は、30分の間、75 RPMの撹拌下で中性の純水900 mL中で約20-75％であり、形成される懸濁液のpHは4.9以上です。.

【０１９３】

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、マレイン酸、クロスリンクポビドン、およびマグネシウムステアリートが含まれています。この製剤は顆粒、カプセル、錠剤、または口腔内崩壊錠の形態で存在し、中性の純水中でのカルシウムイオンの溶解度は、30分の間、75 RPMの撹拌下で中性の純水900 mL中で約20-75％であり、形成される懸濁液のpHは4.9以上です。

【０１９４】

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、コハク酸、クロスリンクポビドン、およびマグネシウムステアリートが含まれています。この製剤は、顆粒、カプセル、錠剤、口腔内崩壊錠、または崩壊性錠剤の形態で存在し、中性の純水中でのカルシウムイオンの溶解度は、30分の間、75 RPMの撹拌下で中性の純水900 mL中で約20-75％であり、形成される懸濁液のpHは4.9以上です。

【０１９５】

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、およびマグネシウムステアリートが含まれています。この製剤は、顆粒、カプセル、錠剤、口腔内崩壊錠、または崩壊性錠剤の形態で存在し、中性の純水中でのカルシウムイオンの溶解度は、30分の間、75 RPMの撹拌下で中性の純水900 mL中で約20-75％であり、形成される懸濁液のpHは4.9以上です。

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、クエン酸、クロスリンクポビドン、およびマ

グネシウムステアリートまたはPEG 6000が含まれています。この製剤は、顆粒、カプセル、錠剤、口腔内崩壊錠、または崩壊性錠剤の形態で存在し、中性の純水中でのカルシウムイオンの溶解度は、30分の間、75 RPMの撹拌下で中性の純水900 mL中で約20-75%であり、形成される懸濁液のpHは4.9以上です。

【０１９６】

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、クロスリンクポビドン、およびマグネシウムステアリートまたはPEG 6000が含まれています。この製剤は、顆粒、カプセル、錠剤、口腔内崩壊錠、または崩壊性錠剤の形態で存在し、中性の純水中でのカルシウムイオンの溶解度は、30分の間、75 RPMの撹拌下で中性の純水900 mL中で約20-65%であり、形成される懸濁液のpHは4.9以上です。.

【０１９７】

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、硫酸グルコサミン、クロスリンクポビドン、およびマグネシウムステアリートが含まれています。この製剤は顆粒または錠剤の形態で存在し、中性の純水中でのカルシウムイオンの溶解度は、30分の間、75 RPMの撹拌下で中性の純水900 mL中で約35-55%であり、形成される懸濁液のpHは6.5から7.5の範囲です。

【０１９８】

本発明の他の構成物は、25 mgから150 mgの炭酸カルシウム、250 mgから1500 mgのグルコサミン塩酸塩、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。この製剤は、顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、900 mLの中性純水内で、撹拌速度75 RPMで測定される際の30分間の間に約35-55%のカルシウムイオンの溶解を有し、形成された懸濁液のpHは6.5から7.5の範囲です。

【０１９９】

本発明の他の弱発泡性解離製剤は、炭酸水素ナトリウム、硫酸グルコサミン、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含むものであり、この製剤は顆粒、カプセル、または分散錠の形態であり、中性の水200 mLにおいてpHが6.5から7.5の範囲です。

【０２００】

本発明の他の弱発泡性解離製剤は、1部のグルコサミン塩酸塩、0.1から1部の炭酸水素ナトリウム、0.2から0.4部の架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含むものであり、この製剤は顆粒または分散錠の形態であり、中性の水200 mLにおいてpHが6.5から7.5の範囲です。

【０２０１】

本発明によれば、溶解後のpHが4.9以上、たとえばpHが4.9から7.5、またはpHが4.9から7.0、またはpHが5から7の範囲であることにより、本発明の口腔内崩壊錠または分散錠は口腔を刺激しません。.

【０２０２】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウムと有機酸の弱発泡性製剤に関するものです。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は、炭酸カルシウムと弱い有機酸、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムまたはPEG6000を含むものです。

【０２０３】

弱い有機酸は、単価カルボン酸または二価カルボン酸（以下、二価カルボン酸とも称されます）であることがあります。好ましい実施形態では、有機酸は二価カルボン酸です。好ましい実施形態では、有機酸はマリン酸、メラ酸、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、タルタル酸、アスコルビン酸、およびクエン酸から選択されます。特に好ましい実施形態では、有機酸はマリン酸です。

【０２０４】

炭酸カルシウムの相対量と有機酸の量を調節することにより、解離後の溶液の最終pHをpH 5から7に調整し、口内の刺激を防ぎ、カルシウムイオンの解離を20から75%に制御できます。カルシウムイオンの高い解離は、カルシウムの吸収が良好であり、正常な血

中カルシウムレベルを維持するために摂取される1日あたりの強度と用量を減少させます。

【０２０５】

本発明による弱発泡性製剤は、一対の弱発泡化学物質とAPIを含みます。発泡化学物質の一対は弱い酸/塩基のペアを構成します。酸/塩基のペアは、製剤が水に加えられたときに得られる溶液のpHが4.9以上であるように特定または制約されています。ある実施形態では、弱い発泡化学物質のペアは炭酸カルシウムと二価酸のペアです。別の実施形態では、弱発泡性化学物質のペアは、ナトリウムまたはカリウム重炭酸水素と二価酸のモノナトリウム塩（マレートまたはマリン酸など）です。これらの製剤には、製薬薬品またはビタミンやミネラルなどの食品栄養素を含むAPIも含まれる場合があります。.

【０２０６】

本発明による製剤は、例えば止血薬、抗高血圧薬、抗吐発薬、サルタン、降糖薬、抗アレルギー薬、勃起不全治療薬、避妊薬、抗うつ薬、およびCOX-2阻害剤などのさまざまな薬剤クラスの幅広いAPIを含むことがあります。

【０２０７】

本発明の実施形態によれば、炭酸カルシウムの解離時間は通常、少量の中性（最適では純粋）水中で3分未満です。たとえば、約100-300 mLの体積、特に約200 mLの体積です。好ましい解離時間により、このような製剤は大きな錠剤に対しても窒息のリスクを防ぐまたは軽減する有利な効果があります。弱発泡性の解離製剤が中性純水（たとえば約200 mLの中性純水）で解離した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、製剤は口腔内崩壊錠または分散錠の形態であることができます。

【０２０８】

本発明の一実施形態は、マリン酸と炭酸カルシウムを含む弱発泡性製剤に関連します。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、マグネシウムステアリート、およびPEG 6000を含みます。マリン酸と炭酸カルシウムのモル比は、好ましい実施形態では0.15:1.0または0.35:1.0から1.0:1.0の範囲内です。製剤は中性純水中で解離後、たとえば約100-300 mLの体積、特に約200 mLの体積で、形成される懸濁液または溶液のpH範囲は4.9以上、好ましくは5から7です。このため、製剤は口腔内崩壊錠または分散錠の形態であることができます。弱発泡性製剤中の炭酸カルシウムの溶解率は、中性純水中で900 mLの体積で、約75 RPMの速度で撹拌されたときに30分後に20％以上かつ75％未満であることがあります。

【０２０９】

弱発泡性製剤中に含まれる炭酸カルシウムの量は、たとえば弱発泡性錠剤製剤に含まれる炭酸カルシウムの量は150 mg未満です。好ましい実施形態では、大人用の弱発泡性錠剤製剤中の炭酸カルシウムの量は、錠剤あたり約40 mgから約125 mgの範囲であり、たとえば約75 mgの炭酸カルシウムを含むことがあります。このような弱発泡性錠剤製剤は、通常、20％から75％の範囲でカルシウムイオンの溶解を有しています。大人用の炭酸カルシウムの好ましい1日摂取量は、通常、40 mgから80 mgの範囲です。子供用の炭酸カルシウムの1日摂取量は、通常、20 mgから75 mgの範囲です。

【０２１０】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウムと酒石酸を含む弱発泡性製剤に関連します。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は炭酸カルシウム、酒酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、マグネシウムステアリート、およびPEG 6000を含みます。酒酸と炭酸カルシウムのモル比は、好ましい実施形態では0.35:1.0から1.0:1.0の範囲内です。弱発泡性製剤が中性純水中で解離した後、形成される懸濁液または溶液のpH範囲は5から7の範囲です。このため、製剤はカプセル、粒子、口内崩壊錠、または分散錠の形態であることができます。弱発泡性製剤中の炭酸カルシウムの溶解率は、中性純水中で900 mLの体積で、約75 RPMの速度で撹拌されたときに30分後に20％以上から75％の範囲であることがあります。弱発泡性錠剤の各錠剤中に含まれ

る炭酸カルシウムの量は、150 mg未満である場合があります。大人向けの弱発泡性錠剤の好ましい量は、たとえば錠剤あたり約50 mgから約125 mgの炭酸カルシウムを含むことがあります。このような弱発泡性錠剤製剤は、通常、20%から75%の範囲内でカルシウムイオンの溶解を有しています。大人向けの炭酸カルシウムの好ましい1日摂取量は、通常、50 mgから125 mgの範囲です。子供向けの炭酸カルシウムの好ましい摂取量は、通常、20 mgから100 mgの範囲です。

【０２１１】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウムとコハク酸を含む弱発泡性製剤に関連します。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は炭酸カルシウム、コハク酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、マグネシウムステアリート、およびPEG 6000を含みます。コハク酸と炭酸カルシウムのモル比は、好ましい実施形態では0.35:1.0から1.0:1.0の範囲内です。弱発泡性製剤が中性純水中で解離した後、たとえば約100-300 mLの体積、特に約200 mLの体積で、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であることがあります。このため、製剤は粒子、カプセル、錠剤、口内崩壊錠、または分散錠の形態であることができます。弱発泡性製剤中の炭酸カルシウムの溶解率は、中性純水中で、たとえば900 mLの体 積で、約75 RPMの速度で撹拌されたときに30分後に20%以上であることがあります。好ましい実施形態では、各錠剤中に含まれる炭酸カルシウムの量は150 mg未満である場合があります。大人向けの弱発泡性錠剤の好ましい量は、たとえば錠剤あたり約50 mgから約125 mgの炭酸カルシウムを含むことがあります。このような弱発泡性錠剤製剤は通常、20%から75%の範囲内でカルシウムイオンの溶解を有しています。大人向けの炭酸カルシウムの好ましい1日摂取量は、通常、50 mgから125 mgの範囲です。子供向けの炭酸カルシウムの好ましい摂取量は、通常、20 mgから100 mgの範囲です。

【０２１２】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウムとアジピン酸を含む弱発泡性製剤に関するものです。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は、炭酸カルシウム、アジピン酸、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むことがあります。アジピン酸と炭酸カルシウムのモル比は、好ましくは0.35:1.0から1.0:1.0の範囲にあります。弱発泡性の錠剤製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、製剤は口腔内崩壊錠または分散錠の形態であることがあります。弱発泡性製剤の中のカルシウムの溶解度は、900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌したとき、30分で20%以上であることがあります。好ましい実施形態では、各錠剤中に含まれる炭酸カルシウムの量は150 mg未満である場合があります。大人向けの弱発泡性錠剤の好ましい量は、たとえば錠剤あたり約50 mgから約125 mgの炭酸カルシウムを含むことがあります。このような弱発泡性錠剤製剤は通常、20%から75%の範囲内でカルシウムイオンの溶解を有しています。大人向けの炭酸カルシウムの好ましい1日摂取量は、通常、50 mgから125 mgの範囲です。子供向けの炭酸カルシウムの好ましい摂取量は、通常、20 mgから100 mgの範囲です。

【０２１３】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウムとフマル酸を含む弱発泡性製剤に関するものです。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は、炭酸カルシウム、フマル酸、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むことがあります。フマル酸と炭酸カルシウムのモル比は、好ましくは0.35:1.0から1.0:1.0の範囲にあります。弱発泡性の錠剤製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、製剤は口腔内崩壊錠または分散錠の形態であることがあります。弱発泡性製剤の中のカルシウムの溶解度は、900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌したとき、30分で20%以上であることがあります。好ましい実施形態では、各錠剤中に含まれる炭酸カルシウムの量は150 mg未満である場合があります。大人向け

の弱発泡性錠剤の好ましい量は、たとえば錠剤あたり約50 mgから約125 mgの炭酸カルシウムを含むことがあります。大人向けの炭酸カルシウムの好ましい1日摂取量は、通常、50 mgから125 mgの範囲です。子供向けの炭酸カルシウムの好ましい摂取量は、通常、20 mgから100 mgの範囲です。

【０２１４】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウムとアスコルビン酸を含む弱発泡性製剤に関するものです。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むことがあります。炭酸カルシウムとアスコルビン酸の比率は、好ましくは重量比で約1.0:1.0から約1.0:3.0の範囲にあります。弱発泡性の錠剤製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、7未満であるため、製剤はカプセル、錠剤、口腔内崩壊錠、分散錠、または顆粒の形態であることがあります。弱発泡性製剤中のカルシウムの溶解度は、900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌したとき、30分で20％以上であり、20-65％の範囲にあることがあります。

【０２１５】

好ましい実施形態に従い、各錠剤中に含まれる炭酸カルシウムの量は、20 mgから125 mgの範囲内、好ましくは20 mgから100 mgの範囲内、より好ましくは20 mgから75 mgの範囲内であり、カルシウムイオンの溶解度は20％から75％の範囲内であり、炭酸カルシウム錠剤、分散錠、またはODTの溶解によって生じる最終的な溶液または懸濁液のpHは、中性の純水200 mLでのpH 5から7の範囲内です。

【０２１６】

ビタミンとミネラルは、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、葉酸、ナイアシン酸、パントテン酸、コリン、ビオチン、炭酸カルシウム、硫酸鉄、硫酸銅、硫酸亜鉛、塩化ナトリウム、硫酸マグネシウム、塩化カリウムなどの食品補助物質を含む食品補助物です。実施形態において、本発明はこのような食品補助物を、食品補助物、弱酸と炭酸塩からなるペア、および充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤から選択される1つまたは複数の賦形剤を含む、弱発泡性の崩壊製剤、例えば口腔内崩壊錠または分散錠または顆粒として配合することを可能にします。食品補助物の弱発泡性の崩壊製剤が中性の純水で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であることがあります。

【０２１７】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、およびグルコサミン塩（グルコサミンクロライドおよびグルコサミン硫酸塩から選択される）を含む弱発泡性製剤に関連しています。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、グルコサミン塩（グルコサミンクロライドおよびグルコサミン硫酸塩から選択される）、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むことがあります。炭酸カルシウムとアスコルビン酸の重量比は、好ましくは1:1から1:3の範囲にあります。弱発泡性の錠剤製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であるため、製剤は錠剤または分散錠の形態であることがあります。弱発泡性製剤中のカルシウムの溶解度は、900 mLの中性の純水で75 RPMの撹拌下で30分間測定したとき、20％以上であり、20％から80％の範囲にあることがあります。

【０２１８】

別の実施形態は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、およびグルコサミン塩（グルコサミンクロライドおよびグルコサミン硫酸塩から選択される）を含む製剤に関連しています。好ましい実施形態では、各錠剤中の炭酸カルシウムの量は15 mgから75 mgの範囲内、各錠剤中のアスコルビン酸の量は15 mgから225 mgの範囲内、グルコサミン塩の量はグルコサミンクロライドの場合は300 mgから750 mgの範囲内、またはグルコサミン

硫酸塩の場合は386 mgから965 mgの範囲内であり、カルシウムイオンの溶解度は20％から75％または20％から80％の範囲内です。.

【０２１９】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、およびグルコサミン塩（グルコサミンクロライドおよびグルコサミン硫酸塩から選択される）を含む弱発泡性製剤に関連しています。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、グルコサミンヒドロクロライド、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むことがあります。炭酸カルシウムとアスコルビン酸の重量比は、好ましくは1:1から1:3の範囲にあります。弱発泡性製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9から7.0の範囲にあるため、製剤は分散錠または錠剤の形態であることがあります。また、弱発泡性製剤中のカルシウムの溶解度は、900 mLの中性の純水で75 RPMの撹拌下で30分間測定したとき、20％以上であり、20％から80％の範囲にあることがあります。

【０２２０】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、およびグルコサミン硫酸塩を含む弱発泡性製剤に関連しています。好ましい実施形態では、弱発泡性製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、グルコサミン硫酸塩、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むことがあります。炭酸カルシウムとアスコルビン酸の重量比は、好ましくは1:1から1:3の範囲にあります。弱発泡性の崩壊製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、カルシウムイオンの溶解度は、900 mLの中性の純水で75 RPMの撹拌下で30分間測定したとき、40％から80％の範囲にあることがあり、製剤は顆粒、錠剤、または分散錠の形態であることがあります。

【０２２１】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、グルコサミン塩、およびビタミンD3を含む弱発泡性崩壊製剤に関連しています。好ましい実施形態では、弱発泡性崩壊製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、グルコサミン塩、ビタミンD3、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むことがあります。弱発泡性の崩壊製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、カルシウムイオンの溶解度は、900 mLの中性の純水で75 RPMの撹拌下で30分間測定したとき、20％以上であることがあり、製剤は分散錠の形態であることがあります。

【０２２２】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、グルコサミン硫酸塩、ビタミンD3、およびコンドロイチン硫酸を含む弱発泡性崩壊製剤に関連しています。好ましい実施形態では、弱発泡性の崩壊製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、グルコサミン硫酸塩、ビタミンD3、コンドロイチン硫酸、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むことがあります。弱発泡性の崩壊製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、カルシウムイオンの溶解度は、900 mLの中性の純水で75 RPMの撹拌下で30分間測定したとき、20％以上であることがあり、製剤は分散錠の形態であることがあります。

【０２２３】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、およびビタミンA、ビタミンE、ビタミンD3、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、および葉酸から選択される1つ以上のビタミンを含む弱発泡性製剤に関連しています。好ましい実施形態では、弱発泡性の製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、架橋ポ

ビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびビタミンA、ビタミンE、ビタミンD3、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、および葉酸から選択される1つ以上のビタミンを含むことがあります。弱発泡性の崩壊製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、カルシウムイオンの溶解度は、900 mLの中性の純水で75 RPMの撹拌下で30分間測定したとき、20%以上であることがあり、製剤は分散錠の形態であることがあります。

【０２２４】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、およびビタミンA、ビタミンD3、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、コリン、ビオチン、鉄、銅、亜鉛、カリウム、塩化物、マグネシウム、ナトリウム、およびそれらの塩類、およびこれらの混合物から選択される1つ以上の食品補助剤を含む弱発泡性製剤に関連しています。好ましい実施形態では、弱発泡性の製剤は、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびビタミンA、ビタミンD3、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ニコチン酸、パントテン酸、コリン、ビオチン、鉄、銅、亜鉛、カリウム、塩化物、マグネシウム、ナトリウム、またはそれらの塩類、およびこれらの混合物から選択される1つ以上の食品補助剤を含むことがあります。弱発泡性の崩壊製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約200 mL）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、カルシウムイオンの溶解度は、900 mLの中性の純水で75 RPMの撹拌下で30分間測定したとき、20%以上であることがあり、製剤は分散錠の形態であることがあります。

【０２２５】

本発明による弱発泡性錠剤製剤は、広範なAPIとの組成に適しています。

【０２２６】

本発明の別の実施形態は、炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム）、弱有機酸、および止血薬、降圧薬、5-HT3拮抗薬の抗吐薬、サルタン、降糖薬、抗アレルギー薬、避妊薬、抗うつ薬、NSAIDs、COX-2阻害薬、および抗てんかん薬から選択されるAPIを含む弱発泡性製剤に関連しています。好ましい実施形態では、弱発泡性の製剤は、炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム）、弱有機酸、止血薬、降圧薬、5-HT3拮抗薬の抗吐薬、サルタン、降糖薬、抗アレルギー薬、避妊薬、抗うつ薬、NSAIDs、COX-2阻害薬、および抗てんかん薬、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000を含むことがあります。.

【０２２７】

好ましい実施形態では、弱発泡性の製剤は、炭酸水素塩（例：炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム）、弱有機酸、止血薬、降圧薬、5-HT3拮抗薬の抗吐薬、サルタン、降糖薬、抗アレルギー薬、避妊薬、抗うつ薬、NSAIDs、COX-2阻害薬、および抗てんかん薬から選択されるAPI、架橋ポビドン、架橋ソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000を含むことがあります。

【０２２８】

別の好ましい実施形態では、弱発泡性の製剤は、炭酸塩（例：炭酸カルシウム）およびリンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸などの弱い有機酸、API、および充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤などの1つ以上の賦形剤を含むことがあります。.

【０２２９】

別の好ましい実施形態では、弱発泡性の製剤は、炭酸水素ナトリウムなどの炭酸塩、酒石酸水素ナトリウムまたはリンゴ酸ナトリウムなどの弱酸、API、および充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤などの1つ以上の賦形剤を含むことがあります。

【０２３０】
利点的に、弱発泡性の崩壊製剤が中性の純水（たとえば、中性の純水約２００ｍＬ）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のｐＨは4.9以上であり、製剤はＯＤＴまたは分散錠の形態であることがあります。錠剤の重さは崩壊時間を決定し、それがＯＤＴまたは分散錠かを決定します。
崩壊時間は、製剤の分類を決定します。通常、分散錠は水中で3分以内に崩壊し、一般的に2つの方法で投与されます：（1）用水、ジュースなどの水溶液または溶液を含むガラス中で投与形態を分散させ、それから得られる懸濁液または溶液を口から摂取する方法、または（2）分散用投与形態を口腔に置いて、水や他の液体を飲む必要がない方法で摂取します。
・ 崩壊時間：1分未満＝ＯＤＴ
・ 3分未満、1分以上＝分散錠
【０２３１】
崩壊時間は錠剤内での膨張力に依存します。この力は、例えば架橋ポビドンや架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムからの水の吸収から生じる物理的な力であることがあります。他の実施形態では、この力はＣＯ2生成による錠剤内での爆発を引き起こす化学反応によるものであることがあります。ただし、この化学反応はあまり激しすぎないようにする必要があり、そうでないと舌をやけどします。したがって、本発明は、弱発泡性の崩壊錠剤に基づいており、崩壊または溶解後の溶液または懸濁液のｐＨが4.9以上であるという特徴があります。ｐＨが4.9以上の場合、酸塩反応の厳格度が制限される特性を持っています。ｐＨが高いほど、例えばｐＨ 6.0からｐＨ 7の範囲では、発生する弱い発泡性のＣＯ2生成反応は緩和されます。
本発明に係る弱発泡性の製剤は、ビタミン、ミネラル、食品栄養素、トリプタン薬、ジヒドロピリジン型カルシウムチャネル遮断薬、抗ヒスタミン薬、5-ＨＴ3拮抗薬の抗吐薬、サルタン、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬、抗フィブリノリン薬、非古典的抗うつ薬、選択的ＣＯＸ-2阻害薬、ＮＳＡＩＤｓ、ホルモン避妊薬、および抗てんかん薬を含む広範囲のＡＰＩと組み合わせて使用することができます。.
【０２３２】
ある実施形態では、一部の製剤は錠剤あたりのＡＰＩの量が少ない場合があります（例：錠剤あたりのＡＰＩが２５ｍｇ未満）、したがって、最終的な錠剤の重量は１５０ｍｇ未満であることがあります。ある実施形態では、このような製剤は約3分以内に水中で崩壊する分散錠として調製されることがあります。また、別の実施形態では、このような製剤は、約1分で水中で崩壊するＯＤＴとして有利に調製されることがあります。好ましい実施形態では、ＡＰＩの量は錠剤あたり２０ｍｇ未満、１５ｍｇ未満、１０ｍｇ未満、５ｍｇ未満、または3ｍｇ未満であることがあります。別の実施形態では、ＡＰＩの量は錠剤あたり１２ｍｇ未満であることがあります。.
【０２３３】
ある実施形態では、一部の製剤は錠剤あたりのＡＰＩの量が中程度である場合があり、たとえば錠剤あたり約25-50ｍｇ、または約50-１００ｍｇ、または約１００-１５０ｍｇであることがあります。別の実施形態では、一部の製剤はＡＰＩの高用量を有する場合があり、例えば錠剤あたり約１５０-２００ｍｇのＡＰＩです。このような製剤は、酸化物を含む錠剤の総重量が５００ｍｇ以上になるため、ＯＤＴにするのは難しいことがあります。ある実施形態では、中程度の量のＡＰＩ（例：５０ｍｇから１００ｍｇのＡＰＩ）を含む錠剤はＯＤＴまたは分散錠にできますが、高量のＡＰＩ（例：１００ｍｇから２００ｍｇのＡＰＩ）を含む錠剤は分散錠にすることができます。なぜなら、崩壊には追加の時間が必要だからです。
【０２３４】
好ましい実施形態では、ＯＤＴまたは分散錠は適切に安定した形態のＯＤＴまたは分散錠です。ある実施形態では、ＯＤＴまたは分散錠は少なくとも2ヶ月、または少なくとも4ヶ月、または少なくとも6ヶ月、または少なくとも１０ヶ月、または少なくとも１２ヶ月、または少なくとも１８ヶ月、または少なくとも２４ヶ月の間、棚に保管しても安定しています。.

【０２３５】
本発明に係る弱発泡性の製剤は、トリプタン、ジヒドロピリジン型カルシウムチャネル遮断薬、抗ヒスタミン薬、サルタン、5-HT3拮抗薬の抗吐薬、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬、抗フィブリノリン薬、非古典的抗うつ薬、選択的COX-2阻害薬、NSAIDs、ホルモン避妊薬、および抗てんかん薬を含む幅広い範囲のAPIと組み合わせて使用することができます。
【０２３６】
好ましい実施形態では、弱塩基を含む基本的なAPIの製剤の安定性は、弱塩基として重炭酸塩を使用することで向上させることができます。
【０２３７】
トリプタン系の薬物には、リザトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、アルモトリプタン、エレトリプタン、およびフロバトリプタンなどが含まれ、これらは急性薬物と呼ばれ、片頭痛発作またはクラスター頭痛発作が始まった後に片頭痛発作またはクラスター頭痛を治療するために設計されています。急性薬物は、片頭痛の痛み、吐き気、光や音に対する感受性などの症状を和らげるのに役立ちます。このような薬物の迅速な溶解は、弱い泡立つ製剤、例えば口腔内崩壊錠または経口崩壊錠で非常に有利です。本発明に従い、リザトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、アルモトリプタン、エレトリプタン、およびフロバトリプタンなどのトリプタン系の薬物は、弱い酸と炭酸塩から成る一対の弱酸性の崩壊製剤（例：錠剤または粒剤）に成形することができ、他の一対の充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤などの一対の他の賦形剤を含むことができます。弱い泡立つ崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。.
【０２３８】
本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、リンゴ酸、アディピン酸、フマル酸、酒石酸、およびアスコルビン酸から選ばれる酸、膨張剤、希釈剤、充填剤、潤滑剤、およびリザトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、アルモトリプタン、エレトリプタン、およびフロバトリプタンなどから選ばれるトリプタン系の薬物を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。トリプタン系の崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上です。したがって、この製剤はODTの形態です。
【０２３９】
本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム（例：10mg）、リンゴ酸（例：10mg）、リザトリプタン（例：5mg）、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG6000を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。この弱い泡立つ崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。
【０２４０】
本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム（例：10mg）、リンゴ酸（例：10mg）、スマトリプタン（例：25mgから100mg）、架橋ポビドン、架橋ソーダカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG6000を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。この弱い泡立つ崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。
【０２４１】
本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム（例：10mg）、リンゴ酸（例：10mg）、ゾルミトリプタン（例：2.5mgから5mg）、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG6000を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。この弱い泡立つ崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。
【０２４２】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム（例：10mg）、リンゴ酸（例：10mg）、ナラトリプタン（例：2.5mgまたは5mg）、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG6000を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。この弱い泡立つ崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。

【０２４３】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム（例：10mg）、リンゴ酸（例：10mg）、アルモトリプタン（例：6.25mgから12.5mg）、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG6000を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。この弱い泡立つ崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。

【０２４４】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム（例：10mg）、リンゴ酸（例：15mg）、エレトリプタン（例：40mg）、架橋ポビドン、架橋ソーダカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG6000を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。この弱い泡立つ崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。

【０２４５】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム（例：10mg）、リンゴ酸（例：14mg）、フロバトリプタン（例：2.5mg）、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG6000を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。この弱い泡立つ崩壊製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。

【０２４６】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG6000、およびトラマドール塩酸塩を含む弱い泡立つ製剤に関連しています。トラマドール塩酸塩の弱い泡立つ製剤が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。

【０２４７】

本発明の別の構成は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、およびトラマドール塩酸塩を含むものである。トラマドール塩酸塩の構成が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、したがって、この構成は経口崩壊錠の形態です。

【０２４８】

本発明の別の構成は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、およびシルデナフィルシトレートを含むものである。シルデナフィルシトレートの構成が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、したがって、この構成は経口崩壊錠の形態です。

【０２４９】

本発明の別の構成は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびシルデナフィルシトレートを含むものである。シルデナフィルシトレートの構成が中性の純粋な水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、したがって、この製剤は経口崩壊錠の形態です。

5-HT3（5-ヒドロキシトリプタミン-3

【０２５０】

5-HT3（5-ヒドロキシトリプタミン-3）受容体拮抗薬の抗吐剤には、オンダンセトロン、ドラセトロン、グラニセトロン、パロノセトロン、ラモセトロンなどが含まれます。これらの薬は、特に癌の化学療法および放射線療法誘発性の嘔吐を軽減または予防するため

に使用されます。オンダンセトロンHCl、ドラセトロンHCl、グラニセトロンHCl、パロノセトロンHCl、およびラモセトロンHClなどの5-HT3拮抗薬は水に可溶であるため、凍結乾燥法でODTにすることはできません。本発明に従えば、オンダンセトロンHCl、ドラセトロンHCl、グラニセトロンHCl、パロノセトロンHCl、およびラモセトロンHClなどの5-HT3拮抗薬の水溶性塩は、弱酸と炭酸塩の一対を含む、または基本的にはこれらで構成される弱発泡の崩壊性製剤、すなわち口腔内崩壊錠または経口崩壊性錠または顆粒にされることがあります。このような崩壊性製剤が中性の純粋な水で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。.

【０２５１】

本発明の別の構成は、炭酸カルシウム（例：１０ｍｇ）、リンゴ酸（例：１４ｍｇ）、オンダンセトロンHCl、ドラセトロンHCl、グラニセトロンHCl、パロノセトロンHCl、およびラモセトロンHClから選ばれる5-HT3（5-ヒドロキシトリプタミン-3）受容体拮抗薬またはその塩、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含むものです。このような崩壊性製剤は中性の純粋な水、例えば200 mLの中性の純粋な水で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHが4.9以上であるため、この製剤は経口崩壊錠の形態です。.

【０２５２】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、およびアスコルビン酸から選ばれる酸、膨張剤、希釈剤、充填剤、潤滑剤、および5-HT3拮抗薬の抗吐剤、またはその塩から選ばれるものを含む弱発泡の崩壊性製剤に関連しています。このような5-HT3拮抗薬の崩壊性製剤は中性の純粋な水で崩壊した後、形成される懸濁液のpHが4.9以上であるため、この製剤は経口崩壊錠の形態です。

【０２５３】

本発明の別の構成は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびオンダンセトロンHClを含むものであります。オンダンセトロンHClの構成物は、中性の純粋な水で崩壊した後、形成される懸濁液のpHが4.9以上であるため、この製剤は経口崩壊錠の形態です。

【０２５４】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびグラニセトロン塩酸塩を含む弱発泡性配合物に関連しています。グラニセトロン塩酸塩の弱発泡性配合物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この配合物はODTの形態です。.

【０２５５】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびラモセトロン塩酸塩を含む弱発泡性配合物に関連しています。ラモセトロン塩酸塩の弱発泡性配合物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この配合物はODTの形態です。.

【０２５６】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびパロノセトロンを含む弱発泡性配合物に関連しています。パロノセトロンの弱発泡性配合物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この配合物はODTの形態です。.

【０２５７】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、マリン酸、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびドラセトロン塩酸塩を含む弱発泡性配合物に関連しています。ドラセトロン塩

酸塩の弱発泡性配合物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁または溶液のpHは4.9以上であり、したがって、この配合物はODTの形態です。

カルシウムチャネル拮抗薬

【０２５８】

アムロジピン、L-アムロジピン、フェロジピン、ニトレンジピン、ニモジピン、ベニジピン、ニフェジピンなどのカルシウムチャネル拮抗薬は、持続的な降圧効果を持ち、患者は1日1回または1日2回服用できます。しかし、患者が急激な血圧上昇を経験した場合、迅速な降圧薬を服用することが好ましいです。本発明に従い、アムロジピン、L-アムロジピン、フェロジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、ニモジピン、ニフェジピンなどのカルシウムチャネル拮抗薬は、弱い酸および炭酸塩を含む弱発泡性の崩壊性製剤、たとえば口腔崩壊性錠剤または粒子に加工することができます。これらの製剤は、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤などの1つ以上の賦形剤を含むことがあります。弱い発泡性の崩壊性製剤が中性（純粋な）水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。.

【０２５９】

他の一実施形態において、本発明は炭酸塩、弱い酸、アムロジピン、L-アムロジピン、フェロジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、ニフェジピン、ラシジピン、ニモジピン、レカルジピン、マニジピン、ニカルジピンから選択されるカルシウムチャネル拮抗薬、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000を含む弱い発泡性製剤を含みます。弱い発泡性の崩壊性製剤が中性純水（たとえば200 mLの中性純水）で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、製剤は口腔分散錠の形態です。

【０２６０】

本発明の他の実施形態は、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、モノナトリウム酒石酸、モノナトリウム酢酸、モノナトリウムクエン酸、モノナトリウム酒石酸、モノカリウム酢酸、モノカリウムクエン酸、二水素ピリジン誘導体のカルシウムチャネル拮抗薬、たとえばニフェジピン、フェロジピン、アムロジピン、レヴアムロジピン、ベニジピン、ニトレンジピン、ニモジピン、ラシジピンを含む弱い発泡性製剤を含みます。弱い発泡性の崩壊性製剤が中性純水で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9から7.5の間であり、製剤はODTの形態です。

【０２６１】

本発明の別の実施形態は、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、ニフェジピンを含む弱い発泡性製剤を含みます。弱い発泡性のニフェジピン製剤が中性水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、製剤はODTの形態です。

【０２６２】

本発明の別の構成には、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、モノナトリウムマレート、モノナトリウムマレイン酸、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムシトラート、架橋ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ニフェジピンを含むものがあります。ニフェジピンの組成物が中性の水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。

【０２６３】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、フェロジピンを含む弱発泡性の製剤です。フェロジピンの弱発泡性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。

【０２６４】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、アムロジピ

ンを含む弱発泡性の製剤です。アムロジピンの弱発泡性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。.

【０２６５】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、レヴアムロジピンを含む弱発泡性の製剤です。レヴアムロジピンの弱発泡性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。

【０２６６】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、ラシジピンを含む弱発泡性の製剤です。ラシジピンの弱発泡性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。

【０２６７】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、ベニジピンを含む弱発泡性の製剤です。ベニジピンの弱発泡性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。

【０２６８】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、ニトレンジピンを含む弱発泡性の製剤です。ニトレンジピンの発明が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。.

【０２６９】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム（例：10 mg）、重炭酸水素酒石酸ナトリウム（例：13 mg）、ニモジピン（例：10 mg）、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000を含む弱発泡性の製剤です。この弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水200 mLで崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤は口腔分散錠の形態です。

【０２７０】

本発明の別の構成には、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、モノナトリウムマレート、モノナトリウムマレイン酸、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムシトラート、ニモジピン、架橋ポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含むものがあります。この組成物が中性純水200 mLで崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤は口腔分散錠の形態です。

抗ヒスタミン薬

【０２７１】

抗ヒスタミン薬は、ヒスタミン-1受容体からのヒスタミン放出を阻害するAPIのクラスで、主にアレルギーまたは風邪やインフルエンザの症状を治療するために使用されます。ただし、一部の第一世代抗ヒスタミン薬は他の状態の治療にも使用されることがあります。抗ヒスタミン薬はアレルギー反応の症状、浮腫や炎症などの症状を和らげるのに非常に役立ちます。本発明に従い、レボセチリジン、ヒドロキシジン、セチリジン、プロメタジン、フェクソフェナジン、ロラタジン、テルフェナジン、デスロラタジン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、クレマスチン、トリプロリジン、ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン薬は、弱い酸と炭酸塩からなり、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤から選択される1つまたは複数の賦形剤を含む弱発泡性の崩壊性製剤、たとえば口腔崩壊

性錠剤または粒子に加工することができます。これらの弱発泡性の崩壊性製剤が中性（純粋な）水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。

【０２７２】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸塩、弱い酸、レボセチリジン、ヒドロキシジン、セチリジン、プロメタジン、フェクソフェナジン、ジフェンヒドラミン、ロラタジン、テルフェナジン、デスロラタジン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、クレマスチン、トリプロリジン、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000を含む弱発泡性の製剤です。この弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水200 mLで崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤は口腔分散錠の形態です。.

【０２７３】

本発明の別の構成には、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、およびそれらの混合物から選択される有機酸、架橋ポビドン、フェクソフェナジンを含むものがあります。本発明の組成物が中性純水200 mLで崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。.

【０２７４】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、セチリジン、レボセチリジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、フェクソフェナジン、ロラタジン、テルフェナジン、デスロラタジン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、クレマスチン、トリプロリジン、ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン薬を含むものがあります。この抗ヒスタミン薬の弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。.

【０２７５】

本発明の別の構成には、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、セチリジン、レボセチリジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、フェクソフェナジン、ロラタジン、テルフェナジン、デスロラタジン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、クレマスチン、トリプロリジン、ジフェンヒドラミン、架橋ポビドン、およびステアリン酸マグネシウムが含まれます。本発明の組成物が中性純水200 mLで崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。.

【０２７６】

本発明の他の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、セチリジンを含む弱発泡性の製剤です。セチリジンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。.

【０２７７】

本発明の他の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、レボセチリジンを含む弱発泡性の製剤です。レボセチリジンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。

【０２７８】

本発明の他の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、ロラタジンを含む弱発泡性の製剤です。ロラタジンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。

【０２７９】

本発明の他の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架

橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、デスロラタジンを含む弱発泡性の製剤です。デスロラタジンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。.

【０２８０】

本発明の他の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、フェクソフェナジンを含む弱発泡性の製剤です。フェクソフェナジンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTの形態です。.

【０２８１】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、テルフェナジンを含む弱発泡性の製剤です。テルフェナジンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔崩壊錠）の形態です。

【０２８２】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、クロルフェニラミンを含む弱発泡性の製剤です。クロルフェニラミンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔崩壊錠）の形態です。

【０２８３】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、クレマスチンを含む弱発泡性の製剤です。クレマスチンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔崩壊錠）の形態です。

【０２８４】

本発明の別の構成には、炭酸カルシウム、フェクソフェナジン、架橋ポビドン、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、クエン酸、ステアリン酸マグネシウムから選択される有機酸が含まれます。フェクソフェナジンの組成物が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この組成物はODT（口腔崩壊錠）です。

アルファグルコシダーゼ阻害薬

【０２８５】

アカルボース（アカルボース）などのアルファグルコシダーゼ阻害薬は、腸管酵素の競合的および可逆的な阻害によって作用します。これらは炭水化物の消化を遅くし、ブドウ糖の吸収を遅らせます。これにより、食事後の血糖値の上昇が小さく遅くなり、効果的に一日中続きます。本発明に従い、アカルボース（アカルボース）などは、弱酸と炭酸の一対から成り、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤から選択される1つ以上の賦形剤を含む弱発泡性の崩壊性製剤、例えば、口腔内崩壊錠または顆粒に製剤化することができます。アルファグルコシダーゼ阻害薬の弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。

【０２８６】

本発明の他の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、およびそれらの混合物から選択される二元酸；膨張剤、希釈剤、充填剤、潤滑剤、およびアカルボースから選択されるアルファグルコシダーゼ阻害薬を含む弱発泡性の製剤です。アルファグルコシダーゼの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製

剤はODT（口腔内崩壊錠）または顆粒の形態です。.

【０２８７】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸塩、弱酸、アカルボースから選択されるアルファグルコシダーゼ阻害薬、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含む弱発泡性の製剤です。アルファグルコシダーゼ阻害薬の弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤は口腔内崩壊錠の形態です。

【０２８８】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびアカルボースを含む弱発泡性の製剤です。アカルボースの弱発泡性の崩壊性製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。

【０２８９】

弱発泡性の製剤の別の実施形態には、炭酸水素ナトリウム、一水和クエン酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびボグリボースが含まれます。ボグリボースの弱発泡性の製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。.

【０２９０】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、一水和クエン酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびミグリボースを含む弱発泡性の製剤です。ミグリトール（ミグリボース）の弱発泡性の製剤が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または顆粒の形態です。

【０２９１】

本発明の組成物の別の実施形態には、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、ワイン石酸、アスコルビン酸、クエン酸から選択される有機酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびミグリトールが含まれます。ミグリトールの組成物が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この組成物はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。

【０２９２】

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、アカルボース、リンゴ酸、マレイン酸、ワイン石酸、アスコルビン酸、クエン酸から選択される有機酸、架橋ポビドン、微結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれます。アカルボースの組成物が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この組成物はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。

【０２９３】

本発明の別の組成物には、炭酸カルシウム、クエン酸、アカルボース、架橋ポビドン、微結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムが含まれます。アカルボースの組成物が中性純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この組成物はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬（サルタン）

【０２９４】

サータン（Sartans）はアンジオテンシンII受容体拮抗薬であり、これはアンジオテンシンII受容体タイプ1（AT1）に結合して、レニン-アンジオテンシン系の動脈収縮およびナトリウム保持の効果を阻害します。主な用途は高血圧、糖尿病性腎症、うっ血性心不全の治療です。本発明に従えば、ロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、フィマサルタン、イルベサルタンなどのサータンは、弱酸と炭酸のペアからなり、

充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤から選ばれる1つまたはそれ以上の賦形剤を含む、弱発泡性の崩壊性製剤（例：口腔内崩壊錠または経口崩壊性錠または粒剤）にされます。サータンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または分散性錠の形態です。

【０２９５】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リンゴ酸一水和物、マレイン酸一水和物、コハク酸一水和物、アジピン酸一水和物、クエン酸、アスコルビン酸、ワイン石酸、一水和マレイン酸カリウム、一水和マレイン酸ナトリウム、一水和コハク酸カリウム、一水和コハク酸ナトリウム、一水和草酸カリウム、一水和草酸ナトリウム、一水和シュウ酸カリウム、一水和シュウ酸ナトリウム、およびロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、フィマサルタン、イルベサルタンまたはその塩から選択されるアンジオテンシンII受容体拮抗薬（サータン）を含む弱発泡性の製剤です。サータンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または分散性錠の形態です。

【０２９６】

別の実施形態において、本発明は炭酸塩、弱酸（最適には二元酸ではない）、ロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、オルメサルタン、フィマサルタン、イルベサルタンから選択されるアンジオテンシンII受容体拮抗薬（サータン）、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含む弱発泡性の製剤を含みます。サータンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水200 mL中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。

【０２９７】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、酒石酸一水和物、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤、およびロサルタンの有効な治療用投与量を含む弱発泡性の製剤です。ロサルタンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水200 mL中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。

【０２９８】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、酒石酸一水和物、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤、およびカンデサルタンの有効な治療用投与量を含む弱発泡性の製剤です。カンデサルタンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水200 mL中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。

【０２９９】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、酒石酸一水和物、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤、およびテルミサルタンの有効な治療用投与量を含む弱発泡性の製剤です。テルミサルタンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水200 mL中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または分散性錠の形態です。

【０３００】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、酒石酸一水和物、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤、およびバルサルタンの有効な治療用投与量を含む弱発泡性の製剤です。バルサルタンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水200 mL中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または分散性錠の形態です。.

【０３０１】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、酒石酸一水和物、充填剤

、希釈剤、潤滑剤、膨張剤、およびフィマサルタンの有効な治療用投与量を含む弱発泡性の製剤です。フィマサルタンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水200 mL中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または分散性錠の形態です。

【０３０２】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、酒酸塩一水和物、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤、およびイルベサルタンの有効な治療用投与量を含む弱発泡性の製剤です。イルベサルタンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水200 mL中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または分散性錠の形態です。

【０３０３】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、酒酸塩一水和物、微結晶セルロース、架橋ソーダカルメロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびオルメサルタンを含む弱発泡性の製剤です。オルメサルタンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）の形態です。

【０３０４】

本発明の別の実施形態に関連するものは、炭酸水素ナトリウム、酒酸塩一水和物、架橋ソーダカルメロース、ステアリン酸マグネシウム、およびイルベサルタンを含む製剤です。イルベサルタンの製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または分散性錠の形態です。.

【０３０５】

本発明の別の構成は、炭酸水素ナトリウム、一元ナトリウム酒石酸、一元ナトリウムリンゴ酸、一元ナトリウムマレイン酸、一元ナトリウムコハク酸、一元カリウム酒石酸、一元カリウムマレイン酸、一元カリウムコハク酸、一元カリウム酒石酸塩、架橋ソーダカルメロース、ステアリン酸マグネシウム、およびイルベサルタンを含む製剤です。イルベサルタンの製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODT（口腔内崩壊錠）または分散性錠の形態です。

抗線溶療法薬

【０３０６】

抗線溶療法薬は、6-アミノカプロン酸、p-ヒドロキシベンジルアミン、トラネキサム酸で構成されます。このような薬物は、フィブリノゲンの活性化を抑制し、これが活性化されてフィブリノリシン酵素にならないようにし、血凝塊の溶解期間を延長します。6-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、およびp-ヒドロキシベンジルアミンは、弱酸と炭酸塩、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤からなる、例えば口腔内崩壊錠または分散性錠の形態の弱発泡性の崩壊性製剤になるでしょう。抗線溶療法薬の弱発泡性の崩壊性製剤が中性の水で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、この製剤はODTまたは分散性錠の形態で調製できます。

【０３０７】

実施形態において、本発明は、炭酸塩、弱酸、6-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、p-ヒドロキシベンジルアミンから選ばれる抗線溶療法薬、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000からなる弱発泡性の製剤を含みます。抗線溶療法薬の弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤は分散性錠の形態で調製されます。

【０３０８】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、一酸化物塩から選ばれる酸（一酸化物リンゴ酸、一酸化物マレイン酸、一酸化物コハク酸、一酸化物アジピン酸、一酸化物オキサレート、一酸化物クエン酸、一酸化物酒石酸、一酸化物カ

リウムリンゴ酸、一酸化物カリウムマレイン酸、一酸化物カリウムコハク酸、一酸化物カリウムアジピン酸、一酸化物カリウムオキサレート、一酸化物カリウム酒石酸、およびこれらの混合物）；6-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、p-ヒドロキシベンジルアミンから選ばれる抗線溶療法薬から成る弱発泡性の製剤です。抗線溶療法薬の弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTまたは分散性錠の形態で調製できます。.

【０３０９】

本発明の実施形態において、重炭酸ナトリウム、一酸化物マレイン酸、架橋ソーダカルメロース、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、および6-アミノカプロン酸から選ばれる弱発泡性の製剤を含みます。6-アミノカプロン酸の弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTまたは分散性錠の形態で調製されます。

【０３１０】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、一酸化物マレイン酸、架橋ソーダカルメロース、架橋ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびトラネキサム酸から選ばれる弱発泡性の製剤です。トラネキサム酸の弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTまたは分散性錠の形態で調製されます。.

【０３１１】

本発明の他の実施形態に関連するものは、重炭酸ナトリウム、一酸化物酒石酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびp-ヒドロキシベンジルアミンから選ばれる弱発泡性の製剤です。p-ヒドロキシベンジルアミンの弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTまたは分散性錠の形態で調製されます。.

【０３１２】

本発明の他の実施形態に関連するものは、トラネキサム酸、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、一酸化物リンゴ酸、一酸化物マレイン酸、一酸化物コハク酸、一酸化物コハク酸、一酸化物クエン酸、一酸化物酒石酸、一酸化物カリウムリンゴ酸、一酸化物カリウムマレイン酸、一酸化物カリウムコハク酸、一酸化物カリウムコハク酸、一酸化物カリウムクエン酸、一酸化物カリウム酒石酸、架橋ソーダカルメロース、およびステアリン酸マグネシウムから成る組成物です。トラネキサム酸の組成物が中性の純水で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であり、このため、この製剤はODTまたは分散性錠の形態で調製されます。

セロトニン再取り込み阻害薬

【０３１３】

セロトニン再取り込み阻害薬は、セロトニンの再取り込みを阻害することによって作用する、抗うつ薬の一種です。セロトニン再取り込み阻害薬のクラスには、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、シタロプラム、エスシタロプラムが含まれます。これらの薬剤は、弱酸と炭酸塩からなる一対、および充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤から選択される1つ以上の賦形剤から成る、弱発泡性の崩壊製剤、例えば、口腔内崩壊錠または経口崩壊錠に製剤することができます。セロトニン再取り込み阻害薬の製剤は、中性の水中で崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9よりも大きくなります。.

【０３１４】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、シタロプラムから選択される酸、またはアスコルビン酸から選択される酸、および選択的セロトニン再取り込み阻害薬からなります。選択的セロトニン再取り込み阻害薬の弱発泡性崩壊製剤は、中性純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9よりも大きくなります。このため、この製剤はODTまたは分散錠の形態で

調製することができます。
【０３１５】
他の実施形態では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、シタロプラムまたはその塩から選択されるセロトニン再取り込み阻害薬、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含む弱発泡性の製剤に関する発明もあります。この弱発泡性の崩壊製剤は、中性純水200 mLで崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9よりも大きくなります。このため、この製剤は経口崩壊錠の形態で調製できます。
【０３１６】
本発明の他の実施形態では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびフルオキセチンからなる弱発泡性の製剤に関連します。フルオキセチンの弱発泡性の製剤は、中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9よりも大きくなります。このため、この製剤はODTの形態で調製することができます。
【０３１７】
本発明の他の実施形態では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびパロキセチンからなる弱発泡性の製剤に関連します。パロキセチンの弱発泡性の製剤は、中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9よりも大きくなります。このため、この製剤はODTの形態で調製することができます。.
【０３１８】
本発明の他の実施形態では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびセルトラリンからなる弱発泡性の製剤に関連します。セルトラリンの弱発泡性の製剤は、中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9よりも大きくなります。このため、この製剤はODTまたは分散錠の形態で調製することができます。
【０３１９】
本発明の他の実施形態では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびフルボキサミンからなる弱発泡性の製剤に関連します。フルボキサミンの弱発泡性の製剤は、中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9よりも大きくなります。このため、この製剤はODTまたは分散錠の形態で調製することができます。
【０３２０】
本発明の他の実施形態では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびシタロプラムからなる弱発泡性の製剤に関連します。シタロプラムの弱発泡性の製剤は、中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9よりも大きくなります。このため、この製剤はODTまたは分散錠の形態で調製することができます。
【０３２１】
本発明の他の実施形態では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、架橋ポビドン、架橋ソーダカルメロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびエスシタロプラムからなる弱発泡性の製剤に関連します。エスシタロプラムの弱発泡性の製剤は、中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9よりも大きくなります。このため、この製剤はODTの形態で調製することができます。.
非典型抗うつ薬
【０３２２】
非典型抗うつ薬であるアリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、ジプラジドン、クロザピン、パリペリドンを含むものは、弱発泡性の崩壊性製剤、例えば口腔内崩壊錠または口腔内崩壊性錠または顆粒に加工することができ、この製剤は弱い酸と炭酸塩からなり、充填剤、希釈剤、潤滑剤、膨張剤から選択される1つまたは複数の賦形剤を含みます

。非典型抗うつ薬の製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9よりも高いです。

【０３２３】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸から選択される酸、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、ジプラジドン、クロザピン、パリペリドンから選択される非典型抗うつ薬を含む、弱発泡性の製剤に関連しています。非典型抗うつ薬の製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。

【０３２４】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびアリピプラゾールを含む弱発泡性の製剤に関連しています。アリピプラゾールの製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。

【０３２５】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびオランザピンを含む弱発泡性の製剤に関連しています。オランザピンの製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。

【０３２６】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびクロザピンを含む弱発泡性の製剤に関連しています。クロザピンの製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。

【０３２７】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびクエチアピンを含む弱発泡性の製剤に関連しています。クエチアピンの製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。.

【０３２８】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびジプラジドン塩酸塩を含む弱発泡性の製剤に関連しています。ジプラジドンの製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液または溶液のpHは4.9以上です。

【０３２９】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびパリペリドンを含む弱発泡性の製剤に関連しています。パリペリドンの製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9以上です。

【０３３０】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびニコランジルを含む弱発泡性の製剤に関連しています。ニコランジルの製剤が中性の純水中で崩壊した後、得られる懸濁液のpHは4.9以上です。.

非ステロイド性抗炎症薬

【０３３１】

非ステロイド性抗炎症薬は、骨関節炎、リウマチ性関節炎、急性疼痛、月経痛、生理症状

を治療するために使用されます。.

【０３３２】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、リンゴ酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、コハク酸、アスコルビン酸から選択される1種の酸、膨張剤、希釈剤、充填剤、潤滑剤、およびジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカムから選択される非ステロイド性抗炎症薬を含む弱発泡性の製剤に関連します。非ステロイド性抗炎症薬の弱発泡性崩壊製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超えており、このため製剤はODTまたは分散性錠剤の形態で調製されます。t.

【０３３３】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびイブプロフェンを含む弱発泡性の製剤に関連します。イブプロフェンの弱発泡性製剤が中性の水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超えており、このため製剤はODTまたは分散性錠剤の形態で調製されます。t.

【０３３４】

本発明の他の実施形態は、イブプロフェン、炭酸カルシウム、リンゴ酸、リンゴ酸、コハク酸、コハク酸、コハク酸、コハク酸、アスコルビン酸、クロスリンクポビドン、微結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含む組成物に関連します。イブプロフェンの組成物が中性の水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超えており、このため製剤はODTまたは分散性錠剤の形態で調製されます。.

【０３３５】

本発明の別の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびピロキシカムを含む弱発泡性の製剤に関連します。ピロキシカムの弱発泡性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超えており、このため製剤はODTの形態で調製されます。

【０３３６】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびオキサプロジンを含む弱発泡性の製剤に関連します。オキサプロジンの弱発泡性製剤が中性の水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超えており、このため製剤はODTの形態で調製されます。.

【０３３７】

本発明の別の実施形態は、重曹、一水酒石酸水素ナトリウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびバルプロ酸ナトリウムを含む弱発泡性の製剤に関連します。弱発泡性の製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超えており、このため製剤はODTまたは分散性錠剤の形態で調製されます。

【０３３８】

本発明の別の実施形態は、重曹、一水酒石酸水素ナトリウム、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびフェニトインナトリウムを含む弱発泡性の製剤に関連します。弱発泡性の製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超えており、このため製剤はODTまたは分散性錠剤の形態で調製されます。

【０３３９】

本発明の組成物の別の実施形態は、フェニトインナトリウム、重曹、炭酸水素カリウム、一水酒石酸水素ナトリウム、一水酒石酸水素マレイン酸、一水酒石酸水素フマル酸、一水酒石酸水素クエン酸、一水酒石酸水素酒石酸、一水酒石酸水素酒石酸、一水酒石酸水素クエン酸、一水酒石酸水素酒石酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクソジウムカルボキ

シメチルセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含む。フェニトインナトリウムの組成物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超えており、このため製剤はODTまたは分散性錠剤の形態で調製されます。.

選択的COX-2阻害薬

【０３４０】

セレコキシブの組成物は、セレコキシブ65 mgから200 mg、折れ角ポビドン65 mgから800 mg、交差結合したカルボキシメチルセルロースナトリウム65 mgから160 mg、ステアリン酸マグネシウム、および微量のPVPK30を含み、この組成物は顆粒、カプセル、および錠剤の形態であり、試験後120分、2.5 gのドデシル硫酸ナトリウムを含む1000 mLのpH 7リン酸ナトリウム緩衝液中で50 RPMでセレコキシブの60％以上の溶解率を有する。.

【０３４１】

セレコキシブの別の組成物は、セレコキシブ65 mgから200 mg、折れ角ポビドン65 mgから800 mg、交差結合したカルボキシメチルセルロースナトリウム65 mgから160 mg、ステアリン酸マグネシウム、および微量のPVPK30を含み、この組成物は顆粒または錠剤の形態であり、試験後120分、2.5 gのドデシル硫酸ナトリウムを含む1000 mLのpH 7リン酸ナトリウム緩衝液中でセレコキシブの60％以上の溶解率および中性水900 mL中のカルシウムイオンの85％以上の溶解を有する。r.

イムレコキシブの別の組成物は、イムレコキシブ40 mgから100 mg、折れ角ポビドン40 mgから480 mg、折れ角ポビドン40 mgから480 mgを含み、この組成物は顆粒、カプセル、または錠剤の形態である。.

【０３４２】

イムレコキシブの別の組成物は、イムレコキシブ40 mgから100 mg、折れ角ポビドン40 mgから480 mg、炭酸カルシウム30 mgから60 mgを含み、この組成物は顆粒、錠剤、またはカプセルの形態である。

【０３４３】

本発明の別の組成物は、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25％ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分間の溶解試験後に、セレコキシブの60％以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25％ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分間の溶解試験後に、セレコキシブの60％以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態である。.

【０３４４】

本発明の別の組成物は、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25％ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分間の溶解試験後に、セレコキシブの60％以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25％ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分間の溶解試験後に、セレコキシブの60％以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態である。.

【０３４５】

本発明の別の組成物は、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25％ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分間の溶解試験後に、セレコキシブの60％以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25％ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分間の溶解試験後に、セレコキシブの60

本発明の他の組成物には、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25％ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分後の溶解試験でセレコキシブの60％以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25％ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分後の溶解試験でセレコキシブの60％以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、ま

たは錠剤の形態である。.
【０３４６】
本発明の他の組成物には、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25%ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分後の溶解試験でセレコキシブの60%以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25%ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分後の溶解試験でセレコキシブの60%以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態である。t.
【０３４７】
本発明の他の組成物には、セレコキシブ65 mgから160 mg、リン酸ナトリウム緩衝液/0.25%ドデシル硫酸ナトリウム1000 mLでの120分後の溶解試験でセレコキシブの60%以上の溶解率を有する顆粒、カプセル、または錠剤の形態であり、セレコキシブ、炭酸カルシウム、リン酸塩、交差結合ポビドン、交差結合カルボキシメチルセルロース、マイクロ結晶セルロース、マグネシウムステアリン酸を含む錠剤、顆粒、またはカプセルの形態である。.
【０３４８】
本発明の他の組成物には、セレコキシブ、炭酸カルシウム、リン酸マリン酸、交差結合カルボキシメチルナトリウムセルロース、交差結合ポビドン、マイクロ結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含み、錠剤、顆粒、またはカプセルの形態である。.
【０３４９】
本発明の他の組成物には、セレコキシブ、炭酸カルシウム、マレイン酸、交差結合カルボキシメチルナトリウムセルロース、交差結合ポビドン、マイクロ結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含み、錠剤、顆粒、またはカプセルの形態である。
【０３５０】
本発明の他の組成物には、セレコキシブ、炭酸カルシウム、酒石酸、交差結合カルボキシメチルナトリウムセルロース、交差結合ポビドン、マイクロ結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含み、錠剤、顆粒、またはカプセルの形態である。
【０３５１】
本発明の他の組成物には、セレコキシブ、炭酸カルシウム、クエン酸、交差結合カルボキシメチルナトリウムセルロース、交差結合ポビドン、マイクロ結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含み、錠剤、顆粒、またはカプセルの形態である。
【０３５２】
本発明の他の組成物には、セレコキシブ、炭酸カルシウム、コハク酸、交差結合カルボキシメチルナトリウムセルロース、交差結合ポビドン、マイクロ結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含み、錠剤、顆粒、またはカプセルの形態である。
【０３５３】
本発明の他の組成物には、セレコキシブ、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、交差結合カルボキシメチルナトリウムセルロース、交差結合ポビドン、マイクロ結晶セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含み、顆粒、カプセル、または錠剤の形態である。
【０３５４】
セレコキシブ、エトリコキシブ、およびイムレコキシブなどの選択的COX-2阻害薬は、骨関節炎、リウマチ性関節炎、急性疼痛の治療に使用されます。選択的COX-2阻害薬は、例えば弱酸と炭酸塩からなる一対と、充填剤、希釈剤、潤滑剤、および膨張剤から選択される1つ以上の賦形剤を含む、弱発泡性の崩壊性製剤、すなわち崩壊性錠剤または口腔内崩壊錠剤になるように製剤されます。選択的COX-2阻害薬の弱発泡性の崩壊性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超える。.
【０３５５】
また、本発明の他の実施形態において、中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHが4.9を超えるように、炭酸カルシウム、リン酸マリン酸、交差結合ポビドン、交差結合カルボキシメチルセルロースナトリウム、マイクロ結晶セルロース、ステアリン酸マ

グネシウム、およびPEG 6000を含む、セレコキシブ、エトリコキシブ、イムレコキシブから選択される選択的COX-2阻害薬を含む弱発泡性の製剤に関連します。

【０３５６】

本発明の他の実施形態において、中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHが4.9を超えるように、炭酸カルシウム、酒石酸、マレイン酸、交差結合ポビドン、交差結合カルボキシメチルセルロースナトリウム、マイクロ結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含む、セレコキシブおよびイムレコキシブから選択される選択的COX-2阻害薬を含む弱発泡性の製剤に関連します。

【０３５７】

本発明の他の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リン酸マリン酸、交差結合ポビドン、交差結合カルボキシメチルセルロースナトリウム、マイクロ結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびセレコキシブを含む弱発泡性の製剤であり、セレコキシブの弱発泡性の製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超える。このため、この製剤はODTまたは口腔内崩壊錠剤の形態である。

【０３５８】

本発明の他の実施形態に関連するものは、水素炭酸ナトリウム、単水素酒石酸、交差結合ポビドン、交差結合カルボキシメチルセルロースナトリウム、マイクロ結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびエトリコキシブを含む弱発泡性の製剤であり、エトリコキシブの弱発泡性の製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超える。このため、この製剤はODTまたは口腔内崩壊錠剤の形態である。

【０３５９】

本発明の他の実施形態に関連するものは、炭酸カルシウム、リン酸マリン酸、交差結合ポビドン、交差結合カルボキシメチルセルロースナトリウム、マイクロ結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびイムレコキシブを含む弱発泡性の製剤であり、イムレコキシブの弱発泡性の製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超える。このため、この製剤はODTまたは口腔内崩壊錠剤の形態である。

ホルモン避妊薬

【０３６０】

ホルモン避妊薬、例えばデソゲストレル、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、メゲストロール、ノレチステロン、ノルゲスティメート、ノレチステロンオキシム、エチニルエストラジオール、クインエストロール、デセチニルエストラジオール、メゲストロール酢酸エステル、およびプロゲステロンなどは、弱酸と炭酸塩からなる一対と、充填剤、希釈剤、潤滑剤、および膨張剤から選択される1つ以上の賦形剤を含む、弱発泡性の崩壊性製剤、例えば崩壊性錠剤または口腔内崩壊錠剤に製剤されます。ホルモン避妊薬の弱発泡性の崩壊性製剤が中性の水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9を超える。.

【０３６１】

本発明の他の実施形態は、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、一種の弱有機酸である酒石酸水素一ナトリウム、酒石酸水素一マレイン酸一ナトリウム、酒石酸水素一コハク酸一ナトリウム、酒石酸水素一アジピン酸一ナトリウム、酒石酸水素一オキサレート一ナトリウム、酒石酸水素一クエン酸一ナトリウム、酒石酸水素一タルトラート一ナトリウム、酒石酸水素一マレート一カリウム、酒石酸水素一マレイン酸一カリウム、酒石酸水素一コハク酸一カリウム、酒石酸水素一クエン酸一カリウム、酒石酸水素一タルトラート一カリウム、アスコルビン酸、膨張剤、希釈剤、充填剤、潤滑剤およびデザゲストレル、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、メゲストロール、ノルエステロン、ノルゲスティマート、ノルエステロンオキシム、エチニルエストラジオール、キニストロール、デゼスチニルエストラジオール、メゲストロール酢酸エステル、プロゲステロン、またはそれらの組み合わせから選択されるホルモン避妊薬からなる弱発泡性の製剤に関する。ホルモン避妊薬の弱発泡性崩壊製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpH

は4.9よりも高く、このため製剤はODTの形態である。.

【０３６２】

本発明の他の実施形態は、炭酸カルシウム、酒石酸、デゾゲストレル、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、メゲストロール、ノルエステロン、ノルゲスティマート、ノルエステロンオキシム、エチニルエストラジオール、キニストロール、デゼスチニルエストラジオール、メゲストロール酢酸エステル、およびプロゲステロンから選択されるホルモン避妊薬、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、マイクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000を含む弱発泡性の製剤に関する。ホルモン避妊薬の弱発泡性崩壊製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液または溶液のpHは4.9よりも高く、このため製剤は経口分散錠の形態である。

【０３６３】

本発明の他の実施形態は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸水素一タルトラート、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、マイクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびデゾゲストレルを含む弱発泡性の製剤に関する。デゾゲストレルの弱発泡性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される.

【０３６４】

本発明の他の実施形態は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸水素一タルトラート、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、マイクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびノルゲストレルを含む弱発泡性の製剤に関する。ノルゲストレルの弱発泡性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9よりも高く、このため製剤はODTの形態である。

【０３６５】

本発明の他の実施形態は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸水素一タルトラート、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、マイクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびレボノルゲストレルを含む弱発泡性の製剤に関する。レボノルゲストレルの弱発泡性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9よりも高く、このため製剤はODTの形態である。

【０３６６】

本発明の他の実施形態は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸水素一タルトラート、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、マイクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびノレスティノンを含む弱発泡性の製剤に関する。ノレスティノンの弱発泡性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9よりも高く、このため製剤はODTの形態である。.

【０３６７】

本発明の他の実施形態は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸水素一タルトラート、クロスリンクポビドン、マイクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびメゲストロールを含む弱発泡性の製剤に関する。メゲストロールの弱発泡性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9よりも高く、このため製剤はODTの形態である。.

【０３６８】

本発明の他の実施形態は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸水素一タルトラート、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、マイクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびエチニルエストラジオールを含む弱発泡性の製剤に関する。エチニルエストラジオールの弱発泡性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9よりも高く、このため製剤はODTの形態である。

【０３６９】

本発明の他の実施形態は、炭酸水素ナトリウム、酒石酸水素一タルトラート、クロスリン

クポビドン、マイクロクリスタリンセルロース、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびプロゲステロンを含む弱発泡性の製剤に関する。プロゲステロンの弱発泡性製剤が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9よりも高く、このため製剤はODTの形態である。

抗てんかん薬

【０３７０】

I他の実施形態では、APIは抗てんかん薬であることがあり、カルバマゼピン、プリミドン、トピラメート、フェニトインナトリウム、フェニルバルビタール、ナトリウムバルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリギン、またはガバペンチンなどが含まれる。

【０３７１】

本発明の他の実施形態では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択された有機酸、フェニルバルビタール、カルバマゼピン、トピラメート、エトスクシミド、ガバペンチン、フェニトインナトリウム、およびナトリウムバルプロ酸からなるてんかん治療薬から成る抗てんかん薬を含む。この組成物はさらにクロスリンクポビドン、マイクロクリスタリンセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含む。本発明の組成物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9よりも高く、このため組成物はODTまたは分散性錠剤の形態である。

【０３７２】

本発明の他の構成では、フェノバルビタール、炭酸カルシウム、クロスリンクポビドン、微結晶セルロース、およびリンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸などから選ばれる酸から成る組からなる。フェノバルビタールの組成物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であるため、該組成物はODTまたは分散性錠剤の形態である。.

【０３７３】

本発明の他の構成では、フェノバルビタール、炭酸カルシウム、リンゴ酸、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムから成る。フェノバルビタールの組成物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であるため、該組成物はODTまたは分散性錠剤の形態である。.

【０３７４】

A本発明の他の構成では、カルバマゼピン、炭酸カルシウム、およびリンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸などから選ばれる酸から成る組からなる。カルバマゼピンの組成物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であるため、該組成物はODTまたは分散性錠剤の形態である。

【０３７５】

本発明の他の構成では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸、エトスクシミド、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムから成る組からなる。エトスクシミドの組成物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であるため、該組成物はODTまたは分散性錠剤の形態である。.

【０３７６】

発明の他の構成では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸、トピラメート、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムから成る組からなる。トピラメートの組成物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上である.

【０３７７】

本発明の他の構成では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸、ガバペンチン、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムから成る組からなる。ガバペンチンの組成物が中性の純水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9以上であるため、該組成物はODTまたは分散性錠剤の形態である。

【０３７８】

本発明の他の構成では、炭酸カルシウム、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸

、クエン酸から選ばれる酸、クロスリンクポビドン、およびシルデナフィルから成る組からなる。この組成物は、200 mLの中性の水中で崩壊した後、pHが4.9以上になるため、ODTの形態である。

【０３７９】

I他の側面では、本発明は水や他の飲料なし、またはわずかな水や他の飲料と一緒に薬物を経口投与する方法に関する。特定の好ましい実施形態では、この方法は経口崩壊錠剤または分散性錠剤の投与を含む。特定の好ましい実施形態では、この方法は経口崩壊錠剤または分散性錠剤の安定した形態での投与を含む。薬物は、本発明に従った弱発泡錠剤の形態で投与されることがあり、それは経口崩壊錠剤または分散性錠剤を含む。

【０３８０】

I1つまたは複数の実施形態では、本発明に従った弱発泡錠剤はAPI、ビタミン、ミネラル、食品栄養素、弱酸と弱塩基の対、物理的崩壊助剤、膨張剤、結合剤、充填剤、甘味料、潤滑剤を含むことがある。

【０３８１】

I 1つまたは複数の実施形態では、弱塩基は炭酸塩、例えば重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、重炭酸カリウム、重炭酸リチウム、炭酸マグネシウムなどであることがある。

【０３８２】

I本発明の実施形態に従い、弱酸/弱塩基対は水性媒体中で錠剤を崩壊させるために十分なガスを生成する。崩壊時間は、ガスによって生じる力と錠剤のサイズに影響を受ける。さまざまな実施形態では、崩壊時間は約1分以内、または約1.5分以内、または約2分以内、または約2.5分以内、または約3分以内であることがある。本発明の弱発泡崩壊錠剤が中性の純水中で崩壊した後、懸濁液または溶液のpHは4.9以上であり、好ましくはpH5から7の範囲内にある。

【０３８３】

I本発明の特定の実施形態では、製薬賦形剤が重炭酸塩を含む場合、有機酸はモノナトリウムリンゴ酸、モノナトリウムマレ酸、モノナトリウムコハク酸、モノナトリウムアジピン酸、モノナトリウムフマル酸、モノナトリウムオキサレート、モノナトリウムクエン酸、モノナトリウム酒石酸、モノカリウムリンゴ酸、モノカリウムマレ酸、モノカリウムコハク酸、モノカリウムアジピン酸、モノカリウムオキサレート、モノカリウムクエン酸、モノカリウム酒石酸、またはアスコルビン酸から選ばれる弱酸である。好ましい実施形態では、他の賦形剤はクロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、アスパルテーム、スクラロース、メントール、ステアリン酸マグネシウム、PEG 6000、およびコロイダルシリカまたはそれらの組み合わせから選ばれることがある。

【０３８４】

本発明の特定の実施形態では、製薬賦形剤が炭酸カルシウムを含む場合、有機酸はモノリンゴ酸、モノマレ酸、モノコハク酸、モノアジピン酸、アスコルビン酸、フマル酸、酒石酸から選ばれ、2つの酸と炭酸カルシウムのモル比が0.35：1.0から1.25：1.0または0.15：1.0から1.0：1.0の範囲内であることがある。.

【０３８５】

本発明の特定の実施形態では、製薬賦形剤が炭酸カルシウムを含む場合、有機酸は炭酸カルシウムに対するアスコルビン酸のモル比が0.5：1.0、1.0：1.0から1.75：1.0または1.50：1.0の範囲内である、わずかな量のアスコルビン酸であることがある。.

【０３８６】

好ましい実施形態では、他の賦形剤はクロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、アスパルテーム、ペパーミント、コロイダルシリカ、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000、またはそれらの組み合わせから選ばれることがある。

さらに、本発明の別の側面では、弱発泡製薬組成物を製造する方法に関する。この方法は、酸性の粒子、好ましくは弱酸性の粒子、およびアルカリ性の粒子または粉末を作成する

ことを含む。
l好ましい実施形態では、弱酸性の顆粒は、モノナトリウムリンゴ酸、モノナトリウムマレ酸、モノナトリウムコハク酸、モノナトリウムアジピン酸、モノナトリウムフマル酸、モノナトリウムオキサレート、モノナトリウムクエン酸、モノナトリウム酒石酸、モノカリウムリンゴ酸、モノカリウムマレ酸、モノカリウムコハク酸、モノカリウムアジピン酸、モノカリウムオキサレート、モノカリウムクエン酸、モノカリウム酒石酸、およびアスコルビン酸から選ばれる弱酸と、酸性のAPI、酸性のビタミン、ミネラル、クロスリンクポビドン、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、およびアスパルテームと混合して作成されることがある。次に、この混合物は、例えば、PVPK30溶液の散布を通じて流動床または湿式造粒機内で酸性の顆粒に配合されるか、酸性の顆粒が形成される。.
【０３８７】
好ましい実施形態では、アルカリ性の顆粒は、炭酸カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、リチウムの炭酸塩などの炭酸塩、またはナトリウム、カリウム、リチウムなどの重炭酸塩とアルカリ性のAPI、アスパルテーム、ペパーミント、またはそれらの組み合わせを混合して作成される。酸性およびアルカリ性の顆粒は、それからコロイダルシリカ、ステアリン酸マグネシウム、およびPEG 6000などの1つまたは複数の他の賦形剤とともに混合され、ODTまたは分散性錠剤に圧縮される。
【０３８８】
さらに、本発明の別の側面では、セレコキシブを含む高溶解性組成物の製造方法に関する。この方法は以下のステップを含む。:
1.、セレコキシブ1部を、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレ酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびクエン酸またはそれらの混合物から選ばれる有機酸1-6部、エタノールおよびベンジルアルコールから選ばれるアルコールと混合して、セレコキシブと有機酸が完全に溶解するまで混合する。
2、クロスリンクポビドン1部、クロスリンクナトリウムカルボキシメチルセルロース1部、および少量のドデシル硫酸ナトリウム（SDS）を、流動床または造粒機内に配置する。
3、手順1でのアルコール溶液が、セレコキシブと有機酸を含む溶液が、流動床または造粒機内に散布される。
4、水性の8% PVPK30の少量が流動床に散布され、顆粒のサイズが約24メッシュになるまで乾燥させられた。そして、作成された顆粒はマグネシウムステアリン酸と混合され、錠剤に圧縮されるか、カプセルまたは顆粒バッグに充填される。
【０３８９】
DEFINITIONS
本明細書で記載される発明をより完全に理解するために、次に本開示の目的で提供される以下の定義がある。.
【０３９０】
「含む」という用語は、その後に続く用語を含み、他の未記載の要素を除外しないと解釈される包括的な用語である。.
【０３９１】
「基本的には構成する」という用語は、要素のリストに追加の成分または賦形剤を含むことができ、それらが発明の動作に実質的に貢献しないことを意味する。
【０３９２】
「構成する」という用語は排他的な用語であり、ただそれで構成されることを意味する。l
「治療効果のある量」または「有効量」という用語は、疾患、障害、または状態の治療のために動物に投与されると、所望の治療効果を生じるのに十分な量を意味する（例：その疾患の治療に影響を与える量）。
【０３９３】
"consisting of"という用語は排他的な用語であり、単に...で構成されていることを意

味します。.
"治療効果のある量"または "効果的な量" という用語は、動物に投与されたとき、疾患、障害、または状態を治療するのに十分な効果を発揮する量を指します（たとえば、その疾患の治療に影響を与える量）。
【０３９４】
"組成" と "製剤" という用語は同義であり、ここでは互換に使用されます。.
【０３９５】
0.25％のドデシル硫酸ナトリウム/ pH 7リン酸ナトリウム緩衝液溶液1000 mL は、2.5グラムのドデシル硫酸ナトリウムを含むpH 7リン酸ナトリウム緩衝液溶液1000 mLを指します。
【０３９６】
溶解" と "解離" という用語は同義であり、ここでは互換に使用されます。.
【０３９７】
"PVP" という用語はポリビニルピロリドンを指します。.
【０３９８】
"RPM" という用語は1分あたりの回転数を指します。.
【０３９９】
ペレット=スフェロ、小さな球です。
【図面の簡単な説明】
【０４００】
【図１】図1は、男性ビーグル犬（被験者A1）に150 mgのセレコキシブ製剤を投与した後、例16で説明されているように、ファイザーが製造した200 mgのCELEBREXカプセルと比較してセレコキシブ血漿濃度を示すグラフです。
【図２】図2は、男性ビーグル犬（被験者A2）に150 mgのセレコキシブ製剤を投与した後、例16で説明されているように、ファイザーが製造した200 mgのCELEBREXカプセルと比較してセレコキシブ血漿濃度を示すグラフです。
【図３】図3は、女性ビーグル犬（被験者B1）に150 mgのセレコキシブ製剤を投与した後、例16で説明されているように、ファイザーが製造した200 mgのCELEBREXカプセルと比較してセレコキシブ血漿濃度を示すグラフです。
【図４】図4は、女性ビーグル犬（被験者B2）に150 mgのセレコキシブ製剤を投与した後、例16で説明されているように、ファイザーが製造した200 mgのCELEBREXカプセルと比較してセレコキシブ血漿濃度を示すグラフです。
【図５】図5は、4匹のビーグル犬（被験者A1、A2、B1、B2）に150 mgのセレコキシブ製剤を投与した後、例16で説明されているように、ファイザーが製造した200 mgのCELEBREXカプセルと比較して平均セレコキシブ血漿濃度を示すグラフです。
【発明を実施するための形態】
【０４０１】
本発明は、さまざまな具体的かつ好ましい実施形態および技術に言及して説明されます。ただし、本発明の精神および範囲を保ちつつ、多くの変更と修正がなされる可能性があることを理解するべきです。
【０４０２】
錠剤組成
本発明の高溶解度シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤を含む組成物には、セレコキシブまたはイムレコキシブ、有機酸が含まれます。有機酸はリンゴ酸、アスコルビン酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸およびクエン酸から選択されます。有機酸の量はセレコキシブまたはイムレコキシブの量よりもはるかに多く、それらの間の比率は約1：1から6：1です。有機酸の量が多いほど、セレコキシブまたはイムレコキシブの溶解度が高くなります。本発明の組成物は、粒状、錠剤、またはカプセルの形態である場合があります。組成物はさらに、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、PVPK30のような少量のポリビニルピロリドン、マグネシウムステアレート、またはこれらの

組み合わせを含みます。組成物中のセレコキシブは、市販のセレコキシブカプセルと比較して、水性媒体または消化器系内でのセレコキシブの溶解度が高く、ヒトによる摂取時には吸収が増加します。

【０４０３】

有機酸との組成物は、炭酸カルシウムを崩壊剤または化学膨張剤として含むことがあります。このような組成物は、弱発泡性崩壊製剤と呼ばれることがあります。一方、弱発泡性崩壊製剤は、他のAPIとともにペアの塩基と酸を含むことがあります。組成物に炭酸カルシウムを添加することで、錠剤の崩壊が速くなります。有機酸と炭酸カルシウムを含むセレコキシブの組成物は、セレコキシブとカルシウムイオンの両方の溶解度を増加させます。

本発明の弱発泡性製剤は、本技術分野において知られている様々な方法で調製することができます。

【０４０４】

薬学的に許容されるガス生成性の炭酸塩の例には、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素リチウムなどがあります。

【０４０５】

弱酸としての例には、単水和マレ酸、単水和マレイン酸、単水和コハク酸、単水和アジピン酸、単水和フマル酸、単水和オキシ酢酸、単水和クエン酸、単水和酒石酸、一水和マレ酸カリウム、一水和マレイン酸カリウム、一水和コハク酸カリウム、一水和アジピン酸カリウム、一水和オキシ酢酸カリウム、一水和クエン酸カリウム、一水和酒石酸カリウムなどがあります。アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸も含まれます。

【０４０６】

炭酸カルシウムと有機酸の組成物は、有機酸が炭酸カルシウムを分解し、カルシウムイオンの解離を増加させ、アルメンタリーシステムでの吸収を増加させる可能性があります。有機酸は炭酸カルシウムをカルシウムイオンに分解し、これが酸と結合して水溶性のカルシウム塩を形成します。これはカルシウムマレート、カルシウムマレート、および二酸素炭素のような二元酸の水溶性カルシウム塩です。これらの配合は、CO2を化学膨張剤または崩壊剤として含み、有機酸の量が適度で、崩壊液の最終pHが中性水200 mL中で4.9を超える場合、弱発泡性崩壊配合物と呼ばれるかもしれません。

【０４０７】

炭酸カルシウムおよびマグネシウムカーボネートを含む他の実施形態では、弱酸としては、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、アジピン酸、フマル酸、および酒石酸が使用される可能性があります。これらの酸は、モル比が二元酸対炭酸カルシウムで0.35：1.0から1.0：1.0の範囲で小量使用されることが好ましいです。.

【０４０８】

特定の実施形態では、二元酸の単ナトリウム塩は炭酸カルシウムと反応するには十分強力ではないかもしれず、炭酸カルシウムの反応を引き起こすためには、相対的に適量の二元酸を使用することが適しています。最終的な反応の溶液のpHは、反応の速さや激しさを制限します。二元酸から炭酸カルシウムへのモル比の範囲は、0.35：1.0から1.0：1.0です。好ましい実施形態では、モル比は0.35：1.0から1.0：1.0です。 （このモル比の範囲は、アスコルビン酸1ミモル= 176 mg、炭酸カルシウム1ミモル= 100 mgを基に計算されます）。

【０４０９】

最終的な反応の溶液のpHは、反応の速さや激しさを制限します。最終的な反応の溶液のpHが4.9を超える場合、添加された酸の量は適切です。.

【０４１０】

膨張剤または物理的な崩壊助剤の例には、架橋ポビドン、クロスリンクされたナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換セルロース、ナトリウムカ

ルボキシメチルデンプン、ヒドロキシプロピルスターチなどがあります。.

【０４１１】

フィラーや潤滑剤、甘味料の例には、微結晶セルロース、アスパルテーム、ペパーミント、コロイダルシリカ、ステアリン酸マグネシウム、ＰＥＧ ６０００など、またはそれらの組み合わせが含まれます。.

【０４１２】

特定の好ましい実施形態では、本発明の製剤は、炭酸カルシウムとアスコルビン酸、二元酸、および他の一般的な助剤を含みます。理想的には、これによりガス生成反応と二酸素炭素の生成が促進されますが、口の中の燃える感じを防ぎます。弱発泡性の速く崩壊する錠剤が中性水（できれば中性の純水）中で崩壊した後、形成される懸濁液または混合物のｐＨは4.9より大きいです。ｐＨを4.9以上に保つことで、反応の速度が制御され、口の中の燃える感じを防ぎます。

【０４１３】

別の好ましい実施形態では、弱発泡性の速く崩壊する製剤は、水素炭酸塩とモノナトリウムマレート、モノナトリウムマレート、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムアジピネート、モノナトリウムフマレート、モノナトリウムオキシレート、モノナトリウムシトレート、モノナトリウムタルトレートから選択される弱酸を含みます。弱酸を使用する利点は、口の中での燃える感じの発生を防ぐことです。中性水中で弱発泡性の錠剤が崩壊した後、形成される懸濁液のｐＨは4.9を超えており、製剤はＯＤＴまたは分散性の錠剤の形態を取ります。.

【０４１４】

有利に、ＯＤＴまたは分散性の錠剤の形態の弱発泡性の錠剤製剤は、患者の口腔内に水を使わずに投与できます。理想的には、弱発泡性の錠剤製剤は、約3分以内、または約2.5分以内、または約2分以内、または約1.5分以内、または約1分以内に部分的または完全に崩壊します。溶解にかかる時間は、錠剤のサイズに依存するかもしれません。

【０４１５】

本発明の好ましい実施形態の利点の一つは、錠剤が1分以内に部分的に崩壊するか、1分以内に完全に崩壊するため、錠剤の重さが1グラム以上または2グラム以上であっても、誤嚥の副作用が発生するのを予防または軽減できることです。

【０４１６】

カルシウムは骨を構成するミネラルであり、また血液に溶解する塩であり、体の機能を調節します。ほとんどの人の血中カルシウムレベルの正常範囲は8.6から10.3 mg/dLです。人体は約3000 mLから4500 mLの血液を持ち、したがって体が持つことができる最大の血中カルシウム量は450 mgです。市場にある多くの炭酸カルシウムの錠剤は1500 mgの強度を持ち、これは約600 mgのカルシウムイオンに相当します。600 mgのカルシウムイオンが体内に吸収されると、高カルシウム血症、便秘、腎結石、そして患者の死につながる可能性があります。重要なことは、市場の炭酸カルシウム錠剤内のカルシウムの吸収率は低く、ほとんどの炭酸カルシウムは大腸粘膜の表面に沈殿し、便秘を引き起こすか、消化系を通過します。.

【０４１７】

市場で入手可能な炭酸カルシウムの錠剤は、ｐＨ 1.2 ＨＣｌ溶液中で900 mLの溶解率が100％であるかもしれませんが、ｐＨ 1.2の溶液中で20 mLでの溶解率はわずか3.2％です。ほとんどの人は空腹時に20 mL以上の胃酸を持っていません。その結果、通常の炭酸カルシウムの錠剤のカルシウムイオンは胃で完全に溶解せず、カルシウムの吸収率が低いです。市場の製品の製造業者は、各錠剤の中の炭酸カルシウムの投与量を増やすかもしれません。しかし、前述のように、高用量の炭酸カルシウムは高カルシウム血症や便秘などの有害な効果を引き起こす可能性があります。

【０４１８】

現在市場にある製品の一つは、ＣａｌＶｉｖｅ Ｃ泡立つ錠剤として知られる炭酸カルシウム/ビタミンＣ泡立つ錠剤です。ＣａｌＶｉｖｅ Ｃ錠は1日1回の投与用に調製され、ビタミンＣが95

0mg、カルシウムイオンが247 mg含まれています。錠剤の重さは約7.01グラムで、直径は3.3センチメートルです。CalVive C錠の崩壊時間は、pH 7の純水900 mL中で130秒で、崩壊後の溶液のpHは4.48です。炭酸カルシウム/ビタミンC泡立つ錠剤の溶解率は、pH 7の純水900 mL中で97%です。錠剤の他の成分にはクエン酸、ビタミンC、重曹、乳酸グルコネートカルシウム、炭酸カルシウムが含まれています。錠剤は200 mLの水で溶解して摂取するように調製されています。主要な発泡剤はクエン酸と炭酸ナトリウムです。さらに、錠剤には水溶性の乳酸グルコネートカルシウムから得られる多量のカルシウムが含まれています。

【0419】

それに対し、本発明の有利な実施形態では、カルシウムはAPIおよびガス生成発泡剤として機能する炭酸カルシウムからのみ来るという点です。形成されるカルシウムマレートは水溶性であり、水にわずかに溶けるカルシウムシトレートとは異なります。本発明はクエン酸を含まないため、それは三元酸であり強酸であるからです。市場で入手可能なカルシウム錠剤とは異なり、本発明による炭酸カルシウム弱発泡錠剤はODTまたは分散性の錠剤である可能性があります。好ましい実施形態では、本発明によるカルシウム錠剤は約1分以内に部分的に崩壊するか、約3分以内に完全に崩壊するかもしれません。.

【0420】

一実施形態では、本発明による弱発泡錠剤には75 mgの炭酸カルシウム（これは30 mgのカルシウムイオンに相当）が含まれ、中性の純水900 mL中での錠剤の溶解率は65-75%です。有利にも、このような錠剤は消化系で約20 mgのカルシウムイオンを放出することがあります。対照的に、通常の炭酸カルシウム錠剤には1000 mgの炭酸カルシウム（400 mgのカルシウムイオンに相当）が含まれるかもしれません。中性の（pH 7）水900 mL中で通常の錠剤のカルシウムの溶解率は1.5%未満であり、つまり消化系で吸収されるカルシウムイオンは6 mgだけです。通常の錠剤の残りの炭酸カルシウムはアルメンタリーシステムから排出され、便秘を引き起こす可能性があります。さらに、1日に1500 mgの炭酸カルシウムを摂取し、摂取された炭酸カルシウムの溶解率が50%の場合、溶解または吸収されるカルシウムイオンは300 mgであり、患者の高カルシウム血症を引き起こす可能性があります。.

【0421】

本発明による弱発泡錠剤中の炭酸カルシウムおよびビタミンC（アスコルビン酸）は、ODTまたは分散性の錠剤である可能性があります。好ましい実施形態では、弱発泡性の錠剤は約1分以内に部分的に崩壊するか、約3分以内に完全に崩壊するかもしれず、pH 7の純水900 mL中での溶解率は20%以上75%未満となります。.

【0422】

好ましい実施形態では、本発明は1日あたりの1錠あたり75 mg未満の炭酸カルシウムを含む弱発泡性崩壊配合物に関するもので、カルシウムイオンの溶解率が20から75%の範囲を有します。

【0423】

別の側面では、本発明は被験者の低カルシウム症またはカルシウム欠乏を治療する方法に関するものであり、1回の投与形態あたり1日あたり75 mg未満の炭酸カルシウムを含む溶解率が20から75%の範囲を有する弱発泡性崩壊配合物を被験者に投与する方法を含みます。.

【0424】

一実施形態では、投与形態は口腔内崩壊錠、分散性錠剤、舌下錠剤、錠剤、カプセル、または顆粒である可能性があります。

【実施例】

【0425】

錠剤製造の一般的な方法

以下の実施形態は、セレコキシブ、イムレコキシブ、または炭酸カルシウムを含む高溶解度組成物および本発明に従った弱発泡性製剤の製造方法を説明します。

【０４２６】
実施形態 1
セレコキシブ組成物の製造方法は以下の通りです：
A. セレコキシブ1部およびメレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される有機酸1～6部を、エタノールおよびベンジルアルコールからなるグループから選択される液体アルコール10～20部に溶解します。
B. 顆粒化：クロスリンクポビドン1部、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース1部、ドデシルナトリウム0.1部を流動床に投入します。
C. プロセス1のセレコキシブと有機酸を含むエタノール溶液を流動床に噴霧します。その後、流動床で8％のPVPK30を用いて粉末を顆粒化し、水分が4％未満になるまで乾燥させます。全ての顆粒化プロセスは、他の方法を用いてグラニュレーターで行うこともできます。上記の顆粒およびステアリン酸マグネシウムは混合され、その後錠剤に圧縮されます。
D. 上記組成物のセレコキシブの溶解率は、2.5グラムのSDSを含むpH 7のリン酸ナトリウム緩衝液1000 mL中で60％以上であり、pHは2.7～3.2の範囲内です。
E. Cの顆粒は炭酸カルシウムの顆粒と混合され、それから錠剤に圧縮されるか、セレコキシブ、有機酸、および炭酸カルシウムを含むカプセルに充填されるかもしれません。
【０４２７】
実施形態 2
炭酸カルシウムとビタミンCの弱発泡性錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造されます：
1回目の顆粒化：炭酸カルシウムは、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、微結晶セルロースと混合され、湿潤なグラニュレーターまたは流動床で8％のPVPK30で噴霧され、湿潤な顆粒はオーブンまたは流動床で水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。.
2回目の顆粒化：アスコルビン酸は、クロスリンクポビドン、微結晶セルロース、アスパルテームと混合され、湿潤なグラニュレーターまたは流動床で8％のPVPK30で噴霧され、湿潤な顆粒はオーブンまたは流動床で水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。
.
上記で準備した2種類の顆粒は、ステアリン酸マグネシウムとペパーミントエタノール溶液で噴霧され、その後錠剤に圧縮されます。弱発泡性錠剤が中性水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは6.32で、これは4.9以上であるため、製剤は分散性錠剤またはODTであり、特に錠剤のサイズが小さい場合が好ましいです。
以下は、実施形態2および実施形態3に従って製造された錠剤と他の製造業者のCaCO3/Vitamin D3錠剤との比較のために、pH 7の純水900 mL中での結果を示す表1です。
【表１】

	5分/カルシウム溶解	10分/カルシウム溶解	20分/カルシウム溶解	30分/カルシウム溶解
CaCO3/ビタミンC錠剤	33.97%	36.65%	40.54%	42%
CaCO3/リンゴ酸錠剤	23.32%	34.69%	46.64%	58.90%
CaCO3/ビタミンD3錠剤（比較）	0.92%	0.93%	0.98%	1.11%

表1: 第[00444]段落に記載されているCaCO3/ビタミンCおよびCaCO3/リンゴ酸錠剤と、CaCO3/ビタミンD3（比較）との比較

【０４２８】

実施形態3
炭酸カルシウムの弱発泡性錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造される可能性があります：
顆粒化1：炭酸カルシウムは、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、微結晶セルロースと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、その後、顆粒は水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。
顆粒化2：リンゴ酸、メレイン酸、コハク酸、アジピン酸、クエン酸、フマル酸、および酒石酸から選択される1種の有機酸が、クロスポビドン、微結晶セルロース、アスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、その後、顆粒は水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。
上記で準備した2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。本発明に従って製造された弱発泡性錠剤が中性水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは5.99であり、これは4.9以上であるため、製剤は分散性錠剤の形態を取ります。上記の表から、本発明に従って製造された弱発泡性錠剤は、通常の炭酸カルシウム錠剤と比較して溶解が速い結果となります。炭酸カルシウムの錠剤に少量の二元酸を添加することは、胃でのカルシウムイオンの溶解を大幅に増加させる可能性があります。
実施形態2および実施形態3の実験は、アスコルビン酸の添加が崩壊時間を短縮し、製剤中のアスコルビン酸の添加が中性の純水中でのカルシウムイオンの溶解を増加させる可能性があることを示しています。実験では、本発明に従った炭酸カルシウムとアスコルビン酸の組成物は通常の炭酸カルシウム錠剤よりも溶解率が高いことが示されました。炭酸カルシウムとアスコルビン酸の複合体は、通常の炭酸カルシウムよりも短い崩壊時間を有しています。.

【０４２９】
実施形態4
炭酸カルシウム、ビタミンC、グルコサミン塩を含む弱発泡性錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造されます：:
顆粒化1：炭酸カルシウムは、クロスリンクポビドン、微結晶セルロースと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、その後、顆粒は水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。
顆粒化2：アスコルビン酸はグルコサミン塩HCl、クロスリンクポビドン、微結晶セルロース、アスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、その後、顆粒は水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。.
上記で準備した2種類の顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。本発明に従って製造された弱発泡性錠剤が中性水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤は分散性錠剤の形態を取ります。
表2に示すように、スターリング速度が75 RPMで中性純水900 mL中の25 mgの炭酸カルシウム、50 mgのビタミンC、500 mgのグルコサミンHClを含む錠剤組成物の30分時の溶解試験。
【表２】

時間（分）	20	60
溶解率 %	69%	77.6%
pH		6.27

表 2: 第[00448]段落に記載されている錠剤の溶解

【０４３０】
実施形態5
炭酸カルシウムとビタミン（ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、

ビタミンC、ビタミンA、ビタミンD、葉酸、ビタミンE、ビタミンK、ナイアシン酸、葉酸、パントテン酸、コリン、ビオチン）を含む弱発泡性錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造されます：
顆粒化1：炭酸カルシウムはクロスポビドン、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ナイアシン酸、パントテン酸、コリン、ビオチン、ビタミンAパウダー、ビタミンDパウダー、微結晶セルロースと混合され、濡れたグランレーターで8％のPVPK30で噴霧され、その後、濡れた顆粒はオーブンで水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。
顆粒化2：アスコルビン酸はクロスポビドン、微結晶セルロース、アスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧されます。次に、エタノール中のビタミンEおよびビタミンKが流動床に噴霧されます。.
上記で準備した2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。本発明に従って製造された弱発泡性錠剤が中性水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤は分散性錠剤の形態を取ります。

【０４３１】

実施形態6
ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ナイアシン酸、葉酸、パントテン酸、コリン、ビオチン、炭酸カルシウム、硫酸鉄、硫酸銅、硫酸亜鉛、硫酸マグネシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウムを含む弱発泡性炭酸カルシウム錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造されます：:
顆粒化1：炭酸カルシウムはクロスポビドン、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンA、ビタミンD、葉酸、ナイアシン酸、パントテン酸、コリン、ビオチン、硫酸鉄、硫酸銅、硫酸亜鉛、硫酸マグネシウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、微結晶セルロースと混合され、濡れたグランレーターで8％のPVPK30で噴霧され、その後、濡れた顆粒はオーブンで水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。
顆粒化2：アスコルビン酸はクロスポビドン、微結晶セルロース、アスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧されます。次に、エタノール中のビタミンEおよびビタミンKが流動床に噴霧されます。.
上記で準備した2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。本発明に従って製造された弱発泡性錠剤が中性水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤は分散性錠剤の形態を取ります。.

【０４３２】

実施形態7
抗てんかん薬（フェニトインナトリウム、フェノバルビタール、ナトリウムバルプロ酸、エトスクシミド（pKa 10.73）、ラモトリジン（pKa 15）、ガバペンチン（pKa 4.63））の弱発泡性崩壊錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造できます：
第1の顆粒化：ナトリウムまたはカリウムの重炭酸塩は、フェニトインナトリウム、フェノバルビタール、ナトリウムバルプロ酸、エトスクシミド、ラモトリジン、ガバペンチンのいずれか1つ、錠剤の重量の5％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の5％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の5％の微結晶セルロースと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。
第2の顆粒化：モノナトリウムリン酸マレート、モノナトリウムリン酸マレート、モノナトリウムリン酸サクシネート、モノナトリウムリン酸アジペート、モノナトリウムリン酸オキサレート、モノナトリウムシトラート、モノナトリウムタルトレート、アスコルビン酸、モノカリウムマレート、モノカリウムマレート、モノカリウムサクシネート、モノカリウムアジペート、モノカリウムオキサレート、モノカリウムシトラート、モノカリウ

ムタルトレートのグループから選択される1つの弱酸は、錠剤の重量の約5％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、アスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。
上記の2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。結果として得られた弱発泡性錠剤が中性水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤はODTまたは分散性錠剤の形態を取ります。

【０４３３】

実施形態8
サルタンAPI（ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、フィマサルタン、イルベサルタンなど）を使用した弱発泡性崩壊錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造できます：
第1の顆粒化：ナトリウムまたはカリウムの重炭酸塩は、錠剤の重量の約5％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、アスパルテームと、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、フィマサルタン、イルベサルタンから選択された1つのサルタンと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。.
第2の顆粒化：モノナトリウムリン酸マレート、モノナトリウムリン酸マレート、モノナトリウムリン酸サクシネート、モノナトリウムリン酸アジペート、モノナトリウムリン酸オキサレート、モノナトリウムシトラート、モノナトリウムタルトレート、アスコルビン酸、モノカリウムマレート、モノカリウムマレート、モノカリウムサクシネート、モノカリウムアジペート、モノカリウムオキサレート、モノカリウムシトラート、モノカリウムタルトレートまたはそれらの混合物から選択される弱酸の1つが、錠剤の重量の約5％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、アスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。
上記の2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。発明の弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤はODTまたは分散性錠剤の形態を取ります。

【０４３４】

実施形態9
選択的COX-2阻害剤（セレコキシブ、エトリコキシブ、イムレコキシブなど）を使用した弱発泡性崩壊錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造できます：
第1の顆粒化：炭酸カルシウムは、錠剤の重量の約5％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、アスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。
第2の顆粒化：セレコキシブまたはイムレコキシブのCOX-2阻害剤とモノナトリウムリン酸マレート、モノナトリウムリン酸マレート、モノナトリウムリン酸アジペート、モノナトリウムリン酸フマル酸、モノナトリウムリン酸タルトレート、モノナトリウムリン酸サクシネートおよびアスコルビン酸から選択された1つの酸が、錠剤の重量の約5％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、およびアスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き

、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。
上記の2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。発明の弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤はODTまたは分散性錠剤の形態を取ります。.
【０４３５】
実施形態10
アルファグルコシダーゼ阻害剤（ミグリトール（ミグリボース）、アカルボース、ボグリボースなど）を使用した弱発泡性崩壊錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造できます：
第1の顆粒化：炭酸カルシウムは、錠剤の重量の約5-10％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5-10％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、ミグリトール（ミグリボース）、アカルボース、ボグリボースから選択された1つのアルファグルコシダーゼ阻害剤、アスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。.
第2の顆粒化：リンゴ酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、タルタル酸、サクシニン酸、アスコルビン酸、クエン酸およびそれらの混合物から選択された1つの弱酸が、錠剤の重量の約5-10％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5-10％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、およびアスパルテームと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。
上記の2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。発明の弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤はODTの形態を取ります。
【０４３６】
実施形態11
抗ヒスタミン剤（レボセチリジン、セチリジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、フェクソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン、テルフェナジン、クロルフェニラミン、デクスクロルフェニラミン、クレマスチン、トリプロリジンなど）を使用した弱発泡性崩壊錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造できます：
第1の顆粒化：セチリジン、レボセチリジン、テルフェナジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、フェクソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、クレマスチン、デクスクロルフェニラミン、トリプロリジン、および炭酸カルシウムから選択された抗ヒスタミン剤が、錠剤の重量の約5-20％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5-20％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロースと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。
第2の顆粒化：リンゴ酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、タルタル酸、サクシニン酸、アスコルビン酸から選択された1つの弱酸が、錠剤の重量の約5-20％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5-20％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロースと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュを超えるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥します。.
上記の2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。発明の弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤はODTの形態を取ります。
【０４３７】
実施形態12

セロトニン再取り込み阻害薬（フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、シタロプラム、エスシタロプラムなど）を使用した弱発泡性崩壊錠剤は、2つの顆粒化プロセスを使用して製造できます：:
第1の顆粒化：炭酸カルシウムは、錠剤の重量の約5-15％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5-15％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロースと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュより大きくなるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。.
第2の顆粒化：リンゴ酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、タルタル酸、サクシニン酸、アスコルビン酸から選択された1つの酸が、錠剤の重量の約5-15％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5-15％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、およびフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、シタロプラム、エスシタロプラムまたはその塩から選択されたセロトニン再取り込み阻害薬の1つが混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒はその後水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。.
上記の2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。発明の弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤はODTの形態を取ります。
【０４３８】
実施形態13
非古典的抗うつ薬、例えばアリピプラゾール、オランザピン、ケティアピン、ジプラジドン、クロザピン、パリペリドンを使用した弱発泡性崩壊錠は、二段階の顆粒化プロセスを用いて製造されます。
第1の顆粒化：炭酸カルシウムは、錠剤の重量の約5-20％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5-20％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、および錠剤の重量の約5％の微結晶セルロースと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒のサイズが40メッシュより大きくなるまで顆粒化が続き、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。
第2の顆粒化：リンゴ酸、マレイン酸、アジピン酸、フマル酸、タルタル酸、サクシニン酸およびアスコルビン酸から選択された1つの弱酸が、錠剤の重量の約5-20％のクロスリンクポビドン、錠剤の重量の約5-20％のクロスリンクカルボキシメチルソーダセルロース、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロース、およびアリピプラゾール、オランザピン、ケティアピン、ジプラジドン、クロザピン、またはパリペリドンから選択された非古典的抗うつ薬の1つと混合され、流動床で8％のPVPK30で噴霧され、顆粒はその後水分含有量が4％未満になるまで乾燥されます。
上記の2種顆粒とステアリン酸マグネシウムが混合され、その後ペパーミントエタノール溶液で噴霧され、次に錠剤に圧縮されます。発明の弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは4.9以上であるため、製剤はODTの形態を取ります。.
【０４３９】
実施形態14
抗線溶療法薬のうち、6-アミノカプロン酸（EACA）、トラネキサム酸、p-ヒドロキシベンジルアミンなどの弱発泡性崩壊錠は、以下の2つの造粒プロセスを使用して製造されます：
.第1の造粒：ナトリウムビカーボネートまたはカリウムビカーボネートが、錠剤の重量の約5％の架橋ポビドンと、錠剤の重量の約5％の架橋カルボキシメチルナトリウムセルロースと、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロースと、6-アミノカプロン酸、トラネキサム酸、p-ヒドロキシベンジルアミンから選択されるいずれかの抗線溶療法薬とを混合し、流動床中で8％のPVPK30でスプレーし、粒子のサイズが40メッシュより大きくなるまで造粒を続け、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥させます。
第2の造粒：モノナトリウムマレート、モノナトリウムメレート、モノナトリウムサクシ

ネート、モノナトリウムアディペート、モノナトリウムオキサレート、モノナトリウムシトレート、アスコルビン酸、モノナトリウムタルトレート、モノポタシウムマレート、モノポタシウムメレート、モノポタシウムサクシネート、モノポタシウムアディペート、モノポタシウムオキサレート、モノポタシウムシトレート、およびモノポタシウムタルトレートから選択される酸が、架橋ポビドンの約5％、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロースの約5％、微結晶セルロースの約5％、およびアスパルテームと混合され、流動床中で8％のPVPK30でスプレーされ、粒子のサイズが40メッシュより大きくなるまで造粒を続け、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥させます。
上記の両方の種類のグラニュールとステアリン酸マグネシウムを混合し、次にミントエタノール溶液でスプレーし、錠剤に圧縮します。弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超え、その組成物はODTまたは分散性錠剤の形態を取ります。

【０４４０】

実施形態15

ジヒドロピリジン型カルシウムチャネルブロッカー（ニフェジピン、フェロジピン、アムロジピン、レバムロジピン、ベニジピン、ニトレンジピン、ニモジピン、ラシジピンなど）の弱発泡性崩壊錠は、以下の2つの造粒プロセスを使用して製造されます。
第1の造粒：ナトリウムまたはカリウムの炭酸水素塩が、錠剤の重量の約5％から20％の架橋ポビドンと、錠剤の重量の約5％から20％の架橋カルボキシメチルナトリウムセルロースと、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロースと、ニフェジピン、フェロジピン、アムロジピン、レバムロジピン、ベニジピン、ニトレンジピン、ニモジピン、ラシジピンから選択されるいずれかのジヒドロピリジン型カルシウムチャネルブロッカーと、アスパルテームと混合され、流動床中で8％のPVPK30でスプレーされ、粒子のサイズが40メッシュより大きくなるまで造粒を続け、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥させます。
第2の造粒：モノナトリウムマレート、モノナトリウムメレート、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムアディペート、モノナトリウムオキサレート、モノナトリウムシトレート、モノナトリウムタルトレート、モノポタシウムマレート、モノポタシウムメレート、モノポタシウムサクシネート、モノポタシウムアディペート、モノポタシウムオキサレート、モノポタシウムシトレート、およびモノポタシウムタルトレートから選択される一種の弱酸が、錠剤の重量の約5％から20％の架橋ポビドンと、錠剤の重量の約5％から20％の架橋カルボキシメチルナトリウムセルロースと、錠剤の重量の約5％の微結晶セルロースと、アスパルテームと混合され、流動床中で8％のPVPK30でスプレーされ、粒子のサイズが40メッシュより大きくなるまで造粒を続け、その後水分含有量が4％未満になるまで乾燥させます。
.上記の両方の種類のグラニュールとステアリン酸マグネシウムを混合し、次にミントエタノール溶液でスプレーし、錠剤に圧縮します。中性の水中で弱発泡性錠剤が崩壊した後、形成される懸濁液のpHは4.9を超え、その組成物はODTの形態を取ります。

【０４４１】

実施例

以下は、シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤組成物および弱発泡性崩壊錠の製造方法のいくつかの実施例で、本発明をいかなる方法でも制約するものではなく、ここで説明されているさまざまな配合の例です。

【０４４２】

実施例1: マレイン酸を含むセレコキシブ錠の組成とCELEBREX 200 mg カプセル（原産地の製造者）の比較を表3に示します。

【表３】

	CELEBREX カプセル ロット 00024470	ロット 210607
セレコキシブ	200	200
乳糖	いいえ	100
SDS	いいえ	10
架橋ポビドン	いいえ	50
架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース	はい	100
PVPK30	はい	7.9
ステアリン酸マグネシウム	はい	4.7
含有率 %	99.3	99
1% の十二炭素酸ナトリウム / リン酸緩衝液での pH 12 での溶解度試験後の 60 分間、50 RPM での溶解試験 – %	96.5	29.9

表 3：Lot 210607 と CELEBREX カプセル ロット 00024470 の組成

セレコキシブはエタノール中に溶解し、乳糖およびSDSと混合され、混合物はオーブンで乾燥させ、それから細かい粉末に砕かれ、上記の表にリストされた他の製剤成分と一緒に湿潤造粒機で造粒されました。製造された錠剤は溶解性試験を受け、その結果はCELEBREXよりも劣っていました。

【０４４３】

実施例2：マレイン酸を含むセレコキシブ錠の組成とCELEBREX 200 mg カプセル（原産地の製造者）の比較を表4に示します。

【表４】

	CELEBREX カプセル ロット 00024470	ロット 220208	ロット 220221	ロット 20307
セレコキシブ	200	200	200	200
リンゴ酸	いいえ	200	300	300
微結晶セルロース	いいえ	80	80	120
架橋ポビドン	いいえ	200	150	120
架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース	はい		150	120
SDS	はい			30
PVPK30	はい	22.9	29.2	33.3
$CaCO_3$	いいえ	100	75	75
ステアリン酸カルシウム	はい	8.1	9.9	9.4
ステアリン酸マグネシウム シリカ	いいえ	8.1	9.9	9.4
フライアビリティ%	NA	0.4	0.57	0.1
含有率 %	99.3	100.5	97.6	97.3
崩壊時間（秒）		100-135	132-140	122-155
溶解度試験後の 60 分での 0.25%十二炭素酸ナトリウム / リン酸緩衝液での pH6.8 での溶解度試験 - %	61.2	57.1	59.1	62.2
溶解度試験後の 60 分での 1%十二炭素酸ナトリウム / リン酸緩衝液での pH6.8 での溶解度試験 - %	88.3	79.6	92.7	95.1

表 4: ロット 220208、ロット 220221、ロット 20307 と CELEBREX カプセル ロット 00024470 の組成の比較

セレコキシブとリンゴ酸はエタノール中に溶解され、混合物はオーブンで加熱され、次に上記にリストされた他の製剤成分とPVPK30と共にグラニュレーターに入れられました。メッシュを通過した後、得られたグラニュールは水分含有量が4%未満になるまでオーブンで加熱されました。得られたグラニュールはステアリン酸マグネシウムと混合され、錠剤に圧縮されました。組成物のセレコキシブの溶解速度は有機酸の量によって決定されることがわかりました。

【０４４４】

実施例3: マレイン酸を含むセレコキシブ錠の組成

. セレコキシブとマレイン酸: 架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム2250 gと架橋ポビドン2250 gを流動床で混合しました。2400 gのセレコキシブと4800 gのマレイン酸を10リットルのエタノールに溶かし、流動床にスプレーし、混合物を乾燥させ、少量のポビドンK30水溶液（300 g）を流動床にスプレーすると、グラニュールができます。全体の混合: グラニュールとステアリン酸マグネシウム（9 g）を混合し、それから錠剤に圧縮しました。

【０４４５】

試験結果:

硬さ / 圧力: 2.7-4.6 kg、錠剤重量: 820 mg

.セレコキシブの溶解度は、溶解試験後120分、50 RPM、pH 7 リン酸ナトリウム緩衝液中の0.25%十二炭素酸ナトリウムで1000 mLに対して122 mgまたは76.25%でした。全体の造粒プロセスもグラノレーターで行うことができます。
マレイン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、クエン酸から選択された酸と、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポビドンの異なる割合でのセレコキシブの他の組成の表は、表5に示されています。
【表５】

製剤番号	1	2	3	4	5	6	7	8	セレブレックス
	mg								
セレコキシブ	160	160	150	70	160	160	160	150	200
架橋ポビドン	150	150	150	70	320	150	150		
架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース	150	150	150	75		150	150	280	
リンゴ酸	320	480	750	375					
マレイン酸							640		
琥珀酸					320				
酒石酸								420	
アスコルビン酸						480			
十二炭素酸ナトリウム	20	20	20	10	20	20	20	16	
PVPK30	20	20	20	10	20	20	20	20	
炭酸カルシウム				15					
セレコキシブの溶解度（mg）および溶解試験後 120 分の 50 RPM での 0.25%十二炭素酸ナトリウム / pH 7 リン酸ナトリウム緩衝液中の溶解率	122/160 =76%	27/160 =79.3%	127/150 =84.6%	127/140= 90.7% (2 錠剤がテストされました)	109/160 =68.1%	117/160 =73%	125/160 =78%	122/150 =81.3%	124/200 =62%
テスト後 30 分のカルシウムイオンの解離率 %				98.3%					

表: 5 CELEBREX との異なる酸の割合のセレコキシブ錠剤の組成の比較

【０４４６】
CELEBREXの200 mgセレコキシブカプセルの解離は、溶解試験後120分の50 RPMでの0.25%十二炭素酸ナトリウム / pH 7 リン酸ナトリウム緩衝液中の1000 mLにおい

て124 mgまたは62%です。
150-160 mg錠剤の製剤の発明は、124～127 mgの類似の溶解量を有していましたが、溶解率は76%から84.6%まで異なりました。製剤1から3では、リンゴ酸の量が多いほど、セレコキシブの溶解が高くなります。製剤5では、セレコキシブの溶解は製剤1より低いです。これは膨張剤の製剤が架橋ポビドンのみであるためです。架橋ポビドンと架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロースの両方が単一の製剤よりも良いようです。有機酸とセレコキシブの比率は2:1から5:1であり、セレコキシブの解離は組成中の有機酸の量と比例しています。

【0447】

実施例 4: 炭酸カルシウムの弱発泡性崩壊錠

【表6】

グラニュール1	錠剤(mg)	46700錠(kg)
炭酸カルシウム	150	7
マイクロクリスタリンセルロース	30	1.4
架橋ポビドン	20	0.934
PVPK30	15	0.7
グラニュール2		
リンゴ酸	100	4.67
アスパルテーム	1.0	0.0467
マイクロクリスタリンセルロース	30	1.4
PVPK30	15	0.7
ステアリン酸マグネシウム	3.52	0.164
ペパーミント	0.864	0.04
エタノール	2.6	0.121

表6: 例4の炭酸カルシウムの弱発泡性崩壊錠のグラニュール1

【0448】

製造には2つの造粒プロセスがありました。
造粒1：炭酸カルシウム7 kg、マイクロクリスタリンセルロース1.4 kg、架橋ポビドン0.934 kgを流動床に入れました。その後、流動床に8%のPVP K30を噴霧しました。粒子のサイズが30メッシュに達した時点で噴霧を停止し、水分含有量が4%未満になった時点で加熱を停止しました。
.造粒2：リンゴ酸4.67 kg、アスパルテーム46.7 g、マイクロクリスタリンセルロース1.4 kgを流動床に入れました。その後、流動床に8%のPVP K30を噴霧しました。粒子のサイズが30メッシュに達した時点で噴霧を停止し、水分含有量が4%未満になった時点で加熱を停止しました。
グラニュール1および2それぞれに、ステアリン酸マグネシウム0.164 kgを混ぜ、ペパーミント/エタノール溶液で噴霧し、それから錠剤に圧縮しました。
.崩壊時間は130-155秒、各錠剤のカルシウムイオン量は61 mgでした。

粉砕度は0.4％でした。弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは5.91であり、組成物は分散性錠剤であることが示されます。リンゴ酸と炭酸カルシウムのモル比が異なる場合の表7に示すように、37°Cで中性の純水中での溶解試験後30分後の75 RPM。

【０４４９】

.溶解試験後30分後の37°Cでの中性純水中でのリンゴ酸と炭酸カルシウム（100mg CaCO3）の異なるモル比を示す表7において、75 RPMで900 mL。

【表７】

リンゴ酸：CaCO3 モル比	0.15:1	0.2:1	0.35:1	0.75:1	1:1	1.5:1
Caイオンの解離率 %	24.0	31.0	45.2	66.6	74.7	94.2
pH	7.44	7.36	6.92	6.44	5.59	4.26

表7：与えられたリンゴ酸：CaCO3 モル比のCaイオンの溶解試験（％）

【０４５０】

この例は、酸の添加量が多いほど、カルシウムイオンの解離が高まり、患者に投与する必要のある炭酸カルシウムの量が減少することを示しています。

【０４５１】

実施例 5: 炭酸カルシウムの錠剤と炭酸カルシウム/ビタミンCおよびCaCO3/ビタミンD3の比較

【表８】

	ロット 0422/mg	ロット 0312/mg	$CaCO_3$/Vit. D_3（カルトレート)/mg
グラニュール1	1錠		
炭酸カルシウム	150	100	1500
微結晶セルロース	30	20	未知
クロスリンクポビドン	0	25	未知
メントール	0.576		未知
顆粒2			
林檎酸	120		未知
クロスリンクポビドン		25	未知
アスコルビン酸		175	未知
アスパルテーム	1.05	1.14	
微結晶セルロース	30	20	
メントール		0.576	
PVPK30	15	12	
ステアリン酸マグネシウム	3.52	3.8	
Caのアッセイ	69	40.6	600
急性錠剤重量	460	382	1800
崩壊時間（秒）	170-180	75-90	250
pH	5.99	6.32	9.83
pH 7の水中で30分後のカルシウムイオンの溶解	58.9%	42%	1.11%

表8：Lot 0422、Lot 0312 と CaCO3/Vit. D3（カルトレート）の比較

表8に示すように、この例では、膨張剤の少量の添加が崩壊時間を減少させることを示しています。この例では、組成物に酸を添加することがpH7純水中でのカルシウムイオンの溶解を増加させることも示しています。この例では、リンゴ酸がアスコルビン酸よりも強力であることも示しています。

【０４５２】

実施例6：弱発泡性の炭酸カルシウムとビタミンCの崩壊しやすい錠剤

【表９】

顆粒１	１錠（mg）	70000錠分（（kg）
炭酸カルシウム	100	7
マイクロクリスタリンセルロース	20	1.4
クロスリンクポビドン	25	1.75
PVPK30	12	0.84
顆粒 2		
アスコルビン酸	175	12.25
アスパルテーム	1.14	0.08
マイクロクリスタリンセルロース	30	2.1
クロスリンクポビドン	25	1.75
PVPK30	15	1.05
ステアリン酸マグネシウム	3.8	0.266
ペパーミント	0.576	0.04

表9：カルシウムカーボネートとビタミンCの弱発泡性錠剤の製造、1錠および70000錠のため

造粒：7 kgの炭酸カルシウム、1.4 kgの微結晶セルロース、および1.75 kgのクロスリンクポビドンを流動床に置きます。その後、流動床に8％のPVPK30を噴霧します。粒子が40メッシュ以上になったときに噴霧を停止し、水分含量が4％未満になったときに加熱を停止します。.

造粒2：12.25 kgのアスコルビン酸、80 gのアスパルテーム、および2.1 kgの微結晶セルロースを流動床に置きます。その後、流動床に8％のPVPK30を噴霧します。水分含量が4％未満になったときに噴霧を停止します。.

造粒と造粒2はそれぞれ0.266 kgのステアリン酸マグネシウムとペパーミント/エタノール溶液で混合し、それから錠剤に圧縮します。.

崩壊時間は75-90秒です。各錠剤のカルシウムイオン量は40.6 mgです。

粉末度は0.31％です。中性の水で弱発泡性錠剤が崩壊した後、形成された懸濁液のpHは6.32であり、この組成物は分散性の錠剤です。

【０４５３】

実施例7: 炭酸カルシウム、ビタミンC、およびグルコサミンHClの弱発泡性崩壊錠

【表１０】

顆粒 1	錠/mg	20000 錠分（kg）
グルコサミン HCl	375	7.5
アスコルビン酸	125	2.5
クロスリンクポビドン	40	0.8
マイクロクリスタリンセルロース	50	1
PVPK30	12	0.24
顆粒 2		
クロスリンクポビドン	10	0.2
炭酸カルシウム	75	1.5
アスパルテーム	2	0.04
マイクロクリスタリンセルロース	10	0.2
PVPK30	2	0.04
レモンイエローmg	0.07	0.0014
ステアリン酸マグネシウム	7	0.14
ペパーミント	0.8	0.016
エタノール	2.4	0.048

表 10：カルシウムカーボネート、ビタミン C、およびグルコサミン HCl の弱発泡性錠剤の製造、1 錠および 20000 錠のため

造粒1：7.5 kgのグルコサミンHCl、2.5 kgのアスコルビン酸、1.0 kgの微結晶セルロース、および0.8 kgのクロスリンクポビドンを流動床に置きます。その後、流動床に8％のPVPK30を噴霧します。粒子のサイズが30メッシュに達したときに噴霧を停止し、水分含量が4％未満になったときに加熱を停止します。
造粒2：1.5 kgの炭酸カルシウム、0.2 kgの微結晶セルロース、0.2 kgのクロスリンクポビドン、および40 gのアスパルテームを湿式造粒機に置きます。その後、造粒機に8％のPVPK30を噴霧します。湿った粒子は30メッシュのサイズを通過し、水分含量が4％未満になるまで65℃のオーブンで6-8時間加熱します。.
造粒1と造粒2はそれぞれ0.14 kgのステアリン酸マグネシウムとペパーミント/エタノール溶液で混合し、それから錠剤に圧縮します。崩壊時間は90-120秒です。
粉末度は0.31％です。中性の水中で弱発泡性錠剤が崩壊した後、形成された懸濁液のpHは6.32であり、この組成物は分散性の錠剤です。

【０４５４】

実施例8: ビタミンCの弱発泡性崩壊錠C
造粒1：0.7 kgの重曹、0.7 kgのクロスリンクポビドン、および0.2 kgの微結晶セルロースを湿式造粒機に置きます。その後、0.6 gのレモンイエロー粉末を含む8％のPVPK30を噴霧します。湿った粒子は30メッシュの篩を通過し、水分含量が4％未満になるまで65℃のオーブンで6-8時間加熱されました。
造粒2：4 kgのアスコルビン酸、0.4 kgの微結晶セルロース、および0.4 kgのクロスリンクポビドン、40 gのアスパルテームを流動床に置きます。その後、流動床に8％のPVPK30を噴霧します。粒子のサイズが30メッシュに達したときに噴霧を停止し、水分含量が4％未満になったときに加熱を停止します。
造粒1と造粒ン2はそれぞれ0.07 kgのステアリン酸マグネシウムとペパーミント/エタノール溶液で混合され、それから錠剤に圧縮されます。
壊時間は45-55秒です。粉末度は0.41％です。中性の純水中で弱発泡性錠剤が崩壊した後、形成された懸濁液のpHは6.02であり、この組成物は口腔分散錠（ODT）です。

【０４５５】

実施例9: マルチビタミンの弱発泡性錠

【表１１】

流動床造粒（1）	mg/tab.	g（50000 tab）
炭酸カルシウム	150	7500
クロスリンクポビドン	30	1500
マイクロクリスタリンセルロース	20	1000
レモンイエロー粉末	0.04	2
造粒（2）/錠		
葉酸	1	50
アスコルビン酸	150	7500
ビタミンB1	0.5	25
ビタミンB2	0.5	25
ビタミンB6	0.5	25
ビタミンB12	0.005	0.25
ビタミンA	0.16	8
ビタミンE	5.00	250
ビタミンK	0.015	0.75
アスパルテーム	0.98	49
クロスリンクポビドン	20	1000
マイクロクリスタリンセルロース	20	1000
ビタミンD3	0.01	0.5
ステアリン酸マグネシウム	3.2	160

表 11: マルチビタミンの弱発泡性錠剤の製造、1 錠および 50000 錠のため

造粒1：7.5kgの炭酸カルシウム、1.5 kgのクロスリンクポビドン、および1.0 kgの微結晶セルロースを流動床に置きます。その後、2 gのレモンイエロー粉末を含む8％のPVPK30を噴霧します。粒子のサイズが30メッシュに達したときに噴霧を停止し、水分含量が4％未満になるまで加熱します。.

造粒2：7.5kgのアスコルビン酸、1.0 kgの微結晶セルロース、および1.0 kgのクロスリンクポビドン、49 gのアスパルテームを流動床に置きます。その後、50 gの葉酸、25 gのビタミンB1、25 gのビタミンB2、25 gのビタミンB6、0.25 gのビタミンB12を含む溶液を800 mL噴霧します。次に、アスコルビン酸を含む流動床に、ビタミンA（8 g）、ビタミンE（250 g）、ビタミンK（0.75 g）、ビタミンD3（0.5 g）を含む95％エタノール1000 mLを噴霧します。その後、8％のPVPK30を流動床に噴霧します。粒子のサイズが30メッシュに達したときに噴霧を停止し、水分含量が4％未満になるまで加熱を停止します。

ラニュレーション1とグラニュレーション2はそれぞれ0.16 kgのステアリン酸マグネシウムとペパーミント/エタノール溶液で混合され、それから錠剤に圧縮されます。

崩壊時間は約91-100秒です。粉末度は0.41％です。中性の水中で弱発泡性錠剤が崩壊した後、形成された懸濁液のpHは6.0であり、この組成物は分散性の錠剤です。

【０４５６】

実施例10: ニフェジピン（10 mg X 12000錠）の弱発泡性崩壊錠

1.ニフェジピン（200 g）を96％エタノール4000 gに溶解します。アスパルテーム（64 g）およびクロスリンクポビドン（1200 g）を上記の溶液に添加し、均一に撹拌します。混合物はアルコールがほぼ揮発するまでオーブンで乾燥させられます。その後、乾燥した粉末は80メッシュのふるいを通してニフェジピン混合物（1336 g）を得ます。

2.メントール（21.6 g）を96%エタノール26 gに添加します。
3.ステップ1のニフェジピン混合物（878.4 g）および酒石酸水素ナトリウム（180 g）を湿式造粒機に置き、均等に混ぜ、次にクロスリンクポビドンK30の水溶液（559 g）を添加します。機械内の内容物は撹拌され、30メッシュのふるいを通過します。得られた粒子は水分含量が3.24%になるまで約4時間乾燥させられ、その後メントールエタノール溶液（47.6 g）が粒子に噴霧され、その後約1-2時間加熱されます。
4.合計混合：粒子（1008 g）、重曹（77.95 g）、およびステアリン酸マグネシウム（10 g）は混合され、次に錠剤に圧縮されます。
【０４５７】
テスト結果:
硬度/圧力: 1.0-1.5kg
錠剤重量: 107 mg
崩壊時間: CHP 39-46 s; USP 20-36 s
脆性: 0.21%
弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは7.45であり、この組成物はODTです。
実施例11: セレコキシブ（200 mg）の弱発泡性崩壊錠
1. ポビドンK30（32 g）を純水（600 g）に溶解し、均一に撹拌します。
2.メントール（50 g）を96%エタノール（65 g）に添加し、よく撹拌します。
3.セレコキシブ（800 g）、アスパルテーム（70 g）、微結晶セルロース（100 g）および一水素塩酸ナトリウム（310 g）を湿式造粒機に追加して均等に混ぜ、その後、ポビドンK30水溶液（300 g）を造粒機に添加し、材料を100秒間撹拌しました。材料は30メッシュの篩を通過し、水分含量が3.4%になるまで乾燥されました。その後、メントールエタノール溶液（115 g）が粒子に噴霧され、粒子は30メッシュの篩を通過しました。
4.総合混合：粒子（1200 g）、重曹（170 g）、クロスリンクカルボキシメチルセルロースーナトリウム（75 g）、シリコンダイオキシド（14 g）、およびステアリン酸マグネシウム（14 g）を混ぜ合わせ、次に錠剤に圧縮されます。
【０４５８】
テスト結果:
硬度/圧力: 2.7-4.6kg
錠剤重量 360 mg
崩壊時間: CHP 48-55 s; USP 26-35 s
脆性: 0.72%
セレコキシブの弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは6.06であり、この組成物はODTです。
【０４５９】
実施例12: イルベサルタン（150 mg）の弱発泡性崩壊錠
1. ポビドンK30（24 g）を純水（456 g）に均等に撹拌しながら溶解します。
2.メントール（40 g）を96%エタノール（48 g）に添加し、よく撹拌します。
3.イルベサルタン（600 g）、アスパルテーム（52 g）、微結晶セルロース（120 g）、および一水素塩酸ナトリウム（308 g）を湿式造粒機に置き、均等に混ぜ、その後、ポビドンK30水溶液（300 g）を造粒機に添加し、材料を100秒間撹拌しました。材料は30メッシュの篩でふるいにかけられ、水分含量が3.6%になるまで乾燥されます。その後、メントールエタノール溶液（88 g）が粒子に噴霧され、粒子は30メッシュの篩を通過しました。
4.総合混合：粒子（1058 g）、重曹（170 g）、クロスリンクカルボキシメチルセルロースーナトリウム（61.8 g）、シリコンダイオキシド（12.8 g）、およびステアリン酸マグネシウム（12.8 g）を混ぜ、それから錠剤に圧縮されます。
【０４６０】

テスト結果:
硬度/圧力: 2.5-3.6kg
錠剤重量: 360 mg
崩壊時間: CHP 53-60 s; USP 32-43 s
脆性: 0.52%
イルベサルタンの弱発泡性錠剤が中性の水中で崩壊した後、形成された懸濁液のpHは5.9であり、この組成物はODTです。

【０４６１】
実施例13: 異なるアスコルビン酸の比率の影響 900 mLのpH 7純水中でのカルシウム溶解に
炭酸カルシウム（25 mg）/アスコルビン酸（25 mg）錠剤
【表１２】

時間 分	5	10	20	30
溶出率 %	33.0	34.42	39.6	44.0

表 12: カルシウムカーボネート（25 mg）/アスコルビン酸（25 mg）錠剤の溶出試験

【０４６２】
炭酸カルシウム（25 mg）/アスコルビン酸（50 mg）錠剤
【表１３】

時間 分.	5	10	20	30
溶出率 %	43.54	48.46	51.48	52.46

表 13: カルシウムカーボネート（25 mg）/アスコルビン酸（25 mg）錠剤の溶出試験

【０４６３】
炭酸カルシウム（25 mg）/アスコルビン酸（50 mg）錠剤
【表１４】

時間 分	5	10	20	30
溶出率 %	58.7	59.4	60.35	65.28

表 14: カルシウムカーボネート（25 mg）/アスコルビン酸（75 mg）錠剤の溶出試験 t

【０４６４】
炭酸カルシウム（25 mg）/アスコルビン酸（75 mg）錠剤 + 容器内のアスコルビン酸（25 mg）
【表１５】

時間 分	5	10	20	30	60
溶出率 %	56.1	58.7	61.4	63.6	67.1

表 15: カルシウムカーボネート（25 mg）/アスコルビン酸（75 mg）錠剤 + アスコルビン酸（25 mg）の溶出試験

上記の例からわかるように、アスコルビン酸の追加に比例してカルシウムの溶解が増加しますが、アスコルビン酸と炭酸カルシウムの比率が3:1を超えると、カルシウムの溶解はさらに増加しませんでした。したがって、組成物中のアスコルビン酸と炭酸カルシウムの

好ましい比率は1:1から3:1であり、特に3:1が好ましいです。

【０４６５】

実施例 14: クエン酸と炭酸カルシウムの異なるモル比が、37°Cで37°Cで撹拌後の900 mLの純粋な中性水中での30分後のカルシウムイオンの溶解に及ぼす影響

炭酸カルシウム（100 mg）/ クエン酸（192 mg）錠剤（1:1）

炭酸カルシウム（100 mg）/ クエン酸（172.8 mg）錠剤（1:0.9）

炭酸カルシウム（100 mg）/ クエン酸（154 mg）錠剤（1:0.8）

炭酸カルシウム（100 mg）/ クエン酸（134 mg）錠剤（1:0.7）

炭酸カルシウム（100 mg）/ クエン酸（115 mg）錠剤（1:0.6）

【表１６】

$CaCO_3$:クエン酸 モル比	1:1	1:0.9	1:0.8	1:0.7	1:0.6	1:0.25
30 分後の溶解率%	85.91	81	78	74	72	45.0
生成された溶液の pH	4.72	4. 86	5.22	5.4	5.9	7.03

表 16: クエン酸と炭酸カルシウムの異なるモル比におけるカルシウムイオンの溶解試験

【０４６６】

クエン酸は三元酸であるため、二元酸よりも強力です。口腔崩壊錠を安全にするためには、クエン酸と炭酸カルシウムのモル比は0.8:1未満であるべきです。

実施例 15: 135 mgセレコキシブペレットと135 mg HPMC E5の組成物

2700 gのセレコキシブと2700 gのHPMC E5を95%エタノール25.6リットルに溶解し、これを0.5-0.7 mmの大きさの砂糖ペレット2800 gが含まれる流動床に噴霧しました。混合：ペレットとステアリン酸マグネシウムを混ぜ、その後、カプセルに詰められました。

【０４６７】

テスト結果:

セレコキシブの溶解率は、50 RPM、180分の溶解試験後に、2.5 gのドデシル硫酸ナトリウムを含む中性の純水1000 mL中で112 mgまたは83%でした。

【０４６８】

実施例16: ビーグル犬における150 mgセレコキシブ錠のバイオアベイラビリティスタディ対CELEBREX 200 mgカプセル

犬におけるセレコキシブの生体利用能スタディは、健康なビーグル犬4匹（体重: A1（13.6 kg）、B1（10.8 kg）; 女性犬体重: A2（10.7 kg）、B2（16.0 kg））で実施されました。.

【０４６９】

米国NANOバッチ番号：S220519の150 mgセレコキシブ錠は、Pfizer Pharmaceuticals LLC製の200 mg CELEBREXカプセル（バッチ番号：DN4886）に対して、4匹のビーグル犬で研究されました。 （製造元：Pfizer Pharmaceuticals LLC；所在地：プエルトリコ00693、ベガバハ、Road 689、Km。1.9、中国サブパッケージ工場：Pfizer Pharmaceutical Co., LTD；住所：大連経済技術開発区大慶路22号）。

【表１７】

成分	mg/錠
セレコキシブ	150
クロスリンクポビドン	186
ソーダクロスリンクカルボキシメチルセルロース	186
リンゴ酸	450
HPMC E5	20.7
ドデシル硫酸ナトリウム	29
PVPK30	20.7
セレコキシブの溶解量（mg）および溶解率は、0.25%のドデシル硫酸ナトリウム/ pH 7 リン酸ナトリウムバッファ溶液 1000 mL において、溶解試験後 120 分で 50 RPM でのものです。	143.8 mg（95.9%）

表 17: 米国 NANO バッチ番号：S220519 の 150 mg セレコキシブ錠の成分

021年10月12日に2匹のビーグル犬にはCELEBREXカプセル（200 mg）を1カプセルずつ投与し、また別の2匹のビーグル犬には2021年10月19日にCELEBREXカプセル（200 mg）を1カプセルずつ投与しました。各動物からは投薬前、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24時間後にヘパリンを抗凝固剤として使用して脇の静脈からの採血により、シリアルな血液サンプル（約4 mL）が収集されました。サンプルの遠心分離後、プラズマはアセトニトリル沈殿法および遠心分離を経て抽出されました。セレコキシブの血漿濃度は、標準の血漿曲線法を使用してUPLC-MSによって測定されました。.
2022年5月25日、4匹のビーグル犬には米国NANOの発明のセレコキシブ150 mg錠1錠が各々投与されました。各動物からは投薬前、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24時間後にヘパリンを抗凝固剤として使用して脇の静脈からの採血により、シリアルな血液サンプル（約4 mL）が収集されました。サンプルの遠心分離後、プラズマはアセトニトリル沈殿法および遠心分離を経て抽出されました。セレコキシブの血漿濃度は、標準の血漿曲線法を使用してUPLC-MSによって測定されました。
犬における2回の薬物投与の間の洗浄期間は6ヶ月以上です。上澄みは直接UHPLC-MSに注入されて分析され、得られたデータは表18に示される薬物動態パラメータを計算するために使用され、血漿濃度-時間の平均テスト結果は図1から5にリストされています。.

【表１８】

パラメータ	Pfizer の CELEBREX (n=4)	米国 NANO のセレコキシブ (n=4)
投与形態	capsule	tablet
バッチ番号	DN4886	S220519
仕様	200 mg	150 mg
Tmax（時間）	2（1.0, 3.0）	3（1.0, 6.0）
C_{max}（ng/mL）	1619.69±418.47	2033.54±465.36
AUC0→t（時間 ng/mL）	14460.15±6055.03	19544.00±5012.31
AUC0→∞（時間 ng/mL）	21700.62±8152.05	30156.39±13255.32
λz（時間-1）	0.0307±0.0106	0.0465±0.0209
t1/2（時間）	26.57±12.06	20.37±12.43

表 18: 、 ファイザーの CELEBREX と米国 NANO のセレコキシブの平均薬物動態パラメータ

前述の仕様書では、発明は特定の具体的な実施例およびその例に基づいて説明されています。ただし、それには広い範囲の発明の広い精神と範囲から逸脱することなく、様々な修正や変更が加えられることが明らかです。さらに、このような組成物が、ここで特に言及されていない追加の場所でも利用される可能性があると考えられます。そのような明白な変更は、付属の請求項の範囲内に含まれると見なされます。この仕様書は、制限的な意味ではなく、説明的な意味で考えるべきです。

【０４７０】

発明の形態

1.セレコキシブおよびイムレコキシブから選択されるシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤を含む組成物を製造する方法；

HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）から選択される1つ以上の水溶性賦形剤；および

リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、またはこれらの混合物から選択される有機酸、

COX-2阻害剤および水溶性賦形剤をアルコール中に溶解し、膨張剤および充填材と混合する工程を含む方法、

組成物がペレット、カプセル、顆粒、または錠剤の形態である

2.形態1の方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、組成物がクロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムをさらに含む。

3.形態1の方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、組成物がクロスリンクポビドンおよびクロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロースをさらに含み、組成物が50 RPMで120分間撹拌される条件下で、0.25%の十二炭素脂肪酸ナトリウムを含むpH7リン酸ナトリウム緩衝液中の1000 mL中においてセレコキシブの60%以上の溶解率を有する。

4.形態1から3のいずれかの方法において、有機酸の量が組成物中のセレコキシブの重量の1から6倍であること。

5.形態1から4のいずれかの方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、有機酸がリンゴ酸であること。

6.形態1から4のいずれかの方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、有機酸

が酒石酸であること。
7.形態1から4のいずれかの方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、有機酸がマレイン酸であること。
8.形態1から4のいずれかの方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、有機酸がコハク酸であること。
9.T形態1から4のいずれかの方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、有機酸がクエン酸であること。
10.形態1から4のいずれかの方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、有機酸がアスコルビン酸であること。
11.形態1の方法において、COX-2阻害剤がイムレコキシブであり、組成物がクロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムをさらに含み、組成物が50 RPMで120分間撹拌される条件下で、0.25%の十二炭素脂肪酸ナトリウムを含むpH7リン酸ナトリウム緩衝液中の1000 mL中においてイムレコキシブの60%以上の溶解率を有すること。
12.形態1の方法において、COX-2阻害剤がセレコキシブであり、有機酸がマレイン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される群からのものであること；組成物がクロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、炭酸カルシウム、およびステアリン酸マグネシウムをさらに含み、組成物が50 RPMで120分間撹拌される条件下で、0.25%の十二炭素脂肪酸ナトリウムを含むpH7リン酸ナトリウム緩衝液中の1000 mL中においてセレコキシブの60%以上の溶解率を有すること。
13.形態1の方法において、COX-2阻害剤がイムレコキシブであり、炭酸カルシウム、有機酸がマレイン酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される群からのものであること；組成物がクロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムをさらに含むこと。
14. 形態1の方法において、組成物がセレコキシブ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および砂糖またはマンニトールからなる顆粒を含み、組成物が顆粒またはカプセルの形態を有すること。
15.形態1の方法において、組成物がセレコキシブ、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの1から2部、および砂糖またはマンニトールの1から2部からなる顆粒を含み、組成物が顆粒またはカプセルの形態を有し、かつ組成物が50 RPMで180分間撹拌される条件下で、2.5 gの十二炭素脂肪酸ナトリウムを含む中性の純水中の1000 mL中においてセレコキシブの60%以上の溶解率を有すること。
16.形態1の方法において、組成物がイムレコキシブ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および砂糖またはマンニトールからなる顆粒を含み、組成物が顆粒またはカプセルの形態を有すること。
17.形態1の方法において、組成物がイムレコキシブの1部、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの1から2部、および砂糖またはマンニトールの1から2部からなる顆粒を含み、組成物が顆粒またはカプセルの形態を有し、かつ組成物が50 RPMで180分間撹拌される条件下で、2.5 gの十二炭素脂肪酸ナトリウムを含む中性の純水中の1000 mL中においてイムレコキシブの60%以上の溶解率を有すること。
18.弱い酸塩基対を含む弱発泡崩壊製剤で、弱い酸が二元酸の一ナトリウム塩、二元酸の一カリウム塩、三元酸の一ナトリウム塩、アスコルビン酸、二元酸、またはそれらの混合物から選択され、弱い塩基が炭酸カルシウム、重曹、クエン酸カリウム、およびリチウム重曹から選択され、APIは炭酸カルシウム、グルコサミン、アカルボース、ミグリトール、ジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断剤、ニモジピン、トリプタン、抗ヒスタミン薬、サルタン、5-HT3拮抗薬、抗フィブリノリン剤、非古典的抗うつ薬、NSAIDs、ホルモン避妊薬、および抗てんかん薬から選択され、製剤が中性の純水で崩壊したときにpHが4.9を超えること。

19.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、炭酸カルシウム、アスコルビン酸、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、アスコルビン酸の重量と炭酸カルシウムの重量の比率が1:1から3:1の範囲内にあり、かつ組成物が200 mLの中性の純水で崩壊したときにpHが4.9を超えること。また、製剤が900 mLの中性の水中で75 RPMで撹拌され、30分後に測定される条件下で、カルシウムイオンの溶解率が20%から65%の範囲内であること。

20.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、炭酸カルシウム、ワイン石酸、リンゴ酸、コハク酸、およびアスコルビン酸から選択される有機酸を含み、酸と炭酸カルシウムとのモル比が0.15:1.0から1.0:1.0の範囲内にあり、かつ組成物が200 mLの中性の純水で崩壊したときにpHが4.9を超え、かつ製剤が900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌され、30分後に測定される条件下で、カルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲内であること。

21.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、炭酸カルシウム、クエン酸、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、クエン酸と炭酸カルシウムのモル比が0.8:1よりも小さいこと、製剤が200 mLの中性の水中で崩壊したときにpHが4.9を超え、かつ製剤が900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌され、30分後に測定される条件下で、カルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲内であること。

22.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、炭酸カルシウム、マレイン酸、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、マレイン酸と炭酸カルシウムのモル比が0.15:1から1:1の範囲内にあり、かつ製剤が顆粒、カプセル、錠剤、口腔崩壊錠、または分散錠の形態であること、製剤が中性の純水200 mLで崩壊したときにpHが4.9を超えること、かつ製剤が900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌され、30分後に測定される条件下で、カルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲内であること。

23.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、炭酸カルシウム、リンゴ酸、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、リンゴ酸と炭酸カルシウムのモル比が0.15:1から1:1の範囲内にあり、かつ製剤が顆粒、カプセル、錠剤、口腔崩壊錠、または分散錠の形態であること、製剤が中性の純水200 mLで崩壊したときにpHが4.9を超えること、かつ製剤が900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌され、30分後に測定される条件下で、カルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲内であること。

24.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、炭酸カルシウム、酒石酸、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、酒石酸と炭酸カルシウムのモル比が0.15:1から1:1の範囲内にあり、かつ製剤が顆粒、カプセル、錠剤、分散錠、または口腔崩壊錠の形態であること、製剤が中性の純水200 mLで崩壊したときにpHが4.9を超えること、かつ製剤が900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌され、30分後に測定される条件下で、カルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲内であること。

25.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、炭酸カルシウム、コハク酸、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、コハク酸と炭酸カルシウムのモル比が0.15:1から1:1の範囲内にあり、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊したときにpHが4.9を超え、かつ製剤が900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌され、30分後に測定される条件下で、カルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲内であること。

26. 形態18の弱い発泡崩壊製剤で、炭酸カルシウム、グルコサミン塩酸塩またはその塩、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、製剤が顆粒または錠剤の形態であること、かつ製剤が900 mLの中性の純水中で75 RPMで撹拌され、30分後に測定される条件下で、カルシウムイオンの溶解率が約35%から55%の範囲内であり、かつ形成される懸濁液のpHが6.5から7.5の範囲内であること。

27.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重曹、グルコサミン塩酸塩またはその塩、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、製剤が顆粒、カプセル、または分散錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが6.5から7.5の範囲内であること。

28.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重曹、グルコサミン硫酸塩、クロスリンクポビドン

、およびステアリン酸マグネシウムを含み、製剤が顆粒、カプセル、または分散錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが6.5から7.5の範囲内であること。

29.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、アカルボース、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、アスコルビン酸、またはクエン酸から選択される酸、およびクロスリンクポビドンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。.

30.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、ミグリトール、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、アスコルビン酸、またはクエン酸から選択される酸、およびクロスリンクポビドンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。

31.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、メゲストロール、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、アスコルビン酸、またはクエン酸から選択される酸、およびクロスリンクポビドンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。

32.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、プロゲステロン、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、アスコルビン酸、またはクエン酸から選択される酸、およびクロスリンクポビドンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。

33. 形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウムおよび重炭酸カリウムから選択される弱塩基、酒石酸ナトリウム、マレイン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、および酒石酸ナトリウムから選択される酸、クロスリンクポビドン、およびニフェジピンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。

34.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウムおよび重炭酸カリウムから選択される弱塩基、酒石酸ナトリウム、マレイン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、および酒石酸ナトリウムから選択される酸、クロスリンクポビドン、およびニモジピンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。

35.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウムおよび重炭酸カリウムから選択される弱塩基、酒石酸ナトリウム、マレイン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、および酒石酸ナトリウムから選択される酸、クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、フィマサルタン、イルベサルタンまたはその塩から選択されるサルタンAPIを含み、製剤が口腔崩壊錠または分散錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。.

36.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびバルサルタンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。

37.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびイルベサルタンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。.

38.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸、モノナトリウム酒石酸、モノナトリウムマレイン酸、モノナトリウムサクシン酸、モノナトリウムクエン酸、モノナトリウム酒石酸、モノカリウム酒石酸、モノカリウムマレイン酸、モノカリウムサクシン酸、およびモノカリウムクエン酸から選択される弱塩基、クロスリンクポビドン、および6-アミノカプロン酸またはトランサミン酸から選択されるアンチフィブリノリチック薬を含み、製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。

39.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、モノナトリウム酒石酸、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびトランサミン酸を含み、製剤が分散錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
40.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミンまたはその塩から選択されるセロトニン再取り込み阻害剤を含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
41.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびセルトラリンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
42.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびフルボキサミンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
43.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびフェキソフェナジンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
44.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびクエチアピンまたはジプラシドンから選択される非典型的な抗うつ薬を含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
45.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびクエチアピンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
46.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびジプラシドンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
47.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびスマトリプタンまたはエレトリプタンから選択されるトリプタン薬を含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
48.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびスマトリプタンを含み、製剤が口腔崩壊錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
49.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、イブプロフェン、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびマレイン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、アスコルビン酸、およびクエン酸から選択される有機酸を含み、製剤がODT（オーラルディスインテグレーションタブレット）の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
50. 形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびフェノバルビタール、カルバマゼピン、トピラメート、エトスクシミド、ガバペンチン、およびフェニトインから選択される抗てんかん薬を含む有機酸、およびクエン酸から選択されるアスコルビン酸と共に、製剤が口腔崩壊錠または分散性錠の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
51.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびフェノバルビタールを含む有機酸、製剤がODTの形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
52. 形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリン

クポビドン、フェニトインナトリウム、およびモノナトリウムマレート、モノナトリウムメレート、モノナトリウムサクシネート、モノナトリウムクエン酸、およびモノナトリウムタルトレートから選択される有機酸を含む製剤がODTの形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
53.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、クロスリンクポビドン、およびマレイン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、アスコルビン酸、およびクエン酸から選択される有機酸を含む製剤が懸濁液を生成し、ODTの形態であること。
54.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、シルデナフィル、重炭酸ナトリウム、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、アスコルビン酸、およびクエン酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドンを含み、製剤がODT（オーラルディスインテグレーションタブレット）の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
55.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、重炭酸ナトリウム、マレイン酸、マレイン酸、コハク酸、アスコルビン酸、およびクエン酸から選択される有機酸、5-HT3（5-ヒドロキシトリプタミン-3）受容体拮抗薬であるオンダンセトロンHCl、ドラセトロンHCl、グラニセトロンHCl、パロノセトロンHCl、およびラモセトロンHCl、またはその塩を含む基から選択される製剤がODT（オーラルディスインテグレーションタブレット）の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
56.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、オンダンセトロンHCl、重炭酸ナトリウム、マレイン酸、およびクロスリンクポビドンを含む製剤がODT（オーラルディスインテグレーションタブレット）の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
57.形態18の弱い発泡崩壊製剤で、グラニセトロンHCl、重炭酸ナトリウム、マレイン酸、およびクロスリンクポビドンを含む製剤がODT（オーラルディスインテグレーションタブレット）の形態であること、かつ製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後にpHが4.9を超えること。
58.フォーム1で定義されたセレコキシブのペレット組成物の製造方法は、以下の手順を含みます：
a）セレコキシブ1部およびHPMC E5 1～2部を、エタノールまたはベンジルアルコールから選択される液体アルコール10～15部に溶解する。
b）1部から2部の糖のペレットを流動化床に配置する。
c）ステップa）で得られたセレコキシブおよびHPMC E5を含むアルコール溶液を流動化床に噴霧する。
d）ステップc）で得られたペレットをマグネシウムステアレートと混合する。
e）ステップd）で得られたペレットを、カプセルまたは顆粒の容器、好ましくはバッグに充填する。
この組成物は、50 RPMで180分間撹拌される条件下で、0.25％のドデシル硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝溶液中の1000 mLにおいて、セレコキシブの溶解率が60％以上であり、かつ組成物がペレットの形態である。
59.フォーム1で定義されたセレコキシブの組成物の製造方法は、以下の手順を含みます：
a）セレコキシブ1部および有機酸1～6部を、有機酸がマレイン酸、林檎酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択され、アルコールがエタノールまたはベンジルアルコールから選択される液体アルコール10～20部に溶解する。
b）顆粒化: 流動化床にクロスリンクポビドン1部、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース1部、および少量のドデシル硫酸ナトリウム（錠剤あたり約20 mg）を配置する。
c）ステップa）で得られたセレコキシブおよび有機酸を含むエタノール溶液を流動化床に噴霧する。
d）ステップc）で得られた粉末を、8％の水性PVPK30を流動化床に噴霧して顆粒にする

。
e）ステップd）で得られた顆粒を、水分含有量が4％未満になるまで乾燥する。;
f）ステップe）で得られた顆粒を、マグネシウムステアレートと混合する。
g）ステップf）で得られた顆粒を、錠剤に圧縮するか、好ましくはカプセルまたは顆粒の容器、バッグに充填する。
この組成物は、50 RPMで120分間撹拌される条件下で、0.25％のドデシル硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝溶液中の1000 mLにおいて、セレコキシブの溶解率が60％以上である。.
60.サブジェクトに対する低カルシウム症またはカルシウム欠乏の治療法は、以下のいずれかをサブジェクトに投与することを含みます：:
形態18から26のいずれかの製剤の治療効果のある量、または
カルシウム炭酸塩と林檎酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、アスコルビン酸およびクエン酸から選択される有機酸を含む弱発泡性崩壊製剤。ただし、カルシウム炭酸塩の1日あたりの用量は80 mg未満であり、製剤が中性の純水200 mLで崩壊した後のpHが4.9以上となり、中性の純水900 mL中のカルシウムイオンの溶解範囲が20％から75％であり、かつ製剤が錠剤、カプセル、または顆粒の形態である。
.
61.被験者に対して、形態1から17のいずれかに規定される組成物または形態18から57のいずれかの製剤を投与することを含む、病気または状態の治療または予防法。特に好ましくは、病気または状態が低カルシウム症またはカルシウム欠乏である。
62.形態1から17のいずれかに規定される組成物または形態18から57のいずれかの製剤を使用して医薬品を製造する方法の使用。特に、低カルシウム症またはカルシウム欠乏を治療または予防するためのもの。
63. 形態1から17で規定される組成物または形態18から57で規定される製剤は、被験者の病気または状態、特に低カルシウム症またはカルシウム欠乏の治療または予防に使用するためのものです。.
64. 有効成分医薬品、1つ以上の賦形剤、および弱い酸塩基対を含む弱発泡性崩壊製剤，
製剤は、顆粒、ペレット、カプセル、錠剤、口腔崩壊錠、または分散錠の形態である
弱い酸は、二元酸の一ナトリウム塩、二元酸の一カリウム塩、三元酸の一ナトリウム塩、三元酸の一カリウム塩、アスコルビン酸、二元酸、またはそれらの混合物から選択される有機酸である；
弱い塩基は、炭酸カルシウム、重曹、炭酸カリウムまたは炭酸リチウムから選択される
有効成分（API）は、シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤、炭酸カルシウム、グルコサミン、アカルボース、ミグリトール、ジヒドロピリジン系カルシウムチャネルブロッカー、ニモジピン、トリプタン、抗ヒスタミン薬、サルタン、5-HT3拮抗薬制吐剤、抗フィブリノリン製剤、非古典的抗うつ薬、NSAID、ホルモン避妊薬、および抗てんかん薬、それらの塩、またはそれらの混合物から選択される；および
1つ以上の賦形剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムから選択される、またはそれらの混合物から選択される。
65. 形態64の製剤では、有機酸はマリン酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸およびその塩、一ナトリウムマレート、一ナトリウムメレート、一ナトリウムサクシネート、一ナトリウムクエン酸、一ナトリウム酒石酸、一カリウムマレート、一カリウムメレート、一カリウムサクシネート、一カリウムクエン酸、一カリウム酒石酸、またはそれらの混合物から選択されます。
66. クロスリンクポビドン、クロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロース、およびステアリン酸マグネシウムを含む形態64または65の製剤で、APIはセレコキシブおよびイムレコキシブから選択されるシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤です。
67. 形態64の製剤で、COX-2阻害剤がセレコキシブであるもの。.

68. 形態64の製剤で、COX-2阻害剤がイムレコキシブであるもの。
69. 形態65の製剤で、有機酸の量が組成物中のセレコキシブの重量の1から6倍であるもの。
70. T形態67または形態68の製剤で、製剤は解離試験後120分で50 RPMで0.25%のドデシル硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝液中でCOX-2阻害剤の60%以上の溶解率を有するもの。.
71. 形態67または形態68の製剤で、製剤はペレットまたはカプセルの形態で、製剤はさらに砂糖またはマンニトールを含み、製剤はCOX-2阻害剤の1部、親水性メチルセルロースの1から2部、および砂糖またはマンニトールからなるペレットの1から2部を含み、製剤は解離試験後180分で50 RPMで2.5 gのドデシル硫酸ナトリウムを含む中性純水中でCOX-2阻害剤の60%以上の溶解率を有するもの。
72. T形態65の製剤で、APIは炭酸カルシウムであるもの。
73. 形態72の製剤で、クロスリンクポビドンおよびステアリン酸マグネシウムを含み、有機酸がアスコルビン酸であり、アスコルビン酸の重量と炭酸カルシウムの重量との比率が1:1から3:1の範囲にあり、製剤は30分間撹拌速度75 RPMで測定された際に中性水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から65%の範囲にあるもの。
74. 形態72の製剤で、クロスリンクポビドンおよびステアリン酸マグネシウムを含み、有機酸が酒石酸、マリン酸、マレイン酸、およびコハク酸から選択され、有機酸と炭酸カルシウムとのモル比が0.15:1.0から1.0:1.0の範囲にあり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊すると、pHが4.9を超え、かつ撹拌速度75 RPMで測定された際に中性純水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲にあるもの。
75. 形態72の製剤で、クロスリンクポビドンおよびステアリン酸マグネシウムを含み、有機酸がクエン酸であり、クエン酸と炭酸カルシウムとのモル比が0.8:1未満であり、製剤は中性水200 mL中で崩壊すると、pHが4.9を超え、かつ撹拌速度75 RPMで測定された際に中性純水900 mL中のカルシウムイオンの溶解率が20%から75%の範囲にあるもの。
76. 形態72の製剤で、クロスリンクポビドンおよびステアリン酸マグネシウムを含み、製剤はグルコサミンまたはその塩をさらに含み、製剤は撹拌速度75 RPMで測定された際に中性純水900 mL中でのカルシウムイオンの溶解率が約35%から55%の範囲にあり、形成される懸濁液のpHは6.5から7.5の範囲にあるもの。
77. 形態72の製剤で、クロスリンクポビドンを含み、有機酸がマリン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、アスコルビン酸、およびクエン酸から選択され、さらにアカルボース、ミグリトール、メゲストロール、またはプロゲステロンから選択されるAPIを含み、製剤は中性純水200 mL中で崩壊すると、pHが4.9を超え、かつ製剤が口腔内崩壊錠の形態であるもの。
78. 形態64の製剤で、ナトリウムビカーボネート、グルコサミン塩酸塩およびグルコサミン硫酸塩から選択されるAPI、またはそれらの塩、クロスリンクポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含み、製剤は中性純水200 mL中で崩壊すると、pHが6.5から7.5の範囲にあるもの。
79. 形態64の製剤では、ナトリウムビカーボネートおよびカリウムビカーボネートから選択される弱塩基、一ナトリウムマレート、一ナトリウムメレート、一ナトリウムサクシネート、一ナトリウムクエン酸、および一ナトリウム酒石酸から選択される有機酸、およびクロスリンクポビドンからなるものであり、APIはニフェジピンまたはニモジピンから選択され、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態であるもの。
80. 形態64の製剤では、ナトリウムビカーボネートおよびカリウムビカーボネートから選択される弱塩基、一ナトリウムマレート、一ナトリウムメレート、一ナトリウムサクシネート、一ナトリウムクエン酸、および一ナトリウム酒石酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドン、およびクロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロースからなり、APIはロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、フィマサル

タン、およびイルベサルタンから選択されるサータンまたはその塩であり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠または崩壊錠の形態であるもの。

81. 形態64の製剤では、ナトリウムビカーボネートおよびカリウムビカーボネートから選択される弱塩基、一ナトリウムマレート、一ナトリウムメレート、一ナトリウムサクシネート、一ナトリウムクエン酸、一ナトリウム酒石酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドン、およびクロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロースからなり、APIは6-アミノカプロン酸またはトラネキサム酸から選択される抗フィブリノリン製剤であり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、崩壊錠または分散錠の形態であるもの。

82. 形態64の製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドン、およびクロスリンクカルボキシメチルナトリウムセルロースからなり、APIはフルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミンから選択されるセロトニン再取り込み阻害剤またはその塩であり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態である。

83. 形態64の製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドン、およびフェキソフェナジンからなり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態である。

84. 形態64の製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドン、およびクエチアピンまたはジプラシドンから選択される非古典的な抗うつ剤であるAPIからなり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態である。

85. 形態64の製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドン、およびスマトリプタンまたはエレトリプタンから選択されるトリプタン薬であるAPIからなり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態である。

86. 形態64の製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドン、およびイブプロフェンから選択されるAPIからなり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態である。

87. 形態64の製剤は、炭酸カルシウム、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される有機酸、クロスリンクポビドン、およびシルデナフィルから選択されるAPIからなり、製剤は中性純水200 mL中で崩壊するとpHが4.9を超え、口腔内崩壊錠の形態である。

88. フォーム64の配合物は、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択された有機酸、架橋ポビドン、およびシルデナフィルを含むものです。この配合物は、中性の純水200 mLで崩壊したときにpHが4.9を超え、かつ、口腔内崩壊錠の形態を有しています。

89. フォーム64の配合物は、炭酸カルシウム、マリン酸、マレイン酸、サクシン酸、タルタル酸、クエン酸、およびアスコルビン酸からなる群から選択された有機酸、および架橋ポビドンを含むものです。APIは、オンダンセトロンHCl、ドラセトロンHCl、グラニセトロンHCl、パロノセトロンHCl、およびラモセトロンHClからなる群から選択された5-HT3（5-ヒドロキシトリプタミン-3）受容体拮抗剤、またはその塩です。この配合物は、中性の純水200 mLで崩壊したときにpHが4.9を超え、かつ、口腔内崩壊錠の形態を有しています。

90. セレコキシブを含むペレット組成物を製造する方法は、次の手順を含みます：

a）セレコキシブ1部とHPMC E5 1から2部を、エタノールまたはベンジルアルコールか

ら選択された液体アルコール10から15部に溶解する。
b）1部から2部の砂糖ペレットを流動ベッドに配置する。
c）ステップa）でのセレコキシブおよびHPMC E5を含むエタノール溶液を流動ベッドに噴霧する。
d）ステップc）の結果として得られるペレットをステアリン酸マグネシウムで混合する。
e）ステップd）の結果得られるペレットをカプセルまたは顆粒袋に充填する。

この組成物は、0.25％の十二炭素硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝液1000 mL中で50 RPMで180分間撹拌されたときに、セレコキシブの60％以上の溶解率を有しています。

91. セレコキシブを含むペレット組成物を製造する方法は、次の手順を含みます：
a）セレコキシブ1部および有機酸（マレイン酸、マリン酸、タルタル酸、サクシン酸、クエン酸、およびアスコルビン酸から選択される）1から6部を、エタノールまたはベンジルアルコールから選択される液体アルコール10から20部に溶解する。
b）1部の架橋ポビドン、1部の架橋カルボキシメチルナトリウムセルロース、および少量の十二炭素硫酸ナトリウム（錠剤あたり約20 mg）を流動ベッドに配置する。
c）ステップa）でのセレコキシブと有機酸を含むエタノール溶液を流動ベッドに噴霧する。
c）ステップc）の結果得られる粉末を、流動ベッドに8％の水性PVPK30を噴霧して顆粒にする;
d）t顆粒は水分含有量が4％未満になるまで乾燥する。
e）tステップd）の結果得られる顆粒をステアリン酸マグネシウムと混合する。
f）ステップe）の結果得られる顆粒を錠剤に圧縮するか、カプセルまたは顆粒袋に充填する。
この組成物は、0.25％の十二炭素硫酸ナトリウム/pH 7リン酸ナトリウム緩衝液1000 mL中で50 RPMで180分間撹拌されたときに、セレコキシブの60％以上の溶解率を有しています。.

92. 被験者に対して形態64から89までのいずれかの弱発泡崩壊製剤を投与することにより、被験者の病気または状態を治療または予防する方法。

93. 形態64から89までのいずれかの弱発泡崩壊製剤を使用して薬剤を製造する方法。これは病気または状態の治療または予防に使用される。

94. 被験者の病気または状態の治療または予防に使用される形態64から89までのいずれかの弱発泡崩壊製剤。

【図面】

【図１】

図1

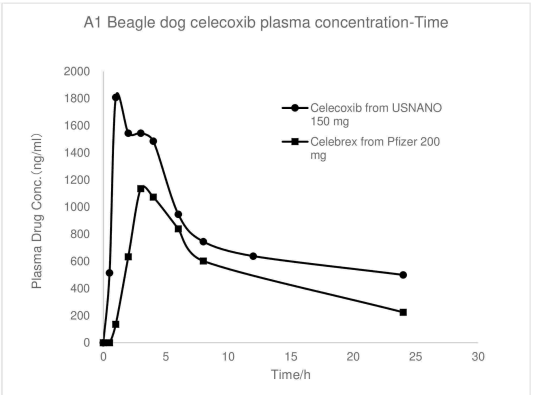

図1：A1 ビーグル犬血漿薬物濃度-時間

【図２】

図 2

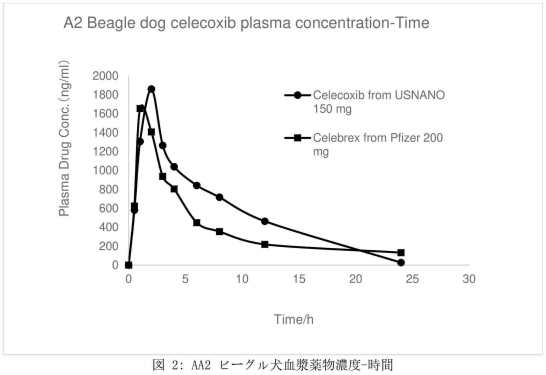

図 2：AA2 ビーグル犬血漿薬物濃度-時間

【図３】

図 3

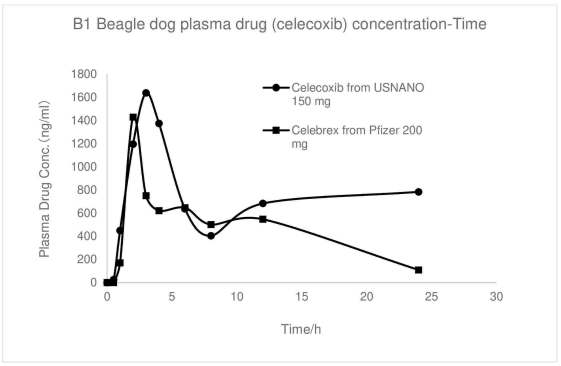

図 3：B1 ビーグル犬血漿薬物濃度-時間

【図４】

図 4

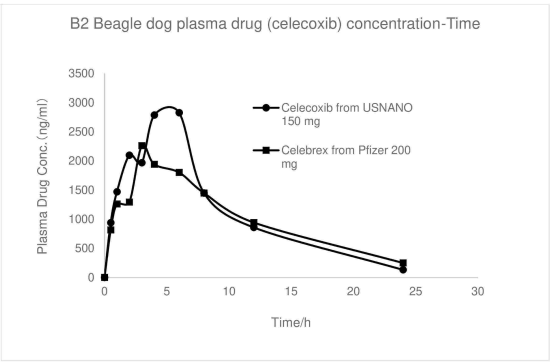

図 4：B2 B2 ビーグル犬血漿薬物濃度-時間

【図５】

図 5

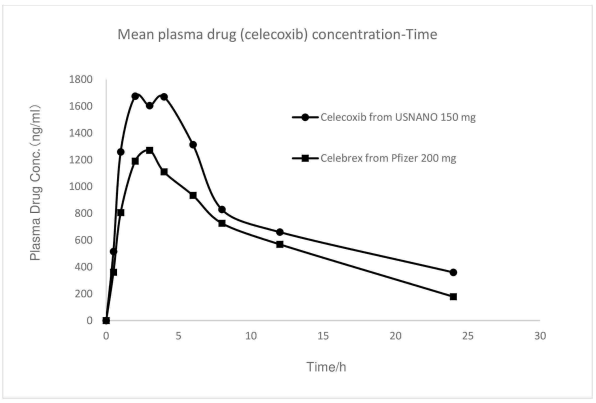

図 5：平均血漿薬物濃度-時間

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/056309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/4015 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/4422 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/46 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)

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)

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)

EPOQUE – Database: PATENW, A61K9/16/LOW OR A61K9/20/LOW OR A61K9/48/LOW IPC/CPC marks searched; STN – Databases: REGISTRY, HCAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CASFORM; INTERNET – Espacenet

Keywords: celecoxib, imrecoxib, hydroxylpropyl methylcellulose (HPMC), malic acid, maleic acid, succinic acid, tartaric acid, citric acid, ascorbic acid, magnesium stearate, povidone, carboxylmethyl cellulose (CMC) and other similar terms searched.

Espacenet, Auspat and Internal Databases: Applicant/Inventors names searched.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 October 2022	12 October 2022
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Andrea La AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2949

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/056309

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Box for Details

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-17, 58, 59

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/IB2022/056309
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0265380 A1 (DELMAS ET AL.) 30 December 2004 See Abstract and Example 2	1-17, 58, 59
X	WO 2006/079923 A2 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC) 03 August 2006 See Abstract, pg 4 para 1, Example 1 and Table 1	1-17, 58, 19
X	KR 101237646 B1 (DREAMPHARMA CORP) 04 March 2013 & English Translation retrieved from Espacenet See Abstract. [0001], [0036] and Examples 1, 4, 6 and 7	1-17, 58, 59
X	CN 101002741 A (LIU FENGMING) 25 July 2007 & English Translation retrieved from Espacenet See Abstract and Example 2	58
X	CN 107115313 A (FUJIAN FUKANG PHARMACEUTICAL CO LTD) 01 September 2017 & English Translation retrieved from Espacenet See Abstract, [0012] and Example 2	58
X	CN 105343030 A (ZHONG BAIGEN) 24 February 2016 & English Translation retrieved from Espacenet See Abstract and Example 3	58
X	WO 2006/056770 A1 (PLIVA HRVATSKA D.O.O.) 01 June 2006 See Abstract, pg 2 ln 14-19 and Example 1	58

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/IB2022/056309

Supplemental Box

Continuation of: **Box III**
This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:

- Invention 1: Claims 1-17, 58 and 59 are directed to a method of production of the composition of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors selected from celecoxib and imrecoxib, comprising a water soluble excipient, and an organic acid. The COX-2 inhibitor and the water soluble excipient is dissolved in alcohol and mixed with an expander and filler, such that the composition is in the form of a pellet, a capsule, granules or a tablet. The feature of a method of producing compositions of COX-2 inhibitors is specific to this group of claims.

- Invention 2: Claims 18-57 and 60 are directed to a weakly effervescent disintegration formulation comprising a weak acid-base pair and an active pharmaceutical ingredient (API) or a method of treating hypocalcaemia or calcium deficiency using said composition. The formulation is capable of disintegrating in pure water to produce a pH of greater than 4.9. The feature of a weakly effervescent disintegration formulation is specific to this group of claims.

PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.

When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.

In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. In the above inventions there is no common active ingredient so the only common feature is the presence of an acid. As a result there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied *a priori*.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/IB2022/056309

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
US 2004/0265380 A1	30 December 2004	US 2004265380 A1	30 Dec 2004
		CA 2444506 A1	31 Oct 2002
		CN 1633282 A	29 Jun 2005
		EP 1379222 A1	14 Jan 2004
		EP 1379222 B1	10 Dec 2008
		FR 2823668 A1	25 Oct 2002
		FR 2823668 B1	27 Feb 2004
		HK 1062404 A1	05 Nov 2004
		JP 2004525976 A	26 Aug 2004
		MX PA03009587 A	06 Dec 2004
		WO 02085336 A1	31 Oct 2002
WO 2006/079923 A2	03 August 2006	WO 2006079923 A2	03 Aug 2006
		CA 2595675 A1	03 Aug 2006
		EP 1846377 A2	24 Oct 2007
		JP 2008528568 A	31 Jul 2008
KR 101237646 B1	04 March 2013	KR 20120089817 A	14 Aug 2012
		KR 101237646 B1	04 Mar 2013
CN 101002741 A	25 July 2007	CN 101002741 A	25 Jul 2007
		CN 1957928 A	09 May 2007
		CN 1994281 A	11 Jul 2007
		CN 1994282 A	11 Jul 2007
		CN 1994283 A	11 Jul 2007
		CN 101002736 A	25 Jul 2007
		CN 101002737 A	25 Jul 2007
		CN 101002738 A	25 Jul 2007
		CN 101002739 A	25 Jul 2007
		CN 101002740 A	25 Jul 2007
		CN 101002742 A	25 Jul 2007
		CN 101002743 A	25 Jul 2007
		CN 101002744 A	25 Jul 2007
		CN 101002745 A	25 Jul 2007
		CN 101002746 A	25 Jul 2007
		CN 101002747 A	25 Jul 2007
		CN 101002748 A	25 Jul 2007
		CN 101002749 A	25 Jul 2007

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/IB2022/056309

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		CN 101002750 A	25 Jul 2007
		CN 101002751 A	25 Jul 2007
		CN 101002752 A	25 Jul 2007
		CN 101002753 A	25 Jul 2007
		CN 101002754 A	25 Jul 2007
		CN 101006987 A	01 Aug 2007
		CN 101006988 A	01 Aug 2007
		CN 101006989 A	01 Aug 2007
		CN 101006990 A	01 Aug 2007
		CN 101006991 A	01 Aug 2007
		CN 101011363 A	08 Aug 2007
		CN 101011364 A	08 Aug 2007
		CN 101011365 A	08 Aug 2007
		CN 101011366 A	08 Aug 2007
		CN 101011367 A	08 Aug 2007
		CN 101011368 A	08 Aug 2007
		CN 101015528 A	15 Aug 2007
		CN 101015529 A	15 Aug 2007
		CN 101015530 A	15 Aug 2007
		CN 101015531 A	15 Aug 2007
		CN 101015532 A	15 Aug 2007
		CN 101015533 A	15 Aug 2007
		CN 101015534 A	15 Aug 2007
		CN 101015535 A	15 Aug 2007
		CN 101036632 A	19 Sep 2007
		CN 101057835 A	24 Oct 2007
CN 107115313 A	01 September 2017	CN 107115313 A	01 Sep 2017
CN 105343030 A	24 February 2016	CN 105343030 A	24 Feb 2016
WO 2006/056770 A1	01 June 2006	WO 2006056770 A1	01 Jun 2006
		CA 2589167 A1	01 Jun 2006
		EP 1833476 A1	19 Sep 2007
		US 2007298102 A1	27 Dec 2007

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/IB2022/056309

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/38 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*47/32 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*9/46 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/46	
Ａ６１Ｋ	*47/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ	*31/7034(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7034	
Ａ６１Ｋ	*31/7008(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7008	
Ａ６１Ｋ	*31/445(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/445	
Ａ６１Ｋ	*31/4422(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4422	
Ａ６１Ｋ	*31/4045(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4045	
Ａ６１Ｋ	*31/573(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	
Ａ６１Ｋ	*31/57 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/57	
Ａ６１Ｋ	*31/4178(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4178	
Ａ６１Ｋ	*31/4184(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4184	
Ａ６１Ｋ	*31/41 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/41	
Ａ６１Ｋ	*31/138(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/138	
Ａ６１Ｋ	*31/135(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/135	
Ａ６１Ｋ	*31/554(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/554	
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ａ６１Ｋ	*31/55 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55	

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

ールズ・２０００・シドニー・フィリップ・ストリート・１２６内

(72)発明者　イップ・チン・プイ

オーストラリア・ニュー・サウス・ウェールズ・２０００・シドニー・フィリップ・ストリート・１２６内

(72)発明者　イップ・シュー・プイ

オーストラリア・ニュー・サウス・ウェールズ・２０００・シドニー・フィリップ・ストリート・１２６内

Ｆターム（参考）　4C076　AA31 AA36 AA48 AA53 BB01 CC11 CC15 CC16 CC21 DD25
DD41 DD42 DD43 DD59 EE16 EE32 FF33 FF68 GG01
4C084　AA17 MA35 MA37 MA41 MA52 NA05 NA11 ZC20 ZC41
4C086　AA01 AA02 BC13 BC21 BC26 BC32 BC36 BC62 BC80 BC92
DA10 EA02 EA08 GA07 GA10 GA12 MA03 MA05 MA10 MA35 MA37
MA41 MA52 NA05 NA11 ZC20 ZC41
4C206　AA01 AA02 FA21 FA29 MA03 MA05 MA55 MA57 MA61 MA72
NA05 NA11 ZC20 ZC41