

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6706245号
(P6706245)

(45) 発行日 令和2年6月3日(2020.6.3)

(24) 登録日 令和2年5月19日(2020.5.19)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 9/22	(2006.01)	A 6 1 K 9/22
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 10 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2017-505122 (P2017-505122)	(73) 特許権者	591032596
(86) (22) 出願日	平成27年7月3日(2015.7.3)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミツト ベシュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2017-521472 (P2017-521472A)		Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung
(43) 公表日	平成29年8月3日(2017.8.3)		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラッセ 250
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/001356		Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt, Federal Republic of Germany
(87) 国際公開番号	W02016/015813	(74) 代理人	100102842
(87) 国際公開日	平成28年2月4日(2016.2.4)		弁理士 葛和 清司
審査請求日	平成30年7月2日(2018.7.2)		
(31) 優先権主張番号	14002665.9		
(32) 優先日	平成26年7月30日(2014.7.30)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微結晶性セルロースを含む直接圧縮可能な組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

110 ~ 257 μm の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} を有する微粒子状ポリビニルアルコール (PVA) および 17 ~ 67 μm の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} を有する微粒子状微結晶性セルロース (MCC) を含む、直接圧縮可能な共混合物。

【請求項 2】

微粒子状ポリビニルアルコール対微粒子状微結晶性セルロースを、重量を基準として 5 : 1 ~ 1 : 5、好ましくは 2 : 1 ~ 1 : 2 の比率において、特に好ましくは 1 : 1 の比率において含む、請求項 1 に記載の直接圧縮可能な共混合物。

【請求項 3】

微粒子状ポリビニルアルコールが、110 ~ 257 μm の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} を有する微粒子状ポリビニルアルコールである、薬局方 (Ph. Eur.、USP および JPE) の要件を満たし、活性化合物の遅延に好適である微粒子状ポリビニルアルコールを含む、請求項 1 または 2 に記載の直接圧縮可能な共混合物。

【請求項 4】

微粒子状ポリビニルアルコールが、110 ~ 257 μm の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} を有する微粒子状ポリビニルアルコールである、薬局方 Ph. Eur.、JPE および USP の要件を満たすグレードである、グレード 4 - 88、18 - 88、26 - 88 および 40 - 88、ならびに薬局方 JPE および Ph. Eur. に適合するグレードである、グレード 28 - 99 の微粒子状ポリビニルアルコールを含む、請求項 1、2、または 3 のいずれか一

項に記載の直接圧縮可能な共混合物。

【請求項 5】

微粒子状ポリビニルアルコールが、 $110 \sim 257 \mu\text{m}$ の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} を有する微粒子状ポリビニルアルコールである、Ph. Eur. に適合し、酢酸ビニルの重合によって、およびポリ酢酸ビニルのその後の部分的な、または事実上完全な加水分解によって得られ、 $20,000 \sim 150,000 \text{ g/mol}$ の範囲内の平均相対分子量を有し、Ph. Eur. に従って $3 \sim 70 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ の範囲内の粘度（4%溶液中で20 で測定して）を有し、 280 mg KOH/g 以下のエステル価（加水分解度 $> 72.2 \text{ mol\%}$ ）を有する微粒子状ポリビニルアルコール（PVA）を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の直接圧縮可能な共混合物。

10

【請求項 6】

微粒子状ポリビニルアルコールが、 $110 \sim 257 \mu\text{m}$ の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} を有する微粒子状ポリビニルアルコールである、USP に適合し、式 $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$ 式中、

n は、 $500 \sim 5,000$ の範囲内の整数を示す、
によって特徴づけられ、ポリ酢酸ビニルの85～89%加水分解によって得られた、水膨潤性の合成樹脂の形態にある微粒子状ポリビニルアルコール（PVA）を含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の直接圧縮可能な共混合物。

20

【請求項 7】

低い押圧力を使用する生産の場合において、特に高い錠剤硬度および 0.2重量%の低い摩損度を有する錠剤が生成されるが、低い突出力のみが使用される、 $110 \sim 257 \mu\text{m}$ の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} を有する微粒子状ポリビニルアルコール（PVA）および $17 \sim 67 \mu\text{m}$ の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} を有する微粒子状微結晶性セルロース（MCC）を含む、活性化化合物の延長された放出を有する活性化化合物含有錠剤。

【請求項 8】

活性化化合物の遅延された放出を有し、BCSクラスIにおける活性化化合物を単独で、または他の活性化化合物と組み合わせて含む、請求項 7 に記載の活性化化合物含有錠剤。

【請求項 9】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の直接圧縮可能な共混合物の、153 Nの硬度を有すると共に 0.2重量%の摩損度を有する錠剤が10 kNの押圧力での圧縮によって得られる、錠剤の生産のための使用。

30

【請求項 10】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の直接圧縮可能な共混合物の、289 Nの硬度を有すると共に 0.1重量%の摩損度を有する錠剤が20 kNの押圧力での圧縮によって得られる、錠剤の生産のための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、微粒子状（fine-grained）ポリビニルアルコール（PVA）および微粒子状微結晶性セルロース（MCC）を共混合物（co-mixture）中に含む錠剤の生産のための直接圧縮可能な組成物に関する。本発明はまた、この混合物の使用およびその調製のためのプロセスに関する。

40

【背景技術】

【0002】

先行技術

ポリビニルアルコール（PVA）は、特に重合度およびそれらの粘度に関して様々なグレードにおいて利用可能である合成ポリマーである。ポリビニルアルコールは、ポリ酢酸ビニルのアルカリ加水分解によって得られる。ポリ酢酸ビニルは、次に酢酸ビニルからのフリーラジカル重合によって得られる。用いられるポリ酢酸ビニルの種々の鎖の長さおよ

50

び種々の加水分解度を通じて、極めて広範囲の物理的特性を有するポリビニルアルコール (PVA) を、得ることができる。

【0003】

ポリビニルアルコールは、特に、フィルム形成剤として、粘着性ゲルとして、および粘度調節剤として、多様な適用の領域、例えば塗料、紙、織物、化粧品において、および薬物送達系を含む医薬などにおいて、用いられる。

【0004】

医薬産業において、PVAの使用は、医薬製剤において、例えば点眼薬において、被覆錠剤のためのフィルム形成剤として、顆粒における結合剤として、または硬膏における被覆構成成分として、およびまた薬物送達系において特に興味深い。極めて特に関心があることは、活性化化合物の延長された放出を有する固体の経口的な医薬投与形態の配合物における、例えばいわゆる「遅延錠剤」における様々なPVAグレードの使用である。これらの錠剤において、活性化化合物は、PVAマトリックス中で微粉形態にある。

10

【0005】

経口的に服用された後に、このタイプのポリマー含有医薬配合物からの活性化化合物の遅延された放出は、例えば口または胃腸管中での液体の存在下で直接溶解しないが、代わりに膨潤し、ゲルが形成される、それから活性化化合物が胃腸管中のゲルマトリックスの拡散および遅い浸食によって少量ずつ放出されるに過ぎない錠剤によって達成される。活性化化合物の遅延錠剤からのこの遅延された放出の結果、次に血液中のほぼ一定のレベルの活性化化合物およびしたがって改善された治療効果がもたらされる。

20

【0006】

これは、このタイプの生薬的に改変された錠剤によって、活性化化合物が、したがって医薬の治療的に有効な血中濃度を長期間(数時間)にわたって維持するために、投与形態から制御された方式において延長された時間にわたって身体中で放出されることが可能になることを意味する。

【0007】

かかる遅延される配合物の2つの本質的な利点は、-服用の後に活性化化合物の即時の放出を有する錠剤とは対照的に-先ず、所望されない、恐らくまた毒性でもあり得る血中/血漿濃度のAPI (API: 活性医薬成分)の回避、およびまた錠剤が服用される頻度の減少(例えば3回/毎日の代わりに1回のみ/毎日)、したがって次に医薬的処置の改善された治療的結果と関係するいわゆる患者コンプライアンスにおける改善である。

30

【0008】

様々な薬局方(Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.; United States Pharmacopoeia (USP) および日本薬局方(JPまたはJPE))による医薬製剤における使用のために指定されるが、圧力の作用によって直接錠剤化することができないか、または特別の条件の下でしか錠剤化することができない既知のポリビニルアルコール。

【0009】

この関連における特別の問題は、したがって、活性化化合物を均質に分布させる活性化化合物賦形剤としての対応するPVAから主になる錠剤の単純な方式での生産にある。PVA含有配合物の直接的な錠剤化可能性(tabletability)は、通常、比較的高い割合のさらなる結合剤、例えばラクトース、ならびに潤滑剤および恐らくさらなる添加剤の存在下のみ達成することができる。PVAを活性化化合物賦形剤として使用する配合物は、しばしば水溶液またはアルコール溶液の存在下で調製される。例えば、活性化化合物の延長された放出を有する対応する錠剤を、活性化化合物およびPVAをさらなる添加剤の存在下で湿式顆粒化の後に圧縮することにより生産することが、知られている。後者は、湿式顆粒化に必要な溶媒を高いエネルギーの入力を伴って再び除去しなければならないという欠点と関係する。

40

【発明の概要】

【0010】

本発明の目的

50

上の記載から分かるように、活性化合物が時間制御方式で、拡散および浸食プロセスによって湿潤の後に、例えば胃および腸中で放出され、再吸収に利用可能になる膨潤するポリマーが、所望の遅延結果を達成するためにしばしば用いられる。

ポリビニルアルコール（PVA）は、通常、例えば、不適合性反応が活性化合物と遅延ポリマーとしてしばしば使用されるヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）との間に存在する場合、または、用いられるHPMCグレードが活性化合物の不十分な放出プロフィールを示す場合に使用される。

【0011】

遅延効果を有する迅速な錠剤開発のために、医薬配合科学者は、直接圧縮可能であってそれでもなお活性化合物を時間制御方式で放出する膨潤ポリマーを必要とする。しかしながら、既知の粉状PVAは、それ自体直接圧縮可能でなく、例えばそれらが破壊に対する所望されない傾向を有するか、または過度に高い摩滅を有するので、医薬的实施において取り扱うことができない不十分な硬度の錠剤を与える。

10

【0012】

ポリビニルアルコールに基づいたかかる遅延錠剤の迅速な開発のために、直接圧縮可能なポリビニルアルコール賦形剤材料が、したがって所望される。このタイプの賦形剤材料によって、錠剤化混合物を圧縮可能にするために通常必要である不便かつ高価な顆粒化ステップは不必要になるだろう。

【0013】

本発明の目的は、したがって、時間のかかる顆粒化プロセス；つまり顆粒化液体で湿潤させること、混合システム中または流動床設備中での機械的な混合、ならびに顆粒化液体の除去のための後乾燥プロセスおよびふるい分けからなるステップを不必要にし、したがって時間およびエネルギー、しかしまた高価であり、時間のかかる特別な顆粒化設備における投資をも節約することができる、直接圧縮可能な遅延マトリックスを提供することにある。本発明の目的はまた、主にPVAからなる組成物に基づいたこのタイプの有利な直接圧縮可能な遅延マトリックスを提供することにある。さらに、本発明の目的は、PVAまたは商業的に入手できるPVAグレードを直接圧縮可能な状態に変換することができるプロセスを提供することにある。

20

【0014】

発明の簡潔な記載

本発明は、微粒子状ポリビニルアルコール（PVA）および微粒子状微結晶性セルロース（MCC）を含み、それによって医薬配合科学者に、活性化合物の遅延された放出を有する直接圧縮可能な組成物を提供する、直接圧縮可能な共混合物に関する。本発明は、好ましくは、用いられる微粒子状ポリビニルアルコール（PVA）および微粒子状微結晶性セルロース（MCC）が薬局方（Ph. Eur.、USP/NFおよびJPE）の要件を満たす混合物に関する。本発明の目的は、特に、 $D_{v50} < 100 \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する、好ましくは $D_{v50} < 65 \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する、特に好ましくは $D_{v50} < 20 \mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する、特に $D_{v50} = 1 \mu\text{m} \sim 20 \mu\text{m}$ の範囲内の、微粒子状微結晶性セルロースを含む、直接圧縮可能な共混合物によって達成される。

30

【0015】

改善された特性を有する本発明による直接圧縮可能な共混合物は、記載した微粒子状ポリビニルアルコールおよび微粒子状微結晶性セルロースを、重量を基準として5：1～1：5の比率において、好ましくは2：1～1：2の範囲内の比率において、特に好ましくは1：1の程度の比率において含む。

40

【0016】

本発明によれば、対応する直接圧縮可能な組成物は、薬局方Ph. Eur.、JPEおよびUSPに適合するグレード18-88、26-88および40-88ならびにそれらの間のすべてのグレード、ならびに、JPEおよびPh. Eur.に適合するグレード28-99の、微粒子状ポリビニルアルコール（PVA）を含んでもよい。

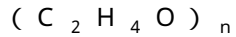
【0017】

50

本発明の目的は、特に、Ph. Eur. に適合し、酢酸ビニルの重合によって、およびポリ酢酸ビニルのその後の部分的な、または事実上完全な加水分解によって得られた微粒子状ポリビニルアルコール (PVA) を含む、直接圧縮可能な共混合物によって達成される。平均相対分子量および 20,000 ~ 150,000 g/mol の範囲を有し、Ph. Eur. に従って 3 ~ 70 mPa·s の範囲内の粘度 (4% 溶液中で 20 で測定して) を有し、280 mg KOH/g 以下のエステル価 (加水分解度 > 72.2 mol%) を有するこのタイプのものの特に好適な微粒子状 PVA。

【0018】

とりわけ好適なのは、USP に従って式



式中、

n は、500 から 5,000 までの範囲内の整数を示す、

によって特徴づけられ、ポリ酢酸ビニルの 85 ~ 89% 加水分解によって得られた、水膨潤性樹脂であるポリビニルアルコール (PVA) を含む対応する直接圧縮可能な共混合物である。

【0019】

さらに、本発明はまた、数時間にわたる活性化合物の延長された放出を有する活性化合物含有錠剤、より厳密には、上に特徴づけした微粒子状ポリビニルアルコール (PVA) および微粒子状微結晶性セルロース (MCC) の共混合物を含む錠剤に関する。

【0020】

さらに、対応する直接圧縮可能な共混合物を、錠剤の合計重量を基準として 1 ~ 99 重量% の量で、好ましくは 5 ~ 95 重量% の量で、極めて特に好ましくは 10 ~ 90 重量% の量で含む活性化合物含有錠剤が活性化合物の所望の延長された放出を有することが、見出された。

【0021】

生産プロセスにおける驚異的に低い突出力 (ejection force) を必要とし、0.2 重量% の低い摩損度のみを有する特に高い錠剤硬度を有する錠剤を、低い押圧力の使用の際にさえもかかる組成物で有利に得ることができる。

【0022】

10 kN の押圧力の作用による本発明による共混合物の使用の際にさえも、153 kN の錠剤硬度を有すると共に 0.2 重量% の摩損度を有する錠剤が、得られる。20 kN の押圧力での圧縮によって、本発明による共混合物の使用は、289 N の硬度を有し、0.1 重量% の摩損度を有する錠剤を与える。

【0023】

好ましくは BCS クラス I からの活性化合物を、単独で、または他の活性化合物と組み合わせる。活性化合物の、遅延された放出を有する錠剤を、記載した共混合物を使用して特に良好に生産することができる。しかしながら、所望により、および臨床的な必要性がある場合、他の BCS クラスからの活性化合物をまた、活性化合物の遅延された放出を有する直接圧縮可能な投与形態に、本発明によるプロセスによって変換することができる。

【0024】

発明の詳細な説明

医薬の適切な効能は、しばしば均一な投薬に依存し、所望されない副作用を回避することができるように、1日あたり複数回の投与を必要とする。しかしながら、これは、患者コンプライアンスに関して所望されない。ある活性化合物の投与のために、定期的に服用したときに、実質的に一定の有効な血中濃度が数日にわたって確立されるようになるが、必要なのは1日あたり1回服用することだけであるように、活性化合物の放出を数時間にわたってゆっくり進行させる錠剤配合物を、提供可能にすることが、したがって所望される。

【0025】

10

20

30

40

50

それぞれの組成物に課される要求は、使用するべき活性化合物に依存して変化する。すべての活性化合物がすべての錠剤化補助剤と適合性であるとは限らず、または化学的および物理的特性のために互いと加工することができないので、それらの化学的および物理的特性に依存して、他の活性化合物賦形剤および錠剤化補助剤を使用しなければならない。

【 0 0 2 6 】

活性化合物の生物学的利用能を、Biopharmaceutics Classification System (B C S) に従って分類することができ、それは、1990年代中頃に米国においてGordon Amidon によって開発されており、今では、医薬の生物学的同等性の評価のためのU S F D A (食品医薬品局) ガイドラインおよびまた欧州医薬品庁ガイドラインの両方の一部になった。

10

【 0 0 2 7 】

例えば、B C S クラス I 中の活性化合物は、高い溶解性および高い透過性を有する活性化合物である。それらの再吸収は、胃および腸排出の速度によってのみ制御される。このクラスに属するが、その効能が1日全体にわたって所望される活性化合物の場合において、活性化合物の遅延された均一な放出を可能にする配合物を開発する試みが、なされている。

【 0 0 2 8 】

Biopharmaceutics Classification System (短縮して B C S) には、薬物の経口投与において重要な役割を果たす相関性が記載されている。当該システムは、1995年からのG. Amidonおよび同僚による論文に基づく。この論文中で、当該著者は、薬物の経口的な生物学的利用能が主にそれらの溶解性、溶解速度および生体膜を通しての透過性によって影響されることを記載している (Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995;12:413.)。

20

【 0 0 2 9 】

B C S クラス 1 中の活性化合物の場合において、溶解性および透過性の両方が、高い。

これは、溶解性およびまた薬物の透過性の両方が高い場合、吸収速度が主に胃および腸排出の速度によって決定されると推測することができることを意味する。

【 0 0 3 0 】

2000年8月以来、B C S システムは、薬物についての米国承認権限、F D A (食品医薬品局) の医薬品製品のための承認プロセスにおいて使用されている。ある前提条件の下で、新たな専売医薬品製品 (P M P) および同一の薬物について既に承認されている P M P が生物学的同等性でなければならないことが B C S システムを使用して例証される場合、専売医薬品製品の承認のための申請において生物学的利用能および生物学的同等性研究を免除することができる。それから、これらの高価であり、この場合において不必要な生物学的利用能研究を行う義務の免除のために申請をすることができる。このために、それぞれの医薬形態にある薬物は、主要なパラメーター溶解性、透過性および溶解速度に関するある要件を満たさなければならない。

30

【 0 0 3 1 】

溶解性：

薬物の最も高い用量を、p H 1 ~ p H 7 . 5 の p H 範囲内の最大 2 5 0 m l の水性溶解媒体に完全に溶解しなければならない。

透過性：

薬物は、投与した用量の少なくとも 9 0 % が身体によって吸収される場合に高い透過性を有する。これを、好適なデータ (例えば物質収支研究) によって例証しなければならない。

40

【 0 0 3 2 】

溶解速度：

医薬形態によって、薬物の迅速な放出が確実にならなければならない。これを、好適な in vitro 放出試験 (回転バスケット法または回転パドル法のいずれか) によって例証しな

50

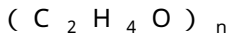
ければならない。対応する用量の少なくとも 85% は、3 種の異なる放出媒体 (0.1 N HCL、pH 4.5 緩衝液および pH 6.8 緩衝液) 中で 30 分以内に放出されなければならない。

【0033】

上に記載したように、本発明の狙いは、高度に可溶性の活性化合物を一様に数時間にわたって利用可能にすることにある。この問題に対する解決策は、驚くべきことにポリマー活性化合物賦形剤の使用によって可能になっており、ここで後者は、生理液、例えば唾液または胃液もしくは腸液の存在下でゲルをゆっくり形成し、活性化合物を錠剤マトリックスからゆっくり、かつ制御された方式で拡散によって放出する。

【0034】

溶液を、ここでポリビニルアルコール (PVA) によって提供し、それは、合成ポリマーとして、水溶性樹脂であり、優れたフィルム形成および乳化特性を有し、水溶液中でゲルを形成する。USP に従って、PVA は、以下の式によって特徴づけられる。



【0035】

式中 n は、500 ~ 5,000 の範囲内の整数を示す。これらのポリマーの分子サイズおよびそれらの化学的組成に依存して、それらの特性は、特に水溶解性に関して、しかしまた錠剤化可能性との関連でも、大幅に異なる。

【0036】

PVA は、ポリ酢酸ビニルから調製され、官能性酢酸塩基のいくつかまたはすべては、官能性アルコール基を得るために加水分解される。ポリマーの水性媒体への溶解性は、加水分解度に伴って増大するが、ポリマーの結晶度および融点もまた、増大する。さらに、ガラス転移温度は、加水分解度に依存して変化する。

【0037】

例えば、38% 加水分解した材料は融点を有しないが、約 48 のガラス転移温度を有し、一方 75% 加水分解した材料は約 178 の融点を有し、88% 加水分解した材料は約 196 の融点を有し、99% 加水分解した材料は約 220 の融点を有するが、ポリマーは 200 より高い温度で急速に分解する傾向がある。

【0038】

本発明による組成物の調製のために、グレード 18 - 88、26 - 88 および 40 - 88 ならびに、JPE および Ph. Eur によるグレード 28 - 99 を含む、それらの間の、すべてのグレードのポリビニルアルコール (PVA) を、活用することができる。

【0039】

ポリビニルアルコールは水に可溶であるが、それらは、ほとんどすべての有機溶媒に事実上不溶性であり、例外は、少数の溶媒、例えばエタノールに低い溶解性を有する。ポリマーのこれらの特性によって、高い割合の PVA を含み、直接錠剤化可能である錠剤配合物を調製することが極めて困難になる。

医薬製剤において使用するために、種々の加水分解度のポリビニルアルコールは、様々な薬局方において指定される。

【0040】

欧州薬局方は、薬学的用量において使用するための許容可能なポリビニルアルコールが 280 以下のエステル価および 20,000 ~ 150,000 の平均相対分子量を有しなければならないと規定する。加水分解のパーセンテージ (H) を、以下の等式から計算することができる：

$$H = \left(\left(100 - (0.1535)(EV) \right) / \left(100 - (0.0749)(EV) \right) \right) \times 100$$

ここで EV は、ポリマーのエステル価に相当する。エステル価は、1 g の試料中のエステルを鹼化するのに必要な mg における水酸化カリウムの量を意味する。エステル価を、鹼化価と酸価との差から計算する。したがって、欧州薬局方中のモノグラフによれば、72.2% より高いパーセンテージ加水分解を有する PVA ポリマーのみを用いることがで

10

20

30

40

50

きる。

【0041】

米国薬局方によれば、医薬投与形態において使用することに適しているポリビニルアルコールは、85～89%のパーセンテージ加水分解度および500～5,000の重合度を有しなければならない。重合度(DM)を、等式によって計算する：

$$DM = (\text{モル質量}) / ((86) - (0.42(\text{加水分解度})))$$

【0042】

欧州薬局方モノグラフに従って医薬製剤において用いることができるPVAは、72.2%～90%の加水分解度を有するPVAであり、それは、Ph.Eur.によるPVA(72.2%より高い、しかし90%未満の加水分解、およびまたUSPに従うもの(85～89%の加水分解度)を共に網羅する。これらのPVAグレードは、14,000g/mol～250,000g/molの範囲内の分子量を有する。

10

【0043】

実験によって、今や、錠剤配合物における良好な加工可能性についての役割を果たすのは、用いるポリビニルアルコールの加水分解度およびしたがって結晶度のみならず、しかしまた用いる商業的なPVAグレードの物理的特性および外観形態でもあることが、示された。

【0044】

既に上に明示したように、対応して高い加水分解度を有するポリビニルアルコールは、特別の条件の下で直接錠剤化可能であるに過ぎず、つまり顆粒化ステップを、前もって行なわなければならないか、または用いるPVAを、さらなる錠剤化補助剤および容易に圧縮可能な結合剤と混合し、したがってポリビニルアルコールの全体としての組成物中の割合が低下するようにしなければならない。

20

【0045】

実験によって、驚くべきことに、今や、特に微粒子状ポリビニルアルコールを直接的な錠剤化可能性(tabletability)にアクセス可能にすることができることが、示された。対応して微粒子状ポリビニルアルコールを、医薬配合物における使用のために認定された(certified)好適なポリビニルアルコールを粉碎してふるい分けした場合に、得ることができる。

【0046】

このようにして、PVAの含量を驚異的に高く設定することができるPVA粉末を含む直接錠剤化可能な混合物を調製することが、可能である。

30

【0047】

行った実験によってまた、このようにして前処理したポリビニルアルコールの錠剤化可能性は、それらを好適な方式においてさらなるポリマー補助剤と組み合わせることにより、さらに改善することができることも、示された。これは、粉碎した微粒子状の粉末を、その後さらなる好適なポリマー補助剤と合わせ、得られる共混合物の圧縮性を尚さらに改善させることができることを意味する。

【0048】

ここで、粉碎した微粒子状ポリビニルアルコールを微結晶性セルロースと混合した場合には、特に容易に錠剤化可能な組み合わせが得られることが、見出された。このために、医薬処方物における使用のために認定された商業的に入手できる微結晶性セルロース、例えばグレードVivapur(登録商標)102およびJRS PharmaからのEmcocel(登録商標)およびFMC BiopolymerからのグレードAvicel(登録商標)PH 102を、使用することができる。特に、使用する微結晶性セルロースが特に微粒子状である場合に、共混合物の相当に改善された圧縮性が明白である。

40

【0049】

これは、医薬配合科学者が常に尚「より良好な補助剤」、つまりさらに改善された圧縮性を有するマトリックスを必要としているので、直接圧縮可能な遅延錠剤の開発のために特に重要である。これは、より低い圧縮性のDC材料では成功しないとはいえ、直接打錠

50

プロセスにおいて、極度に圧縮可能性に乏しいAPIさえも加工することができるようにすることが狙いであるという事実による。

【0050】

さらに、改善された圧縮性を有する直接圧縮可能な錠剤化マトリックスの使用の際に、その使用量を低減させ、より低い重量および減少した寸法の錠剤の生産を可能にすることができ、ここで得られた錠剤はまた、さらに極めて良好な錠剤硬度を有する（いわゆる「希釈効果」）。これらの特性は、減少した錠剤寸法によってここで患者による嚥下を改善し、それゆえコンプライアンスを確実にし、および結果として治療的成功を確実にするので、特に、いわゆる「高用量」遅延錠剤について興味深い。

【0051】

驚くべきことに、様々な微結晶性セルロース(MCC)を有する粉碎したPVAグレードの錠剤化可能性の試験における実験によって、圧縮性における損傷または代わりに改善が、使用するMCCグレードに依存して生じ得ることが示された。特に、グレードAvicel PH105、Vivapur 101およびAvicel PH101によって、- 同一の押圧力で、他のMCCグレードと比較して錠剤硬度の著しい増大が生じる。これらのMCCグレードのより詳細な調査によって、それらが他のグレードと、それらの粒子サイズによって異なることが示された。

【0052】

これらのMCCの粒子サイズは、好ましくは D_{v50} 範囲：17~67 μm にある。MCC粒子サイズがより微細になるに伴って、より良好な錠剤硬度が、微粒子状PVAと組み合わせることで達成されることが、見出された。本発明による共混合物の調製のためには、したがって、好ましくは100 μm 未満で可能な限り小さい粒子サイズを有するMCCグレードを、特に好ましくはレーザー回析によって D_{v50} として測定して70 μm より小さい平均粒子サイズ、とりわけ好ましくは20 μm より小さい平均粒子サイズを有するものを、使用するべきである。「より粗粒子状の」MCC(100 μm から、および特に180 μm から)の使用の際には、対照的に、錠剤硬度は著しく低下する。

【0053】

この関連において、極めて一見したところでは、MCCのみがこれらの改善された直接的な圧縮特性を達成するのに適していることは特に驚異的であると見出された；通常直接的な圧縮を促進する他の賦形剤、例えばFujicalin(登録商標)(Fuji Cematical Industry、日本)を含む直接圧縮可能なリン酸水素カルシウム、直接圧縮可能なソルビトール(例えばPardeck(登録商標)SI 400、Merck KGaA、ドイツ)、直接圧縮可能なマンニトール(例えばPardeck(登録商標)M200、Merck KGaA、ドイツ)または直接圧縮可能なデンプン(例えばstarch 1500、Colorcon Limited, UK)は、PVAと組み合わせることでこの効果を示さず、PVAとの直接圧縮可能な粉末混合物が得られず、それは本発明者ら自身の調査が示した通りである。

【0054】

驚くべきことに見出されたこの効果によって、医薬配合科学者に、今や、錠剤の生産のために主にPVAおよび微粒子状微結晶性セルロースからなる直接圧縮可能なプレミックスを提供することが可能になり、その結果新たな錠剤配合物の開発プロセスの加速がもたらされ得る。

【0055】

直接圧縮マトリックス中の一定のPVA/MCC比率での錠剤硬度における改善はまた、配合科学者に、これまで困難を伴わなければ、あるいは全く遅延錠剤へと圧縮することができなかった活性化化合物を、変換する可能性をも提供する。当該配合科学者にとって、高用量APIを、容易に嚥下可能な寸法を有する「患者にやさしい」遅延錠剤に変換することが、さらに今やまた可能である。さらに、所要に応じて、同一の量のPVAについて微結晶性セルロースの量を減少させ、それにより、PVAの遅延効果を変化させることなく錠剤重量および錠剤寸法を減少させることが、今や可能である。これらの材料は、より粗粒子状のMCCグレードに基づいた比較の材料よりも、良好な溶解効果をもたらす。

10

20

30

40

50

【0056】

微結晶性セルロース(MCC)は、医薬の生産における最も重要な錠剤化補助剤の1種であり、好ましくは活性化化合物賦形剤として用いられ、事実上あらゆるタイプの経口的な投薬形態、例えば錠剤、カプセル、小袋、顆粒および他のものための必須の構成成分である。

【0057】

純粋な形態において、一般式 $(C_6H_{10}O_5)_n$ を有する微結晶性セルロース(MCC)は、様々な粒子サイズを有する商業的に入手できる粉末形態の白色の自由流動性セルロースである。医薬グレードにおいて、それは、USP基準を満たす。微結晶性セルロースは、とりわけ、カロリー低下食物、例えばサラダドレッシング、デザートおよびアイスクリームのための非消化性の再吸収可能でないパラスト物質(ballast substance)としての、放出剤としての、または賦形剤としての役割を果たす。上の記載において述べたように、それを、薬学において結合剤として、または錠剤の生産のための賦形剤として使用する。この関連において、これは直接打錠するのに特に適していることが証明されており、好適な配合物の場合に短い崩壊時間を有する硬質の錠剤をもたらす。

10

【0058】

MCCは、木本植物部分から(廃紙からではない)得られる。植物セルロースは、非晶質セルロース構成成分から、100より高い温度で希塩酸を使用して遊離する。これは、医薬グレードMCCを高度に純粋なセルロースの部分的加水分解ならびにその後の精製および乾燥によって得ることができることを意味する。加水分解に、親水性特性を改善するために任意にカルボキシル化を後続させることができる。

20

【0059】

MCCは、水、アルコールおよび有機溶媒に不溶性である。水中で、MCCは、無数の不溶性の微結晶からなる三次元マトリックスを形成し、それは、安定なチキソトロピーゲルを形成する。MCCの有利な特性はまた、相状態の温度によって誘発された変化の場合において、例えば凍結状態への転移の際に、または高温への加熱の際に保持され、これは、MCCがさらなる加工のための容易な混合に特に高度に適していることを意味する。

【0060】

適切な錠剤硬度を達成するための好適なMCCは、レーザー回析によって D_{v50} として測定して、可能な場合100 μm 未満、好ましくは70 μm 未満、特に好ましくは D_{v50} 範囲: 17~67 μm 、とりわけ好ましくは20 μm 未満の平均粒子サイズ D_{v50} を有する商業的に入手できるグレードであることが証明された。このタイプの微粒子状MCCグレードは、好ましくは、0.20~0.35 g/cm^3 の範囲内の、好ましくは0.20~0.31 g/cm^3 の範囲内のかさ密度を有する。これらの基準を満たし、医薬製剤における使用のために適格とされた好適な商業的に入手できるMCCグレードは、例えば以下のものである。

30

【0061】

Vivapur 101(空気の流れ中で乾燥、レーザー回析によって決定して平均粒子サイズ D_{v50} 65 μm 、かさ密度0.26~0.31 g/cm^3)、Avicel PH 101(平均粒子サイズ50 μm 、かさ密度0.26~0.31 g/cm^3)、およびAvicel PH 105(噴霧乾燥、レーザー回析によって決定して平均粒子サイズ D_{v50} 20 μm 、かさ密度0.20~0.30 g/cm^3)。

40

【0062】

しかしながら、記載した要件を満たす本明細書中で述べない他の商品をまた、本明細書中に記載した本発明に従って使用することができる。

【0063】

好適な微結晶性セルロースの様々なPVAグレードとの、特に極めて広範囲の粘度を有するPVAとの組み合わせによって、必要であれば主にPVAからなるが、任意にまた、等しい比率のPVAと微結晶性セルロースとからなるものでもよい、直接圧縮可能な混合物が得られることは、特に驚異的である。しかしながら、所望に応じて、微粒子状微結晶性

50

セルロースの割合が微粒子状ポリビニルアルコールのものより高い混合物を用いることもまた、可能である。

【0064】

本発明による組成物において記載した微粒子状ポリビニルアルコールと微粒子状微結晶性セルロースとの比率が重量を基準として5：1～1：5の範囲内、好ましくは2：1～1：2の範囲内の比率に、とりわけ好ましくは1：1の程度の比率にあるのが特に有利であると明らかになった。かかる共混合物は、活性化化合物の遅延された放出を有する錠剤の生産に特に適していると明らかになった。集中的な混合の後、PVAのMCCとのここで見出された共混合物は、0.38～0.48g/mlの範囲内のかさ密度と共に0.53～0.65g/mlの範囲内のタップ密度を有する。

10

【0065】

微粒子状ポリビニルアルコールおよび微粒子状微結晶性セルロースの組み合わせの記載した有利な特性によって、医薬産業における、しかしまた食品産業における、または他の技術的領域における配合科学者にも、活性化化合物の延長された放出を有する固体の圧縮した投与形態についての開発努力を著しく単純化する材料が提供される。当該科学者は、遅延させるべき当該科学者の活性化化合物を本発明によるPVA/MCC組み合わせと混合し、任意に数種の補助剤、特に潤滑剤を加え、次にこの混合物を打錠機中で圧縮することのみが必要である。このマトリックスの特に良好な錠剤化特性によってまた、それ自体は実際に直接圧縮可能であると見なされず、慣用の方式で行われるプロセスにおいて前もって顆粒化しなければならなかった活性化化合物を有する遅延された錠剤の開発が促進された。

20

【0066】

有利な副効果が、錠剤化プロセスにおける本発明の共混合物の使用の際に発生し、それは、本発明による混合物の結果比較的低い突出力がもたらされ、錠剤化において、そうではない通常の場合よりも著しく少ない量の潤滑剤を使用することが可能になることにある。したがって、1%のステアリン酸マグネシウムの通常の添加の代わりに、この量の約4分の1のみ必要であり、いくつかの場合においては、それより尚少量である。特別の条件の下で、かかる潤滑剤の添加をまた、完全に省略することができる。これによって、粒子間の結合力における追加的な改善が生じ、つまりより硬質の錠剤が同一の押圧力について得られ、活性化化合物の再現可能な放出を達成することが可能になる。後者は、放出がPVA含量によって本質的に制御されるという事実のためであり、少量の疎水性ステアリン酸マグネシウムの添加は、放出挙動に対してわずかな影響を及ぼすに過ぎない。

30

【0067】

さらに、本発明は、それ自体低い圧縮性のみ有する、微粒子状PVAグレードの、特に粉碎したPVAの、錠剤化特性に影響するためのプロセスに関する。実験によって、これらの微粒子状PVAを微粒子状MCCとの組み合わせによって直接圧縮可能な形態に変換することができることが示された。

【0068】

微粒子状PVAは、それらを一般に、遅延させるべき活性化化合物とのより均一な混合物を調製するために極めて良好に用いることができるので、遅延マトリックスとしての使用のために特に好適である。後者は、常に各々の個々の錠剤において同一の量の活性化化合物を得るために、単一の投薬精度「含量均一性」のために特に重要である。

40

【0069】

さらに、微粒子のPVAグレードを有するこの種の配合物は、微細なPVA粒子の大きな表面積の結果、胃腸管中で湿潤した後のより均質のゲル層形成がもたらされ、その結果、錠剤が患者によって服用された際に、活性化化合物のこのゲルを貫通してのより再現可能であり、おそらくまた延長された拡散がもたらされるという利点を有する。

【0070】

手順

50

本発明による共混合物の調製のために、微細に粉碎したポリビニルアルコール（PVA）を、選択した微粒子状微結晶性セルロース（MCC）と集中的に混合し、したがって直接圧縮可能な錠剤化マトリックスとして際立って好適である共混合物に変換する。これは、かかるPVAと市場に出ている他の直接錠剤化可能な補助剤 - またそれ自体極めて容易に圧縮可能でもあるもの - とのブレンドが、粉状PVAについてのこの直接的な圧縮効果を示さず、特にまたいかなる所望の微結晶性セルロースとでも示すものではないので、特に驚異的である。微粒子状PVAを、特に微粒子状微結晶性セルロースと組み合わせた場合にのみ、直接圧縮可能な共混合物が得られる。

【0071】

本発明によるこれらの微粒子状共混合物により、それ自体は圧縮可能性に乏しい活性化化合物を、有利に極めて容易に圧縮してさらなる調製を伴わずに錠剤を与えることができる配合物に変換することができる。さらに、対応する共混合物を活性化化合物賦形剤として含む生産された錠剤により、活性化化合物を、制御された方式で、極めて長い時間にわたって、このようにして生産した錠剤から放出することができることを、示すことができる。対応する活性化化合物含有錠剤は、使用する活性化化合物、および微粒子状ポリビニルアルコールの微結晶性セルロースとの混合比に依存して少なくとも2時間の、好ましくは少なくとも6時間にわたっての、特に好ましくは少なくとも8時間の、とりわけ好ましくは少なくとも10時間の、および極めて特に好ましくは12時間までの活性化化合物を放出する、遅延された放出を示す。

【0072】

用語「直接圧縮可能な」は、錠剤配合物の調製との関連において拘束力のある方式では定義されていないので、極めて容易に直接圧縮可能なマンニトール（Pardeck（登録商標）M200（マンニトール））、賦形剤EMPROVE（登録商標）exp Ph. Eur, BP, JP, USP, E 4 21, Article No. 1.00419, Merck KGaA, Darmstadt、ドイツとしての使用に適している）としての商業品の押圧挙動を、本記載中で比較についての基準として使用する。狙いは、微粒子状PVAを微粒子状微結晶性セルロースと共に比較的大量に含む直接圧縮可能な共混合物により、その圧縮性に関してPardeck（登録商標）M 200の挙動に可能な限り近づくことである。

【0073】

行った実験によって、錠剤の合計重量を基準として1～99重量%の量で、好ましくは5～95重量%の量で、極めて特に好ましくは10～90重量%の量で共混合物の形態にある本発明による組成物を含む活性化化合物含有錠剤が所望された特に良好な圧縮性を有することが、示された。生産プロセスにおける驚異的に低い突出力を必要とする特に高い錠剤硬度を有する錠剤を、低い押圧力の使用の際にさえも所望されるようなかかる組成物で有利に得ることができる。20kNの押圧力の使用においてさえ、462Nまでの錠剤硬度を有する錠剤が得られ、それは、60N未満の突出力を必要とするに過ぎない。さらに、好適な実験によって示すことができるように、これらの錠剤は、低い摩損度を有するに過ぎない。

【0074】

本発明は、したがって、微粒子状微結晶性セルロース（MCC）および微粒子状ポリビニルアルコール（PVA）の共混合物を得る活性化化合物の延長された放出および特に良好な圧縮性を有する直接圧縮可能な組成物の調製方法であって、ポリビニルアルコールを粉碎して、50～260 μm の範囲内の平均粒子サイズ D_{v50} 、0.55～0.62g/mlの範囲内のかさ密度および35～38°の範囲内の安息角を有する微粒子状粉末を得、800 μm ふるいによってふるい分けし、得られた粉末を、<100 μm の程度の平均粒子サイズ D_{v50} を有し、好ましくは D_{v50} <70 μm の平均粒子サイズを有し、特に好ましくは17～67 μm の D_{v50} 範囲内、特に17 μm ～20 μm の D_{v50} 範囲内の平均粒子サイズを有し、0.20～0.35g/cm³の範囲内の、好ましくは0.20～0.31g/cm³の範囲内のかさ密度を有する微粒子状微結晶性セルロース（MCC）と混合する、前記方法を提供する。

【 0 0 7 5 】

このようにして、直接圧縮可能な共混合物が得られ、様々な活性化化合物を、所望によりそれに加えることができ、それを圧縮して、活性化化合物の遅延された放出を有する錠剤を与えることができる。

【 0 0 7 6 】

以下に与えられる例は、本発明によるPVA/MCC共混合物の調製のための方法および条件を開示する。粉碎のための他の方法および本明細書中に記載したより開始する物質の混合がまた利用可能であることは、当該領域における当業者に自明である。

【 0 0 7 7 】

例は、これらの微粒子状PVA/MCCの組み合わせの、PVA他の賦形剤 - しかし特に容易に錠剤化可能であると見なされるもの、との組み合わせによって得られる不適切な圧縮性と比較した特別の利点を例証する。

10

【 0 0 7 8 】

本発明による微粒子状PVA/MCCマトリックスを、それ自体は乏しく圧縮可能性に乏しい粉状活性化化合物とブレンドし、極めて少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として加える際に、低い機械的摩滅を伴う適切な硬度の錠剤を、単純な直接打錠により得ることができ、および、さらなる処理のために、例えばブリスターパック中に包装するために、または患者によるこれらのブリスターパックからの破損なしの除去のために、容易に利用可能である。対応する活性化化合物含有錠剤によって、かかるPVA/MCCマトリックス錠剤からの活性化化合物の数時間にわたる延長された放出を保証することができること

20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 9 】

図面のリスト：

図1～4は、例示のための実験結果をグラフ式に示す：

【 図 1 】 図 1： 押圧力 / 錠剤硬度プロフィール（表 1 b から）

【 図 2 】 図 2： 押圧力 / 錠剤硬度プロフィール（表 2 b から）

【 図 3 】 図 3： 押圧力 / 錠剤硬度プロフィール（表 3 b から）

【 図 4 】 図 4： 押圧力 / 錠剤硬度プロフィール（表 4 b から）

【 0 0 8 0 】

30

例

本記載によって、当業者が本発明を包括的に適用することが可能になる。さらなるコメントがなくても、したがって、当業者が上の記載を最も広い範囲において利用することができるだろうと推測される。

何か不明瞭な場合、引用した刊行物および特許文献が調べられるべきであることは、言うまでもない。したがって、これらの文献は、本記載の開示内容の一部と見なされる。

【 0 0 8 1 】

本発明のより良好な理解のために、およびそれを例示するために、本発明の保護の範囲内にある例が、以下に与えられる。これらの例はまた、可能な変形を例証する役割を果たす。記載した本発明の原理の一般的な妥当性のために、しかしながら、当該例は、本出願の保護の範囲をこれらのみに減少させるのに適していない。

40

【 0 0 8 2 】

さらに、与えられる例およびまた記載の残りの両方において、組成物中に存在する構成成分量は、常に全体としての組成物を基準として100重量%またはm o l %まで加えられるに過ぎず、明示したパーセント範囲からより高い値が発生し得る場合であってもこれを超過することができないことは、当業者に言うまでもない。他に明示しない限り、%データは、したがって比率を例外として重量%またはm o l %と見なされ、それは容積数値中で再現される。

例および記載ならびに特許請求の範囲において与えられた温度は、 による。

【 0 0 8 3 】

50

本発明による特定のPVA/MCC組み合わせの調製のための条件は、様々な例から発生する。FMC BiopolymerからのMCCグレードAvicel PH105(例A1~A4)およびAvicel PH101(例C1~C4)ならびにJRS PharmaからのグレードVivapur 101(例B1~B4)は、極めて特に好適である。これらの材料で、最も硬度の高い錠剤が、同等の押圧力の使用の際に得られ、つまりこれらの特定の組み合わせは、最良の「希釈」可能性を示す。

【0084】

使用する材料の特徴づけ

1. 使用するPVAグレードおよびそれらの特性：

1.1 粉砕するための原料

1.1.1 PVA 4-88：ポリビニルアルコール4-88、賦形剤EMPROVE(登録商標) exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41350, Merck KGaA, Darmstadt, ドイツとしての使用に適している 10

1.1.2 PVA 18-88：ポリビニルアルコール18-88、賦形剤EMPROVE(登録商標) exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41355, Merck KGaA, Darmstadt, ドイツとしての使用に適している

1.1.3 PVA 26-88：ポリビニルアルコール26-88、賦形剤EMPROVE(登録商標) exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41352, Merck KGaA, Darmstadt, ドイツとしての使用に適している

1.1.4 PVA 40-88：ポリビニルアルコール40-88、賦形剤EMPROVE(登録商標) exp Ph. Eur., USP, JPE, Article No. 1.41353, Merck KGaA, Darmstadt, ドイツとしての使用に適している 20

1.1.5 PVA 28-99：ポリビニルアルコール28-99、賦形剤EMPROVE(登録商標) exp JPE, Article No. 1.41356, Merck KGaA, Darmstadt, ドイツとしての使用に適している

【0085】

これらのPVAグレードは、数ミリメートルのサイズを有する粗粒子の形態にある - それは、この形態において直接圧縮可能な錠剤化マトリックスとして使用することができない。

【0086】

大きな粒子によって、ダイスの再現可能な充填が可能にならず、したがってまた(ロータリー)打錠機の高回転速度での一定の錠剤重量が可能にならない。さらに、微粒子状PVAのみが、活性化化合物の均質の分布を、錠剤中での分離効果の発生を伴わずに確実にすることができる。これは、生産した各錠剤中の活性化化合物の個々の投薬精度(含量均一性)を確実にするために絶対に必要である。さらに、微粒子状PVAのみがまた、再現可能な遅延に必要である、錠剤本体の全体にわたる均質のゲル生成を確実にすることができる。

【0087】

これらの理由のために、前述の粗粒子状のPVAグレードを、直接圧縮可能な遅延マトリックスとしての使用の前に粉末状にする、つまり粉砕しなければならない。

【0088】

1.2 粉砕したPVAグレード

1.2.1 粉砕したPVA 4-88、ポリビニルアルコール4-88、Article No. 1.41350から 40

1.2.2 粉砕したPVA 18-88、ポリビニルアルコール18-88、Article No. 1.41355から

1.2.3 粉砕したPVA 26-88、ポリビニルアルコール26-88、Article No. 1.41352から

1.2.4 粉砕したPVA 40-88、ポリビニルアルコール40-88、Article No. 1.41353から

1.2.5 粉砕したPVA 28-99、ポリビニルアルコール28-99、Article 50

No. 1.41356から

【 0 0 8 9 】

粉碎：

PVAグレードの粉碎を、Hosokawa Alpine, Augsburg、ドイツからのAeroplex 200 ASらせん状ジェットミル中で、液体窒素の下で、0 からマイナス30 までの低温粉碎として行う、

粉碎したPVAグレードの得られた生成物特性、特に粉末特徴、例えばかさ密度、タップ密度、安息角、BET表面積、BET細孔容積および粒度分布は、以下の表から明らかである：

【 0 0 9 0 】

かさ密度、タップ密度、安息角、BET表面積、BET細孔容積：

(測定法についての詳細は、以下の方法を参照。)

【表1】

試料	かさ密度 (g/ml)	タップ密度 (g/ml)	安息角 (°)	BET表面積 (m ² /g)	BET細孔容積 (cm ³ /g)
PVA 4-88*	0.61	0.82	35.1	0.1308	0.0008
PVA 18-88*	0.57	0.76	35.5	0.1831	0.0011
PVA 26-88*	0.56	0.74	35.5	0.2045	0.0013
PVA 40-88*	0.59	0.77	36.9	0.1123	0.0009
PVA 28-99*	0.58	0.76	37.7	0.2210	0.0016

* 粉碎したPVA

【 0 0 9 1 】

乾式分散でのレーザー回析によって決定した粒子分布 (1 bar 反対圧力)：

数値、 μm における (測定法についての詳細は、以下の方法を参照)

【表2】

試料	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	21.36	33.93	60.39	75.25	91.61	177.74	380.57	790.37
PVA 18-88*	29.67	44.93	73.95	89.11	105.22	185.49	375.88	755.84
PVA 26-88*	27.76	42.32	73.01	90.14	108.67	198.51	382.65	676.96
PVA 40-88*	31.84	50.64	89.13	109.77	131.45	230.52	413.71	634.59
PVA 28-99*	24.87	39.81	72.81	90.72	109.31	191.42	343.54	561.23

* 粉碎したPVA

【 0 0 9 2 】

乾式分散でのレーザー回析によって決定した粒子分布 (2 bar 反対圧力)：

数値、 μm における (測定法についての詳細は、以下の方法を参照)

【表3】

試料	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	19.09	30.21	52.69	64.83	77.87	143.83	279.64	451.94
PVA 18-88*	26.90	40.38	65.3	78.08	91.55	159.10	321.46	607.64
PVA 26-88*	24.59	36.93	61.67	75.05	89.33	157.79	286.17	434.23
PVA 40-88*	31.03	49.47	88.54	110.06	132.79	235.87	430.35	686.1
PVA 28-99*	24.27	39.63	74.31	93.13	112.51	196.45	350.21	570.12

* 粉碎したPVA

【 0 0 9 3 】

乾式分散でのレーザー回析によって決定した粒子分布 (3 bar 反対圧力)：

数値、 μm における (測定法についての詳細は、以下の方法を参照)

【表 4】

試料	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	18.35	29.27	51.25	63.09	75.77	139.46	269.8	425.62
PVA 18-88*	24.55	36.60	57.91	68.48	79.45	132.37	246.56	393.59
PVA 26-88*	25.17	38.18	64.35	78.47	93.57	167.41	317.16	514.18
PVA 40-88*	32.81	53.33	96.27	119.61	144.21	256.31	463.67	717.76
PVA 28-99*	22.33	35.92	65.94	82.31	99.37	174.84	305.5	454.03

* 粉碎したPVA

【 0 0 9 4 】

湿式分散（低粘度シリコン油中での）でのレーザー回析によって決定した粒子分布：
 数値、 μm における（測定法についての詳細は、以下の方法を参照）

10

【表 5】

試料	Dv5	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
PVA 4-88*	10.03	20.1	38.02	47.82	58.31	110.91	231.64	390.95
PVA 18-88*	17.19	30.25	50.06	59.22	68.47	111.89	212.70	357.70
PVA 26-88*	15.42	26.76	45.50	54.83	64.47	110.50	212.91	353.68
PVA 40-88*	20.41	34.80	60.35	73.32	86.96	154.96	299.57	490.08
PVA 28-99*	14.68	25.96	47.49	58.88	70.80	127.68	240.70	376.70

* 粉碎したPVA

【 0 0 9 5 】

タワーふるい分けによって決定した粒子分布：

数値、重量%における（測定法についての詳細は、以下の方法を参照）

20

【表 6】

試料	<32 μm	32-50 μm	50-75 μm	75-100 μm	100-150 μm	150-200 μm	200-250 μm
PVA 4-88*	3.3	7.9	12.6	12.2	19.6	12.9	10.5
PVA 18-88*	0.5	8.1	12.8	13.6	20.4	15.0	9.4
PVA 26-88*	5.3	8.4	12.3	13.6	21.8	13.1	9.0
PVA 40-88	2.6	5.5	8.1	8.8	17.8	14.0	10.7
PVA 28-99*	5.0	7.1	9.1	9.8	20.4	13.2	11.7

* 粉碎したPVA

【 0 0 9 6 】

2. ポリビニルアルコール（粉碎した）とのブレンドの調製のための微結晶性セルロース（MCC）

40

2.1 Avicel（登録商標）PH 101、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, FMC Bio Polymer, USA

2.2 Avicel（登録商標）PH 102、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, FMC Bio Polymer, USA

2.3 Avicel（登録商標）PH 102 SCG、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, FMC BioPolymer, USA

【 0 0 9 7 】

2.4 Avicel（登録商標）PH 105、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, FMC Bio Polymer, USA

2.5 Vivapur（登録商標）Type 12、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, JRS P

50

harma, Rosenberg、ドイツ

2.6 Vivapur (登録商標) Type 101、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg、ドイツ

2.7 Vivapur (登録商標) Type 102 Premium、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg、ドイツ

【0098】

2.8 Vivapur (登録商標) Type 200、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg、ドイツ

2.9 Emcocel (登録商標) 90 M、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg、ドイツ

2.10 Emcocel (登録商標) LP 200、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, JRS Pharma, Rosenberg、ドイツ

2.11 Comprecel (登録商標) M 302、微結晶性セルロース、Ph. Eur., NF, JP, BP, USP, Mingtai Chemical Co. Ltd.、台湾

【0099】

乾式分散でのレーザー回析によって決定した粒子分布 (1 bar 反対圧力) :

数値、 μm における (測定法についての詳細は、以下の方法を参照)

【表7】

試料	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel(登録商標) PH 101	22.59	33.09	37.77	42.36	61.82	98.62	161.34
Avicel(登録商標) PH 102	28.27	46.75	56.59	66.56	107.27	170.38	235.70
Avicel(登録商標) PH 102 SCG	48.99	90.03	106.32	120.84	173.66	251.80	331.64
Avicel(登録商標) PH 105	6.80	10.21	11.61	12.94	18.50	28.35	40.38
Vivapur(登録商標) 12	42.55	75.61	92.59	108.97	171.37	264.07	358.09
Vivapur(登録商標) 101	20.66	30.70	35.97	41.53	66.58	108.89	155.53
Vivapur(登録商標) 102	31.56	53.04	66.00	79.89	135.87	215.53	293.94
Vivapur(登録商標) 200	49.25	97.09	125.64	152.47	245.21	375.17	507.15
Emcocel(登録商標) 90 M	41.28	63.99	73.89	83.41	121.96	185.25	253.79
Emcocel(登録商標) LP 200	68.47	113.69	129.77	144.39	199.67	285.27	376.22
Comprecel (登録商標) M 302	30.07	55.56	66.85	77.23	116.30	176.60	240.36

【0100】

乾式分散でのレーザー回析によって決定した粒子分布 (2 bar 反対圧力) :

10

20

30

40

50

数値、 μm における（測定法についての詳細は、以下の方法を参照）

【表 8】

試料	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel(登録商標) PH 101	19.43	28.55	32.60	36.53	52.81	80.77	114.13
Avicel(登録商標) PH 102	28.40	47.32	57.45	67.69	108.91	171.94	236.64
Avicel(登録商標) PH 102 SCG	48.32	84.95	100.38	114.43	166.33	243.47	321.96
Avicel(登録商標) PH 105	6.39	9.81	11.19	12.52	18.03	27.77	39.70
Vivapur(登録商標) 12	35.98	62.68	77.81	93.33	155.79	249.72	345.23
Vivapur(登録商標) 101	19.61	29.42	34.61	40.15	66.06	113.18	176.82
Vivapur(登録商標) 102	27.55	45.97	57.41	70.40	127.29	208.92	288.93
Vivapur(登録商標) 200	44.08	86.21	113.63	140.90	235.62	365.86	497.34
Emcocel (登録商標) 90 M	37.39	58.75	68.08	77.03	113.34	173.41	239.37
Emcocel (登録商標) LP 200	75.97	121.31	137.44	152.19	208.23	294.84	385.17
Comprecel (登録商標) M 302	33.33	62.38	74.56	85.63	127.04	190.77	257.84

10

20

30

【 0 1 0 1 】

乾式分散でのレーザー回析によって決定した粒子分布（3 bar 反対圧力）：

数値、 μm における（測定法についての詳細は、以下の方法を参照）

【表 9】

試料	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90
Avicel(登録商標) PH 101	18.03	26.91	30.91	34.81	51.16	80.11	117.89
Avicel(登録商標) PH 102	24.28	40.18	49.21	58.86	100.25	164.22	229.95
Avicel(登録商標) PH 102 SCG	42.19	77.05	92.59	106.73	158.55	234.98	312.72
Avicel(登録商標) PH 105	6.10	9.50	10.88	12.20	17.67	27.29	38.96
Vivapur(登録商標) 12	31.65	54.13	67.50	81.98	144.53	240.48	338.01
Vivapur(登録商標) 101	17.23	25.91	30.40	35.18	58.17	99.16	143.94
Vivapur(登録商標) 102	23.61	38.84	48.19	59.22	114.76	198.37	278.99
Vivapur(登録商標) 200	38.43	73.36	97.85	124.94	223.50	356.46	490.73
Emcocel (登録商標) 90 M	34.07	55.25	64.57	73.49	109.27	167.95	232.86
Emcocel (登録商標) LP 200	61.18	104.76	120.78	135.31	189.83	272.98	358.76
Comprecel (登録商標) M 302	29.22	54.80	66.28	76.75	115.86	175.96	239.63

* 粉碎したPVA

【 0 1 0 2 】

湿式分散（低粘度シリコン油中での）でのレーザー回析によって決定した粒子分布：
 数値、 μm における（測定法についての詳細は、以下の方法を参照）

【表 1 0】

試料	Dv10	Dv20	Dv25	Dv30	Dv50	Dv75	Dv90	
Avicel(登録商標) PH 101	20.66	32.85	38.18	43.31	63.99	98.56	140.53	
Avicel(登録商標) PH 102	26.92	46.05	55.55	64.77	101.48	161.28	227.07	
Avicel(登録商標) PH 102 SCG	38.64	69.23	83.63	97.33	150.39	231.75	316.41	10
Avicel(登録商標) PH 105	5.21	9.07	10.51	11.84	17.11	26.17	37.37	
Vivapur (登録商標) 12	31.45	55.34	67.86	80.26	132.04	219.78	316.04	
Vivapur (登録商標) 101	17.51	26.83	31.53	36.51	59.93	99.84	144.07	
Vivapur (登録商標) 102	28.28	47.27	58.07	69.46	119.03	200.35	285.42	20
Vivapur (登録商標) 200	33.53	59.12	74.18	90.77	171.42	302.56	434.89	
Emcocel (登録商標) 90 M	35.68	58.96	68.77	78.12	116.55	183.76	261.39	
Emcocel (登録商標) LP 200	60.38	105.52	122.18	137.35	194.75	283.57	377.02	
Comprecel (登録商標) M 302	27.02	52.05	63.61	74.24	114.48	178.54	248.78	30

【 0 1 0 3】

他の材料

用語「直接圧縮可能な」が拘束力のある方式で定義されていないので、商業的な極めて容易に圧縮可能なマンニトールの押圧挙動を、基準として用いる：

Pardeck (登録商標) M200 (マンニトール)、賦形剤EMPROVE (登録商標) exp Ph Eur, BP, JP, USP, E 421, Article No. 1.00419, Merck KGaA, Darmstadt、ドイツとしての使用に適している

狙いは、直接圧縮可能なPVAにより、特にそれらの圧縮性に関してPardeck (登録商標) M 200の挙動に可能な限り近づくことである。 40

【 0 1 0 4】

物質特性の特徴づけのための設備 / 方法

1. かさ密度 : DIN EN ISO 60: 1999 (ドイツ版) による - 「g / ml」で記述
2. タップ密度 : DIN EN ISO 787-11: 1995 (ドイツ版) による - 「g / ml」で記述
3. 安息角 : DIN ISO 4324: 1983 (ドイツ版) による - 「度」で記述

【 0 1 0 5】

4. BETに従って決定される表面積 : S.Brunauer et al.による文献"BET Surface Area by Nitrogen Absorption" (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1983)による評価および手順。機器 : ASAP 2420 Micromeritics Instrument Corporation (USA) ; 窒 50

素；試料重量：約3.0000g；加熱：50（5h）；加熱速度3K/min；3つの決定から算術平均を記述

【0106】

5. 乾燥分散でのレーザー回析による粒子サイズ決定：Scirotoco 2000分散ユニットを備えたMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd. UK)、1および2barの反対圧力での決定；Fraunhofer評価；分散剤RI：1.000、不明瞭化限界：0.0~10.0%、トレタイプ：汎用、バックグラウンド時間：7500ms、測定時間：7500ms、手順はISO 13320-1ならびに機器製造者からの技術マニュアルおよび仕様書中の情報に従う；結果は容積%で与えられる。

【0107】

6. 湿式分散でのレーザー回析による粒子サイズ決定：Hydro 2000SM湿式分散ユニットを備えたMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)；分散媒体低粘度シリコーン油；（製造者：Evonic Goldschmidt GmbH、ドイツ；製造者の名称：Tegiloxan3、製造者の記事番号：9000305）；分散剤RI：1.403；攪拌機速度：2500rpm；トレタイプ：汎用；バックグラウンド時間：7500ms；測定時間：7500ms；不明瞭化限界：7.0~13.0%；手順はISO 13320-1ならびに機器製造者からの技術マニュアルおよび仕様書中の情報に従う；結果は容積%で与えられる。

【0108】

手順：懸濁セルに、低粘度シリコーン油を満たし、試料を、標的の不明瞭化範囲（7.0~13.0%）に到達するまで分割して加え、測定を、2分の待ち時間の後に開始する。

【0109】

7. ふるいタワーによる乾式ふるい分けによる粒子サイズ決定：Retsch AS 200コントロール、Retsch（ドイツ）；物質の量：約110.00g；ふるい分け時間：30分；振幅強度：1mm；間隔：5秒；DIN ISO 3310による金属ワイヤー織物での分析的ふるい；メッシュ幅（ μm において）：710、600、500、400、355、300、250、200、150、100、75、50、32；ふるい画分あたりの量分布を「試料重量の重量%」として表中に明示する；

【0110】

8. 錠剤化試験を、以下のように行う：
実験の部において明示した組成物による混合物を、実験室タンブルミキサー(tumble mixer) (Turbula T2A, Willy A. Bachofen、スイス) 中で密封したステンレススチールコンテナ（容量：約2l、高さ：約19.5cm、直径：約12cmの外形寸法）中で5分間混合する。

用いたステアリン酸マグネシウムは、Pardeck LUB MST（植物性ステアリン酸マグネシウム）EMPROVE exp Ph Eur, BP, JP, NF, FCC Article No. 1.00663 (Merck KGaA、ドイツ) であり、それを、250 μm ふるいを通過させた。

【0111】

500mgの錠剤（11mmパンチ、円形、平坦、斜面端を有する）を得るための圧縮を、Catman 5.0評価システム (Hottinger Baldwin Messtechnik - HBM、ドイツ) で、Korsch EK 0-DMS搭載偏心打錠機 (Korsch、ドイツ) において行う。

試験した押圧力（名目上の設定：~5、~10、~20および~30kN；有効に測定した実際の値を、例において明示する）に依存して、少なくとも100の錠剤を、押圧データの評価および医薬製剤固有値の決定のために生産する。

【0112】

錠剤硬度、直径および高さ：Erweka Multicheck 5.1 (Erweka、ドイツ)；押圧力あたり各場合において20の錠剤の測定からの平均データ（算術平均）。当該測定を、錠剤生産の1日後に行う。

錠剤摩滅：TA420摩損度試験装置 (Erweka、ドイツ)；機器パラメータおよび測定の性能は、Ph. Eur. 7th Edition "Friability of Uncoated Tablets"に従う。当該測定を、

10

20

30

40

50

錠剤生産の1日後に行う。

錠剤重量：押圧力あたり20の錠剤の秤量からの平均値（算術平均）：Sartorius CPA 64 天秤（Sartorius、ドイツ）を有するMulticheck 5.1（Erweka、ドイツ）。当該測定を、錠剤生産の1日後に行う。

【0113】

実験結果

実験によって、特に、3種の特定の微結晶性セルロース（MCC）との共混合物のみが良好な圧縮性をもたらしことが示された。

実験によって、また、一見したところすべての商業的に入手できるMCCグレードが粉碎したPVAとの共混合物における圧縮性における改善を示すとは限らないことが示された。

10

【0114】

回転「直接圧縮可能な」が拘束力のある方式で定義されていないので、賦形剤EMPROVE（登録商標）exp Ph Eur, BP, JP, USP, E 421, Catalogue No, 100419, Merck KGaA, Darmstadt、ドイツ）としての使用に適している極めて容易に圧縮可能である商業的なマンニトール（Parreck（登録商標）M200（マンニトール））の押圧挙動を、基準として設定する。狙いは、直接圧縮可能なPVA（共混合物として）により、特にそれらの圧縮性に関してParreck（登録商標）M 200の挙動に可能な限り近づくことである。

【0115】

実験によって、微細に粉碎したポリビニルアルコールと、微粒子状微結晶性セルロース、例えば商業的に入手できる製品Avicel PH 105（例A1～A4）、Vivapur 101（例B1～B4）およびAvicel PH101（例C1～C4）とに基づいた共混合物が、極めて特に良好な圧縮性を有することが示された。この圧縮性は、特に容易に直接圧縮可能であると見なされるParreck（登録商標）M200のものと同様であるかまたはさらに著しくより良好である。

20

【0116】

これらの特定のPVA/MCC共混合物は、それゆえ、それ自体は圧縮可能性に乏しい活性化化合物と組み合わせての遅延錠剤の配合物のためのマトリックスとして直接打錠するにあたって特に高度に好適である。

【0117】

手順：

1 a .

粉碎したPVAグレード4 - 88との様々な商業的な微結晶性セルロースからなるブレンドの調製

1 b .

これらのブレンド（0.25重量%のParreck（登録商標）LUB MSTの添加を伴う）の押圧ならびに必要なパラメーター錠剤硬度、錠剤重量、錠剤高さ、錠剤摩滅および突出力に関する錠剤特徴づけ

【0118】

2 a .

粉碎したPVAグレード18 - 88との様々な商業的な微結晶性セルロースからなるブレンドの調製

2 b .

これらのブレンド（0.25重量%のParreck（登録商標）LUB MSTの添加を伴う）の押圧ならびに必要なパラメーター錠剤硬度、錠剤重量、錠剤高さ、錠剤摩滅および突出力に関する錠剤特徴づけ

【0119】

3 a .

粉碎したPVAグレード26 - 88との様々な商業的な微結晶性セルロースからなるブレンドの調製

30

40

50

3 b .

これらのブレンド（0.25重量%のPardeck（登録商標）LUB MSTの添加を伴う）の押圧ならびに必要なパラメーター錠剤硬度、錠剤重量、錠剤高さ、錠剤摩滅および突出力に関する錠剤特徴づけ

【0120】

4 a .

粉碎したPVAグレード40-88との様々な商業的な微結晶性セルロースからなるブレンドの調製

4 b .

これらのブレンド（0.25重量%のPardeck（登録商標）LUB MSTの添加を伴う）の押圧ならびに必要なパラメーター錠剤硬度、錠剤重量、錠剤高さ、錠剤摩滅および突出力に関する錠剤特徴づけ

【0121】

実験結果：

1 a . 直接圧縮可能な賦形剤の粉碎したPVAグレード4-88とのブレンドの調製
一般的記載：粉碎したPVA 4-88を、すべての凝集した構成成分および凝集体を除去するために800µm手ふるいを通過させる。300gのこのふるい分けした生成物を、2lのTurbula混合容器中に秤量し、300gの表1aからの対応する微結晶性セルロースを加え、T2A Turbulaミキサー中で5分間混合する。

【0122】

表1a：粉碎したPVA 4-88の微結晶性セルロースとの共混合物の組成物

【表11】

組成物	50重量%のPVA	50重量%のMCC
例A1	PVA 4-88*	Avicel(登録商標) PH 105
例B1	PVA 4-88*	Vivapur(登録商標) 101
例C1	PVA 4-88*	Avicel(登録商標) PH 101
比較D1	PVA 4-88*	Vivapur(登録商標) 12
比較E1	PVA 4-88*	Vivapur(登録商標) 102 Premium
比較F1	PVA 4-88*	Vivapur(登録商標) 200
比較G1	PVA 4-88*	Emcocel(登録商標) LP200

*: 粉碎したPVA

【0123】

1 b . これらのブレンドの圧縮および錠剤特徴づけ
一般的記載：1.25gのステアリン酸マグネシウムを、各場合において498.75gの、上で調製した例A1～C1または比較D1～G1の共混合物に、Turbula混合容器中に加え、混合物を、T2A Turbulaミキサー中で5分間再び混合し、Korsch EK 0-DMS偏心プレス中で錠剤化する。

【0124】

使用する比較は、1%のPardeck（登録商標）LUB MSTとブレンドしたPardeck（登録商標）M200である。注：Pardeck（登録商標）M200をより少量のステアリン酸マグネシウムと圧縮することは、他の場合にもたらされる極めて高い突出力のために不可能である。

【 0 1 2 5 】

表 1 b : 粉碎した P V A 4 - 8 8 の微結晶性セルロースとの共混合物の錠剤化データ
項目 :

A : 押圧力 [k N] B : 1 日後の錠剤硬度 [N]

C : 錠剤重量 [m g] D : 錠剤高さ [m m]

E : 摩滅 [%] F : 突出力 (N)

【表 1 2】

	A		B	C	D	E	F
	名目上	実際					
例A1	5	4.9	102.7	498.6	5.4	0.24	103.3
	10	10.4	230.8	493.1	4.8	0	110.1
	20	19.5	439.4	486.6	4.4	0	70.4
	30	30.3	551.5	486.9	4.3	0	48.6
例B1	5	5.1	89.6	500.8	5.5	0.43	90.1
	10	9.5	192.7	500.4	4.9	0.16	94.6
	20	21.4	390.1	504.9	4.5	0.07	58.8
	30	29.5	447.6	504.3	4.4	0.07	51.2
例C1	5	4.9	77.9	495.1	5.6	0.69	96.8
	10	9.8	178.6	497.8	4.9	0.16	98.7
	20	21.1	340.5	501.6	4.5	0.06	61.7
	30	30.9	405.0	503.6	4.4	0.05	50.7
比較D1	5	5.0	45.8	495.8	5.4	1.47	86.6
	10	10.6	107.0	500.5	4.9	0.27	97.5
	20	20.2	208.9	502.0	4.4	0.08	75.4
	30	30.7	250.8	502.4	4.4	0.07	66.4
比較E1	5	5.1	65.2	501.3	5.5	0.55	---
	10	9.6	140.0	504.8	4.9	0.19	95.9
	20	19.8	264.8	503.9	4.5	0.10	65.4
	30	30.8	321.2	504.7	4.4	0.06	56.3
比較F1	5	5.1	33.7	497.8	5.5	4.72	75.4
	10	9.6	81.2	502.1	5.0	0.59	85.7
	20	19.1	160.4	503.2	4.6	0.19	62.4
	30	30.3	188.8	502.2	4.5	0.14	53.9
比較G1	5	5.0	22.4	493.4	5.7	47.34	82.0
	10	9.7	58.2	498.0	5.0	1.24	91.1
	20	20.0	121.6	500.4	4.6	0.25	63.8
	30	29.6	138.3	500.8	4.5	0.21	54.7
Parteck (登録商標) M200	5	5.2	84.1	497.8	5.1	0.21	155.8
	10	10.7	196.5	500.6	4.6	0.17	306.0
	20	20.3	340.0	499.4	4.2	0.15	513.6
	30	30.0	396.7	498.3	4.0	0.16	647.6

【0 1 2 6】

図 1 は、より良好な例示のための極めて異なる押圧力 / 錠剤硬度プロファイルのグラフを示す。

【0 1 2 7】

10

20

30

40

50

2 a . 直接圧縮可能な賦形剤の粉碎したPVAグレード18-88とのブレンドの調製
 一般的記載：粉碎したPVA 18-88を、すべての凝集した構成成分および凝集体を
 除去するために800 μmふるいを通過させる。300gのこのふるい分けした生成物
 を、2lのTurbula混合容器中に秤量し、300gの表2 aからの対応する微結晶性セル
 ロースを加え、T2A Turbulaミキサー中で5分間混合する。

【0128】

表2 a：粉碎したPVA 18-88の微結晶性セルロースとの共混合物の組成物

【表13】

組成物	50重量%のPVA	50重量%のMCC
例A2	PVA 18-88*	Avicel(登録商標) PH 105
例B2	PVA 18-88*	Vivapur(登録商標) 101
例C2	PVA 18-88*	Avicel(登録商標) PH 101
比較D2	PVA 18-88*	Vivapur(登録商標) 12
比較E2	PVA 18-88*	Vivapur(登録商標) 102 Premium
比較F2	PVA 18-88*	Vivapur(登録商標) 200
比較G2	PVA 18-88*	Emcocel(登録商標) LP200

*: 粉碎したPVA

【0129】

2 b . これらのブレンドの圧縮および錠剤特徴づけ

一般的記載：

1 . 25gのステアリン酸マグネシウムを、各場合において498.75gの、上で調
 製した例A2～C2または比較D2～G2の共混合物に、Turbula混合容器中で加え、混
 合物を、T2A Turbulaミキサー中で5分間再び混合し、Korsch EK 0-DMS偏心プレス中で錠
 剤化する。

【0130】

使用する比較は、1%のPardeck(登録商標)LUB MSTとブレンドしたPardeck(登録商
 標)M200である。注：Pardeck(登録商標)M200をより少量のステアリン酸マグネシウム
 と圧縮することは、他の場合にもたらされる極めて高い突出力のために不可能である。

【0131】

表2 b：粉碎したPVA 18-88の微結晶性セルロースとの共混合物の錠剤化データ
 項目：

A：押圧力[kN] B：1日後の錠剤硬度[N]
 C：錠剤重量[mg] D：錠剤高さ[mm]
 E：摩滅[%] F：突出力(N)

【表 1 4】

	A		B	C	D	E	F
	名目上	実際					
例A2	5	5.6	120.0	501.1	5.4	0.08	107.2
	10	10.3	239.1	501.9	4.9	0	108.8
	20	20.5	465.5	502.2	4.5	0	69.5
	30	31.1	591.0	497.2	4.3	0	49.2
例B2	5	4.8	82.2	497.9	5.5	0.44	83.6
	10	9.4	184.2	497.3	4.9	0.12	89.4
	20	21.0	363.8	498.6	4.4	0.04	58.1
	30	30.5	448.5	500.9	4.3	0.02	49.4
例C2	5	5.1	73.0	497.5	5.4	0.59	92.6
	10	10.3	172.5	501.5	4.9	0.13	94.6
	20	19.6	311.5	503.7	4.5	0.05	66.1
	30	31.2	401.2	504.8	4.4	0.03	52.0
比較D2	5	5.3	35.7	498.1	5.6	2.51	87.3
	10	9.8	98.2	502.2	4.9	0.25	95.7
	20	20.8	181.8	504.5	4.5	0.07	66.9
	30	31.5	218.8	504.5	4.4	0.02	57.8
比較E2	5	5.5	66.7	498.6	5.4	0.45	91.6
	10	10.1	139.1	501.2	4.9	0.13	94.1
	20	20.8	264.3	503.8	4.5	0.06	66.6
	30	28.8	304.7	502.5	4.4	0.02	60.0
比較F2	5	4.9	26.1	493.6	5.6	7.70	74.5
	10	9.8	70.8	499.7	5.0	0.61	86.4
	20	20.7	149.1	501.5	4.5	0.16	65.5
	30	29.8	176.1	502.5	4.5	0.12	59.5
比較G2	5	5.4	18.9	495.4	5.7	100.0	83.0
	10	9.8	45.4	502.2	5.1	1.57	90.8
	20	19.2	104.2	504.1	4.6	0.22	69.1
	30	29.8	126.5	506.1	4.5	0.14	59.0
Parteck (登録商標) M200		5.2	84.1	497.8	5.1	0.21	155.8
	10	10.7	196.5	500.6	4.6	0.17	306.0
		20.3	340.0	499.4	4.2	0.15	513.6
		30.0	396.7	498.3	4.0	0.16	647.6

【 0 1 3 2 】

図 2 は、より良好な例示のための極めて異なる押圧力 / 錠剤硬度プロフィールのグラフを示す。

【 0 1 3 3 】

3 a . 直接圧縮可能な賦形剤の粉碎した P V A グレード 2 6 - 8 8 とのブレンドの調製
一般的記載：粉碎した P V A 2 6 - 8 8 を、すべての凝集した構成成分および凝集体を

10

20

30

40

50

除去するために800 μm手ふるいを通過させる。300gのこのふるい分けした生成物を、2lのTurbula混合容器中に秤量し、300gの表3aからの対応する微結晶性セルロースを加え、T2A Turbulaミキサー中で5分間混合する。

【0134】

表3a：粉碎したPVA 26-88の微結晶性セルロースとの共混合物の組成物
【表15】

組成物	50重量%のPVA	50重量%のMCC
例A3	PVA 26-88*	Avicel(登録商標) PH 105
例B3	PVA 26-88*	Vivapur(登録商標) 101
例C3	PVA 26-88*	Avicel(登録商標) PH 101
比較D3	PVA 26-88*	Avicel(登録商標) PH 102
比較E3	PVA 26-88*	Avicel(登録商標) PH 102 SCG
比較F3	PVA 26-88*	Vivapur(登録商標) 12
比較G3	PVA 26-88*	Vivapur(登録商標) 102 Premium
比較H3	PVA 26-88*	Vivapur(登録商標) 200
比較I3	PVA 26-88*	Emcocel(登録商標) 90M
比較J3	PVA 26-88*	Emcocel(登録商標) LP200
比較K3	PVA 26-88*	Comprecel(登録商標) M302

*: 粉碎したPVA

【0135】

3b. これらのブレンドの圧縮および錠剤特徴づけ

一般的記載：1.25gのステアリン酸マグネシウムを、各場合において498.75gの、上で調製した例A3～C3または比較D3～K3の共混合物に、Turbula混合容器中で加え、混合物を、T2A Turbulaミキサー中で5分間再び混合し、Korsch EK 0-DMS偏心プレス中で錠剤化する。

【0136】

使用する比較は、1%のPardeck(登録商標)LUB MSTとブレンドしたPardeck(登録商標)M200である。注：Pardeck(登録商標)M200をより少量のステアリン酸マグネシウムと圧縮することは、他の場合にもたらされる極めて高い突出力のために不可能である。

【0137】

表3b：粉碎したPVA 26-88の微結晶性セルロースとの共混合物の錠剤化データ
項目：

10

20

30

40

50

A : 押圧力 [k N] B : 1 日後の錠剤硬度 [N]
C : 錠剤重量 [m g] D : 錠剤高さ [m m]
E : 摩滅 [%] F : 突出力 (N)

【表 16】

	A		B	C	D	E	F
	名目上	実際					
例A3	5	5.1	104.9	487.9	5.2	0.08	97.2
	10	9.0	190.6	481.6	4.8	0	102.7
	20	17.3	350.8	476.0	4.3	0	69.7
	30	27.2	469.7	473.4	4.1	0	43.2
例B3	5	4.9	93.5	497.9	5.5	0.33	98.1
	10	10.6	221.4	500.0	4.8	0.09	99.3
	20	20.5	408.6	503.0	4.4	0.02	62.8
	30	30.6	492.3	503.4	4.3	0.03	51.7
例C3	5	4.7	79.9	496.6	5.5	0.37	93.6
	10	10.5	201.5	500.1	4.8	0.05	93.4
	20	19.6	348.8	503.2	4.5	0	58.5
	30	31.3	424.1	502.9	4.4	0	44.8
比較D3	5	4.9	70.2	501.8	5.4	0.49	85.9
	10	9.6	153.1	506.1	4.9	0.16	87.3
	20	18.4	267.3	506.6	4.5	0.07	61.1
	30	28.6	325.1	506.8	4.4	0.04	52.1
比較E3	5	5.1	50.4	495.5	5.4	1.18	80.1
	10	9.7	106.3	499.2	4.8	0.38	80.9
	20	18.8	180.1	499.6	4.5	0.21	60.3
	30	30.2	209.6	499.7	4.4	0.16	55.4
比較F3	5	4.8	47.6	496.3	5.6	1.52	95.3
	10	10.2	134.0	501.1	4.9	0.16	105.2
	20	20.7	251.4	502.9	4.5	0.06	75.5
	30	31.6	299.4	503.7	4.4	0.03	66.2
比較G	5	5.2	70.2	497.8	5.5	0.39	87.9
	10	9.8	146.5	498.1	4.9	0.08	92.4
	20	19.8	273.1	499.8	4.5	0.01	66.2
	30	30.8	331.8	499.9	4.4	0	56.8
比較G3	5	5.1	76.8	498.4	5.4	0.26	91.3
	10	10.2	171.4	502.1	4.8	0.05	91.8
	20	19.5	295.7	503.4	4.5	0	66.7
	30	30.0	354.5	502.5	4.4	0	58.6
比較H3	5	4.8	41.8	498.4	5.5	1.89	88.5
	10	9.8	113.0	502.7	4.9	0.29	96.4
	20	20.5	213.8	502.1	4.4	0.09	70.0
	30	30.4	244.2	502.6	4.4	0.07	64.2
比較I3	5	4.9	71.0	494.2	5.5	0.39	90.9
	10	10.2	159.6	497.0	4.9	0.06	92.3
	20	20.0	273.6	496.8	4.5	0	64.8
	30	30.4	318.0	498.2	4.4	0	57.3
比較J3	5	5.1	28.6	494.9	5.5	5.64	93.4
	10	10.0	78.7	499.2	4.9	0.46	97.3
	20	20.3	144.7	501.0	4.5	0.15	70.7
	30	29.6	161.2	501.9	4.4	0.12	63.9
比較K3	5	5.1	39.8	497.6	5.5	1.50	90.4
	10	10.2	100.6	499.1	4.9	0.16	93.6
	20	19.0	184.2	500.1	4.5	0.03	71.6
	30	30.7	224.2	500.6	4.4	0.02	62.3
Parteck (登録商標) M200	5	5.2	84.1	497.8	5.1	0.21	155.8
	10	10.7	196.5	500.6	4.6	0.17	306.0
	20	20.3	340.0	499.4	4.2	0.15	513.6
	30		396.7	498.3	4.0	0.16	647.6

10

20

30

40

図3は、より良好な例示のための極めて異なる押圧力/錠剤硬度プロフィールのグラフを示す。

【0139】

4a. 直接圧縮可能な賦形剤の粉碎したPVAグレード40-88とのブレンドの調製
 一般的記載：粉碎したPVA 40-88を、すべての凝集した構成成分および凝集体を除去するために800µm手ふるいを通過させる。300gのこのふるい分けした生成物を、2lのTurbula混合容器中に秤量し、300gの表4aからの対応する微結晶性セルロースを加え、T2A Turbulaミキサー中で5分間混合する。

【0140】

表4a：粉碎したPVA 40-88の微結晶性セルロースとの共混合物の組成物

10

【表17】

組成物	50重量%のPVA	50重量%のMCC
例A4	PVA 40-88*	Avicel(登録商標) PH 105
例B4	PVA 40-88*	Vivapur(登録商標) 101
例C4	PVA 40-88*	Avicel(登録商標) PH 101
比較D4	PVA 40-88*	Vivapur(登録商標) 12
比較E4	PVA 40-88*	Vivapur(登録商標) 102 Premium
比較F4	PVA 40-88*	Vivapur(登録商標) 200
比較G4	PVA 40-88*	Emcocel(登録商標) LP200

20

*: 粉碎したPVA

【0141】

30

4b. これらのブレンドの圧縮および錠剤特徴づけ

一般的記載：1.25gのステアリン酸マグネシウムを、各場合において498.75gの、上で調製した例A4~C4または比較D4~G4の共混合物に、Turbula混合容器中で加え、混合物を、T2A Turbulaミキサー中で5分間再び混合し、Korsch EK 0-DMS偏心プレス中で錠剤化する。

【0142】

使用する比較は、1%のPardeck(登録商標)LUB MSTとブレンドしたPardeck(登録商標)M200である。注：Pardeck(登録商標)M200をより少量のステアリン酸マグネシウムと圧縮することは、他の場合にもたらされる極めて高い突出力のために不可能である。

【0143】

40

表4b：粉碎したPVA 40-88の微結晶性セルロースとの共混合物の錠剤化データ項目：

A：押圧力[kN] B：1日後の錠剤硬度[N]

C：錠剤重量[mg] D：錠剤高さ[mm]

E：摩滅[%] F：突出力(N)

【表 1 8】

	A		B	C	D	E	F
	名目上	実際					
例A4	5	5.4	110.8	488.7	5.3	0.11	100.3
	10	10.4	235.6	488.4	4.7	0	97.4
	20	23.1	462.7	481.9	4.3	0	53.0
	30	29.5	546.4	485.6	4.2	0	44.2
例B4	5	5.1	88.3	495.9	5.3	0.41	82.9
	10	10.6	203.5	496.2	4.7	0.13	81.8
	20	19.7	352.1	501.1	4.4	0.06	56.7
	30	28.8	414.9	504.0	4.4	0.07	47.5
例C4	5	5.1	74.2	499.8	5.5	0.57	85.9
	10	9.6	152.8	501.6	5.0	0.19	87.9
	20	19.4	289.0	503.2	4.5	0.06	58.1
	30	29.7	358.2	503.8	4.4	0.07	47.5
比較D4	5	5.0	35.7	497.3	5.5	2.89	81.7
	10	10.0	87.3	502.0	4.9	0.32	91.4
	20	20.7	172.5	502.4	4.5	0.11	67.6
	30	30.3	205.5	504.9	4.4	0.05	59.4
比較E4	5	5.0	64.2	500.4	5.4	0.49	86.8
	10	10.3	146.9	505.7	4.9	0.15	87.3
	20	20.1	247.4	506.0	4.5	0.08	62.5
	30	32.0	296.6	506.0	4.5	0.07	55.9
比較F4	5	5.2	32.9	497.1	5.5	3.16	72.9
	10	10.4	82.3	500.8	4.8	0.43	79.2
	20	19.6	149.2	501.2	4.4	0.18	60.9
	30	30.9	180.2	502.7	4.4	0.12	54.8
比較G4	5	5.2	19.4	491.0	5.5	100.0	75.3
	10	10.0	45.7	498.5	5.0	1.26	80.0
	20	20.2	92.7	500.4	4.6	0.33	59.3
	30	31.0	105.9	501.9	4.5	0.26	52.6
Parteck (登録商標) M200	5	5.2	84.1	497.8	5.1	0.21	155.8
	10	10.7	196.5	500.6	4.6	0.17	306.0
	20	20.3	340.0	499.4	4.2	0.15	513.6
	30	30.0	396.7	498.3	4.0	0.16	647.6

10

20

30

40

【0 1 4 4】

図 4 は、より良好な例示のための、極めて異なる押圧力 / 錠剤硬度プロファイルのグラフを示す。

【 図 1 】

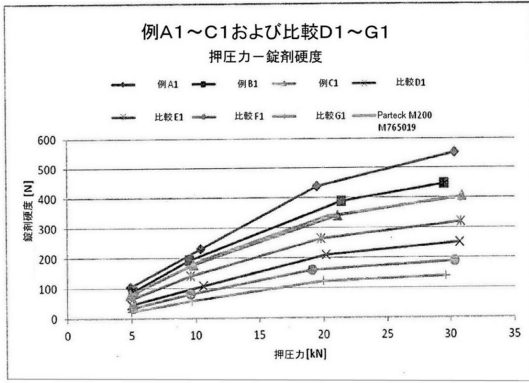


図 1

【 図 2 】

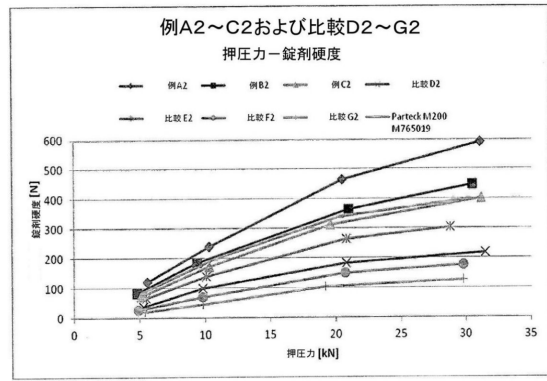


図 2

【 図 3 】

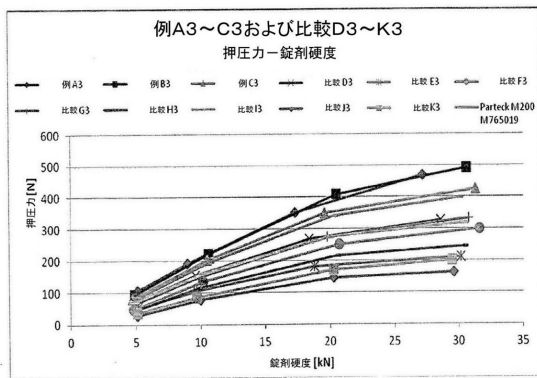


図 3

【 図 4 】

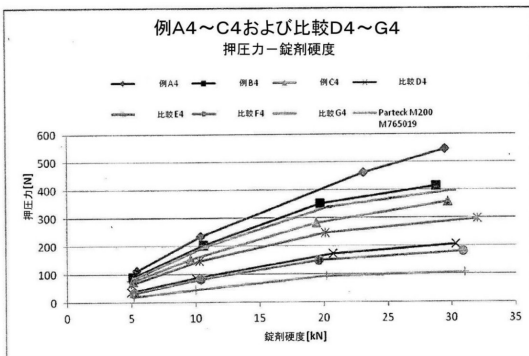


図 4

フロントページの続き

- (72)発明者 オグニバーネ, ロベルト
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 7 ダルムシュタット、トロイエスシュトラッセ 6
- (72)発明者 バウアー, フィン
ドイツ連邦共和国 6 4 6 2 5 ベンスハイム、ヴィルヘルムシュトラッセ 1 9 1 ビー
- (72)発明者 ヴェデル, トルシュテン
ドイツ連邦共和国 6 4 5 8 9 シュトックシュタット/ライン、インゼル キューコップフシュ
トラッセ 6
- (72)発明者 モデルモグ, ギュンター
ドイツ連邦共和国 6 4 3 5 4 ラインハイム、ヘッベルシュトラッセ 1 0

審査官 菊池 美香

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2008/0152595(US, A1)
特表平02-502720(JP, A)
国際公開第2016/013675(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 2 2

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 K 4 7 / 3 8

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)