

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-534522

(P2008-534522A)

(43) 公表日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-503332 (P2008-503332)	(71) 出願人	507324773
(86) (22) 出願日	平成18年3月30日 (2006.3.30)		ジェンファーム インク
(85) 翻訳文提出日	平成19年11月19日 (2007.11.19)		カナダ国 エム8ゼット 2エス6 オン
(86) 国際出願番号	PCT/CA2006/000470		タリオ エトビコーク アドヴァンス ロ
(87) 国際公開番号	W02006/102750		ード 85
(87) 国際公開日	平成18年10月5日 (2006.10.5)	(74) 代理人	100105050
(31) 優先権主張番号	2,505,463		弁理士 鷲田 公一
(32) 優先日	平成17年3月30日 (2005.3.30)	(72) 発明者	キャロン デヴィッド エー.
(33) 優先権主張国	カナダ (CA)		カナダ国 エム8ゼット 2エス6 オン
			タリオ エトビコーク アドヴァンス ロ
			ード 85 ジェンファーム インク シ
			ー/オー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物のための複合ステップ製造方法

(57) 【要約】

本発明は、レベチラセタムなどの医薬活性成分の経口用固形医薬製剤を製造する方法であって、医薬活性成分を湿式造粒することと、それと同時に流動層乾燥させることを含み、医薬調合物が顆粒化するのに伴って、それが同時に乾燥され、そのためペースト状になるのを防止する方法に関する。このように、本発明は、造粒ステップと流動層乾燥ステップを「複合」させたことを特徴とする、新規な製剤製造方法を提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

(a) 医薬有効成分を含有する医薬調合物を湿式造粒するステップ；および
(b) 同時に、前記医薬調合物を流動層乾燥するステップ；
を含む、経口用固形医薬製剤の製造方法。

【請求項 2】

前記医薬有効成分がレベチラセタムである、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

前記湿式造粒が湿式造粒剤を用いて行われる、請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

前記湿式造粒剤が水である、請求項 3 に記載のプロセス。

【請求項 5】

前記湿式造粒剤が、噴霧速度を 200 ~ 210 g / 分、噴霧時間を約 40 分間以下として噴霧される、請求項 3 または 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

前記湿式造粒剤が、噴霧速度を 1 ~ 20 g / 分として噴霧される、請求項 3 または 4 に記載の製造方法。

【請求項 7】

前記流動層乾燥は、500 ~ 600 c f m (850 ~ 1020 C M H) の気流速度で行われる、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 8】

前記流動層乾燥は、40 ~ 100 C M H の気流速度で行われる、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 9】

前記経口用固形医薬製剤が、錠剤またはカプセル剤である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 10】

前記経口用固形医薬製剤が、L O D が 4 %、4 分での破砕性が 0 . 8 % 未満、および崩壊時間が 15 分未満の錠剤である、請求項 9 に記載の製造方法。

【請求項 11】

中枢神経系障害、動揺病、運動亢進症、筋緊張亢進、けいれん性疾患、記憶障害、低酸素性または虚血性 C N S 疾患、躁うつ病、躁病、片頭痛、および慢性または神経障害性疼痛を治療するために有用な医薬を製造するための、請求項 2 に記載の製造方法の使用。

【請求項 12】

前記けいれん性疾患がてんかんである、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

(a) 医薬有効成分を含有する医薬調合物を湿式造粒するステップ；および
(b) 同時に、前記医薬調合物を流動層乾燥するステップ；
を含む方法によって製造される、医薬組成物。

【請求項 14】

前記医薬有効成分がレベチラセタムである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

錠剤またはカプセル剤である、請求項 13 または 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

中枢神経系障害、動揺病、運動亢進症、筋緊張亢進、けいれん性疾患、記憶障害、低酸素性または虚血性 C N S 疾患、躁うつ病、躁病、片頭痛、および慢性または神経障害性疼痛を治療するための、請求項 14 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 17】

前記けいれん性疾患がてんかんである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

中枢神経系障害、動揺病、運動亢進症、筋緊張亢進、けいれん性疾患、記憶障害、低酸素性または虚血性 CNS 疾患、躁うつ病、躁病、片頭痛、および慢性または神経障害性疼痛を治療する方法であって、

(a) レベチラセタムを含有する医薬調合物を湿式造粒するステップ；および

(b) 同時に、前記医薬調合物を流動層乾燥するステップ；

を含む方法によって製造された医薬組成物を患者に投与することを含む方法。

【請求項 19】

前記けいれん性疾患がてんかんである、請求項 18 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、医薬組成物を製造するための新規な製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

薬物 (Drug substance) は、錠剤およびカプセル剤などの固形剤として経口投与されることが最も多い。錠剤は薬物を含有する製剤剤形として定義され、適切な希釈剤とともにまたは希釈剤を用いることなく、圧縮法または成型法のいずれかによって製造されうる。圧縮錠剤は通常、大規模生産法によって製造される。圧縮錠剤は、圧縮形成され、特別な被覆物 (コーティング) を有さない。錠剤は、粉末状、結晶質または顆粒状材料から、単独でまたは賦形剤と組み合わせられて製造される。

20

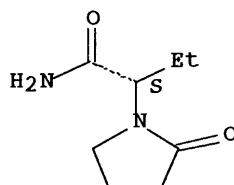
【0003】

錠剤およびカプセル剤の製造において、最も汎用されかつ最も一般的な造粒方法は、湿式造粒法である。その一般性は、湿式造粒法が、所望の錠剤とするのに必要な圧縮を行うための物理的条件をすべて満たす可能性が高いと考えられるからである。錠剤もしくはカプセル剤の成分が水分に弱い、または乾燥中の高温に耐えることができず、かつ錠剤またはカプセル剤の成分が、十分な固有の結合性または凝集性を有する場合には、スラッシングを用いて顆粒を形成してもよい。この方法は、乾式造粒とも呼ばれる。薬物自体が錠剤総重量の大部分を占める錠剤については、薬物に、直接圧縮により製剤化するのに必要とされる物理的特性を有することが求められる。直接圧縮では、材料自体の物理的性質を変えることなく、粉末材料から直接圧縮により錠剤を得る。他の関連する造粒プロセスは、球状化 (spheronization)、噴霧乾燥および噴霧凝固を含む。球状化による丸いビーズは、物質の流れをより向上させる。噴霧乾燥で得られた材料の均一なサイズおよび球形も、流動性を向上させる。さらに噴霧凝固によれば、薬物の徐放性剤形に適応させるのに最も適した材料を配合者が使用することが可能となる (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. Vol. II)。

30

【0004】

【化 1】



40

【0005】

上記式 (1) のレベチラセタム、または (-) - (S) - - エチル - 2 - o x o - 1 - ピロリジンアセトアミドは抗けいれん薬であり、治療における使用が、例えば米国特許第 6,903,130 号、米国特許第 4,943,639 号および米国特許第 4,696,943 号に開示されている。例えば、レベチラセタムは、動揺病、運動亢進症、筋緊張亢進、てんかんなどのけいれん性疾患、記憶障害、低酸素性虚血性 CNS 疾患、躁うつ病、躁病、片頭痛、および慢性または神経障害性疼痛の治療に有用である。レベチラセタムは、限定されないが、米国特許第 4,943,639 号、英国特許第 2,225,322

50

号および米国特許第 6, 107, 492 号に記載の方法など、様々な合成方法によって製造されている。

【0006】

湿式造粒法における製造には、以下のステップ：（１）医薬有効成分（Active Pharmaceutical Ingredient）（API）と、必要とされる他の薬学的に許容される添加剤との混合物を調合し、均一な均質調合物を調製するステップ；（２）湿潤剤を添加して、均一な調合物を顆粒化するステップ；（３）得られた顆粒を乾燥させ、圧縮に適した最適なサイズに分級するステップ；（４）分級された顆粒を、必要とされる薬学的に許容される添加剤／潤滑剤と調合するステップ；最後に、（５）調合した顆粒を錠剤へと圧縮するステップ；が含まれる。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、レベチラセタムの開発および処理時において、前述の処理は、添加される造粒賦形剤の量、および乾燥条件の両方に、非常に影響を受けやすいことが知られている。市販のKEPPRA（登録商標）錠剤におけるAPI、レベチラセタムは一般に、錠剤重量の約76%を占める。そのため、調合物の処理は、APIによって非常に影響を受ける。例えば本化合物の調合物を、完全な乾式造粒したりまたは直接圧縮したりすると、硬度が得られず、得られた錠剤は脆く、結合特性が乏しい。したがって、いずれの種類の造粒においても、水などの湿式造粒剤を含まなければならない。しかし、その有効成分（active）は吸湿性であり、例えば水に非常に可溶性（104.0 g / 100 ml）であるので、高せん断ミキサー（HSM）での混合中に噴霧する量を、管理かつ／または最適化するのが難しい。水を噴霧しすぎた場合、ブレンドは固まり、非常にペースト状になる。次いで、このペースト状材料は、HSMにおいて硬化が進み、場合によってはさらに、加工機械または攪拌羽を停止させる。さらに乾燥ステップにおいて、これらのペースト状顆粒は非常に重いことから、立法平方メートル／時で測定される最大気流速度としても、流動層乾燥機（FBD）内で浮遊しない。その結果、顆粒は、ボウル（bowl）形状となり、2分未満の熱または室温乾燥で（ソリッドブロックへと）固化する。アルコールなどの他の造粒賦形剤を使用することにより、水で観察されるほど激しく顆粒がペースト状にならないか、または硬くならない（アルコールはHSMにおいて蒸発する）場合でさえ、ペーストはFBD内で浮遊することができないので、やはり乾燥において問題がある。

20

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の概要

本発明の第1の態様により、医薬組成物を製造する複合ステップ（combined-step）方法が提供される。医薬を製造する複合ステップ方法は、医薬調合物の湿式造粒と、それと同時の流動層乾燥とを含む。製造中に、医薬調合物が顆粒化していくのと同時に乾燥され、ペースト状になるのが防止される。このように本発明は、造粒ステップと流動層乾燥ステップとを「複合」させたことを特徴とする製剤化方法を提供する。

40

【0009】

驚くべきことに、医薬調合物の顆粒が急激にペースト状となったり、もしくは硬くなったり、または流動層乾燥機（FBD）において浮遊しないという、本明細書に記載された問題は、湿式造粒による硬化と乾燥条件状態（適切な流動層乾燥を行うための条件）との両方を同時に実施する、本発明の製造方法によって克服された。

【0010】

本発明の第2の態様により、医薬調合物の湿式造粒、およびそれと同時の流動層乾燥を含むプロセスによって製造される医薬組成物が提供される。

【0011】

本発明の第3の態様により、中枢神経系（CNS）障害、動揺病、運動亢進症、筋緊張亢進、てんかんなどのけいれん性疾患、記憶障害、低酸素性虚血性CNS疾患、躁うつ病

50

、躁病、片頭痛、および慢性または神経障害性疼痛を治療または予防する方法であって、レベチラセタムを含有し、かつ医薬調合物の湿式造粒、およびそれと同時の流動層乾燥を含む製造方法によって製造された医薬組成物を、投与することを含む方法が提供される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明の詳細な説明

本発明の一実施形態は、湿式造粒と、それと同時の流動層乾燥を特徴とする医薬有効成分の経口用固形医薬製剤を製造する方法を提供する。本明細書における経口投与用固形製剤の製造方法は、流動層乾燥機（FBD）内の入口温度が設定値に達するまで、医薬有効成分と1種または複数種の賦形剤とを流動化させることを含む。いったん、設定温度のFBD内に湿式造粒剤を成分に加える。湿式造粒剤を一定噴霧速度で加えるとともに、FBD内の造粒成分を一定の気流速度で一定時間乾燥させ、最適なLOD、硬度、破碎性および崩壊時間を達成する。造粒プロセスの一部は、FBDに供給される入口の風量によって制御される。その後のプロセスには、顆粒をふるいにかけて粉碎すること、さらに最終の経口用固形剤形を調合し、滑沢剤を添加することが含まれる。

10

【0013】

この製造方法によって、適切な硬度が得られるとともに、従来の段階的な造粒および乾燥を含む方法に付随する前述の問題が避けられる。特に、顆粒の凝集塊は観察されず、顆粒は均一である。

【0014】

20

本発明の好ましい実施形態は、湿式造粒と流動層乾燥とを同時のステップとすることを特徴とする、レベチラセタムの経口用固形医薬製剤の製造方法を提供する。

【0015】

好ましい方法は、噴霧前に均一な調合物を得るのに十分な時間を与えるとともに、安定な入口温度（例えば、 30 ± 5 ）を達成するのに十分な時間、流動層乾燥機でレベチラセタムとその賦形剤とを流動化させることを含む。例えば流動化は、プロセス開始後、5分間以上行われる。湿式造粒剤（例えば水）を、約40分間以下の噴霧時間添加する。流量は、噴霧時間およびバッチサイズに基づいて決定される。例えば、120,000錠のバッチの製造においては、流量を200~210g/分として、流動層乾燥機内の入口温度を約60とし、気流速度を500~600cfmで一定として、造粒成分を一定時間乾燥させ、所望の特性を有する錠剤を得る。より小さなサイズのバッチは、より低い湿式造粒剤流量、および/またはより短い噴霧時間、および/または低い気流速度を用いて製造することができる。一例として、本発明による製造方法を用いてレベチラセタムを含有する錠剤のより小さなバッチ（4000錠未満）を製造したが、その製造プロセスにおいて、湿式造粒剤（25%含水）を一定の噴霧速度9.5g/分で噴霧した。同時に造粒成分を、一定の気流速度または一定の風量40~100CMH（例えば、60~80CMH）で3分間乾燥させ、目的のLOD、硬度、破碎性および崩壊時間を達成した。

30

【0016】

この製造方法で使用される湿式造粒剤は、水、イソプロピルアルコール、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトニトリル、またはその混合物でありうる。

40

【0017】

本発明の他の態様によれば、上述の方法によって製造された医薬組成物が提供される。その医薬組成物は限定されず、顆粒を含有するあらゆる固形剤形であり、錠剤およびカプセル剤を含む。本発明の医薬組成物は、医薬製剤分野で公知の多種多様な賦形剤から選択される、1種または複数種の更なる製剤成分も含有し得る。医薬組成物の所望の特性に応じて、医薬組成物の製造におけるその既知の使用に基づいて、単独で、または組み合わせで、任意の種類数の成分が選択される。かかる成分の例には、限定されないが、希釈剤、圧縮助剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、香味料、風味増強剤、甘味料および保存剤が含まれる。

【0018】

50

本明細書で使用される「錠剤」という用語は、コーティングされていても、コーティングされていなくてもよく、すべての形状およびサイズの圧縮医薬製剤を含むと意図される。コーティングに使用することができる物質としては、限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、タルク、甘味料、および着色剤が挙げられる。

【0019】

本明細書で使用される「カプセル剤」という用語は、ゼラチンまたは他の従来のカプセル化材料で作られる、カプセル剤中の固形医薬製剤を含むと意図される。

【0020】

当業者によって容易に理解されるように、患者に投与される医薬有効成分の1日あたりの用量は、広範囲の濃度内であってよく、患者の性別、年齢、体重および健康状態、ならびに投与方法に応じて異なる。したがって、錠剤またはカプセル剤の組成物中の活性成分の量は、組成物重量に対して少なくとも0.5重量%であり、80重量%までの量でありうる。

10

【0021】

本発明の特定の実施形態では、錠剤の医薬組成物はレベチラセタムを含む。

【0022】

本発明のレベチラセタムを含有する錠剤の組成物について、錠剤は、50~3000ミリグラム(mg)、好ましくは250~1500mgの範囲のレベチラセタムを含有する。有利なことには、レベチラセタム錠剤は、その錠剤の4分での破砕性が0.8%未満となり；崩壊時間が15分未満となり；LODが4%未満となり；硬度が6~12kp(50mg)、12~17kp(500mg)、または12~24kp(750mg)となるように、上述のプロセスに従って製造されうる。錠剤の製造に使用され、かつ上述のプロセスに従って製造される乾燥顆粒のLODは、好ましくは2%未満である。

20

【0023】

健康なボランティアについての臨床研究から、レベチラセタムは、単回投与(5,000gまで)および反復投与(1500mg/日で14日間)にて、許容性が高いことが確認されている。耐容性の研究から得られた予備データは、4000mg/日までの用量であれば、てんかん患者における高い許容性を示唆している。1日あたりの用量は、レベチラセタムの広範囲の投薬単位内にあり、一般に5~70mg/キログラム(kg)の範囲である。しかしながら特定の用量は、個々の必要性に応じて、医師の判断で特定の事例に適用されることがあることは理解されよう。

30

【0024】

レベチラセタムは、単独、または少なくとも1種類の他の薬学的に活性な成分と組み合わせて使用されうる。レベチラセタムと組み合わせて使用することができる、非制限的な例には、抗ウイルス剤、鎮痙剤(例えば、バクロフェン)、制吐薬、抗躁うつ病薬、鎮痛薬(例えば、アスピリン、イブプロフェン、パラセタモール)、麻薬性鎮痛薬、局所麻酔薬、オピオイド鎮痛薬、リチウム塩、抗うつ薬(例えば、ミアンセリン、フルオキセチン、トラゾドン)、三環系抗うつ薬(例えば、イミプラミン、デシプラミン)、抗けいれん薬(例えば、バルプロエート、カルバマゼピン、フェニトイン)、抗精神病薬(例えば、リスペリドン、ハロペリドール)、神経弛緩薬、ベンゾジアゼピン(例えば、ジアゼパム、クロナゼパム)、フェノチアジン(例えば、クロルプロマジン)、カルシウムチャネルブロッカー、アンフェタミン、クロニジン、リドカイン、メキシレチン、カブサイシン、カフェイン、クエチアピン、セロトニンアンタゴニスト、 α -ブロッカー、抗不整脈薬、トリプタンおよび麦角誘導体が含まれる。

40

【0025】

本発明の医薬組成物がレベチラセタムを含有する場合、その組成物は、様々な疾患および障害の治療または予防に有用である。例えば、本発明は、中枢神経系(CNS)障害、動揺病、運動亢進症、筋緊張亢進、てんかんなどのけいれん性疾患、記憶障害、低酸素性虚血性CNS疾患、躁うつ病、躁病、片頭痛および慢性または神経障害性疼痛を治療また

50

は予防する方法であって、レベチラセタムを含有し、かつ医薬調合物の湿式造粒と、それと同時の流動層乾燥とを含むプロセスによって製造される、医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0026】

市販のレベチラセタム含有錠剤は、製品名 *Keppra*（登録商標）（*UCB Pharma* 社）で市販されており、成人のてんかん罹患患者の部分発作の治療において、補助的療法として知られている。当業者が当然理解するように、レベチラセタムを含有する本発明の医薬組成物も、成人のてんかん罹患患者の部分発作の治療において、補助的療法として使用されうる。

【0027】

当技術分野でよく知られる標準技法に従ってバイオアベイラビリティの研究を行うことにより、本発明の方法を用いて製造した錠剤によるレベチラセタムのバイオアベイラビリティを確認することができる。例えば、本発明の錠剤のバイオアベイラビリティは、市販の *Keppra*（登録商標）錠剤と比較されうる。

【0028】

本発明を説明するために、以下の実施例を示すが、本発明の範囲および思想に関する制限として解釈されるべきではない。

【実施例】

【0029】

〔比較例1〕

標準的な段階的方法を用いて製造されたレベチラセタム錠剤

レベチラセタム 250 mg のパッチを、標準的な湿式造粒方法を用いて調製した。標準的な湿式造粒方法は、(i) 有効成分を含有する混合物を調合し、均一な均質調合物を得るステップ；(ii) 湿潤剤を添加して、均一な調合物を顆粒化するステップ；(iii) 得られた顆粒を乾燥させるステップ；(iv) 乾燥した顆粒を、必要とされ、薬学的に許容される潤滑油添加剤と調合するステップ；(v) 調合した顆粒を錠剤へと圧縮するステップ；を含む。この例の方法を用いて、以下の組成を有するレベチラセタム錠剤を製造することを試みた。

【0030】

【表1】

成分	mg/錠
レベチラセタム	250.00
ポビドン	48.86
デンプン	24.26
精製水	適量*
乾燥物の添加	
無水コロイドシリカ	1.30
ステアリン酸マグネシウム	1.30
錠剤総重量(コア)	325.73

* 44.3 g, 8% 精製水に相当する；乾燥処理中に除去された。

【0031】

噴霧前の調合物のかさ密度は、0.51 g/ml であった。調合物を速度 22.2 g/分で噴霧し、合計 2 分間かけて顆粒化した。顆粒はペースト状であり、攪拌羽および容器の壁面に付着していることが確認された。さらに 2% の水を添加すると、非常にペースト

状の顆粒が形成された。攪拌羽およびチョッパーを低速として、大規模な (extensive) 高せん断混合をさらに 2 分間行った。顆粒は固化し始め、融解してプラスチック状の材料が形成され；これによって、攪拌羽の動きが停止した。

【 0 0 3 2 】

乾燥プロセス中にも (2 5 ± 5 で) 問題が生じた：流動層乾燥機中で 4 5 分後に、調合物が固化して粘着性となった結果、顆粒が硬化し、容器にこびり付いた。

【 0 0 3 3 】

[実施例 1]

2 5 0 m g レベチラセタム錠剤を製造するための組成および製法経路

【 0 0 3 4 】

10

【表 2】

成分	mg/錠
レベチラセタム	250.00
αデンプン 1500 LM	16.50
ポビドン K29/32	20.00
精製水, USP	適量*
乾燥物の添加	
Aerosil 200	0.50
αデンプン 1500 LM	30.20
Avicel PH 102	12.00
ステアリン酸マグネシウム	0.80
錠剤総重量 (コア)	330.00
フィルムコーティング	
Opadry**	10.00
精製水, USP *^	適量
最終的な錠剤総重量	340.00

20

30

*総量 3 2 2 . 0 0 g , 2 2 % 精製水に相当する；処理中に除去された。

** 3 % 増量に相当した。

*^ 処理中に除去された。

【 0 0 3 5 】

40

レベチラセタムを 2 5 0 m g 含有する錠剤のバッチ (3 7 2 0 錠) を、以下の方法で製造した。

【 0 0 3 6 】

製造中、1 7 2 . 0 0 g の水を調合物に噴霧したところ、L O D が 1 . 5 1 % に達するまでに 2 4 分間要した。さらに水 (1 5 0 . 0 0 g , 1 0 %) を 1 3 分間かけて添加し、L O D が目標である 1 . 4 8 % に達した。調合物のかさ密度は 0 . 5 1 g / m l であり；タップ密度 (tapped density) は 0 . 6 0 g / m l であった。錠剤の特性は、硬度値 1 2 k p ; 破碎性の割合 0 . 4 9 % ; 総重量 3 3 7 m g ; 崩壊時間 3 ~ 8 分であった。

【 0 0 3 7 】

[実施例 2]

50

500 mg レベチラセタム錠剤を製造するための組成およびプロセス経路

【0038】

【表3】

成分	mg/錠
レベチラセタム	500.00
α デンプン 1500 LM	33.00
ポビドン K29/32	40.00
精製水, USP	適量*
乾燥物の添加	
Aerosil 200	1.00
α デンプン 1500 LM	60.40
Avicel PH 102	24.00
ステアリン酸マグネシウム	1.60
錠剤総重量 (コア)	660.00
フィルムコーティング	
Opadry Yellow YS-1-12609**	20.00
精製水, USP *^	適量
最終的な錠剤総重量	680.00

*総量401.10 g, 20%精製水に相当する; 処理中に除去された。

**3%増量に相当した。

*^処理中に除去された。

【0039】

レベチラセタムを500 mg 含有する錠剤のパッチ (3500錠) を以下の方法を用いて製造した。

【0040】

製造中、401.10 gの水を8 g/分の速度で調合物に噴霧したが、LODが1.75%に達するのに22分間かかった。目標のLODに達するために、さらに水を噴霧する必要はなかった。FBD造粒後の収率は、98.5%であり; かさ密度は0.56 g/ml; タップ密度は0.66 g/mlであった。錠剤の特性は、硬度値19~26 k p; 総重量678 mg; 崩壊時間7~8分であった。

【0041】

[実施例3]

750 mg レベチラセタム錠剤を製造するための組成およびプロセス経路

【0042】

10

20

30

40

【表 4】

成分	mg/錠
レベチラセタム	750.00
α デンプン 1500 LM	49.50
ボビドン K29/32	60.00
精製水, USP	適量*
乾燥物の添加	
Aerosil 200	1.50
α デンプン 1500 LM	90.60
Avicel PH 102	36.00
ステアリン酸マグネシウム	2.40
錠剤総重量 (コア)	990.00
フィルムコーティング	
Opadry Pink YS-1-14129**	30.00
精製水, USP*^	適量
最終的な錠剤総重量	1020.00

*総量 384.00 g, 32%精製水に相当する; 処理中に除去された。

**3%増量に相当した。

*^処理中に除去された。

【0043】

レベチラセタムを 750 mg 含有する錠剤のバッチ (1400 錠) を、以下の方法を用いて製造した。

【0044】

実施例 1 および 2 と同様の手順を用いて、錠剤を製造した。FBD 造粒後の収率は、95.8%であり; かさ密度は 0.565 g/ml; タップ密度は 0.66 g/ml であった。錠剤の特性は、硬度値 20 kp; 破砕性の割合 0.31%; 総重量 981 mg; 崩壊時間 3~6 分であった。

【0045】

[実施例 4]

レベチラセタム錠剤を製造する方法のスケールアップ

本発明の方法を用いて、120,000 錠の 3 つのバッチを製造した。3 つのバッチにおける錠剤のそれぞれには、それぞれ 250 mg、500 mg および 750 mg のレベチラセタムが含まれる。Table 2 に示される最終製剤を有するように錠剤を製造した。

【0046】

T3 流動層乾燥機を使用して 3 つのバッチを製造した。120,000 錠を製造するには、T3 流動層乾燥機の容量に応じて、500 mg 錠剤のバッチを製造するにはレベチラセタム顆粒の 2 つのサブロットが必要であり; 750 mg 錠剤のバッチを製造するには、レベチラセタム顆粒の 3 つのサブロットが必要であった。

【0047】

レベチラセタム顆粒の 1 つのサブロットを製造するために、以下の手順に従った: レベ

10

20

30

40

50

チラセタム（アイテム # 1）、デンプン（アイテム # 2）およびポビドン（アイテム # 3）を、# 14 メッシュを通してふるいにかけて、T 3 流動層乾燥機（F B D）に入れて、少なくとも 5 分間予熱および予備混合した。精製水（アイテム # 6）でリンスされた、14.4 % ポビドン水溶液（アイテム # 5 に溶解されたアイテム # 4）を造粒剤として使用した。安定して流動させながら、湿式造粒処理を F B D 内で行った。可能であれば最初の風量を 500 ~ 600 c f m に設定し、流動化を起こして塊を分解し、さらに同速度で一定に設定した。顆粒を流動化させながら、スプレーガンを使用して造粒溶液を、約 200 ~ 210 g / 分で F B D プロセッサに送り込んだ。ポビドン溶液の全てを送り込んだ後に、すすぎ溶液を使用してポビドン溶液の残渣をすすいだ。F B D プロセッサで、顆粒の L O D が 2 % 未満になるまで乾燥を続けた。乾燥後に、レベチラセタム乾燥顆粒が吐出され、1200 r p m に回転させた 039 R C o m i l l を通して粉碎した。

10

【0048】

最終調合ステップ

最終調合期のために、それぞれのストレングス（strength）を有するサブロットのすべてを合わせた。20 メッシュスクリーンを通してふるいにかける前に、A e r o s i l（アイテム # 7）および A v i c e l（アイテム # 8）を、V ブレンダーを用いて 3 分間混合した。次いで、すべてのレベチラセタムサブロットと共に、予めふるい分けされた材料を、より大きなブレンダーに加えて 7 分間混合した。次いで、ステアリン酸マグネシウム（アイテム # 9）を添加し、さらに 3 分間混合を続けた。

20

【0049】

圧縮およびコーティング段階

錠剤を圧縮して、所望の破砕性および崩壊限界を達成し、かつ適切な硬度範囲とした。すべてのストレングス（strength）に関して、重量の変化または流動の問題は認められず、錠剤の厚さ、硬度および重量は、圧縮駆動中に極めてわずかな変化を示し、設定パラメーターの制御内で現れた。次いで、コーティングパン（coating pan）のサイズに応じて、O ' H a r a コーティングパン錠剤をコーティングし、異なるサブロットを形成した。各ストレングスに応じて、異なるコーティング色とした（アイテム # 10 ~ # 12）。

【0050】

各バッチ（つまり、各ストレングス）の錠剤を試験し、30 分での Q N L T が 85 % 以上（規格）である場合に合格であるとした。30 分での実試験の結果は：250 m g（L # 9003）では、99.2 % が放出され；500 m g（L # 7893）では、99.9 % が放出され；750 m g（L # 9004）では、95.7 % が放出された。

30

【0051】

本製法を用いて製造された錠剤は、以下の特性：L O D が 2 % 未満；硬度が 6 ~ 12 k p（250 m g）、12 ~ 17 k p（500 m g）、12 ~ 24 k p（750 m g）；4 分での破砕性が 0.8 % 未満；水中での崩壊時間が 15 分未満であることが示された。

【0052】

【表 5】

Table 1:

アイ テム #	力価 (mg)	250 (1 サプロ ット)		500 (2 サプロ ット)		750 (3 サプロ ット)	
	錠剤の#	120,000		2 × 60,000		3 × 40,000	
	成分	量 (kg)	%	量(kg)	%	量(kg)	%
1	レベチラセタム	30.000	75.8	30.000	75.8	30.000	75.8
2	αデンプン, NF (デンプン 1500)	5.600	14.1	5.600	14.1	5.600	14.1
3	ポビドン K29/32, USP	1.440	3.6	1.440	3.6	1.440	3.6
4	ポビドン K29/32, USP	0.960	2.4	0.960	2.4	0.960	2.4
5	精製水	5.700	15.0	5.700	15.0	5.700	15.0
6	精製水	1.900	5.0	1.900	5.0	1.900	5.0
乾燥物の添加							
7	コロイド状二酸化ケイ素 NF (Aerosil)	0.060	0.2	0.060	0.2	0.060	0.2
8	Avicel PH 102 (MCC) NF	1.440	3.6	1.440	3.6	1.440	3.6
9	ステアリン酸マグネシウム 非ウシ NF	0.096	0.2	0.096	0.2	0.096	0.2
錠剤総重量 (コア)		39.60	12.0	39.60	12.0	39.60	12.0
フィルムコーティング							
10	Opadry Blue YS-1-10749-A	1.20	3.0				
11	Opadry Yellow YS-1-12609			1.20	3.0		
12	Opadry Pink YS-1-14129					1.20	3.0
最終的な錠剤総重量(乾燥状態 での)		40.80		40.80		40.80	

【 0 0 5 3 】

【表 6】

Table 2 :

特に好ましい実施形態の組成

成分	mg/錠
レベチラセタム	750.00
α デンプン 1500 LM	49.50
ポビドン K29/32	60.00
精製水, USP	適量*
乾燥物の添加	
Aerosil 200	1.50
α デンプン 1500 LM	90.60
Avicel PH 102	36.00
ステアリン酸マグネシウム	2.40
錠剤総重量 (コア)	990.00

*総量 384.00 g, 32%精製水に相当する ; 処理中に除去された。

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2006/000470
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>A61K 31/4015</i> (2006.01) , <i>A61P 25/08</i> (2006.01) , <i>A61J 3/10</i> (2006.01) , <i>A61J 3/07</i> (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) IPC: <i>A61K 31/4015</i> (2006.01) , <i>A61P 25/08</i> (2006.01) , <i>A61J 3/10</i> (2006.01) , <i>A61J 3/07</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched A61K, A61J		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Canadian Patent Database, Delphion, Scopus, CAPlus; search terms: granul*, fluid bed dryer, caking.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	D1:SLANGEN, H.J.M. 'Simultaneous and drying of filter cake.' Chemical Engineering and Technology,25(12) p.1193-1196.	1, 3-9
A	D2: WO200139779 (Lamberty, Y et al.) 17 June 2001	2, 11, 12, 14-19
A	D3:EP0162036 (Gobert, J et al.) 21 November 1985	2, 11, 12, 14-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" 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 19 July 2006 (19-07-2009)		Date of mailing of the international search report 27 July 2006 (27-07-2006)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001(819)953-2476		Authorized officer Rebecca Gardner (819) 956-4117

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/CA2006/000470
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the 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. ☒ Claim Nos. : 18 and 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely :

Although the subject matter of claims 18 and 19 relate to methods of medical treatment of the human or animal body (Rule 39.1(iv) PCT), a search has been carried out according to the alleged effect/use of the compositions defined in claims 18 and 19.
2. ☐ Claim 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. ☐ Claim Nos. :
because they are dependant 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 :

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 claim 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 claim Nos. :

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
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2006/000470

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO0139779	AU773418 B2	AU1524101 A	27-05-2004
		BG106708 A	12-06-2001
		BR0015974 A	28-02-2003
		CA2392879 A1	23-07-2002
		CA2475025 A1	07-06-2001
		CN1402637 A	07-06-2001
		CZ20021904 A3	12-03-2003
		EE200200274 A	13-11-2002
		EP1244456 A1	16-06-2003
		EP1600167 A2	02-10-2002
		EP1600168 A2	30-11-2005
		EP1600169 A2	30-11-2005
		HU0204023 A2	30-11-2005
		IL149530D D0	28-03-2003
		JP2003515564T T	10-11-2002
		MXPA02005275 A	07-05-2003
		NO20022585 A	17-02-2003
		NZ518901 A	25-07-2002
		PL357472 A1	27-08-2004
		RU2261093 C2	26-07-2004
		SK7492002 A3	27-09-2005
		US6903130 B1	04-02-2003
		US2005187205 A1	07-06-2005
		ZA200203690 A	25-08-2005
			19-08-2003
EP0162036	AT45348T T	AT45567T T	15-08-1989
		AU574175 B2	15-09-1989
		AU574465 B2	30-06-1988
		AU4252985 A	07-07-1988
		AU4253085 A	21-11-1985
		BG47497 A3	20-11-1986
		BG50156 A3	16-07-1990
		BG50272 A3	15-05-1992
		BG60030 A3	15-06-1992
		CA1235129 A1	15-07-1993
		CA1237138 A1	12-04-1988
		CN1015541B B	24-05-1988
		CN1015542B B	19-02-1992
		CY1567 A	19-02-1992
		CY1568 A	20-12-1991
		DE3572168D D1	20-12-1991
		DE3572348D D1	14-09-1989
		DE10075021I I1	21-09-1989
		DE10199005I I1	19-10-2000
		SU1417799 A3	12-07-2001
		SU1428194 A3	15-08-1988
		SU1428195 A3	30-09-1988
		SU1430392 A1	30-09-1988
		US4696942 A	15-10-1988
		US4696943 A	29-09-1987
		US4837223 A	29-09-1987
		US4837224 A	06-06-1989
		US4943639 A	06-06-1989
		ZA8503635 A	24-07-1990
		ZA8503636 A	24-12-1985
			24-12-1985

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	

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

(72)発明者 アル - バルガシュ リナ
カナダ国 エル４イー ４アール３ オンタリオ リッチモンド ヒル ペガサス ドライヴ ４
０

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC01 DD27A DD41 EE16A EE31A EE38A FF01
FF07 GG05 GG12
4C086 AA10 BC08 MA03 MA05 MA35 MA37 MA52 NA20 ZA02 ZA06
ZA08 ZA12 ZA36 ZA94 ZB21