

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6041919号
(P6041919)

(45) 発行日 平成28年12月14日 (2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日 (2016.11.18)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16

請求項の数 21 外国語出願 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-45534 (P2015-45534)
 (22) 出願日 平成27年3月9日 (2015.3.9)
 (62) 分割の表示 特願2013-154185 (P2013-154185) の分割
 原出願日 平成20年3月20日 (2008.3.20)
 (65) 公開番号 特開2015-108023 (P2015-108023A)
 (43) 公開日 平成27年6月11日 (2015.6.11)
 審査請求日 平成27年3月9日 (2015.3.9)
 (31) 優先権主張番号 60/919,501
 (32) 優先日 平成19年3月22日 (2007.3.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510087760
 オブコ ヘルス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 フロリダ 33137,
 マイアミ, ビスケイン プールバード
 4400, スイート 1180
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 チュー チーホイ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
 807, ブリッジウォーター, ボニー
 コート 138

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 8 - [{ 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン の 塩 を 含 む 錠 剤 処 方 物 お よ び

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遅延相の吐き気および/または嘔吐を治療するための医薬の調製において使用するための顆粒を含む組成物であって、該顆粒は、(5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンの結晶性一水和物塩酸塩、顆粒内在の微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムおよびポビドン K 3 0 を含み、該顆粒は、0 . 5 4 g / m l ~ 0 . 5 7 g / m l のかさ密度と 0 . 6 7 g / m l ~ 0 . 7 g / m l のタップ密度を有する、組成物。

【請求項 2】

(5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンの前記結晶性一水和物塩酸塩が、回折角 (2 度 で、すべての値は ± 0 . 2 の正確度を示す) で表現された次の特性ピーク、1 6 . 1 ; 1 8 . 4 ; 2 1 . 6 ; 2 3 . 5 、を含む X 線粉末回折パターンを提供する、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3】

前記顆粒が、(5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンの前記結晶性一水和物塩酸塩の 1 2 . 5 重量%の量のポビドン K 3 0 を含み、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記顆粒が、(5S, 8S) - 8 - [{(1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ} - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンの前記結晶性一水和物塩酸塩の 5.1 重量% ~ 5.2 重量%の量のラクトース一水和物を含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

前記顆粒が、(5S, 8S) - 8 - [{(1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ} - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンの前記結晶性一水和物塩酸塩の 2.5 重量%の量の顆粒内在の微結晶性セルロースを含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 6】

前記顆粒が、(5S, 8S) - 8 - [{(1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ} - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンの前記結晶性一水和物塩酸塩の 5.0 重量%の量の顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムを含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 7】

前記顆粒が、

【表 1】

成分	(5S, 8S) - 8 - [{(1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ} - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンの一水和物塩酸塩に対する%
顆粒内在の微結晶性セルロース	25.0
顆粒内在のクロスカルメロースナトリウム	5.0
ラクトース一水和物	51.25
ポビドンK30	12.5

20

30

を含む、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

前記顆粒が、さらに

【表 2】

成分	(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンの一水和物塩酸塩に対する%
顆粒外在のクロスカルメロースナトリウム	7.5
顆粒外在の微結晶性セルロース	47.5
ステアリン酸マグネシウム	1.25

10

を含む、請求項 7 に記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記顆粒が、さらに

20

【表 3】

成分	(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンの一水和物塩酸塩に対する%
顆粒外在のクロスカルメロースナトリウム	5.25
ステアリン酸マグネシウム	1.0

30

を含む、請求項 8 に記載の使用のための組成物。

【請求項 10】

遅延相の吐き気および/または嘔吐を治療するための医薬の調製において使用するための圧縮性の粉末処方物を含む組成物であって、該組成物は、(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンの結晶性一水和物塩酸塩、顆粒内在の微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムおよびポビドン K 30 を含む顆粒を含み、該顆粒は、0.54 g/ml ~ 0.57 g/ml のかさ密度と 0.67 g/ml ~ 0.7 g/ml のタップ密度を有する、組成物。

40

【請求項 11】

前記顆粒が、顆粒外在の微結晶性セルロース、顆粒外在のクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと乾式ブレンドされている、請求項 10 に記載の使用のための組成物。

【請求項 12】

50

前記圧縮性の粉末処方物が、錠剤プレスで直接圧縮されて、少なくとも10k pの硬さを有する圧縮錠剤を提供する、請求項11に記載の使用のための組成物。

【請求項13】

前記処方物の直接圧縮によって作製された前記錠剤が、10k p～16k pの硬さと0.8%未満の破碎性を有する、請求項12に記載の使用のための組成物。

【請求項14】

前記錠剤が、100mgの(5S, 8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-ビス-(トリフルオロメチル)フェニル)-エトキシ}-メチル]-8-フェニル-1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンの結晶塩酸塩-水和物を含む、請求項13に記載の使用のための組成物であって、前記錠剤が、シンカーを使用することなく75RPMで操作するUSP2パドル型攪拌装置で測定して、pH4.5の0.05M酢酸ナトリウムで緩衝化した0.25%ドデシル硫酸ナトリウム溶液を含む900mlの溶解媒体中で以下；

【表4】

時間(分)	当初存在した活性物質が放出された平均%	放出された活性物質の%範囲
10	92%	89%～95%
20	97%	95%～101%
30	97%	96%～101%
45	98%	96%～102%
60	100%	97%～103%

の溶解プロファイルをもたらす、組成物。

【請求項15】

前記錠剤が、フィルムコーティングおよび100mgの(5S, 8S)-8-[{(1R)-1-(3,5-ビス-(トリフルオロメチル)フェニル)-エトキシ}-メチル]-8-フェニル-1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンの結晶塩酸塩-水和物を含む、請求項14に記載の使用のための組成物であって、前記錠剤が、シンカーを使用することなく75RPMで操作するUSP2パドル型攪拌装置で測定して、pH4.5の0.05M酢酸ナトリウムで緩衝化した0.25%ドデシル硫酸ナトリウム溶液を含む900mlの溶解媒体中で以下；

【表5】

時間(分)	当初存在した活性物質が放出された平均%	放出された活性物質の%範囲
10	93%	92%～94%
20	98%	95%～100%
30	98%	95%～100%
45	99%	96%～101%
60	100%	97%～102%

の溶解プロファイルをもたらす、組成物。

【請求項 16】

前記製剤が、該製剤の 2 重量% ~ 8 重量%の量のクロスカルメロースナトリウムを含む、請求項 11 に記載の使用のための組成物。

【請求項 17】

前記製剤が、該製剤の 8 重量% ~ 20 重量%の量の顆粒内在の微結晶性セルロースを含む、請求項 11 に記載の使用のための組成物。

【請求項 18】

前記製剤が、該製剤の 20.5 重量%の量のラクトース水和物を含む、請求項 11 に記載の使用のための組成物。

【請求項 19】

前記製剤が、該製剤の 19 重量% ~ 40 重量%の量の顆粒外在の微結晶性セルロースを含む、請求項 11 に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 20】

前記顆粒外在の微結晶性セルロースが、70 ミクロンを超える平均粒径を有する、請求項 19 に記載の使用のための組成物。

【請求項 21】

前記製剤が、該製剤の 3 重量% ~ 10 重量%の量のポビドン K30 を含む、請求項 11 に記載の使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、2007年3月22日に提出された米国仮出願第60/919,501号（この出願は、その全体が参考として本明細書に援用される）の優先権の利益を主張する。

【0002】

発明の分野

本出願は、一般に、錠剤型経口剤形を調製するのに有用な 8 - [{ 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン の塩を含む医薬処方物およびそれを用いた治療方法に関する。

30

【背景技術】

【0003】

本節または本出願の任意の節におけるどの出版物、特許、または特許出願の特定も、そうした出版物が本発明の先行技術であると容認するものではない。

【0004】

特定のジアザスピロデカン - 2 - オン、例えば 8 - [{ 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン、例えば (5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン (式 I の化合物) は、特定の病状、例えば細胞毒性を有する化学療法の衰弱性の最も強い副作用の 2 つである遅延相の吐き気および嘔吐 (vomiting) (化学的に誘発される吐き気や嘔吐 (emesis)、CINE) を治療するのに有用な神経ペプチドニューロキニン - 1 受容体のアンタゴニスト (「NK - 1」受容体アンタゴニスト) である。細胞毒性を有する化学療法を用いる治療において、遅延相 CINE は化学療法処置の 2 日 ~ 5 日後に現れてくる。急性相 CINE は、しばしばコルチコステロイド、例えばデキサメタゾンと併用して、5HT3 受容体アンタゴニスト (例えば、オンダンセトロン) を投与することによって処置されている。この治療は遅延相 CINE を処置するには効果的ではない。急性相 CINE と遅延相 CINE は異なる生理学的現象によって起こると考えられる。式 I の NK - 1 受容体アンタゴニストまたはその塩、例えば (5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス

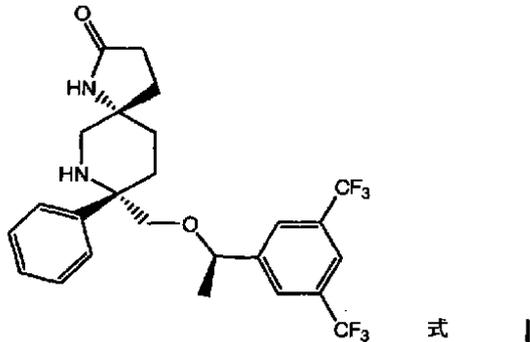
40

50

- (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ} - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ - [4 . 5] デカン - 2 - オンの1つもしくは複数の塩を、単独か、またはコルチコステロイド、例えばデキサメタゾンおよび/または5HT₃受容体アンタゴニスト、例えばオンデンセトロン (ondansetron)、グラニセトロン、パロノセトロン、ドラセトロンまたはトロピセトロンの1つもしくは複数と併用して投与すると、ヒトにおけるCINEの処置に効果的な治療法が提供されると考えられる。

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



10

式 I の化合物の塩の合成は、2006年5月23日発行の特許文献1 (' 3 2 0 号特許) 、 2 0 0 7 年 3 月 2 2 日 出 願 の 米 国 仮 特 許 出 願 番 号 第 6 0 / 9 1 9 , 6 6 6 号 、 お よ び 2 0 0 8 年 3 月 2 0 日 付 け の 米 国 弁 護 士 側 整 理 番 号 (A t t o r n e y ' s d o c k e t n o .) C D 0 6 6 2 8 L 0 1 U S の も と 米 国 受 理 官 庁 (U . S . r e c e i v i n g o f f i c e) に 本 出 願 と 共 出 願 さ れ た 国 際 出 願 に 記 載 さ れ て い る 。 こ れ ら の そ れ ぞ れ を 全 体 と し て 参 照 に よ り 本 明 細 書 に 組 み 込 む 。

20

【 0 0 0 6 】

その治療特性の利点を生かすためには、治療活性を有する化合物を適切な処方で患者に提供しなければならない。一般に、経口投与に適した剤形が好ましい。経口処方物は非侵襲的手法を用いて投与するのに容易である。経口剤形は、取り扱われ、投与され貯蔵される環境において強固な形態の医薬品を提供する。さらに、錠剤型経口剤形は、様々な離散した投薬サイズで医薬品を好都合に提供し、また投薬単位当たり最少容積で活性医薬成分を提供することができる。さらに、錠剤はカプセル型剤形より少ない数の単位操作で作製することができ、錠剤「スコア」を提供することによって、錠剤は、単一の投薬単位を用いて、ユーザー選択可能な複数の投薬強度の提供の可能性をもたらす。カプセル剤形ではそうした便利良さは得られない。他方、多くの場合、医薬処方物で用いる活性医薬成分 (A P I 、 本 明 細 書 で は 「 製 剤 原 料 」 と も 称 す る) 、 特 に 結 晶 形 態 を 有 す る も の は 、 そ れ 自 体 で は 錠 剤 、 特 に 直 接 圧 縮 技 術 を 用 い て 形 成 す る 錠 剤 を 形 成 さ せ る の に は 適 し て い な い 。 錠 剤 か ら の 材 料 の 破 壊 ま た は 損 失 が 起 こ る こ と な く 取 扱 い か つ 貯 蔵 で き る 錠 剤 (す な わ ち 、 低 い 破 碎 性 (p e r c e n t a g e f r i a b i l i t y) を 有 す る 錠 剤) の 作 製 を 可 能 に す る た め に は 、 そ の 製 剤 原 料 を 、 使 用 時 ま で の 取 扱 お よ び 貯 蔵 に 耐 え る の に 十 分 強 固 な 錠 剤 の 形 成 を 可 能 に す る 処 方 で 賦 形 剤 と 混 合 し な け れ ば な ら ない 。 さ ら に 、 一 旦 錠 剤 と し て 形 成 さ れ た ら 、 錠 剤 化 さ れ た 処 方 物 は 、 最 終 使 用 者 に 投 与 し た と き に 胃 腸 管 内 に お い て 所 望 の 時 点 で A P I を 容 易 に 放 出 で き る も の で な け れ ば な ら ない 。

30

40

【 先 行 技 術 文 献 】

【 特 許 文 献 】

【 0 0 0 7 】

【 特 許 文 献 1 】 米 国 特 許 第 7 , 0 4 9 , 3 2 0 号 明 細 書

【 発 明 の 概 要 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 8 】

上 記 観 点 か ら 、 望 ま し い の は 、 式 I の 化 合 物 の 塩 を 含 む 錠 剤 型 剤 形 を 提 供 す る の に 適 し

50

た圧縮性処方物、およびそれから得られる錠剤型剤形である。治療上有効な治療剤血中濃度を提供し、かつ、取り扱われ、貯蔵される環境条件下での劣化に対して強固である剤形も望まれる。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明によって上記および他の目的は提供される。本発明は、一態様では、(a)少なくとも1つの式Iの結晶塩、顆粒内在の(intragranular)微結晶性セルロース、ラクトース水和物、第1の崩壊剤および結合剤を含む顆粒；ならびにそれと乾式ブレンドされた、(b)顆粒外在の(extragranular)微結晶性セルロース、第2の崩壊剤およびステアリン酸マグネシウムを含む粉末医薬処方物であって、前記顆粒を調製するために用いられる成分の量および凝集技術は、錠剤プレスで圧縮して少なくとも10kpaの硬さを有する圧縮錠剤を得る処方をもたらしように選択される粉末医薬処方物を提供する。

10

したがって、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目1)

(a)少なくとも1つの式Iの結晶塩、顆粒内在の微結晶性セルロース、ラクトース水和物、第1の崩壊剤および結合剤を含む顆粒；ならびにそれと乾式ブレンドされた(b)顆粒外在の微結晶性セルロース、第2の崩壊剤およびステアリン酸マグネシウムを含む粉末医薬処方物であって、錠剤プレスで圧縮されて少なくとも10kpaの硬さを有する圧縮錠剤を提供する、処方物。

20

(項目2)

上記第1および上記第2の崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムである、項目1に記載の処方物。

(項目3)

上記結合剤がポビドンK30、アルファ化デンプンおよびヒプロメロース2910(6cp)から選択される、項目1に記載の処方物。

(項目4)

(a)上記顆粒を形成させるために用いる上記結合剤がデンプンである場合、約10重量%~約20重量%のデンプンを有する上記生成処方物を提供する量で上記結合剤を使用し、(b)上記顆粒を形成させるために用いる上記結合剤がポビドンK30である場合、約3重量%~約10重量%のポビドンK30を有する上記生成処方物を提供する量で上記結合剤を使用し、(c)上記顆粒を形成させるために用いる上記結合剤がヒプロメロース2910(6cp)である場合、約3重量%~約6重量%のヒプロメロース2910(6cp)を有する上記生成処方物を提供する量で上記結合剤を使用する、項目3に記載の処方物。

30

(項目5)

(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの結晶性塩酸塩、顆粒内在の微結晶性セルロース、ラクトース水和物、顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムおよび結合剤としてのポビドンK30を含む顆粒であって、約0.54g/ml~約0.57g/mlのかさ密度と約0.67g/ml~約0.7g/mlのタップ密度を有する顆粒。

40

(項目6)

上記塩酸塩が、(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの一水和物塩酸塩形態I型を含む、項目5に記載の顆粒。

(項目7)

顆粒外在の微結晶性セルロース、顆粒外在のクロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと乾式ブレンドされた項目5または6に記載の顆粒を含む圧縮性の粉末処方物であって、錠剤プレスで圧縮されて、少なくとも10kpaの硬さを有する圧縮

50

錠剤を提供する処方物。

(項目 8)

上記処方物に使用するクロスカルメロースナトリウムの総量が、約 2 重量% ~ 約 8 重量% であり、顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムと顆粒外在のクロスカルメロースナトリウムの重量比が約 1 : 1 ~ 約 1 : 1.5 である、項目 7 に記載の処方物。

(項目 9)

上記第 1 の崩壊剤と第 2 の崩壊剤の重量比が約 1 : 1.5 である、項目 1 に記載の処方物。

(項目 10)

上記顆粒を、約 70 ミクロン未満の平均粒径を有する顆粒内在の微結晶性セルロースを用いて調製する、項目 1 から 6 および 9 のいずれかに記載の処方物。 10

(項目 11)

上記顆粒外在の微結晶性セルロースが約 70 ミクロンを超える平均粒径を有する、項目 1 から 4 のいずれかに記載の処方物。

(項目 12)

上記顆粒内在の微結晶性セルロースを、上記生成処方物の約 8 重量% ~ 約 20 重量% を構成する量で使用する、項目 1 から 6 および 9 のいずれかに記載の処方物。

(項目 13)

上記顆粒外在の微結晶性セルロースを、約 19 重量% ~ 約 40 重量% を構成する量で使用する、項目 12 に記載の処方物。 20

(項目 14)

上記顆粒中の上記ラクトースー水和物が微細グレードのラクトースー水和物である、項目 1 から 4 のいずれかに記載の処方物。

(項目 15)

上記顆粒が、

(a) (i) (5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (API) の結晶形態 1 型塩酸塩一水和物の塩と、

(ii) 約 70 ミクロン未満の平均粒径を有する顆粒内在の微結晶性セルロースと、

(iii) ラクトースー水和物 (微細グレード) と、 30

(iv) 顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムと

を乾式ブレンドして第 1 の乾式ブレンド粉末を提供するステップと、

(f) 水およびポビドン K - 30 を含む顆粒化流体を用いて、ステップ「a」で作製した第 1 の乾式ブレンド粉末を、高せん断造粒機で凝集化させるステップと、

(g) ステップ「b」で調製した凝集物を湿式粉碎することによって顆粒を形成させるステップと、

(h) ステップ「c」からの湿式粉碎顆粒を乾燥するステップと、

(i) ステップ「d」からの乾燥顆粒を乾式粉碎して 250 ミクロンの平均粒径を有する顆粒を提供するステップと

を含む方法によって調製される、項目 1 から 6 および 9 のいずれかに記載の処方物。 40

(項目 16)

上記第 1 の乾式ブレンド粉末が、上記第 1 の乾式ブレンド粉末中に含まれる API の量の約 5.0 重量% である量で顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムを含む、項目 15 に記載の処方物。

(項目 17)

上記顆粒内在の微結晶性セルロースが、上記第 1 の乾式ブレンド粉末中に存在する API の量の約 2.5 重量% である量で上記第 1 の乾式ブレンド粉末中に存在する、項目 15 に記載の処方物。

(項目 18)

上記第 1 の乾式ブレンド粉末中に存在するラクトースー水和物の量が、上記第 1 の乾式 50

ブレンド粉末中に存在する A P I の量の約 5 1 重量% ~ 約 5 2 重量% である、項目 1 5 から 1 7 のいずれかに記載の処方物。

(項目 1 9)

ステップ「b」で調製した凝集した第 1 の乾式ブレンド粉末が、A P I の量の約 1 2 . 5 重量% であるポビドン K 3 0 の量を含む、項目 1 5 から 1 8 のいずれかに記載の処方物。

(項目 2 0)

ステップ「b」の凝集化の終点が、上記造粒機からの粉末の損失のない小さな顆粒の出現を含む、項目 1 5 から 1 9 のいずれかに記載の処方物。

(項目 2 1)

ステップ「c」での湿式粉碎過程を実施して 2 m m の平均粒径を有する顆粒を生成する、項目 1 5 から 2 0 のいずれかに記載の処方物。

(項目 2 2)

ステップ「d」の上記乾燥顆粒が約 3 . 0 重量% 未満の水分含量を有する、項目 1 5 から 2 1 のいずれかに記載の処方物。

(項目 2 3)

ステップ「d」の上記乾燥顆粒が、約 0 . 5 4 g / m l ~ 約 0 . 5 7 g / m l のかさ密度と約 0 . 6 7 g / m l ~ 約 0 . 7 g / m l のタップ密度を有する、項目 1 5 から 2 2 のいずれかに記載の処方物。

(項目 2 4)

ステップ「a(i)」で使用した(5S, 8S) - 8 - [{(1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ} - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの上記結晶形態 1 型塩酸塩一水和物の塩が、回折角(2 θ で、すべての値は ± 0.2 の正確度を示す)で表現された次の特性ピーク、16.1; 18.4; 21.6; 23.5、を含む X 線粉末回折パターンを提供する、項目 1 5 から 2 3 のいずれかに記載の処方物。

(項目 2 5)

項目 1 から 2 4 のいずれかに記載の処方物の直接圧縮によって作製される錠剤。

(項目 2 6)

約 1 0 k p ~ 約 1 6 k p の硬さと 0 . 8 % 未満の破碎性を有する、項目 2 5 に記載の錠剤。

(項目 2 7)

平板状の突出部を含む形態を含む、項目 2 6 に記載の錠剤。

(項目 2 8)

シンカーを使用することなく 7 5 R P M で操作し、U S P 2 パドル型攪拌装置で測定して、p H 4 . 5 の 0 . 0 5 M 酢酸ナトリウムで緩衝化した 0 . 2 5 % ドデシル硫酸ナトリウム溶液を含む 9 0 0 m l の溶解媒体中で以下：

【表 1 0】

時間 (分)	当初存在した活性物質が放出された平均%	放出された活性物質の% 範囲
10	92%	89% - 95%
20	97%	95% - 101%
30	97%	96% - 101%
45	98%	96% - 102%
60	100%	97% - 103%

10

20

30

40

50

の溶解プロファイルをもたらす、100mg用量の塩酸塩一水和物を提供する(5S, 8S) - 8 - [{(1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ} - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの結晶形態1型塩酸塩一水和物の塩の量を含む、項目25から27のいずれかに記載の錠剤。

(項目29)

フィルムコーティングをさらに含む、項目25から28のいずれかに記載の錠剤。

(項目30)

シンカーを使用することなく75RPMで操作し、USP2パドル型攪拌装置で測定して、pH4.5の0.05M酢酸ナトリウムで緩衝化した0.25%ドデシル硫酸ナトリウム溶液を含む900mlの溶解媒体中で以下：

【表11】

時間(分)	当初存在した活性物質が放出された平均%	放出された活性物質の%範囲
10	93%	92% - 94%
20	98%	95% - 100%
30	98%	95% - 100%
45	99%	96% - 101%
60	100%	97% - 102%

の溶解プロファイルをもたらす、100mg用量の塩酸塩一水和物を提供する(5S, 8S) - 8 - [{(1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ} - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの結晶形態1型塩酸塩一水和物の塩の量を含む、項目29に記載の錠剤。

(項目31)

治療有効量の項目1から24のいずれかに記載の処方物を哺乳動物に投与するステップを含む哺乳動物の嘔吐および/または吐き気を治療および/または予防する方法。

(項目32)

治療有効量の項目25から30のいずれかに記載の処方物を哺乳動物に投与するステップを含む哺乳動物の嘔吐および/または吐き気を治療および/または予防する方法。

(項目33)

使用する結合剤の種類および量ならびに上記結合剤から作製された顆粒の残留水分の量を、約0.54g/ml~約0.57g/mlのかさ密度を有する顆粒が得られるように選択する、項目1から4のいずれかに記載の処方物。

(項目34)

上記第1の崩壊剤および上記第2の崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムを含み、上記処方物に用いられるクロスカルメロースナトリウムの総量が約2重量%~約8重量%であり、使用する上記第1の崩壊剤の量と上記第2の崩壊剤の量の重量比が約1:1~約1:1.5である、項目1に記載の処方物。

(項目35)

上記顆粒を、約70ミクロン未満の平均粒径を有する顆粒内在の微結晶性セルロースを用いて調製する、項目8に記載の処方物。

(項目36)

上記顆粒を、約70ミクロン未満の平均粒径を有する顆粒内在の微結晶性セルロースを用いて調製する、項目9に記載の処方物。

(項目37)

上記顆粒とブレンドされた上記顆粒外在の微結晶性セルロースが、約70ミクロンを超える平均粒径を有する項目7に記載の処方物。

(項目38)

上記顆粒とブレンドされた上記顆粒外在の微結晶性セルロースが、約70ミクロンを超える平均粒径を有する、項目8に記載の処方物。

(項目39)

上記顆粒内在の微結晶性セルロースを、上記生成処方物の約8重量%~約20重量%を構成する量で使用する、項目10に記載の処方物。

(項目40)

上記顆粒内在の微結晶性セルロースを、上記生成処方物の約8重量%~約20重量%を構成する量で使用する、項目11に記載の処方物。

10

(項目41)

上記顆粒内在の微結晶性セルロースが、上記第1の乾式ブレンド粉末中に存在するAPIの量の約25重量%である量で上記第1の乾式ブレンド粉末中に存在する、項目16に記載の処方物。

(項目42)

上記顆粒とブレンドされた上記顆粒外在の微結晶性セルロースが、約70ミクロンを超える平均粒径を有する、項目10に記載の処方物。

(項目43)

上記顆粒を調製する過程の乾燥ステップであるステップ「d」において、乾燥を流動層乾燥機で実施する、項目15に記載の処方物。

20

(項目44)

(a)少なくとも1つの式Iの結晶塩、顆粒内在の微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、顆粒内在の崩壊剤および結合剤を含む顆粒；ならびに(b)顆粒外在の微結晶性セルロース、顆粒外在の崩壊剤およびステアリン酸マグネシウムを含む錠剤であって、少なくとも10k_pの硬さと0.8%未満の破碎性を有する錠剤。

(項目45)

上記式Iの結晶塩が一水和物塩酸塩を含む、項目44に記載の錠剤。

(項目46)

上記顆粒内在の崩壊剤および顆粒外在の崩壊剤がクロスカルメロースナトリウムを含む、項目45に記載の錠剤。

30

(項目47)

上記顆粒内在の微結晶性セルロースが、約70ミクロン未満の平均粒径を有する粉末に由来する、項目46に記載の錠剤。

(項目48)

上記顆粒外在の微結晶性セルロースが、約70ミクロンを超える平均粒径を有する粉末に由来する、項目47に記載の錠剤。

【発明を実施するための形態】

【0010】

いくつかの実施形態では、前記崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムが好ましい。いくつかの実施形態では、ポビドンK30、アルファ化デンプンおよびヒプロメロース2910(6cp)から前記結合剤を選択することが好ましく、より好ましくは前記結合剤はポビドンK30である。いくつかの実施形態では、前記顆粒物を調製するために、結合剤を含む顆粒化流体を使用する凝集技術を含むことが好ましく、その結合剤はポビドンK30およびヒプロメロース2910(6cp)から選択される。より好ましくは前記顆粒化流体中の前記結合剤はポビドンK30である。いくつかの実施形態では、約0.50g/ml~約0.60g/mlのかさ密度と約0.65g/ml~約0.72g/mlのタップ密度(tapped density)を有する顆粒を提供する結合剤を含む顆粒化流体を使用する凝集技術を用いることが好ましい。いくつかの実施形態では、前記圧縮性処方物の顆粒成分を提供するために、凝集に続いて、湿式造粒技術を用いることが好ま

40

50

しい。

【0011】

いくつかの実施形態では、(a)前記顆粒を形成させるために用いる前記結合剤がデンプンである場合、約10重量%~約20重量%のデンプンを有する前記生成処方物を提供する量を用いることが好ましく、(b)前記顆粒を形成させるために用いる前記結合剤がポビドンK30である場合、約3重量%~約10重量%のポビドンK30を有する前記生成処方物を提供する量を用いることが好ましく、(c)前記顆粒を形成させるために用いる前記結合剤がヒプロメロース2910(6cp)である場合、約3重量%~約10重量%のヒプロメロース2910(6cp)を有する前記生成処方物を提供する量を用いることが好ましい。

10

【0012】

一態様では、本発明は、(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの結晶性塩酸塩、顆粒内在の微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、顆粒内在のクロスカルメロースナトリウム、および結合剤としてのポビドンK30を含む顆粒を提供する。いくつかの実施形態では、顆粒中の塩酸塩として、(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの一水和物塩酸塩形態I型を用いることが好ましい。いくつかの実施形態では、約0.54g/ml~約0.57g/mlのかさ密度と約0.67g/ml~約0.7g/mlのタップ密度を有する顆粒を調製することが好ましい。

20

【0013】

いくつかの実施形態では、前記処方物中で約2重量%~約8重量%の総量のクロスカルメロースナトリウムを用いることが好ましい。いくつかの実施形態では、前記処方物中で使用する顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムと顆粒外在のクロスカルメロースナトリウムの重量比は約1:1~約1:1.5の比であることが好ましく、より好ましくは、顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムと顆粒外在のクロスカルメロースナトリウムの重量比は約1:1.5である。

【0014】

いくつかの実施形態では、顆粒内在の微結晶性セルロースとして約70ミクロン未満の平均粒径の特性を有する微結晶性セルロースを用いることが好ましい。いくつかの実施形態では、前記生成処方物の約2重量%~約20重量%を構成する顆粒内在の微結晶性セルロースの量を用いることが好ましい。いくつかの実施形態では、前記生成処方物の約10重量%を構成する微結晶性セルロースの量を用いることが好ましい。

30

【0015】

いくつかの実施形態では、顆粒外在の微結晶性セルロースとして約70ミクロンを超える平均粒径の特性を有する微結晶性セルロースを用いることが好ましい。いくつかの実施形態では、最大で前記生成処方物の約40重量%、好ましくは前記生成処方物の約19重量%~約40重量%、より好ましくは前記生成処方物の約19重量%を構成する顆粒外在の微結晶性セルロースの量を用いることが好ましい。

40

【0016】

他の態様では、本発明は、
 (a) (i) (5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オン(API)の結晶形態1型塩酸塩一水和物の塩と、
 (ii) 約70ミクロン未満の平均粒径を有する顆粒内在の微結晶性セルロースと、
 (iii) ラクトース一水和物(微細グレード(impa l p a b l e g r a d e))と、
 (iv) 顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムと
 を乾式ブレンドして第1の乾式ブレンド粉末を提供するステップと、

50

(b) 水およびポビドン K-30 を含む顆粒化流体を用いて、ステップ「a」で調製した前記第1の乾式ブレンド粉末を、高せん断造粒機で凝集化させるステップと、

(c) ステップ「b」で調製した前記凝集物を湿式粉碎することによって顆粒を形成させるステップと、

(d) ステップ「c」からの前記湿式粉碎顆粒を乾燥するステップと、

(e) ステップ「d」からの前記乾燥顆粒を乾式粉碎して250ミクロンの平均粒径を有する顆粒を提供するステップとを含む方法によって調製された顆粒を提供する。

【0017】

いくつかの実施形態では、ステップ「c」の湿式粉碎過程を、COMIL型湿式ミルを用いて実施することが好ましい。いくつかの実施形態では、ステップ「c」の顆粒材料を湿式粉碎して2mmの平均粒径を有する顆粒を提供することが好ましい。いくつかの実施形態では、ステップ「d」において、前記顆粒を乾燥して3.0重量%未満の水分含量にすることが好ましい。いくつかの実施形態では、ステップ「d」において、前記湿式粉碎した顆粒を約5.0重量%未満の残留水分含量まで乾燥することが好ましい。いくつかの実施形態では、約0.50g/ml~約0.60g/mlのかさ密度と約0.65g/ml~約0.72g/mlのタップ密度を有するステップ「d」の乾燥顆粒を提供することが好ましい。いくつかの実施形態では、ステップ「d」を流動層乾燥機で実施することが好ましい。

10

【0018】

いくつかの実施形態では、顆粒調製の際に、前記第1の乾式ブレンド粉末中に存在するAPIの量の約5.0重量%の量の顆粒内在のクロスカルメロースナトリウムを加えることが好ましい。いくつかの実施形態では、顆粒調製の際に、前記第1の乾式ブレンド粉末中に存在するAPIの量の約25重量%の量の顆粒内在の微結晶性セルロースを加えることが好ましい。いくつかの実施形態では、顆粒調製の際に、第1の乾式ブレンド粉末中に存在するAPIの量の約51重量%~約52重量%の量のラクトース水和物を加えることが好ましい。

20

【0019】

この方法のいくつかの実施形態では、顆粒調製の際に、ステップ「a」からの前記第1の乾式ブレンド粉末を凝集させるためにステップ「b」で用いる前記顆粒化流体が、前記第1の乾式ブレンド粉末中に存在するAPIの量の約12.5重量%のポビドンK30の量を提供することが好ましい。いくつかの実施形態では、ステップ「b」における凝集化の終点が、前記第1の乾式ブレンド粉末が凝集物の形成に消費されている、より好ましくは、ステップ「b」の凝集化の終点が前記造粒機からの粉末損失のない小さい顆粒物の出現であるという目視での確認であることが好ましい。

30

【0020】

いくつかの実施形態では、回折角(2 θ で、すべての値は ± 0.2 の正確度を示す)、格子「d」間隔(オングストロームで)および相対ピーク強度(「RI」)で示した、以下の特性ピークを含むX線粉末回折パターンを有する、(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの結晶形態1型塩酸塩一水和物の塩を含むAPIを用いて顆粒を調製することが好ましい。

40

【0021】

【表 1】

回折角	($2\theta, \pm 0.2$)	RI	格子間隔	($\text{\AA} \pm 0.04$)
16.1		中程度	5.49	
18.4		中程度	4.83	
21.6		強い	4.11	
23.5		弱い	3.78.	

本発明の他の態様は、

(a) 結合剤水溶液で湿式顆粒化された、(5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンの結晶性塩酸塩一水和物の塩、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、およびデンプングリコール酸ナトリウムおよびクロスカルメロースナトリウムから選択される崩壊剤を含む顆粒；ならびに

(b) 微結晶性セルロース、デンプングリコール酸ナトリウムおよびクロスカルメロースナトリウムから選択される崩壊剤、およびステアリン酸マグネシウムからなる乾式ブレンドを含む粉末医薬処方物の直接圧縮によって作製される錠剤であって、その処方物が少なくとも 1 0 k p (キロポンド) の硬さを有する圧縮錠剤をもたらす錠剤の提供である。

【 0 0 2 2 】

一態様では、本発明は、(a) 少なくとも 1 つの式 I の結晶塩、顆粒内在の微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、顆粒内在の崩壊剤および結合剤を含む顆粒、ならびに (b) 顆粒外在の微結晶性セルロース、顆粒外在の崩壊剤およびステアリン酸マグネシウムを含む錠剤であって、少なくとも 1 0 k p の硬さと 0 . 8 % 未満の破砕性を有する錠剤を提供する。いくつかの実施形態では、前記錠剤を構成する前記式 I の結晶塩は一水和物塩酸塩を含むことが好ましい。いくつかの実施形態では、前記顆粒内在の崩壊剤および顆粒外在の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムであることが好ましい。いくつかの実施形態では、前記錠剤を調製するために用いる顆粒内在の微結晶性セルロースは約 7 0 ミクロン未満の平均粒径の特性を有するものであることが好ましい。いくつかの実施形態では、前記錠剤を調製するために用いる顆粒外在の微結晶性セルロースは約 7 0 ミクロンを超える平均粒径の特性を有するものであることが好ましい。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、約 1 0 k p ~ 約 1 6 k p の硬さと 0 . 8 % 未満の破砕性を有する錠剤になるように圧縮することが好ましい。いくつかの実施形態では、約 1 0 k p ~ 約 1 6 k p の硬さと 0 . 8 % 未満の破砕性を有する、平板状の (t a b u l a r) 突出部をもつ成形錠剤になるように圧縮することが好ましい。いくつかの実施形態では、シンカーを使用することなく 7 5 R P M で操作し、U S P 2 パドル型攪拌装置 (A p p a r a t u s P a d d l e S t i r r e r) で測定して、p H 4 . 5 の 0 . 0 5 M 酢酸ナトリウムで緩衝化した 0 . 2 5 % ドデシル硫酸ナトリウム溶液を含む 9 0 0 m l の溶解媒体中で以下の溶解プロファイルをもたらす、1 0 0 m g 用量の塩酸塩一水和物を提供する (5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンの結晶形態 1 型塩酸塩一水和物の塩の量を含む錠剤になるように圧縮することが好ましい。

【 0 0 2 4 】

10

20

30

40

【表 2】

時間 (分)	平均 (当初存在した活性物質 (active) が放出された%)	6つの試料にわたる、放出された活性物質の%の範囲
10	92%	89% - 95%
20	97%	95% - 101%
30	97%	96% - 101%
45	98%	96% - 102%
60	100%	97% - 103%

10

いくつかの実施形態では、錠剤にフィルムコーティング、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースをベースとした (HPMCベースの) コーティング材料を含むフィルムコーティングを付与することが好ましく、より好ましくは HPMC ベースのコーティング材料は Opadry II White (登録商標)、Opadry II Pink (登録商標) および Opadry Fx purple (登録商標) から選択される。HPMC ベースのコーティングが錠剤に付与された実施形態では、コーティングされた錠剤が、シンカーを使用することなく 75 RPM で操作し、USP 2 パドル型攪拌装置で測定して、pH 4.5 の 0.05 M 酢酸ナトリウムで緩衝化した 0.25% ドデシル硫酸ナトリウム溶液を含む 900 ml の溶解媒体中で以下の溶解プロファイルをもたらす、100 mg 用量の塩酸塩一水和物を提供する (5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 2 - オンの結晶形態 1 型塩酸塩一水和物の塩の量を含むことが好ましい。

20

【0025】

【表 3】

時間 (分)	平均 (当初存在した活性物質が放出された%)	6つの試料にわたる、放出された活性物質の%の範囲
10	93%	92% - 94%
20	98%	95% - 100%
30	98%	95% - 100%
45	99%	96% - 101%
60	100%	97% - 102%

30

本発明の他の態様は、治療上有効な量の上記処方物および錠剤のいずれかを投与することを含む、哺乳動物の嘔吐および/または吐き気の治療および/または予防方法を提供する。

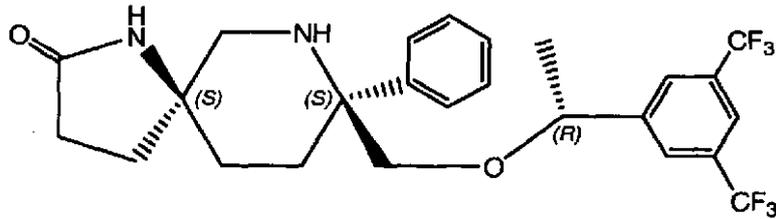
40

【0026】

上記したように、式 I の NK - 1 受容体アンタゴニスト化合物の調製は、2006年5月23日発行の米国特許第 7,049,320 号 ('320号特許)、および米国弁護士側整理番号 CD06628 のもとで本出願と共出願された国際出願に記載されている。これらのそれぞれを全体として参照により本明細書に組み込む。

【0027】

【化2】

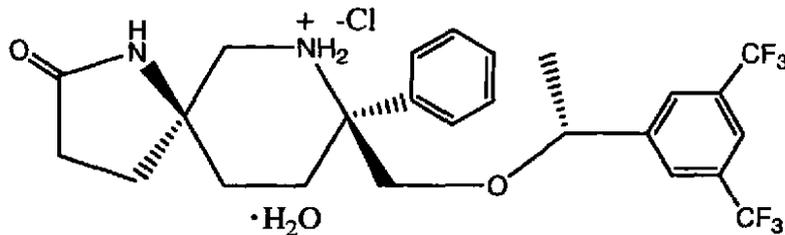


式 I

式 I I (以下に示す) の一水和物塩酸塩および種々のトシラート塩を含む (5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) - フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン (式 I の化合物の塩) の塩の調製は、それぞれが 2 0 0 6 年 4 月 5 日に出願されている仮出願番号第 6 0 / 7 8 9 , 2 8 0 号および第 6 0 / 7 8 9 , 5 1 3 号に記載されている。これらのそれぞれを全体として参照により本明細書に組み込む。本発明は、式 I の化合物の様々な塩を用いて実施することができるが、いくつかの実施形態では、式 I I の化合物の塩酸塩、より好ましくは、2 (すべての値は ± 0 . 2 の正確度を示す) 、関連する格子「d」間隔 (オングストロームで) および相対ピーク強度 (「 R I 」) で示した、表 I に示したものと等しい回折角で存在する特性ピークを含む X 線粉末回折スペクトルを有する、 (5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン

【0028】

【化3】



式 II

の結晶性塩酸塩一水和物の塩形態 I 型 (式 I I の塩酸塩一水和物) を用いることが好ましい。

【0029】

【表4】

表 I

回折角	($2\theta, \pm 0.2$)	RI	格子間隔 ($\text{\AA} \pm 0.04$)
16.1		中程度	5.49
18.4		中程度	4.83
21.6		強い	4.11
23.5		弱い	3.78.

この塩酸塩の提供は、上記の仮出願番号第 6 0 / 7 9 8 , 2 8 0 号、および米国弁護士側整理番号 C D 0 6 6 2 8 のもと本出願と共出願された上記国際出願に詳細に記載されている。

【0030】

驚くべきことに、本発明者等は、活性医薬成分 (A P I) として (5 S , 8 S) - 8 - [{ (1 R) - 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } -

メチル] - 8 - フェニル - 1 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンの塩を含む適切な錠剤を、圧縮助剤、崩壊剤および滑剤と混合すると、その顆粒が、有用な薬物動態 (P K) 特性を有すると考えられ、かつ、例えば、化学的に誘発された吐き気および嘔吐 (C I N E) の遅延相の治療および / または予防において、吐き気および / または嘔吐を防止および / または治療するのに適切な溶解特性を有する、経口投与に適した錠剤を直接圧縮によって提供するのに適した圧縮性の粉末処方物をもたらす A P I を含む顆粒を提供することによって調製できることを見出した。

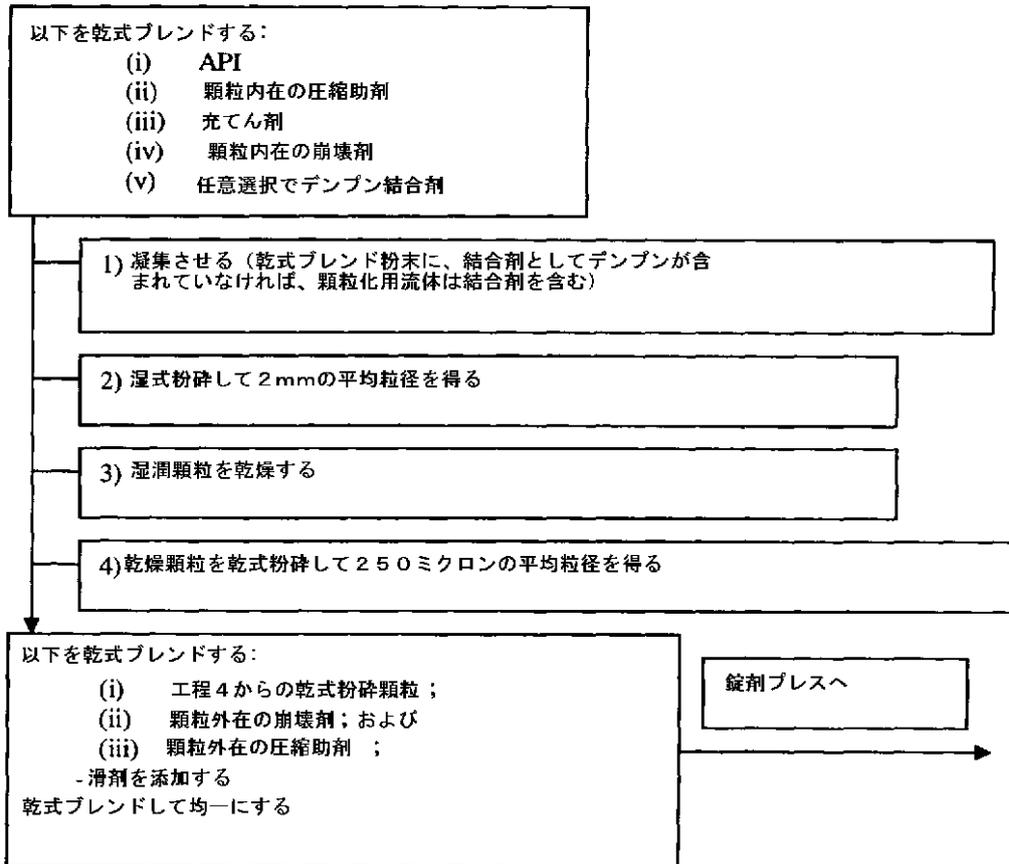
【 0 0 3 1 】

本発明の圧縮性処方物で使用するのに適した A P I を含む顆粒は、スキーム I、ステップ 1 ~ 4 に概略を示した方法を用いて調製することができる。次いで顆粒を顆粒外在の圧縮助剤および顆粒外在の崩壊剤とブレンドし、ブレンドした粉末を滑剤とブレンドして適切な圧縮性処方物を得る。

【 0 0 3 2 】

【 化 4 】

スキーム I



スキーム I のステップ 1 ~ 4 によれば、顆粒の作製は、A P I、顆粒内在の圧縮助剤、顆粒内在の崩壊剤および充てん剤を乾式ブレンドして第 1 の乾式ブレンド粉末を形成させるステップを含む方法である。いくつかの実施形態では、結晶性一水和物塩酸塩の形態の A P I を使用することが好ましい。いくつかの実施形態では、第 1 の乾式ブレンド粉末の成分を密に混合した後、その粉末を、結合剤を含む顆粒化流体を用いて高せん断造粒機で粉末を湿式顆粒化することによって凝集させる。いくつかの実施形態では、凝集に続いて、C O M I L 湿式ミルを用いて、凝集した材料を湿式粉碎して 2 m m の平均粒径を有する顆粒生成物を提供することが好ましい。いくつかの実施形態では、湿式粉碎に続いて、流動層乾燥機で湿潤顆粒を乾燥することが好ましい。いくつかの実施形態では、湿式粉碎した顆粒を約 5 . 0 重量 % 未満の残留水分含量まで乾燥することが好ましい。いくつかの実

施形態では、顆粒を約3.0重量%未満の残留水分含量まで乾燥することが好ましい。いくつかの実施形態では、乾燥に続いて、乾燥顆粒を乾式粉碎し、それによって、約250ミクロンの平均粒径を有するAPI含有顆粒を提供することが好ましい。250ミクロンの平均粒径を有するAPI含有顆粒を提供する場合、そのAPI含有顆粒は約50ミクロン～約850ミクロン粒径分布を有することが好ましい。

【0033】

スキームIのステップ(4)に続く、本発明の圧縮性処方物の調製の第2の段階において、乾式粉碎し分級した顆粒を、圧縮助剤(顆粒外在の圧縮助剤)および崩壊剤(顆粒外在の崩壊剤)と、均一な粉末が形成されるまで乾式ブレンドする。次いでその均一粉末に滑剤を加え、混合物を再度均一になるまでブレンドし、直接圧縮によって錠剤を作製する

10

【0034】

続いて、顆粒および圧縮性処方物の成分、ならびに錠剤化およびその圧縮性処方物から作製された錠剤の詳細を以下にさらに詳しく論じる。

【0035】

上記したように、圧縮性処方物は、API、顆粒内在の圧縮助剤、顆粒内在の崩壊剤および充てん剤、好ましくはラクトース一水和物充てん剤を含むAPI含有顆粒を含む。本発明のいくつかの実施形態では、APIは式Iの化合物の結晶性一水和物塩酸塩形態I型であることが好ましい。本発明の処方物で用いるのに適した結晶性一水和物塩酸塩形態I型は2006年4月5日出願の米国仮特許出願番号第60/789,280号('280号出願)(その全体を参照により本明細書に組み込む)に記載されているようにして調製することができる。本発明の錠剤および圧縮性処方物において、APIの他の塩形態、非晶質形態および遊離塩形態を含むAPIの他の形態を使用できることを理解されよう。そうした形態物の調製は、上記'320号特許、'280号出願、および2006年4月5日出願の米国仮特許出願番号第60/789,513号(これらの全体を参照により本明細書に組み込む)の1つまたは複数に記載されている。いくつかの実施形態では、より大きな平均結晶サイズを有するAPIを微粉化するか、または、制御結晶化で結晶を析出させて所望の平均結晶サイズと所望の粒径範囲を有する結晶を生成させることによって、望ましいサイズ範囲を有する結晶サイズのAPIを得ることが好ましい。本発明の錠剤処方物に適したAPIは、約40ミクロン～約100ミクロンの平均結晶サイズ、より好ましくは約80ミクロンの平均結晶サイズを有することが好ましい。

20

30

【0036】

充てん剤としてラクトース一水和物を用いるいくつかの実施形態では、微細グレード(一般に450メッシュ)を使用することが好ましく、最大で処方物量の約20重量%を使用することが好ましいが、より少ない量を使用するかまたは充てん剤を排除することもできる。いくつかの実施形態では、最終の錠剤で約20.5重量%のラクトース一水和物をもたらす充てん剤の量を用いることが好ましい。

【0037】

いくつかの実施形態では、第1の乾式ブレンド粉末に加える顆粒内在の圧縮助剤は、好ましくは、顆粒内でのAPIの良好な結合が得られるように選択された小さい平均粒径を有する微結晶性セルロースである。第1の乾式ブレンド粉末が凝集すると、添加された顆粒内在の圧縮助剤の一部またはすべては、それが凝集過程で形成された顆粒に取り込まれるので、凝集過程でその特徴的な粒径を失うことを理解されよう。いくつかの実施形態では、第1の乾式ブレンド粉末に加える顆粒内在の圧縮助剤は、好ましくは約70ミクロン未満の平均粒径、より好ましくは約57ミクロン未満の平均粒径の特性を有し、さらには約0.35g/ml未満のかさ密度と約0.41g/mlのタップ密度の特性を有する微結晶性セルロースである。本発明の処方物での顆粒内在の微結晶性セルロースの使用に適した市販の圧縮助剤の例には、これらに限定されないが、約56.3ミクロンの平均粒径、約0.34g/mlのかさ密度および約0.41g/mlのタップ密度の特性を有するAvicel PH101(FMC Biopolymer)が含まれる。

40

50

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、生成圧縮性処方物の約 8 重量% ~ 約 20 重量%の量を提供する顆粒内在の圧縮助剤の量を顆粒に加えることが好ましい。顆粒内在の圧縮助剤は、それが混ぜ込まれる顆粒の約 12.7 重量% ~ 約 13.2 重量%、より好ましくはそれが混ぜ込まれる顆粒の約 12.9 重量%を構成する量で加えることが好ましい。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、顆粒内在の崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムおよびクロスカルメロースナトリウムから選択することが好ましく、それはクロスカルメロースナトリウムであることがより好ましい。顆粒内在の崩壊剤および顆粒外在の崩壊剤（以下で詳細に論じる）は、異なる物理的仕様、例えば異なる平均粒径および密度を有していても、同じ成分からなる材料となるように選択することが好ましい。圧縮性処方物のいくつかの実施形態では、使用する崩壊剤の総量（使用する顆粒外在の崩壊剤と顆粒内在の崩壊剤の合計）は、圧縮性処方物の約 2 重量% ~ 約 8 重量%である。

10

【 0 0 4 0 】

顆粒内在の崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムを使用する実施形態では、それを、最終顆粒の約 1.3 重量% ~ 約 5.2 重量%の量で用いることが好ましく、最終顆粒の約 2.4 重量% ~ 約 2.8 重量%の量で用いることがより好ましく、最終顆粒の約 2.58 重量%の量で用いることがより好ましい。圧縮性処方物に対して、顆粒内在の崩壊剤は、圧縮性処方物の約 2 重量%を提供する量で用いることが好ましい。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、結合剤はアルファ化デンプン、ポビドン K30 およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）から選択することが好ましく、結合剤はポビドン K30 であることがより好ましい。スキーム I を参照すると、結合剤としてデンプンを選択する場合、それを粉末成分として加え、第 1 の乾式ブレンド粉末に均一にブレンドさせることが好ましい。結合剤としてポビドンかまたはヒプロメロースを選択する場合、それを、第 1 の乾式ブレンド粉末を凝集させるのに使用する顆粒化流体中に溶解させることによって、顆粒に加えることが好ましい。

20

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、結合剤としてアルファ化デンプンを用いる場合、それを、最終顆粒の約 10 重量% ~ 約 20 重量%を提供する量で第 1 の乾式ブレンド粉末中に乾式ブレンドすることが好ましい。第 1 の乾式ブレンド粉末がデンプンを含む場合、顆粒化流体として純水を用いて凝集化を実施する。その純水は、第 1 の乾式ブレンド粉末に含まれる結合剤を可溶化させ、第 1 の乾式ブレンド粉末を凝集させる。

30

【 0 0 4 3 】

結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用するいくつかの実施形態では、ヒプロメロース 2910 (6cp) を選択することが好ましいが、代わりに他のグレードのものを用いることもできる。ヒプロメロース 2910 (6cp) を使用する場合、顆粒の約 3 重量% ~ 約 6 重量%を提供する量で用いることが好ましい。一般に、結合剤としてヒプロメロースを使用する場合、それを、約 12 重量% ~ 約 13 重量%のヒプロメロース 2910 (6cp) を含む水溶液として用いて顆粒成分の均一ブレンドを凝集させる。

40

【 0 0 4 4 】

結合剤としてポビドンを使用するいくつかの実施形態では、好ましくは、顆粒の約 3 重量% ~ 約 10 重量%、より好ましくは顆粒の約 6 重量% ~ 約 7 重量%、より好ましくは顆粒の約 6.6 重量%を提供する量でポビドン K30 を用いることが好ましい。一般に、結合剤としてポビドン K30 を使用する場合、顆粒成分の均一ブレンドを凝集させるために、それを、約 16.7 重量%のポビドン K30 を含む水溶液として用いる。

【 0 0 4 5 】

顆粒組成物で使用する成分、成分の相対量、および顆粒を凝集させ作製するのに用いる条件は、顆粒状固形物のかさ密度およびタップ密度を測定するための標準的技術を用いて測定して、約 0.5 g/ml ~ 約 0.6 g/ml、好ましくは約 0.54 g/ml ~ 約 0

50

．57g/mlのかさ密度と約0.65g/ml～約0.72g/ml、好ましくは約0.67g/ml～約0.70g/mlのタップ密度を有する乾燥した顆粒を得るための、上記の相対成分量、成分の種類、ならびに得られた顆粒組成物の凝集化、粉碎および分級の方法の上記説明によって選択され、かつ導出される。理論に拘泥するわけではないが、本発明の方法によって顆粒を調製する場合、これらの範囲内のかさ密度およびタップ密度を有する顆粒は、許容される溶解特性を維持しながら、低い破碎性と適切な硬さを有する本発明の錠剤をもたらす圧縮性処方物を提供すると確信している。

【0046】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、API含有顆粒の提供に続いて、顆粒を、顆粒外在の圧縮助剤および顆粒外在の崩壊剤と乾式混合して均一粉末を形成させ、次いでこれを、一定分量の滑剤、好ましくはステアリン酸マグネシウムと乾式ブレンドして再び均一粉末を形成させる。滑剤としてステアリン酸マグネシウムを使用する場合、それを20メッシュのふるいで分級し、次いでブレンドして処方物にすることが好ましい。いくつかの実施形態では、圧縮性処方物の約1.0重量%未満、好ましくは最終処方物の約0.5重量%となるステアリン酸マグネシウムの量を用いることが好ましい。

10

【0047】

上記したいくつかの実施形態では、好ましくは顆粒外在の崩壊剤はデンプングリコール酸ナトリウムおよびクロスカルメロースナトリウムから選択され、より好ましくは、顆粒外在の崩壊剤はクロスカルメロースナトリウムである。顆粒外在の崩壊剤は、API含有顆粒(顆粒)を作製するのに用いる顆粒内在の崩壊剤と同じ材料を選択することが好ましい。いくつかの実施形態では、顆粒を作製するのに用いられた顆粒内在の崩壊剤の量と合わせて、圧縮性処方物の約2重量%～圧縮性処方物の約8重量%を提供する顆粒外在の崩壊剤の量を使用することが好ましい。クロスカルメロースナトリウムを用いるいくつかの実施形態では、圧縮性処方物の約3重量%を提供するクロスカルメロースナトリウムの量を使用することが好ましい。

20

【0048】

いくつかの実施形態では、顆粒外在の圧縮助剤(微結晶性セルロース)は、約70ミクロンを超える、好ましくは約100ミクロンを超える平均粒径、より好ましくは約113ミクロンを超える平均粒径の特性を有し、さらには、約0.36g/mlのかさ密度と約0.42g/mlのタップ密度の特性を有することが好ましい。適切な市販の微結晶性セルロース材料の例には、約113.8ミクロンの平均粒径、約0.36g/mlのかさ密度および約0.42g/mlのタップ密度を有するAvicel PH102が含まれる。いくつかの実施形態では、圧縮性処方物でできた錠剤において適切な錠剤硬さおよび破碎性、好ましくは約10kp(キロポンド)～約16kpの硬さと約0.8%未満の破碎性を有する錠剤を提供する顆粒外在の圧縮助剤の量を使用することが好ましい。いくつかの実施形態では、圧縮性処方物の最大で約40重量%、より好ましくは圧縮性処方物の約19重量%～約40重量%を提供する顆粒外在の圧縮助剤、より好ましくは圧縮性処方物の約19重量%を提供する量を使用することが好ましい。

30

【0049】

いくつかの実施形態では、以下の表IVで示す錠剤処方物を使用することが好ましい。この表では、顆粒の成分の量を最初に示し、次に、直接圧縮法によってそれから本発明の錠剤を作製できる圧縮性処方物の顆粒外在の成分の量を示す。表IVにおける成分重量の記入は、単一の錠剤に含まれる圧縮性処方物の量のうちの成分のグラム数を示す。圧縮性処方物を大量に製造するためには、この重量を幾何学的にスケールアップする。一般に、1回の製造運転で最大50kgの圧縮性処方物を処方することが好ましい。

40

【0050】

【表 5】

表 IV

番号	成分	グラム
1.	API	100.00
2.	微結晶性セルロース (例えば、Avicel PH 101) (顆粒内)	25.00
3.	クロスカルメロースナトリウム (顆粒内)	5.00
4.	ラクトース-水和物 (微細)	51.25
5.	ポビドン (K-30) (--- 精製水中の重量% - 蒸発させた)	12.50
方法 - 凝集および粉砕		
顆粒		193.75 g
6.	クロスカルメロースナトリウム (顆粒外)	7.5 g
7.	ステアリン酸マグネシウム	1.25 g
8.	微結晶性セルロース (例えば、Avicel PH 102) (顆粒外)	47.5 g
9.	精製水 (蒸発する)	---
圧縮性処方物		250 g
コア錠剤を直接圧縮 - 圧縮性粉末のアリコート		250.0 mg
10.	Opadry II White® Y-30-18037	7.5
11.	精製水 (蒸発する)	---
コーティングされた錠剤		257.5 mg*

10

20

* 注記：示したコーティングは卵形錠剤についてのものである。葉形錠剤を圧縮する場合、それらを、250 mgのコアに対して7.5 mgのOpadry II Pink (登録商標) と7.5 mgのOpadry fx Purple (登録商標) の組合せでコーティングし、265 mgのコーティング錠剤を得る。

【0051】

いくつかの実施形態では、以下の表Vに示す錠剤処方物を使用することが好ましい。この表では、顆粒の成分の量を最初に示し、次に、直接圧縮法によってそれから本発明の錠剤を作製できる圧縮性処方物の顆粒外在の成分の量を示す。表Vにおける成分重量の記入は、単一の錠剤に含まれる圧縮性処方物の量のうちの成分のグラム数を示す。この処方物を用いて、それ以外の量のAPIを含む錠剤を形成させることができるが、少なくとも約200 mgのAPIを含む錠剤を形成させる場合には、表Vに示す処方物を用いるのがベストであろう。圧縮性処方物を大量に製造するためには、表Vに示す賦形剤の重量を幾何学的にスケールアップすることができ、一般に、1回の製造運転で最大約50 kgの圧縮性処方物を処方することが好ましい。

30

【0052】

【表 6】

表 V

番号	成分	グラム
1.	API	200.00
2.	微結晶性セルロース (例えば、Avicel PH 101) (顆粒内)	50.00
3.	クロスカルメロースナトリウム (顆粒内)	10.00
4.	ラクトース-水和物 (微細)	102.50
5	ポビドン (K-30) (---精製水中の重量%-蒸発させた)	25.00
方法-凝集および粉碎		
顆粒		387.50 g
6.	クロスカルメロースナトリウム (顆粒外)	10.50 g
7.	ステアリン酸マグネシウム	2.00 g
8.	精製水 (蒸発する)	---
圧縮性処方物		400 g
コア錠剤を直接圧縮-圧縮性粉末のアリコート		400.0 mg
9.	Opadry II White® Y-30-18037	7.5
10.	精製水 (蒸発する)	---
コーティングされた錠剤		407.5 mg*

* 注記：示したコーティングは卵形錠剤についてのものである。葉形錠剤を圧縮する場合、それらを、400 mgのコアに対して7.5 mgのOpadry II Pink (登録商標)と7.5 mgのOpadry fx Purple (登録商標)の組合せでコーティングし、415 mgのコーティング錠剤を得る。

【0053】

驚くべきことに、本発明者等は、結合剤としてポビドンK30を選択し、滑剤として最終処方物中にステアリン酸マグネシウムを0.5重量%以下用いた場合、上記の圧縮性処方物は直接圧縮法による錠剤の作製に適しており、その錠剤は許容できる硬さと低い破砕性を有する強固なものであることを見出した。本発明の処方物は、通常の丸型ダイならびに錠剤に楕円形状を付与するダイを用いて、約10kp (キロポンド) ~ 約16kpの硬さと約0.8%未満の破砕性を有する直接圧縮錠剤を提供することができる。楕円形の錠剤の例には、これらに限定されないが、卵形の錠剤および「葉形」の錠剤が含まれる。葉形の錠剤は、円形または卵形の中心部分を含み、そこから、錠剤のその中心部分から延在する、例えば「角状」、または「平板状」ということができる突出部がでていいる。そうした特徴的な形状は、医薬品を視覚的に素早く識別するのに有益であり、かつ、指の機能に障害のある、例えば微細な運動技能が不十分かまたは手袋をはめた人が、剤形を掴んで扱うのをより容易にすることができるが、このような錠剤の突出部分は、錠剤の突出部分に機械的力を集中させる。したがって、そうした錠剤は、取扱いおよび貯蔵の際に、最突出部分が「砕ける (chip)」か、または錠剤の中心部分から材料が割れ落ちる (crack away) 傾向があり、したがって、高い破砕性に起因する問題をもたらし、かつ/または美容上および美的面で末端消費者に受け入れがたいものを提示することになる。驚くべきことに、上記した本発明の処方物は、製薬工業の基準 (USPの1216章を参照されたい) によって行われる試験条件のもとでの約0.8%未満の破砕性と、約10kp ~ 約16kpの硬さを有する楕円形状の錠剤を提供する。驚くべきことに、低い破砕性とこの範囲内の硬さを有する形状の錠剤は、本発明の圧縮性処方物を用いて約9kN ~ 約18kNの範囲の圧縮圧力で得ることができる。さらに、これらの機械的特性を有する錠剤は許容可能な溶解特性も有している。

【実施例】

【0054】

本発明の処方物の作製には標準的な薬剤製造方法を用いた。乾式ブレンドおよび凝集化

はF i e l d e r社製の高せん断造粒機で実施した。湿式粉碎はC O M I L社製の湿式ミルで実施した。流動層による乾燥はG l a t t A i r T e c h n o l o g y社製の実験室規模の流動層乾燥機で実施した。分級および篩分操作は、製薬工業での標準的技法による機能を有する手動式のふるい装置を用いて実施した。乾式粉碎操作はC O M I L社製の14メッシュのスクリーンを備えた実験室規模の粉碎機で実施した。

【0055】

そうではないとの言及のない限り、処方物に用いるすべての材料は、米国薬局方/国民医薬品集(USP/NF)の現在の要件を満たす市販物品であった。

【0056】

実施例の処方物を調製するのに使用する活性医薬成分(API)は、2007年3月22日出願の米国仮特許出願番号第60/789,280号および仮出願番号第60/919,666号のそれぞれに記載されている方法によって調製した。

10

【0057】

実施例で用いたAPIは、2 (すべての値は±0.2の正確度を示す)、関連する格子「d」間隔(オングストローム)および相対ピーク強度(「RI」)で表して、表I Iで示したものに等しい回折角で見られる特徴的なX線粉末回折ピークを有する、(5S, 8S) - 8 - [{ (1R) - 1 - (3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル)フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8 - フェニル - 1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン - 2 - オンの形態I型一水和物塩酸塩の形態である。

【0058】

20

【表7】

表 II

回折角	(2θ, ±0.2)	RI	格子間隔	(Å ±0.04)
16.1		中程度	5.49	
18.4		中程度	4.83	
21.6		強い	4.11	
23.5		弱い	3.78.	

30

(実施例1)

錠剤化に適した粉末処方物

直接圧縮により錠剤を得るのに適した粉末処方物を、20メッシュふるいで分級した100mgの上記のAPIをF i e l d e r造粒機にかけて作製した。25mgのA v i c e l P H 1 0 1微結晶性セルロース、51.25mgのラクトース一水和物(微細グレード、NF - F o r m o s t F a r m s、受け入れたものをそのまま使用)、および5mgのクロスカルメロースナトリウム(FMC、NF/P h . E u r . グレード品)をAPIに加えた。造粒機を稼働させて、成分を乾式ブレンドし、均一なブレンドを得た。均一なブレンドを得た後、62.5mlの蒸留水に溶解した12.5mgのポビドンK30からなる顆粒化流体を用いて造粒機を稼働させて、乾式ブレンド粉末を凝集化させた。造粒機を稼働させて、粉末の損失なく小さな顆粒が認められるまで、粉末を凝集させた。

40

【0059】

湿潤した凝集粉末をC O M I L湿式ミルに取り出し、湿式粉碎して2mmの平均粒径を有する顆粒を得た。湿潤した粉碎顆粒をG l a t t A i r T e c h n o l o g i e s社の流動層乾燥機に送り、乾燥により顆粒の残留水分含量が5.0重量%未満(乾燥減量)になるまで乾燥し、C O M I L実験室用粉碎機で乾式粉碎して、250ミクロンの平均粒径と50ミクロン~850ミクロンの粒径分布を有する顆粒を得た。得られた顆粒は0.55g/mlのかさ密度と0.70g/mlのタップ密度を有していた。

【0060】

上記のようにして作製した粉碎顆粒(192mg)を、47.5mgのA v i c e l

50

PH102 微結晶性セルロースおよび7.5mgのクロスカルメロースナトリウム（どちらもFMC、NF/Ph.からのEurグレード、受け入れたものをそのまま使用）と一緒にFieder造粒機にチャージし、造粒機を稼働させて、乾燥した成分の均一なブレンドを得た。均一粉末が得られたら、造粒機に1.25mgのステアリン酸マグネシウム（Mallinckrodt、NF、非ウシ由来（non-bovine）、使用前に20メッシュのふるいで分級）を加え、均一な粉末が得られるまでブレンドした。

【0061】

（実施例2a）

錠剤の作製

上記実施例1で調製した250mgの分量の粉末を、卵型ダイ（Elizabeth Carbide）を備えた錠剤プレス（Key Press）にかけ、粉末を圧縮して錠剤にすることによって、それぞれ100mgのAPIを含む錠剤コアを作製した。これらの錠剤の硬さ（破壊荷重）を、製薬工業の基準（USPの1217章を参照されたい）によって行われる試験条件のもとで試験し、結果は10kp~16kpの硬さであった。また、その破砕性を、製薬工業の基準（USPの1216章を参照されたい）によって行われる試験条件のもとで試験し、結果は0.8%未満の破砕性であった。

10

【0062】

同じ仕方で、上記実施例1で調製した250mgの分量の粉末を、葉形ダイ（Elizabeth Carbide）を備えた錠剤プレスにかけ、粉末を圧縮して10kp~16kpの硬さを有する錠剤にすることによって、100mgのAPIをそれぞれ含む錠剤コアを作製した。これらの葉形錠剤の硬さ（破壊荷重）を、製薬工業の基準（USPの1217章を参照されたい）によって行われる試験条件のもとで試験し、結果は10kp~16kpの硬さであった。これらの錠剤の破砕性を、製薬工業の基準（USPの1216章を参照されたい）によって行われる試験条件のもとで試験し、結果は0.8%未満の破砕性であった。

20

【0063】

上記で作製した複数の卵型錠剤を溶解試験用に選択した。溶解試験にはUSP2パドル型攪拌装置を用いた。pH4.5の0.05M酢酸ナトリウムで緩衝化した0.25%ドデシル硫酸ナトリウム溶液を含む900mlの溶解媒体中で6つの試料の平均溶解プロファイルを、シンカーを使用することなく75RPMで操作し、USP2パドル型攪拌装置で測定した。これらの溶解試験の結果を表2に示す。

30

【0064】

【表8】

表 2

時間（分）	平均（当初存在した活性物質が放出された%）	6つの試料にわたる、放出された活性物質の%の範囲
10	92%	89% - 95%
20	97%	95% - 101%
30	97%	96% - 101%
45	98%	96% - 102%
60	100%	97% - 103%

40

これらのデータは、許容される硬さおよび破砕性を有する圧縮錠剤が、許容される溶解特性も有していることを示している。

【0065】

50

(実施例 2 b)

錠剤のコーティング

純水中に 20 重量 / 重量 % の Opadry II white (Colorcon、受け入れたものをそのまま使用) を含む水分散液を調製した。実施例 I で作製した Oval 250 mg 錠剤コアを、入口空気の温度および流量と出口空気流量を調節して生成物層温度を 45 ~ 50 の温度に保持しながら、十分に穴を開けたコーティング用パン中でコーティングした。計算した 3.0 % のコーティング重量が錠剤コアに被覆されるまで噴霧を続行した。

【0066】

溶解試験用に、作製した複数のコーティング錠剤を選択した。溶解試験には USP 2 パドル型攪拌装置を用いた。pH 4.5 の 0.05 M 酢酸ナトリウムで緩衝化した 0.25 % ドデシル硫酸ナトリウム溶液を含む 900 ml の溶解媒体で 6 つの試料の平均溶解プロフィールを、シンカーを使用することなく 75 RPM で操作して USP 2 パドル型攪拌装置を用いて得た。これらの溶解試験の結果を表 3 に示す。

【0067】

【表 9】

表 3

時間 (分)	平均 (当初存在した活性物質が放出された%)	6 つの試料にわたる、放出された活性物質の%の範囲
10	93%	94% - 92%
20	98%	95% - 100%
30	98%	95% - 100%
45	99%	96% - 101%
60	100%	97% - 102%

これらのデータは、コーティングされた錠剤が、コーティングされていないコアと同じ許容可能な溶解特性を有していることを示している。

【0068】

上記のようにして作製した十分な数の錠剤を投与して治療上有効な API の血中濃度がもたらされると、そうした治療および / または予防を必要とする患者の吐き気および / または嘔吐を治療および / または予防するのに有効であることが理解されよう。

【0069】

本発明の上記説明は例示的なものであり、それを限定しようとするものではない。当業者は、本明細書で説明した実施形態の様々な変更形態または修正形態を想起されよう。本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、そうした変更を加えることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 P	1/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/08

(72)発明者 ウィン - キー フィリップ チョウ
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0 , プリンストン , ダナ コート 1 2

(72)発明者 チャオ ナー
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 0 2 , ベル ミード , ヘンドリックソン ドライ
 ブ 3

(72)発明者 ビクター ミン - シー ウォン
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 2 2 , パークリー ハイ츠 , リンカーン ストリ
 ート 2 3 3

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第2002/024166(WO, A1)
 特表2005-513068(JP, A)
 国際公開第2005/063243(WO, A1)
 特表2006-506353(JP, A)
 国際公開第2005/097076(WO, A1)
 特表2002-531403(JP, A)

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

(54)【発明の名称】8 - [{ 1 - (3 , 5 - ビス - (トリフルオロメチル) フェニル) - エトキシ } - メチル] - 8
 - フェニル - 1 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンの塩を含む錠剤処方物および
 それから作製される錠剤