

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4812211号
(P4812211)

(45) 発行日 平成23年11月9日(2011.11.9)

(24) 登録日 平成23年9月2日(2011.9.2)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/20 (2006.01) A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36

請求項の数 11 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2001-511874 (P2001-511874)	(73) 特許権者	501446376 エティファルム
(86) (22) 出願日	平成12年7月25日(2000.7.25)		フランス国 9 2 2 1 0 サン-クルー
(65) 公表番号	特表2003-505402 (P2003-505402A)		ビュロー ドゥ ラ コリーヌ 1 9 4
(43) 公表日	平成15年2月12日(2003.2.12)	(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(86) 国際出願番号	PCT/FR2000/002132	(72) 発明者	クアルラズ ガイ
(87) 国際公開番号	W02001/006982		フランス国 エフ-7 8 3 4 0 レクレ
(87) 国際公開日	平成13年2月1日(2001.2.1)		イ-ス-ポーア アベニュー デ ランプ
審査請求日	平成18年7月12日(2006.7.12)		イエ 1 5
(31) 優先権主張番号	99/09653	(72) 発明者	ルクレール ベルナル
(32) 優先日	平成11年7月26日(1999.7.26)		フランス国 エフ-9 1 4 3 0 イグニイ
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		リュ アンブロイ クロイサ 3 9
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低用量錠剤および調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スクロース及びスターチを含み粒子サイズが 1 0 0 ~ 2 0 0 0 μ m である中性微細顆粒から形成される、低用量の有効成分を含む錠剤であって、該有効成分が、該中性微細顆粒へのコーティングとして付着され、そしてその放出を改変するかまたはその味覚をマスクするように意図される薬剤でコーティングされていないこと、及び該錠剤の 1 質量%未満の量の滑沢剤を含むことを特徴とする、錠剤。

【請求項 2】

前記中性微細顆粒のサイズが、2 0 0 ~ 4 0 0 μ m であることを特徴とする、請求項 1 に記載の錠剤。

【請求項 3】

硬度が 2 . 7 ~ 2 0 d a N であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の錠剤。

【請求項 4】

摩損度が 1 % 未満であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 5】

崩壊時間が 1 5 分未満であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 6】

前記中性微細顆粒へのコーティングとして付着される有効成分、および錠剤の重量に関して 1 重量%未満の量の打錠賦形剤から構成されることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のい

ずれかに記載の錠剤。

【請求項 7】

滑沢剤の含有量が、0.125質量%～0.75質量%であることを特徴とする、請求項 6 に記載の錠剤。

【請求項 8】

有効成分の量が、錠剤化される系の 40 mg / g 未満であることを特徴とする、請求項 1～7 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 9】

以下：

- 有効成分がコーティングとして付着され、そしてその放出を改変するかまたはその味覚をマスクするように意図される薬剤でコーティングされていない、99質量%以上の、スクロース及びスターチを含み粒子サイズが100～2000 μmである中性微細顆粒、および

- 1質量%未満の滑沢剤、

を含有し、直接打錠によって製造される錠剤に用いるための、組成物。

【請求項 10】

前記中性微細顆粒へのコーティングとして付着される有効成分が、該中性微細顆粒の4質量%未満を示すことを特徴とする、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

請求項 1～8 の1つに記載の錠剤の調製方法であって、5～50 kNの圧縮力を使用することによる、請求項 9 および 10 のいずれかに記載の組成物の直接打錠によって得られることを特徴とする、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、低用量の有効成分を含む薬学的錠剤に関する。

【0002】

錠剤内の投薬不均一性 (dosing nonhomogeneity) は、低用量の有効成分を含む組成物の処方において直面する主な問題の1つである。低い治療マージン (margin) を有する有効成分について、不十分な投薬 (underdosing) は、治療無効果へ導き、そして過剰な投薬 (overdosing) は、毒性副作用を引き起こし得る。

【0003】

錠剤は、1以上の有効成分および錠剤化賦形剤 (例えば、希釈剤、結合剤、滑沢剤および崩壊剤) から構成される。有効成分および賦形剤は、一般的に、予備処理有りまたは無しで、錠剤化に供される粉末の形態で提供される。

【0004】

錠剤の種々の製造方法、すなわち、乾式造粒法、直接打錠法および湿式造粒法が、“Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., 1980, Mack Publ. Co. of Easton, PA, USA, pp. 1553-1576” に示される。

【0005】

乾式造粒法は、水に可溶性であるかまたは熱および湿気感受性である有効成分を含む錠剤の製造のような、特定のタイプの作製のためにある。この技術は、乾燥粉末の均一なブレンドを得ることが困難であるために、低用量の有効成分にあまり適していない。

【0006】

直接打錠法は、打錠前に造粒段階を含まず、そして時間のかなりの節約を可能にする。有効成分の大部分が乏しい圧縮性を有しそして/または単位用量当たり低量で使用される場合、それらは、直接打錠に供され得るように、直接打錠可能でありかつ有効成分と適合性である賦形剤とブレンドされなければならない。

【0007】

直接打錠法は、高速ロータリー機 (high speed rotary machine) において行われる。一般的に重力によって作動する供給装置は、粉末の凝集またはその固化固体に非常に感受性

10

20

30

40

50

である。従って、錠剤化される粉末のブレンドのレオロジーは、錠剤の重量の均一性およびそれらの含有量の均一性を保証する際の決定因子である。

【0008】

直接打錠技術の別の主な欠点は、粉末の分離すなわち「偏析 (demixing)」の危険性から生じる。この偏析は、組成において不均一である錠剤へ導く。

【0009】

従って、直接打錠技術を使用して、錠剤の有効成分の重量および含有量の変化へ導く、ブレンド工程の間および特に全ての移送工程の間での賦形剤中の有効成分の乏しい分布ならびに有効成分および賦形剤の分離を、観察することが可能である。粉末のブレンドの乏しい流動性は、一般的に、一層悪化させる要因である。錠剤化前の粉末のブレンドにおける有効成分および賦形剤の分離は、特に、有効成分および賦形剤の粒度が非常に異なる場合に、観察される。

10

【0010】

従って、乾式造粒法と同様に、直接打錠法は、低用量の有効成分を含む錠剤にあまり適していない。

【0011】

さらに、直接打錠法は、特に有効成分が毒性である場合、必ずしも望まれない：湿式造粒法によって成分を凝集することにより、ダストの排出を減少させることが好ましい。

【0012】

湿式造粒法は、粉末化有効成分/賦形剤ブレンドへ、溶液中の結合剤を噴霧すること、次いで湿潤ブレンドを造粒することを含む。湿式造粒法は、多くの利点を有する。

20

【0013】

グレイン (grain) の形成は、異なるサイズおよび形状を有する粒子から構成される粉末の分離の危険性を制限する：従って、最終錠剤がそのバルクにわたって均一であるというより大きな確信が存在する。さらに、粉末のグレインへの変換は、ダストの問題を減させることを可能にする。錠剤化チャンバーにおけるブレンドの流れが促進され、これは、錠剤の重量が均一であることを確実にする。最後に、粉末をより濃密 (dense) にすることは、より容易な引き続く錠剤化を可能にする。

【0014】

しかし、顆粒内部での有効成分の移動が、乾燥段階の間に生じ得る。この移動の現象は、有効成分が造粒賦形剤に可溶性である場合、強化される。別の問題が、多形度 (a degree of polymorphism) を示す結晶性有効成分について生じる。造粒の間の有効成分の完全または部分的な溶解、続く乾燥の間の析出は、有効成分の粒度および必要に応じてその結晶状態を変化させる。このような改変は、有効成分の溶解および生物学的利用能に対して直接的影響を有する。

30

【0015】

先行技術において、低用量の有効成分を含む錠剤の不均一性の問題を解決するために、多数のアプローチ、例えば、所定の有効成分と賦形剤の特定のブレンドを混合して偏析を防ぐことを可能にすること、有効成分を微粉化 (micronize) すること、あるいはそれを粉砕すること、あるいはそれを直接打錠賦形剤と凝集することが、提供された。

40

【0016】

US 3 568 828は、湿式造粒法を使用する、クロロホルムにおけるエストロゲンおよびプロゲステロンのブレンドの溶解を提供する。この方法は、引き続いて、溶液を微結晶セルロースへ噴霧すること、ブレンドを乾燥すること、ラクトースおよび滑沢剤をブレンドへ添加すること、および次いで合わせた混合物を錠剤化することを含む。揮発性溶媒の使用は、製造の安全性および錠剤中の残量の理由のために、主な欠点を示す。

【0017】

US 4 489 026は、1錠剤当たり10マイクログラム未満の有効成分を含む錠剤を提供する。これらの錠剤は、有効成分の揮発性溶媒溶液を、この溶媒に不溶性である高吸収性の賦形剤の非常に細かく分割した粉末へ、非常に徐々に噴霧することによって得られる。賦形

50

剤は、ラクトース、スターチ、炭酸カルシウム、 TiO_2 および微結晶セルロースから選択される。この文献に開示される方法は、遅く、そして揮発性溶媒を使用する。

【0018】

Thielら(J. Pharm. Pharmacol., 1986, 38, 335-343)は、流動化空気床(fluidized air bed)造粒技術の使用を提供した。有効成分が、微粉化され、そして粉末化賦形剤とブレンドされる。ブレンドが、流動化空気床装置において、結合剤の溶液を用いる噴霧へ供される。

【0019】

Michaelら(Pharmaceutical Technology, June 1988, pp. 68-84)は、PVPの水溶液を、比較的大きな粒度を有する賦形剤(例えば、ラクトース)へ噴霧することを含む方法を開示した。低い粒度を有する有効成分が、引き続いて、噴霧され、そして賦形剤の湿潤化粒子の表面へ付着する。乾燥および有効成分の乏しい流動性に関する問題が、残ったままである。

10

【0020】

WO 97/04750は、造粒機において、有効成分の1%水溶液を、好ましくはこの溶液に可溶性である直接打錠可能な賦形剤へ添加することを含む方法を開示する。水は、空気流の作用下で、加熱なしで蒸発する。顆粒が、引き続いて、錠剤化される。この方法は、水溶性有効成分に限定される。

【0021】

低用量錠剤の直接打錠による調製を開示する先行技術文献は、ほとんどない。

20

【0022】

EP 503 521は、有効成分の非常に微細な粒子を少量の賦形剤とブレンドすること、次いで賦形剤の残りを徐々に添加することを提供する。この方法は、有効成分の微細粒子の、賦形剤のより大きな粒子への静電的付着に基づく。この非常に長い方法は、特定の有効成分にのみ適用され、そして有効成分および賦形剤の粒子の表面状態に高度に依存する。

【0023】

EP 503 521に開示される錠剤は、微粉化ステロイドおよび粉砕化ポリオール(例えば、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、キシリトール、デキストロース、フルクトースまたはスクロース、好ましくはラクトース)を含む。各60mg錠剤は、180 μ gの有効成分を含む。有効成分の含有量の変化は、0.5%未満である。

30

【0024】

Greaves F. C.ら(Pharmaceutical Technology, January 1995, pp. 60-63)およびWO 95/17169は、10mg未満の微粉化エストラジオールを含む、直接打錠によって得られる錠剤を開示する。エストラジオールは、凝集(および非粉砕化)マンニトールと、微結晶セルロースと、およびクロスカルメロースソディウム(croscarmellose sodium)と結合される。

【0025】

本発明の文脈において、本出願人の会社は、中性微細顆粒(neutral microgranules)の直接打錠によって得られる錠剤を開発することに成功した。

【0026】

これは、本出願人の会社が、中性微細顆粒は直接打錠可能であることを発見したためである。

40

【0027】

賦形剤は、直接打錠に使用されるために、良好な流動性を有さねばならず、自然に凝集せねばならず、合理的な圧縮力(compression force)の作用下で良好な機械的強度または凝集強さ(cohesive strength)を有する錠剤を形成しなければならず、そして好適な時間での崩壊を可能にしなければならない。多数の直接打錠可能な希釈剤および結合剤が開発された。直接打錠のための賦形剤は、それらが複雑な調製プロセスおよび多数の添加剤の添加を必要とするため、高価なままである。

【0028】

50

糖類および炭水化物は、一般的に、それらの好ましい味覚のために、錠剤の処方において結合剤および崩壊剤として使用される。しかし、それらは、結晶性形態であり、そして常には良好な直接打錠特性を示さず、そして、それから生じる粉末はあまり流動性でなく、それらが、直接打錠可能となるために、表面処理に供されなければならないかまたは特定の添加剤と合わせて使用されなければならないという結果を伴う。

【0029】

直接打錠可能なラクトースは、直接打錠において最も広範に使用される賦形剤の1つである：しかし、それは、いくつかの有効成分と非適合性である。

【0030】

直接打錠可能なデンプン（または、アルファ化（pregelatinized）デンプン）は、デンプングレインの凝集を防ぐために、化学的および機械的处理に供される。それは、5%アミロース、15%アミロペクチンおよび80%非修飾スターチから構成される。それは、結合剤として（溶液の形態で）、希釈剤としてまたは崩壊剤として使用される。

【0031】

直接打錠可能なスクロースは、95~98%のスクロースおよび添加剤（例えば、スターチ、マルトデキストリン、転化糖（inverted sugar）または滑沢剤）を含む。それは、結合剤としてそして特に希釈剤として使用される。

【0032】

他の直接打錠賦形剤としては、マンニトール、微結晶セルロースおよびリン酸二カルシウムが挙げられる。フルクトース、ラクチトールまたはキシリトールに基づく良好な流動性を示す直接打錠顆粒がまた、開発された：それらは、粉碎または凝集によって調製される。

【0033】

先行技術において、中性微小顆粒は、有効成分のコーティングを付着させるために使用され、そして一般的に、有効成分の放出を改変するように意図されるポリマーフィルムでコーティングされる。

【0034】

米国薬局方（USP XVII, 1990）は、中性微細顆粒を、62.5~91.5%のスクロースを含み、残りはスターチから本質的に構成される、本質的に球形の顆粒として記載する。米国薬局方はまた、示される範囲（例えば、425~500、500~600、710~850または1000~1400ミクロン）に関しての偏差が低くなるように、そして従って中性微細顆粒の直径が均一となるように、粒子のサイズの分布を要求する。中性微細顆粒の溶解度は、それらのスクロース含有量に従って、変化する。それらは、結晶スクロースをシュガーシロップ中のスターチの懸濁液でコーティングすることによって調製される。一般的に、中性微細顆粒の直径が大きくなるほど、スターチの割合は多くなる。200 μ m~2000 μ mのサイズを有する中性微細顆粒は、市販されている。

【0035】

先行技術において、コーティングされていない不活性顆粒に関して多数の錠剤化研究が、行われてきたが、中性微細顆粒に関して研究は行われていない。

【0036】

微結晶セルロース、ラクトースまたはリン酸二カルシウムから出発して押出し/スフェロニゼーション（spheronization）によって調製される核の錠剤化の研究は、微結晶セルロースは可塑性材料であること、ラクトースは分断（fragmentation）次いで塑性変形（plastic deformation）によって密着する（knit together）こと、およびリン酸二カルシウム二水和物は本質的に分断によって密着することを明らかにする。微結晶セルロース粉末は、高度に圧縮可能であるとして公知であるが、この研究は、押出し/スフェロニゼーションによって得られる微結晶セルロース核は圧縮可能でなくそして軟らかい錠剤を提供することを示す。微結晶セルロースおよびラクトースのブレンドを含む核は、より圧縮可能であり、そして微結晶セルロース核よりも脆い。最後に、リン酸二カルシウム二水和物および微結晶セルロースのブレンドを含む核は、2つの他のタイプの核よりも塑性変形

10

20

30

40

50

をより容易に受けやすい；それらは、高度なレベルの凝集を有し、そしてより圧縮可能である (Schwartz JB., Nguyen NH. および Schnaare RL., *Compaction Studies on Beads: Compression and Consolidation Parameters*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1994, 20 (20), 3105-3129)。

【 0 0 3 7 】

同様の結果が、ラクトース / 微結晶セルロース核で得られた (Wang C. ら、*Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1995, 21 (7), 753-779)。これは、これらの核が、同一の組成を有する粉末のものとは異なる圧縮および団結 (consolidation) 特性を有するからである。微結晶セルロースに富む核の低い圧縮性は、造粒工程の間のセルロースの可塑性の損失に起因する。

10

【 0 0 3 8 】

リン酸二カルシウム / 微結晶セルロース (8 0 / 2 0) ブレンドを含む顆粒の特性がまた、研究された (Johansson B., Nicklasson F. および Alderborn G., *Tabletting properties of pellets of varying porosity consisting of dicalcium phosphate and microcrystalline cellulose*, *Pharm. Res.*, 1995, 12 (9), S-164)。

【 0 0 3 9 】

単独であるいは 1 0 % のラクトース、プロパノールオール (propranolol) またはリン酸二カルシウムとの混合物として微結晶セルロースを含む核の圧縮の機構が、対応の粉末のものと比較された。等しい多孔率 (porosities) で、核は、対応の粉末より低い圧縮圧を必要とする。微結晶セルロースの圧縮性は、ラクトース、リン酸二カルシウムまたはプロパノールオール (propranolol) の添加によって減少する (Maganti L. および Celik M., *Compaction studies on pellets, I. Uncoated pellets*, *Int. J. Pharm.*, 1993, 95, 29-42; Celik M., *Compaction of multiparticulate oral dosage forms, in Multiparticulate Oral Drug Delivery*, New York, Marcel Dekker, 1994, 181-215)。

20

【 0 0 4 0 】

テオフィリンを含む微結晶セルロース核が、各種の割合の水 / エタノール混合物を使用して、押し / スフェロニゼーションによって調製された。水は、より硬くそしてより少ない多孔性のグレインを生じさせ、従って、これは圧縮性がより低い。エタノールを用いて調製されたグレインは、より脆く、錠剤化の間に壊れ、そして結合のために新しい表面を形成する (Millili GP. および Schwartz JB., *The strength of microcrystalline cellulose pellets, The effects of granulating with water ethanol mixtures*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1990, 16 (8), 1411-1426)。

30

【 0 0 4 1 】

不活性賦形剤から形成された顆粒について行われた全ての研究から、核の錠剤化特性は粉末のものとは非常に異なること、および、従って、それらの調製のために使用される粉末の機械的特性から、錠剤化における核の挙動を予測することは不可能であることが、明らかである。

【 0 0 4 2 】

本発明の文脈において、本出願人の会社は、低用量の有効成分を含む薬学的錠剤を開発した。

40

【 0 0 4 3 】

WO 97/25028、US 4 684 516、EP 361 874 および WO 98/10762 は、有効成分が修飾放出性 (modified-release) 顆粒に処方される、低用量の有効成分を含む錠剤を開示する。これらの顆粒は、有効成分を含む層で、および次いで有効成分の放出を遅延させるよう意図されるポリマー層でコーティングされた中性核から構成される。

【 0 0 4 4 】

このポリマー層は、顆粒に、有効成分の単層でコーティングされた中性顆粒のものとは全く異なる圧縮性および錠剤化挙動を与える。従って、これらの文献の教示は、有効成分がコーティングされていない低用量の有効成分を含む顆粒から形成される錠剤に適用され得ない。

50

【 0 0 4 5 】

本発明の主題は、直接打錠可能な希釈剤を含む微細顆粒から形成される、低用量の有効成分を含む錠剤であって、該直接打錠可能な希釈剤が、もっぱら中性微細顆粒から構成されること、および、該有効成分が、該中性微細顆粒へのコーティングとして付着され、そしてその放出を調節するかまたはその味覚をマスクするように意図される薬剤でコーティングされていないことを特徴とする錠剤である。

【 0 0 4 6 】

本発明の文脈において、用語「中性微細顆粒 (neutral microgranules)」は、スクロースおよびスターチを含む本質的に球形の顆粒を意味すると理解される。本発明の文脈で特に価値のある中性微細顆粒は、91.5%未満のスクロースを含む。

10

【 0 0 4 7 】

本発明の錠剤に存在する微細顆粒は、中性微細顆粒から構成され、ここへ有効成分がコーティングとして付着されている。錠剤が低用量のものであると仮定すると、有効成分のコーティングの付着の間に賦形剤を添加することは必ずしも必要でない。微細顆粒は、好ましくは中性微細顆粒から構成され、この表面で、有効成分が吸着されている。

【 0 0 4 8 】

もし、それでもなお、賦形剤が有効成分のコーティングの付着を行うのに好ましいと分かれば、それらの組成およびそれらの割合の選択は、それらが実質的に中性微細顆粒の錠剤化特性を改変しないようなものである。

【 0 0 4 9 】

本発明は、有利には、錠剤化されるブレンドの良好な流動性および良好な均一性を保証する、球形粒子を使用する。

20

【 0 0 5 0 】

中性微細顆粒の優れたレオロジー特性は、それらを直接打錠賦形剤として良好な候補物とする。薬局方に記載される試験の条件下での中性微細顆粒の流動時間は、10秒より遥かに少ない。この特性は、錠剤プレス機の非常に効率的な供給を可能にする。さらに、中性微細顆粒は、非常に低い圧縮体積を有する。

【 0 0 5 1 】

中性微細顆粒は、ダスト (dust) を生じない直接打錠賦形剤を構成する利点を有する。

【 0 0 5 2 】

最後に、中性微細顆粒は、15分より遥かに少ない崩壊時間を有する。

30

【 0 0 5 3 】

さらに、本発明は、錠剤化される全ての粒子が同じサイズを有するので、直接打錠において一般的に観察される偏析の問題を回避することを可能にする。

【 0 0 5 4 】

錠剤の寸法または質量は、偏析問題 (これは、慣用方法におけるこれらのパラメータを制限する) が排除されるので、低用量について望まれるように調節され得る。さらに、錠剤の形状、刻み目をつける能力、および彫刻 (engraving) は、このような系が使用される場合に、保持される。

【 0 0 5 5 】

最後に、本発明に従う錠剤は、有利には、特に技術試験、例えば、錠剤化装置の作動認定、性能認定、フォーマットチェンジ後の機械試験、および機械調節確認の間、プラシーボ錠剤として使用され得る。

40

【 0 0 5 6 】

中性微細顆粒は、100 ~ 2000 μm 、好ましくは200 ~ 600 μm 、または好ましくは200 ~ 400 μm のサイズを有する。

【 0 0 5 7 】

本発明の錠剤は、300 ~ 500 mgのオーダーの質量を有する錠剤について5%より遥かに小さくそして1%のオーダーの質量の均一性、1%未満の摩損度 (friability)、37 で15分未満の崩壊時間、および0 ~ 20 daNのオーダーの硬度を示す。これらの

50

パラメータは、錠剤化パラメータの相互作用 (interplay) によって調節され得る。

【 0 0 5 8 】

錠剤は、好ましくは、中性微細顆粒ヘコートとして付着された有効成分、および錠剤の重量に関して 1 重量%未満の量の錠剤化賦形剤から構成される。

【 0 0 5 9 】

錠剤は、さらに、錠剤の 1 質量%未満、好ましくは 0.125 ~ 0.75 質量%、より好ましくは 0.25 ~ 0.5 質量%のオーダーの量の滑沢剤を含む。

【 0 0 6 0 】

滑沢剤は、粒子間および粒子とプレス型との間の摩擦を減少することを可能にする。それはまた、杵 (punch) へのグレインの付着を減少させること、および光沢度 (a degree of gloss) を得ることを可能にする。滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、カルシウムまたは亜鉛、タルク、A e r o s i l (登録商標)、ステアリン酸および P E G から選択される。

10

【 0 0 6 1 】

有効成分は、有利には、ステロイド、神経弛緩薬 (neuroleptics) および中枢神経系に作用する他の有効成分、心臓血管系を保護するための薬剤、ホルモンまたはホメオパシー (homeopathic) 有効成分から選択される。

【 0 0 6 2 】

有効成分の量は、好ましくは、錠剤化される系の、40 mg / g 未満、より好ましくは 10 mg / g 未満であり、有効成分のタイプ、コーティングを付着させる方法、および錠剤化される準備の出来ている系の機械特性に対するコーティングを付着させた後のその効果に従って調節される。

20

【 0 0 6 3 】

有効成分のコーティングの中性微細顆粒への付着は、慣用方法 (例えば、必要に応じて噴霧溶媒中の結合剤の存在下で、パンまたは流動化空気床において、溶液または懸濁液から出発したコーティングを付着させること) に従って、行われる。結合剤の量は、コーティングとして付着される有効成分の性質および量に従って、調節される。

【 0 0 6 4 】

コーティングの付着のために使用される溶媒は、一般的に、水、または好適な乾燥段階を伴う任意の他の認可された溶媒である。

30

【 0 0 6 5 】

本発明に従う錠剤は、それらの外観を改善するため、または色をマスクするため、または有効成分を空気中の酸素、湿気もしくは光から保護するために、フィルムコーティングされ得る。

【 0 0 6 6 】

本発明に従う錠剤はまた、胃耐性 (gastroresistant) フィルム、または有効成分の修飾放出 (modified release) を意図されるフィルムでコーティングされ得る。

【 0 0 6 7 】

本発明の別の主題は、有効成分でコーティングされた 99 ~ 100 質量%の中性微細顆粒、および 0 ~ 1 質量%の滑沢剤を含有する組成物からなる錠剤化プレミックス (tablet in g premix) であり、該組成物は、直接打錠に供されることが意図される。

40

【 0 0 6 8 】

有効成分は、好ましくは、中性微細顆粒の 4 質量%未満を示す。

【 0 0 6 9 】

最後に、本発明は、本発明の錠剤の調製方法に関する。この方法に従って、圧縮力は、有利には、圧縮表面積が 1 cm^2 である場合、5 ~ 50 kN であり (すなわち、50 ~ 500 MPa)、好ましくは 10 ~ 30 kN である。

【 0 0 7 0 】

本発明は、包含された限定なしに、以下の実施例によって示される。

【 0 0 7 1 】

50

実施例 1 : コーティングの付着のない中性微細顆粒の交互プレス機 (alternating press) における錠剤化に関する特性。

【0072】

中性微細顆粒は、N P - P h a r m から得られる。

【0073】

特性を、3つのバッチ、A (500 ~ 600 μm)、B (200 ~ 250 μm) および C (250 ~ 300 μm) に対して研究する。バッチ A を、2つの滑沢レベルで研究する：0.25% (A1) および 0.5% (A2) のステアリン酸マグネシウム。バッチ B および C を、0.25% の滑沢度 (a degree of lubrication) で研究する。各バッチの中性微細顆粒 100 g を秤量し、そしてステアリン酸マグネシウムのレベルに依存して、0.25 g または 0.50 g の滑沢剤を添加する。ブレンドを、T u r b l a (48 rpm) において1分間行う。

10

【0074】

各バッチを、10、15 および 20 kN のオーダーの3つの異なるレベルの圧縮力で、交互錠剤プレス機 (F r o g e r a i s O A ; 杵 1 c m² ; 1 c m に標準化した型高さ (mold height)、すなわち、作業体積 1 c m³) において試験する。

【0075】

これら種々の系を、上杵および下杵に力センサー (force sensors) (ひずみゲージ (strain gauge)) および誘導変位センサー (inductive displacement sensors) を備える交互錠剤プレス機において試験する。得られる錠剤を、最大力 20 d a N での直径圧縮 (diametrical compression) によって硬度試験に供する (S c h l e u n i g e r タイプ)

20

【0076】

錠剤化の間、力を2つの杵で測定する。上杵力 (U P F) を、杵の表面積を考慮して、圧力 (M P a) に変換する。下杵力 / 上杵力の比は、伝達 (transmission) のパーセンテージを与える。

【0077】

減圧段階の間、圧縮粉 (compact) は、弾性回復に関連する膨張の急な段階を通過し、恐らく、突出 (ejection) の間、粘弾性挙動が続く。この段階は、2つのパラメータによって研究され得る：残力 (residual force) および突出力 (ejection force)。この段階のモニタリングはまた、機械構成要素への付着の問題を記載することを可能にする。

30

【0078】

残力は、上杵で加えられるストレスが終了した場合および突出がまだ行われていない場合、下杵で測定される。中性微細顆粒の錠剤化のための良好な条件についての最適は、25 d a N 未満の値について得られる。

【0079】

突出力は、下杵による型から外への錠剤の突出に必要な力に対応する。錠剤化工程の問題を有しないために、一般的に、この力が 50 d a N のオーダーまたはそれ未満でなければならないということが受け入られている。

【0080】

同様に、以下に等しい凝集指数 (cohesion index) が計算される：

40

【0081】

【数1】

$$I_c = \frac{\text{硬度 (daN)}}{\text{圧縮力 (daN)}} \times 10^5$$

【0082】

錠剤の質量および厚みをまた、測定する。得られた結果を、表1に示す。

50

【 0 0 8 3 】

【 表 1 】

表 1

バッチ	適用した力の 大きさのオーダー(kN)	最大 UPF (MPa)	伝達の パーセンテージ (%)	突出力 (daN)	残力 (daN)	硬度 (daN)	厚み (mm)	質量 (mg)	凝集指数
A2	10	92.9	92.98	21.1	5.5	2.75	6.29	813.4	285
	15	168.7	93.82	36.3	8.4	6.00	6.00	804.5	353
	20	204.3	93.88	46.8	11.1	7.2	7.2	818.3	351
A1	10	100.9	93.47	21	4.8	2.7	6.32	827.2	263
	15	138.2	93.38	28	6.7	5.2	6.10	826.4	376
	20	179.4	94.00	37	7.3	7.6	5.86	818.6	421
B	10	111.4	95.65	24.9	6	9	6.05	810.1	806
	15	158.5	94.72	33	6.5	13.8	5.84	813.7	875
	20	211.8	95.09	44	7.4	≥20	5.65	812.1	1000*
C	10	118.9	92.66	20.4	8.9	7.77	6.06	832.4	652
	15	158.8	95.20	26	4.9	12.7	5.78	820.1	807
	20	217.2	95.08	34	5.7	18	5.74	827.9	830

* 20daNの硬度値に基づいて計算。

【 0 0 8 4 】

前記の結果は、それらのサイズおよび滑沢度の関数として、付着コーティングなしの中性微細顆粒の特性を研究することを可能にする。

【 0 0 8 5 】

- 0.5% (バッチ A 2) および 0.25% (バッチ A 1) のステアリン酸マグネシウムで滑沢にした、500 ~ 600 μm 中性微細顆粒 (バッチ A) 間の比較。

【 0 0 8 6 】

ステアリン酸マグネシウムのレベルの影響は、それが有効成分の溶解および放出に影響を与え得る (滑沢剤の疎水性特性) ので、評価することが重要である。

【 0 0 8 7 】

500 ~ 600 μm の中性微細顆粒について、0.25% または 0.5% のステアリン酸マグネシウムが使用される場合、硬度の差異は、非常に僅かである。

【 0 0 8 8 】

「滑沢指数 (lubricating index)」としてもまた公知の伝達 (transmission) のパーセンテージは、両方の系について、約 93% で、非常に高いままである。

【 0 0 8 9 】

最後に、上杵力 (UPF) 対突出力の比は、0.99 の相関係数で線形的に変化し、従って、50 daN の突出力について許容可能な限界は 2 つのバッチ A 1 および A 2 について 230 ~ 260 MPa に達すると見積もられる (推定によって) ことが可能である。

【 0 0 9 0 】

これらの結果に基づいて、0.25% のステアリン酸マグネシウムのレベルは十分である

10

20

30

40

50

ようである。

【0091】

- 0.25%のステアリン酸マグネシウムでの滑沢を有する種々のサイズの中性微細顆粒（バッチA1、BおよびC）間の比較。

【0092】

硬度は、微細顆粒のサイズが増大する場合に、非常にかなり減少する。同じレベルの増加力で、硬度は、系が小さくなるにつれて、より速く増加する。

【0093】

突出力は、バッチCについて最も低い。2つの他のバッチA1およびBは、わずかに高い突出力を伴って、事実上同一である。50 daNの許容可能な限界は、A1およびBについて約250 MPaの負荷圧力に達し、そしてCについて300 MPaを超えるだろう（外挿による評価）。

10

【0094】

明らかに、凝集指数は微小顆粒のサイズが増加するにつれて減少することが、分かる。直接打錠のための賦形剤の最適な凝集指数は、約1000である；この値は、試験される小さな中性微細顆粒（バッチB）について、達成されるかまたは事実上達成される。

【0095】

- 結論

500 ~ 600 μmの中性微細顆粒の系について、0.25%の滑沢度は、満足な範囲の硬度を有する十分な錠剤化能（tableability）を生ずるに十分であるようである。突出力に関連する錠剤化能の限界は、約230 ~ 260 MPaの圧縮圧に達する。常に90%を超える伝達比（transmission ratio）は、これら全てのシナリオにおいて優れている。

20

【0096】

圧縮性は、微細顆粒のサイズが減少するにつれて、増加する。約1000の凝集指数（優秀な値とみなされる）は、事実上、約200 ~ 300 μmの微細顆粒を用いて達成される。それにも関わらず、コーティングの付着のない小～中間サイズの系の凝集特性は、非常に良好である。

【0097】

実施例2：器具で制御される交互錠剤プレス機における、モルシドミン（molsidomine）のコーティングを付着させた中性微細顆粒の錠剤化についての特性。

30

【0098】

付着したコーティングを有する以下のバッチの中性微細顆粒を、200 ~ 300 μmの粒度を有する中性微細顆粒を使用して、調製する。滑沢度は、0.25%に設定する。

【0099】

有効成分は、モルシドミンであり、これは、以下の表に与えられる量比に従って、水溶液から出発したまたは溶液中の結合剤（Pharmacoat 603）の存在下の、中性微細顆粒へのコーティングとして付着されている：

バッチ	コーティングの付着度	結合剤の%
Ma	6.3 mg / g	-
Mb	11.4 mg / g	-
Mc	5.9 mg / g	0.14%
Md	11.2 mg / g	0.27%

40

【0100】

工程を、実施例1のように行い、そしてバッチを、7.5 ~ 26 kNの3つのレベルの圧縮力（すなわち、75 ~ 260 MPa（ストレスとして表現される））で、列挙する。

【0101】

錠剤を、実施例1のように硬度試験に供する：これらの質量をまた測定する。結果を表2に示す。

【0102】

【表2】

50

表 2

バッチ	適用した 力の大きさの オーダー (kN)	最大 UPF (MPa)	伝達の パーセンテージ	突出力 (daN)	残力 (daN)	硬度 (daN)	質量 (mg)	凝集指数
中性微細顆粒 (200-300 μm)	7	75 ± 2	93.4 ± 0.4	17 ± 1	5.3 ± 0.5	5.8 ± 0.4	839 ± 11	776 ± 39
	12	120 ± 2	94.5 ± 0.1	24 ± 1	8.0 ± 0.0	11.0 ± 0.3	842 ± 2	900 ± 24
	18	175 ± 3	94.8 ± 0.1	32 ± 2	8.6 ± 0.5	17.3 ± 0.7	840 ± 1	988 ± 34
Ma	18	173 ± 7	94.3 ± 0.2	45 ± 2	8.2 ± 0.6	6.4 ± 0.3	783 ± 5	370 ± 11
	25	240 ± 12	94.9 ± 0.3	59 ± 5	11.6 ± 0.8	10.2 ± 0.5	795 ± 5	425 ± 14
	28	272 ± 10	94.6 ± 0.1	73 ± 7	15.0 ± 0.0	10.9 ± 0.4	804 ± 4	402 ± 17
Mb	15	152 ± 13	94.1 ± 0.2	40 ± 4	9 ± 1	7 ± 1	806 ± 10	448 ± 26
	20	205 ± 18	94.2 ± 0.2	54 ± 5	12 ± 1	10 ± 1	813 ± 11	480 ± 32
	26	262 ± 11	94.3 ± 0.1	71 ± 3	16 ± 1	13.0 ± 0.6	819 ± 5	495 ± 16
Mc	14	138 ± 8	94.8 ± 0.2	32 ± 3	2 ± 2	5.7 ± 0.5	755 ± 6	416 ± 20
	20	205 ± 8	95.2 ± 0.2	47 ± 3	11 ± 1	12.0 ± 0.8	765 ± 4	585 ± 30
	25	255 ± 6	95.5 ± 0.2	60 ± 2	12 ± 0	14.2 ± 0.8	759 ± 2	557 ± 25
Md	11	111 ± 2	94.4 ± 0.2	26.7 ± 0.8	4.6 ± 0.5	5.0 ± 0.2	756 ± 2	453 ± 17
	17	175 ± 5	94.8 ± 0.1	41 ± 2	8.0 ± 0.0	9.0 ± 0.4	769 ± 3	512 ± 21
	25	252 ± 6	95.0 ± 0.2	58 ± 4	10.7 ± 0.8	15.0 ± 0.5	778 ± 2	594 ± 19

【 0 1 0 3 】

A P の付着コーティングを有する中性微細顆粒から得られる錠剤を、同一の中性微細顆粒

10

20

30

40

50

(同じサイズ)から得られるが有効成分の付着コーティングを有さない錠剤と比較する。従って、これらの試験は、モルシドミンのコーティングの中性微細顆粒への付着の、錠剤化におけるそれらの特性に対する影響を研究することを可能にする。

【0104】

コーティングが付着されていない中性微細顆粒は、類似の粒度を有する系についての実施例1に記載されるのと同じの結果を与える。

【0105】

得られる硬度は、比較的弱い圧縮力(75 MPa)について満足であり、そしてそれらは、圧縮力が増加する場合、迅速に増加する。17 daNの高い硬度は、依然として比較的弱い、18 kNのオーダーの圧縮圧力(すなわち、180 MPa)について得られる。凝集指数は、900のオーダーの値で優秀に至る。

10

【0106】

コーティングが付着されている系について、硬度のレベルは、同じ圧縮力でより低い。しかし、これらのレベルの硬度は、15~25 kNのオーダーの圧縮力について高度に満足である。凝集指数は、コーティングが付着されていない中性微細顆粒についてよりも低いが、400~500のオーダーの高度に許容可能な値のままである。コーティングとして付着される有効成分の量の影響は、これらの系に関して、あまり注目に値しない。他方、コーティングの付着のためのプロセスの影響を見ることが可能であり、何故ならば、コーティングが結合剤の存在下で付着される系は、コーティングがシンプルな溶液から出発して付着される系よりも凝集性があると分かったためである。

20

【0107】

全ての場合において、圧縮後の残力は、非常に弱く、そして常に試験される圧縮力について15 daN未満である。

【0108】

突出力は、一般的に許容されるが、圧縮力が25 kNへ増加する場合、50~60 daNの限界値に至る。

【0109】

形成される錠剤の粘着(sticking)、閉塞(jamming)またはキャッピング(capping)の現象は、見られない。しかし、非常に僅かにより大きな滑沢は、最も高い圧力での突出力を減少させることを可能にする。行動の余地は、慣用の処方/製造相互作用(製品/プレス機対)において、ここで、非常に大きいままである。

30

【0110】

伝達比(transmission ratio)は、全ての場合において優れており、93~95%のオーダーである。

【0111】

錠剤の質量は、非常に安定しており、最も悪い場合において1.5%未満の平均についての確率変数を伴う。

【0112】

結果

有効成分の付着コーティングを有する中性微細顆粒の系は、高度に有利な圧縮特性を示す。これらの系の凝集は、それが中性微細顆粒の表面にコーティングとして付着される有効成分の存在によって影響される場合でさえ、非常に良好である。

40

【0113】

力伝達(force transmission)および質量の均一性は、これらの系の2つの主要な利点である。

【0114】

実施例3: 滑沢剤度(degree of lubricant)の関数としての、ロータリープレス機(rotary press)における、付着コーティングのない中性微細顆粒の特性。

【0115】

この試験は、ロータリー錠剤プレス機における、異なるレベルのステアリン酸マグネシウ

50

ムを含む、付着コーティングのない中性微細顆粒の錠剤化からなり、満足な特徴を有する錠剤を得るために必要な最小の滑沢剤度を決定するためである。

【0116】

研究されるステアリン酸マグネシウムのレベルは、0.125、0.25、0.5および0.75%である。

【0117】

中性微細顆粒のサイズは、315 ~ 400 μm である。

【0118】

微細顆粒の質量の半分およびステアレートの質量の半分のプレブレンドを、Turbulamixミキサーを使用して、1分間、行う。

10

【0119】

プレブレンド部分ならびに残りの微細顆粒およびステアレートを、引き続いて、Erwekacubeミキサー中で5分間ブレンドする。

【0120】

型の容積を、350mgのオーダーの錠剤を得るように、調節する。圧縮を、圧縮粉の硬度がステアレートの各含有量について許容可能な値を有するように、調節する。プレ圧縮の調節を4で示し、そして変更しない。

【0121】

質量および硬度の調節の最適化後、そして30 ~ 60秒間作動後、20個の錠剤を、5分間、30秒毎で取り出す。

20

【0122】

4つのパラメータ、硬度、質量、摩損度および崩壊時間を、引き続いて、測定する。

【0123】

- 硬度：この試験は、規定の条件下で、錠剤の破壊に対する耐性を測定するように意図され、これは、直径圧縮 (diametrical compression) によってそれらの破壊をもたらすに必要な力によって測定される。

【0124】

それを、Erweka装置を使用して測定し、そして10個の錠剤に関して行う。

【0125】

- 質量：それを、Sartorius天秤を使用して測定し、そして10個の錠剤に関して行う。

30

【0126】

- 摩損度 (friability)：この試験は、規定の条件下で、コーティングされていない錠剤の摩損度 (すなわち、これは、錠剤の表面が、機械的衝撃または摩擦の効果下で、損傷されるかあるいは磨耗または破壊の兆候を示す現象である) を測定するように意図される。

【0127】

それを、Erweka装置を使用して測定し、そして10個の錠剤に関して行う。

【0128】

- 崩壊時間：それは、錠剤が液体媒体中で経時的に溶解する大小に関係のない能力を測定するように意図される。それを、Erweka装置を使用して測定し、そして水中37で6個の錠剤に関して行う。

40

【0129】

- 得られる結果を、表3および4に示す。

【0130】

【表3】

表4

ステアリン酸マグネシウムの%	崩壊時間 (分)
0.125	8.8
0.25	9.5
0.50	11
0.75	22

10

【0132】

結論

- 質量：フランス薬局方は、限界偏差を、含まれる質量に対応する錠剤について5%の平均質量のパーセンテージとして推奨する。種々のレベルのステアリン酸マグネシウムについて、値は、平均の両方サイドにおいて変動し、従って、分布はランダムである。全てのバッチは、見られる値が薬局方によって設定される制限よりも遥かに低いので、従っている。

【0133】

- 摩損度：フランス薬局方に従って、許容可能であるとみなされる質量の最大損失は、試験に供される錠剤の質量の1%である。使用される種々のレベルのステアリン酸マグネシウムについて、本発明者らは、結果が薬局方の基準よりも遥かに低く、従って種々のバッチは従っていると分かった。

20

【0134】

- 硬度：フランス薬局方は、制限を定めていない。全てのレベルのステアリン酸マグネシウムについて、結果は、本発明者らが常に調節制限内にあり、従って種々のバッチは従っていることを示す。

【0135】

- 崩壊時間：フランス薬局方は、錠剤のタイプに従って崩壊条件を設定している。裸錠またはコーティングを施していない錠剤について、時間は、15分未満でなければならない。従って、本発明者らの結果は、0.75%のステアリン酸マグネシウムおよび使用される圧縮力を除いて（ここで、時間は22分である）、薬局方の基準に従っている。

30

【0136】

従って、ロータリー錠剤プレス機における中性微細顆粒の錠剤化能は、優れた結果を伴って、実証される。生産率が優れていることに気付かれるべきである：ホッパー（hopper）は、外部の補助なしで、最後のグレインに至るまで、空になる。工程にわたって雰囲気およびプレス機においてダストが産生されないこともまた、非常に注目に値する。

フロントページの続き

(72)発明者 チョレロフ ピエール
フランス国 エフ - 9 1 4 4 0 ビュール シュー リヴェット ブルヴァール パストゥール
3 0 ビス

(72)発明者 サニアル パトリック
フランス国 エフ - 7 8 6 3 0 モレインヴィリエール リュ デ アルエト 6

審査官 福井 悟

(56)参考文献 国際公開第97/004750(WO, A1)
特開平05-092918(JP, A)
医薬品添加物事典, 薬事日報社, 1994年 1月14日, 第1版, 第204頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 9/00~9/72
A61K 47/00~47/48