

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4446334号
(P4446334)

(45) 発行日 平成22年4月7日(2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月29日(2010.1.29)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 J 3/07 (2006.01)	A 6 1 J 3/07	H
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	

請求項の数 13 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-503146 (P2003-503146)	(73) 特許権者	503137975
(86) (22) 出願日	平成14年6月12日 (2002.6.12)		ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
(65) 公表番号	特表2004-529729 (P2004-529729A)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(43) 公表日	平成16年9月30日 (2004.9.30)		テル ハフツング ウント コンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/006423		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	W02002/100319		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成14年12月19日 (2002.12.19)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
審査請求日	平成17年6月13日 (2005.6.13)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	101 28 779.8		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成13年6月13日 (2001.6.13)	(74) 代理人	100084009
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 小川 信夫
前置審査		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハードゼラチンカプセルを洗浄する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

吸入療法で使用するためのハードゼラチンカプセルの内壁を洗浄する方法であって、前記カプセルが振盪されて、溶媒を使用せずに粉末配合剤によって滑剤又は離型剤の被覆をカプセル内壁から除去することにより前記カプセルが洗浄されることを特徴とする前記方法。

【請求項 2】

粉末配合剤が医薬的に許容されることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

粉末配合剤が有効成分製剤の構成成分を成すことを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の方法。 10

【請求項 4】

粉末配合剤が吸入用の有効成分製剤であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

洗浄が密封したカプセル内で行われることを特徴とする、請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

洗浄が重力ミキサー中又は振動台上で行われることを特徴とする、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 7】

洗浄が15-50 の温度で行われることを特徴とする、請求項 1 - 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

粉末配合剤を、カプセルに充填する前に20-150分間混合することを特徴とする、請求項 1 - 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

粉末配合剤顆粒の一部又は全部が不純物を集積することを特徴とする、請求項 1 - 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

粉末配合剤の含有量が理論上のカプセル総容積の6%-50%であることを特徴とする、請求項 1 - 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

粉末配合剤が、空気力学的直径で10-50 μmの粒度を有する賦形剤の少なくとも一つを含むことを特徴とする、請求項 1 - 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

粉末配合剤がラクトース及び/又はラクトース一水和物を含むことを特徴とする、請求項 1 - 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

a) から e) の連続工程を含む、請求項 1 - 12 のいずれか 1 項に記載の方法：

- a) 粉末配合剤に 1 回以上のふるい分け及び混合を行う工程；
- b) 前記粉末配合剤を吸入用のゼラチンカプセルに移し入れる工程；
- c) 前記ゼラチンカプセルを混合容器中で攪拌する工程；
- d) 洗浄処理の終了を視覚的にモニターする工程；及び
- e) 前記ゼラチンカプセルを吸入器に直接取付ける工程、又は空にして有効成分製剤で再充填する任意の工程。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はハードゼラチンカプセルの内壁を洗浄する方法に関する。

(背景技術)

ハードゼラチンカプセルの製造方法の結果として、前記カプセルの内壁は滑剤及び/又は離型剤で被覆される。このことは内壁への散剤の付着を増加し、吸入用のカプセルの場合では、前記散剤が患者に供給されないことがあり得る。さらに、“供給質量”及び“吸入可能な割合”のパラメータは幅広く変動しやすい。

例えばCONI-SNAP(登録商標)カプセル(Messrs Capsugel)といった、減少した滑剤又は離型剤の被覆を有する特定のカプセルは、吸入目的に使用され得ることが先行技術から知られている。前記被覆は溶媒を用いて除去され得る。しかしながら、溶媒を用いた洗浄は工業規模では極端に高価であり、従って一定の条件下でのみ適している。さらに、洗浄後に残留溶媒の含有を点検しなければならない。

本発明の目的は、吸入療法に使用するためのハードゼラチンカプセルの内壁を洗浄する簡便な方法を提供することである。

【0002】

(発明の詳細な説明)

驚くべきことに、洗浄剤として適切な粉末を用いることにより、溶媒を添加せずに滑剤又は離型剤の被覆をカプセル内壁から容易に除去できることを今現在見出した。

従って本発明は、吸入療法に使用するためのハードゼラチンカプセルの内壁を洗浄するために研究室規模及び工業規模でも行い得る方法に関し、前記方法では前記カプセルが粉末配合剤(powder formulation)で洗浄される。

本発明の方法にとって適切なカプセルは、上部及び下部で構成されていて通常割ること

10

20

30

40

50

が可能なハードゼラチンカプセルである。前記下部が充填され、前記上部がはめ込まれて、前記カプセルは密封されている。特に適切なカプセルは密閉したハードゼラチンスナップイン(snap-in)・カプセルであり、好ましくはポリエチレングリコールを含まないハードゼラチンカプセルであり、より好ましくはCONI-SNAP(登録商標)サイズ3カプセル(製造者: Warner Lambert N.V., Belgiumの事業部Capsugel)である。

好ましい方法では、粉末配合剤が医薬的に許容される。粉末配合剤は一つ以上の構成成分を含んでもよい。医薬的に許容される構成成分には、例えばラクトース、ラクトースー水和物、グルコース、スクロース、マンニトール及びソルビトールが挙げられる。

特に好ましくは、粉末配合剤が有効成分製剤の構成成分を意味する方法である。粉末配合剤にとって適切な有効成分製剤の構成成分には、例えば、ラクトース、ラクトースー水和物、グルコース、スクロース、マンニトール及びソルビトールが挙げられ、好ましくはラクトース又はラクトースー水和物、特に好ましくはラクトースー水和物が挙げられる。

【0003】

また好ましくは、粉末配合剤が吸入用の有効成分製剤である方法である。例えば吸入用の散剤は、チオトロピウム(tiotropium)、クロモグリク酸、レプロテロール(reproterol)、ベクロメタゾン、テルブタリン、サルブタモール、サルメテロール、ケトチフェン、オルシプレナリン、フルチカゾン(fluticasone)、インシュリン、イプラトロピウム、デキサメタゾン、バンブテロール(bambuterol)、ブデソニド、フェノテロール、クレンブテロール、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニリデン(prednylidene)、メチルプレドニゾロン、フォルモテロール、ネドクロミルより選択される有効成分、それらの医薬的に許容される塩の一つ又はそれらの混合物、及び吸入目的に適する他のコルチゾン製剤又はアトロピン誘導体を含んでもよく、好ましくはイプラトロピウムプロミド、チオトロピウムプロミド及びチオトロピウムプロミドー水和物、特に好ましくはチオトロピウムプロミドー水和物を含み得る。

有効成分以外で、吸入用の散剤の典型的な構成成分は、特にラクトース、ラクトースー水和物又はグルコースである。

特に好ましくは、洗浄が密封したカプセル内で行われる方法である。

中でも特に重要なのは、洗浄が溶媒を使用せずに行われる方法である。

また中でも特に重要なのは、洗浄が重力ミキサー中又は振動台上で行われる方法である。本発明の方法に適する重力ミキサーには、例えばELTE 650ジャイロホイール(gyrowheel)又はSA 1200ジャイロホイール(Messrs. Engelsmann AG, Frankenthaler Stra e 137-141, D 6700 Ludwigshafen/Rh)、タービュラ(Turbula) T2 C(Messrs. Bachofen AG, Basle, Switzerland)又はタービュラ T 10 B(Messrs. Bachofen AG, Basle, Switzerland)が挙げられるが、タービュラ T2 C又はタービュラ T 10 Bが特に適する。

【0004】

また中でも特に重要なのは、洗浄が15-50℃、好ましくは17-40℃、より好ましくは19-28℃、最も好ましくは約22℃の温度で行われる方法である。

また好ましくは、混合時間が20-150分間、好ましくは50-100分間、より好ましくは60-90分間、最も好ましくは約30-75分間である方法である。

また特に好ましくは、粉末配合剤顆粒の一部又は全部が不純物を集積する方法である。

また好ましくは、粉末配合剤顆粒の一部又は全部が滑剤及び離型剤を集積する方法である。前記滑剤及び離型剤は、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、脂肪、ロウ、オイル又はダイズレシチンのような乳化剤を含み得る。

また特に好ましくは、粉末配合剤の含有量がカプセルの最大容積の6%(v/v)-50%(v/v)、好ましくは10%(v/v)-30%(v/v)、より好ましくは15%(v/v)-25%(v/v)、特に好ましくは約20%(v/v)である方法である。

また特に好ましくは、粉末配合剤がラクトース及び/又はラクトースー水和物、好ましくは吸入目的のためのラクトースー水和物、より好ましくは吸入目的のためのラクトースー水和物200 Mを含む方法である。ラクトースー水和物は、例えばMeessrs. DMV Internat

10

20

30

40

50

ional (Veghel/Netherlands) から入手することができる。

本発明によると、粉末配合剤が空気力学的直径で10-50 μm の粒度 (APIエアロサイザーLDを用いて飛行時間法により測定した) を有する賦形剤、例えば粉碎したラクトース水和物を含む方法が好ましい。

【0005】

本発明によると特に好ましくは、a)からe)の連続工程を含む方法である：

- a) 粉末配合剤に1回以上のふるい分け及び混合を行う工程；
- b) 前記粉末配合剤を吸入用のゼラチンカプセルに移し入れる工程；
- c) 前記ゼラチンカプセルを混合容器中で攪拌する工程；
- d) 洗浄処理の終了を視覚的に、任意にカプセルを開けることによって、モニターする工程；及び
- e) 前記ゼラチンカプセルを吸入器に直接取付ける工程、又は空にして再充填する任意の工程。

本発明はさらに、充填したカプセルを重力ミキサー中又は振動台上で振盪することによって得られる、チオトロピウム粉末配合剤を含むゼラチンカプセルに関する。

チオトロピウム粉末配合剤という用語は、チオトロピウム塩又はその水和物の粉末配合剤を指し、好ましくは塩化塩、臭化塩、ヨウ化塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩若しくはメチルスルホン酸塩又はそれらの水和物、より好ましくはチオトロピウムプロミド又はチオトロピウムプロミド水和物、最も好ましくはチオトロピウムプロミド水和物を指す。

本発明はさらに、本発明の方法によって調製したカプセルの粉末吸入器での使用に関し、好ましくは計量式粉末吸入器 (MDPI)、特に好ましくはWO 94/28958に記述されているMDPIでの使用に関する。

本発明の方法の利点は、カプセル内壁を簡便かつ経済的に洗浄して、例えば溶媒といった洗浄剤の含有のさらなる点検を全く必要としないことにある。カプセル内壁の混入物が薬理的に許容される場合は、有効成分製剤によって洗浄を行ってもよく、よってカプセルを洗浄後に再び開けて空にして有効成分製剤で再充填する必要はない。従って本洗浄方法は、前記のような場合もまた、有効成分の放出が製剤のカプセル内壁への付着によって影響されないことを保証する。

【0006】

本発明の方法は、以下に記述する好ましい態様に従い、図1のフローチャートで説明する一般的な手順によって行うことができる。それらは、本発明をその内容に制限することなく説明するものとみなされるべきである。

本発明の方法を用いて粉末配合剤でゼラチンカプセルを洗浄するために、前もって混合しふるい分けたラクトース水和物 (A1) を含む粉末配合剤を用いることが特に適している。そのために、ラクトース水和物を適切なふるい、例えば0.2 mm-1 mm、好ましくは約0.5 mmの網目サイズを有する手持ち式ふるい、又は0.2 mm-1 mm、好ましくは約0.5 mm-0.6 mmの網目サイズを有する適切なふるい分け造粒器を通して収集容器又は混合容器にふるい分けて入れる (B1)。そのふるい分けた材料を適切なミキサー、例えばELTE 650ジャイロホイール又はSA 1200ジャイロホイール (Messrs. Engelsmann AG, Frankenthaler Straße 137-141, D 6700 Ludwigshafen/Rh)、タービュラ T2 C (Messrs. Bachofen AG, Basle, Switzerland) 又はタービュラ T 10 B (Messrs. Bachofen AG, Basle, Switzerland) で、20-150分間、好ましくは50-100分間、より好ましくは60-90分間、特に好ましくは約30-75分間にわたって、1分間あたり好ましくは5-35回転、より好ましくは10-30回転、特に好ましくは約20回転にて均質に混合する。使用し得る適切なふるい分け造粒器には、例えばQUADRO Comil ; 197 S型 ; 0.5 mm (Inter technik Elze GmbH and Co KG, Lessingweg 1+2, D 31008 Elze) 又はGlatt Schnellsieb ; TR 80型 ; 0.6 mm (Messrs. Glatt GmbH, D 7851 Binzen/Lorrach) が挙げられる。

ふるい分け及び混合の間は、室内を19 -28、好ましくは22 の温度、35%-65%、好ましくは50%の相対湿度にて維持すべきである。

【 0 0 0 7 】

例えばMG2-G100型 (Messrs. MG2, Bologna, Italy) といった適切なカプセル充填密封装置を用いて、ふるい分けたラクトースー水和物を単独に又は粉末配合剤の一部として、スナッピン・ゼラチンカプセル (A2)、好ましくはポリエチレングリコールを含まないスナッピン・ゼラチンカプセルに封入する (B2)。封入する粉末配合剤の量は、カプセルの最大容積の6% (v/v)-50% (v/v)、好ましくは10% (v/v)-30% (v/v)、より好ましくは15% (v/v)-25% (v/v)、特に好ましくは約20% (v/v) であろう。充填する間、室内の環境条件は、ふるい分け及び混合処理の間と同様にするべきである。充填し密封したカプセルを、上述の環境条件下で適切な混合容器に入れる。詰める度合いは、前記容器の高さの50%-80%、好ましくは60%-70%、最も好ましくは約65%である。

10

次に前記混合容器を適切なミキサー、好ましくはELTE 650ジャイロホイール又はSA 1200ジャイロホイール (Engelsmann AG, Frankenthaler Stra ße 137-141, D 6700 Ludwigshafen/Rh)、タービュラ T2 C又はタービュラ T 10 B (Messrs Bachofen AG, Switzerland) で、10-30 rpm、好ましくは約20 rpmにて攪拌する (B3)。混合時間は、20-150分間、好ましくは50-100分間、より好ましくは60-90分間、特に好ましくは約30-75分間であろう。混合又は洗浄処理の結果を、任意にカプセルを開けて、目視検査により点検することができる (B4)。カプセル内壁上に被覆粉末が見られなくなったら、洗浄処理を完了する。カプセル内壁上ごく僅かに被覆粉末が存在しても、洗浄処理を終了することに差し支えない。

カプセルを空にしてから、有効成分製剤で充填することもできる。有効成分製剤自体を粉末配合剤として用いる場合、カプセルを空にして再充填する必要はない。前記有効成分製剤を直接、吸入のために用いることもできる。

20

次の実施例は、本発明の方法を説明することに役立つ。この実施例は、本発明をその内容に制限することなく、単なる手順の一例としてみなされるべきである。

【 0 0 0 8 】

(実施例)

約70のグレードAハードゼラチンカプセル (滑剤及び離型剤の含有量を減らした) CONI-SNAP (登録商標) サイズ3型 (Messrs. Capsugel)、及び約70のグレードB (標準) ハードゼラチンカプセル CONI-SNAP (登録商標) サイズ3型 (Messrs. Capsugel) を、カプセルあたり約11 mgのラクトースー水和物 (Veghel/NL製造のファルマトース (Pharmatose) 200M) 及びカプセルあたり36 µgのチオトロピウムブロミドから成るチオトロピウム-ラクトース混合物で充填した。

30

タービュラミキサー 2C型 (Messrs Bachofen AG, Basle, Switzerland) を用いて、前記カプセルの半数を22 °Cの温度で約2時間振盪した。次にパラメータ“供給用量(dose derived)”すなわち供給された有効成分量の%を、振盪したカプセル及び未振盪のカプセルにおいて決定した。

表1の結果は、カプセルを振盪することによる洗浄処理後における供給容量の有意な増加を示している (用量の均一性テスト (TEST Uniformity of dose) に従って決定した。a. 供給用量の均一性、欧州薬局方 第三版 (1997) 1770ページ、欧州会議により刊行、67075 Strasbourg Cedex、ISBN : 92-871-2991-6)。

40

【 0 0 0 9 】

表 1

カプセル	供給用量 [%]
グレードA 未振盪	74
グレードA 振盪	82
グレードB 未振盪	79
グレードB 振盪	83

【 図面の簡単な説明 】

50

【 0 0 1 0 】

【 図 1 】 本発明の方法の一般的な手順を説明するフローチャートである。

【 図 1 】

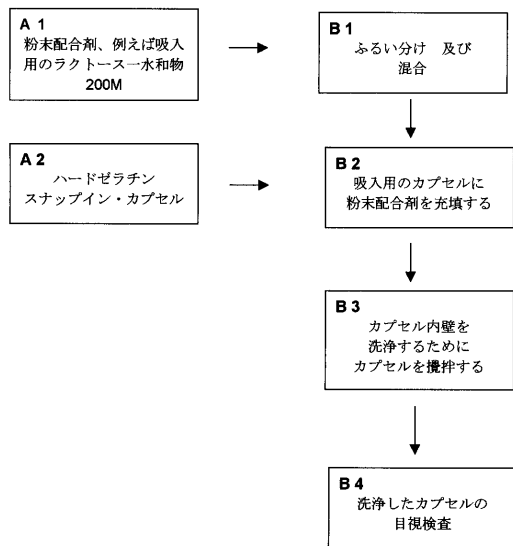


Fig. 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 11/00 (2006.01) A 6 1 P 11/00
C 0 7 D 491/18 (2006.01) C 0 7 D 491/18

(72)発明者 ヴァッハテル ヘルベルト
ドイツ連邦共和国 5 5 4 1 1 ビンゲン イム バンゲルト 1 8
(72)発明者 フロイデンベルガー フォルカー
ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 シュヴァベンハイム シュールシュトラッセ 2 1
(72)発明者 シュミット-イエルク ペトラ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム ノイヴェーク 2 7アー

審査官 佐藤 智弥

(56)参考文献 実開昭52-077490(JP,U)
実公昭44-025598(JP,Y1)
特表平10-502283(JP,A)
国際公開第00/047200(WO,A1)
特表2002-536408(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61J 3/07