

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5873868号
(P5873868)

(45) 発行日 平成28年3月1日(2016.3.1)

(24) 登録日 平成28年1月22日(2016.1.22)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16

請求項の数 30 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-521251 (P2013-521251)	(73) 特許権者	508293999
(86) (22) 出願日	平成23年6月30日 (2011.6.30)		グノーシス ソシエタ ペル アチオニ
(65) 公表番号	特表2013-532679 (P2013-532679A)		イタリア アイー 2 0 1 2 1 ミラノ ビ
(43) 公表日	平成25年8月19日 (2013.8.19)		アッツァ デル カルミネ 4
(86) 国際出願番号	PCT/IB2011/052896	(74) 代理人	110001243
(87) 国際公開番号	W02012/014104		特許業務法人 谷・阿部特許事務所
(87) 国際公開日	平成24年2月2日 (2012.2.2)	(72) 発明者	ダニエル ジョヴァンノーネ
審査請求日	平成26年3月19日 (2014.3.19)		イタリア アイー 0 3 1 0 0 フロジノー
(31) 優先権主張番号	MI2010A001386		ネ フロジノーネ ヴィアーレ マッジーニ
(32) 優先日	平成22年7月27日 (2010.7.27)		1 2 0
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	(72) 発明者	カルロ デ アンジェリス
(31) 優先権主張番号	61/367,720		イタリア アイー 0 3 0 3 5 フロジノー
(32) 優先日	平成22年7月26日 (2010.7.26)		ネ フォンターナ リーリ ヴィア ロー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		マ 8

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムとを含む組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムと、生理学的に許容される少なくとも 1 種の添加剤とを含むことを特徴とするコーティング組成物。

【請求項 2】

前記シェラックおよび／またはその塩が水性またはアルコール性であることを特徴とする、請求項 1 に記載のコーティング組成物。

【請求項 3】

前記シェラックおよび／またはその塩が水性であることを特徴とする、請求項 2 に記載のコーティング組成物。

【請求項 4】

前記シェラック塩がカリウム塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩および／またはそれらの混合物であることを特徴とする、請求項 3 に記載のコーティング組成物。

【請求項 5】

前記塩基性アミノ酸がアルギニン、リシン、オルニチンおよび／またはそれらの混合物の中から選択されることを特徴とする、請求項 4 に記載のコーティング組成物。

【請求項 6】

前記塩基性アミノ酸がアルギニンであることを特徴とする、請求項 5 に記載のコーティング組成物。

【請求項 7】

前記デンプングリコール酸ナトリウムがタイプAまたはタイプBのデンプングリコール酸ナトリウムおよび／またはそれらの混合物であることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項8】

デンプングリコール酸ナトリウムが、粒度分布が0.5から200ミクロンの間に含まれる粉末の形態であることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項9】

デンプングリコール酸ナトリウムが、粒度分布が10から50ミクロンの間に含まれる粉末の形態であることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項10】

シェラックおよび／またはその塩が、総重量に対して、1から99重量%の間の量で含有されることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項11】

シェラックおよび／またはその塩が、総重量に対して、50から95重量%の間の量で含有されることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項12】

デンプングリコール酸ナトリウムが、総重量に対して、0.05から70重量%の間の量で含有されることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項13】

デンプングリコール酸ナトリウムが、総重量に対して、0.1から50重量%の間の量で含有されることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項14】

シェラックおよび／またはその塩とデンプングリコール酸ナトリウムと、等量で存在することを特徴とする、請求項10および12に記載のコーティング組成物。

【請求項15】

溶液、および／または懸濁液、および／または水で再構成される粉末の形態であることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項16】

水性懸濁液の形態であることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項17】

前記生理学的に許容される少なくとも1種の添加剤が、可塑剤、懸濁剤、または流動促進剤、および／または賦形剤の中から選択されることを特徴とする、請求項1に記載のコーティング組成物。

【請求項18】

前記可塑剤が、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、モノステアリン酸グリセロール、ポリオール、グリセリン、植物油、および／またはそれらの混合物の中から選択されることを特徴とする、請求項17に記載のコーティング組成物。

【請求項19】

前記可塑剤が、総重量に対して、2から50重量%の間の量で含有されることを特徴とする、請求項18に記載のコーティング組成物。

【請求項20】

前記懸濁剤または流動促進剤が、沈降シリカ、タルク、および／またはそれらの混合物の中から選択されることを特徴とする、請求項17に記載のコーティング組成物。

【請求項21】

前記賦形剤が、タルク、二酸化チタン、および／またはそれらの混合物の中から選択されることを特徴とする、請求項17に記載のコーティング組成物。

【請求項22】

前記コーティング組成物が胃耐性コーティング組成物であることを特徴とする、請求項1から21のいずれか一項に記載のコーティング組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 23】

経口固形製剤のためのコーティング組成物であることを特徴とする、請求項 22 に記載のコーティング組成物。

【請求項 24】

錠剤、カプセル剤、ペレット剤、粒剤 (granule)、および／または微粒剤 (microgranule) のためのコーティング組成物であることを特徴とする、請求項 18 に記載のコーティング組成物。

【請求項 25】

請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載のコーティング組成物を調製するための方法であって、

- a) シェラックおよび／またはその塩の溶液、溶液 A を調製するステップと、
 - b) デンプングリコール酸ナトリウムの水性懸濁液、懸濁液 B を調製するステップと、
 - c) 溶液 A および懸濁液 B を混合するステップと、
- を含むことを特徴とする方法。

【請求項 26】

ステップ a) において、前記シェラックおよび／またはその塩が、極性溶媒に溶解されることを特徴とする、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

ステップ a) において、前記シェラックおよび／またはその塩が、 $C_1 \sim C_4$ アルコール、水および／またはそれらの混合物に溶解されることを特徴とする、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記極性溶媒が水であることを特徴とする、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

50 から 100℃ の間に含まれる温度で行われることを特徴とする、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

50 から 80℃ の間に含まれる温度で行われることを特徴とする、請求項 25 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の目的は、シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムと、生理学的に許容される少なくとも 1 種の添加剤とを含む組成物である。

【0002】

本発明による前記シェラックおよび／またはその塩は、水性またはアルコール性、好ましくは、水性であり得る。

【0003】

本発明による前記シェラック塩は、カリウム塩、アンモニウム塩、もしくは塩基性アミノ酸の塩、および／またはそれら混合物であり得、そこで、前記塩基性アミノ酸は、好ましくは、アルギニン、リシン、オルニチン、および／またはそれらの混合物の中から選択される。

【0004】

本発明による組成物は、好ましくは、経口固形製剤、より好ましくは、錠剤（それらの中に含まれる活性成分、および／またはニュートラシューティカル (nutraceutical) サプリメント、栄養性 (dietetic) サプリメントもしくは食物性 (food) サプリメントの性質に応じて、酸性、中性、塩基性の）、カプセル剤、ペレット剤、粒状物 (granulates)、および／または微粒状物のためのコーティング組成物である。

【0005】

本発明による前記コーティング組成物は、好ましくは、胃耐性コーティング組成物である。

【0006】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記組成物は、医薬コーティング、栄養性コーティング、ニュートラシューティカルコーティング、または食物性コーティングにすぐに使用できる状態の系を構成することができる。

【背景技術】

【0007】

多くの場合において、医薬、栄養性、ニュートラシューティカル、または食物性の経口固形製剤は、それらの内容物を消化管において放出するために、そのまま胃を通過できることが必要であることが知られている。これは、例えば、局所的に作用することができるような、または、それが放出される領域の限定により、活性成分、および／またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメントもしくは食物性サプリメントのより高い吸収を得ることができるような濃度で、活性成分、および／またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメントもしくは食物性サプリメントを腸に到達させるように、活性成分、および／またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメントもしくは食物性サプリメントが、胃液によって不活性化されるか、胃壁を刺激する場合である。

10

【0008】

この目的は、胃耐性（腸溶性）コーティングで、医薬、栄養性、ニュートラシューティカル、または食物性の経口固形製剤をコーティングすることによって達成することができる。

20

【0009】

腸溶性コーティング剤は、一般的に、pH 5から7の間のpH依存溶解性；非胃媒体（non-gastric medium）に速溶性；イオン力の変化に対する無感応性；保管における安定性という特質を有する材料からなる。

【0010】

医薬産業において、腸溶性コーティング剤は、広く使用され、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）、アクリル酸またはメタクリル酸のポリマーまたはコポリマー（例えば、Eudragit（商標））、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、および酢酸フタル酸ポリビニル（PVAP）のような、非常に多くの腸溶性材料がある。これらの腸溶性材料のすべては、有機溶媒または水性分散液に可溶である、非常に広い範囲のコーティング剤を提供するために開発された。

30

【0011】

しかし、医薬品産業における、これらの材料の使用の承認には、食品部門において実行不可能である量の資源を使用する、数多くの応用研究、および厳格な試験が必要となっている。結果的に、これらの腸溶性材料は、食品への利用が承認されず、ニュートラシューティカルサプリメントまたは栄養性サプリメントを含む、医薬でない経口固形製剤用の腸溶性コーティング剤として、法律上使用することができない。ニュートラシューティカル、栄養、または食品の分野で、腸溶性コーティング剤として使用できる材料は、ほとんどない。

40

【0012】

一例は、コーティング材料として過去に使用された、トウモロコシから得られるプロラミンである、ゼインであるが、それは、腸溶特性が非常に悪く、また、コーティング技術、コスト、および環境影響に関連した数多くの問題を有する。

【0013】

ニュートラシューティカル、栄養、または食品の分野で、腸溶性コーティング剤として使用できる材料の別の例は、シェラックである。

【0014】

シェラックは、天然物質であり、性質が酸性であり、米国食品医薬品局（American

50

an Food and Drug Administration) (FDA) により、GRAS、すなわち「Generally Recognized As Safe (一般に安全と認められる)」と認められている。このことにより、シェラックは、経口固形製剤の薬、ニュートラシューティカル、または栄養物、ならびに食料製品のためのコーティング剤としての使用に適切となる。

【0015】

シェラックは、ラック、すなわち、寄生虫のラックカイガラムシ (*Kerria lacca*) により分泌される、約1000Dの分子量を有する天然の樹脂状オリゴマーの精製物である。シェラックは、ポリエステル、すなわち、主に、アロイリチン酸、シェロール酸、および少量の脂肪族酸で構成され、昆虫の種、ならびに原料の対象となる、それらの宿主である樹木に応じて組成が変動する。シェラックはまた、その優れた薄膜形成性 (*filmogenous properties*)、光沢、ならびに、ガスおよび水蒸気に対する低い透過性のために、既知の被膜剤 (*filming agent*) である。

10

【0016】

シェラックは、これらの利点を有するが、医薬品、ニュートラシューティカル、栄養物、または食品の添加剤としてのシェラックの使用は、合成または部分合成ポリマー (例えば、ポリメタクリレート、およびセルロース誘導体) の使用に対して少ない。

【0017】

これは主に、シェラックの物理的-化学的特性が改変したり、胃耐性特性を徐々に失わせたり、高めたり、時間とともに劣化する傾向があるシェラックに関係する不安定性の問題によるものである。

20

【0018】

アルコール溶液において調製される、シェラックの従来のフィルムは、連続的な重合プロセスによって誘導され、漸進的かつ顕著な硬化を実際に示す。これは、活性成分、および/またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメント、もしくは食物性サプリメントを含有するコアからの、コーティングフィルムの部分的分離だけでなく、胃耐性の喪失、および腸液のレベルでの溶解性の低下につながり、それは、活性成分、および/またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメント、もしくは食物性サプリメントの溶解プロファイルの大きな変化を引き起こし得る。実際、水におけるシェラックの難溶性、および比較的高いpH (約7.3) でのシェラックの溶解を考えれば、腸液中での溶解性のさらなる低下は、医薬品、および/またはニュートラシューティカル、栄養物、または食品の形態による活性成分、および/またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメント、もしくは食物性サプリメントの不完全な放出を引き起こし得る。

30

【0019】

さらに、シェラックのフィルムの胃耐性の喪失により生じる、胃液に対する透過性の増大は、酸に不安定な活性成分、および/またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメント、もしくは食物性サプリメントの分解を引き起こし得る。

【0020】

そのような限界を克服するために、水溶液中の代替的製剤が提案されており、そこでは、シェラックは、アルカリ金属の水酸化物、特に、水酸化ナトリウムまたは水酸化アンモニウムと組み合わされている。

40

【0021】

水溶液中のこれらのフィルムは、アルコール溶液中の従来のフィルムよりも良好な安定性を示すが、劣化による欠点は、使用されたシェラック (源、精製プロセス) の質、およびコーティングされているコアの化学的-物理的特性と依然として強く関連したままである。

【0022】

シェラックベースのコーティング剤に関係した問題に対する可能な解決策として、数多くの技術および製剤が研究されてきたが、これらの異なる技術の組み合わせを通してさえ

50

も、新しいものを製造せずに、既存の問題を解決することは、まだ可能となっていない。

【0023】

特許文献1は、食品への使用が承認された材料ですべて構成された、腸溶特性が改善したコーティング製剤のための、シェラック塩とアルギン酸塩との間の関連を記載している。この組み合わせは、水溶液での他のシェラック塩に対して、機能性の点で有利であるが、製品の劣化に関係した、シェラックベースのコーティング剤の限界を、まだ効果的に克服していない。

【0024】

特許文献2に関する特許ファミリーは、塩基性アミノ酸および／または塩基性ホスフェートを含む、水溶液のシェラックコーティング剤を記載している。しかし、この場合においても、得られるシェラックフィルムは、比較的pH非感受性であるので、時間の関数として溶解する腐食性(erodible)フィルムのように挙動するのではなく、溶液の酸性度またはアルカリ度に関係なく2時間または3時間で崩壊する。特に、それは、コーティングされた材料の化学的・物理的特性に関連する、コーティングの安定性と機能性の両方に関係する限界を示した。

【0025】

したがって、医薬品、ならびに、ニュートラシューティカル、栄養物、または食品の分野で許容される組成物であって、放出を制御する能力が改善され、かつ、経時的安定性が改善された組成物を提供する必要性が存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0026】

【特許文献1】 米国特許出願公開第2007/0071821号明細書

【特許文献2】 米国特許出願公開第2004/0103821号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0027】

驚くべきことに、デンプングリコール酸ナトリウムと組み合わせたシェラックを含有する組成物は、現時点での技術水準の限界を克服し、外観、硬さ、密着性、および安定性の点で、最適な特性を有することがこのたび明らかとなった。

【0028】

用語「シェラック」は、本発明によれば、E904という名でも知られる、熱可塑性を備えた天然ポリマーを指す。

【0029】

デンプングリコール酸ナトリウムは、医薬製品と食料製品の両方において使用される崩壊剤として、米国食品医薬品局(FDA)により承認された、ジャガイモデンプンから得られるナトリウム塩である。したがって、それは、米国のGRASリスト、および欧州において食品添加物として使用できる製品のリストに存在する添加剤である。

【0030】

デンプン源、粒径、粘度、置換度、および架橋度が、デンプングリコール酸ナトリウムの機能性に影響を与えることが、文献上知られている。

【0031】

その主要な機能は、経口固形製剤、好ましくは錠剤の、スーパー崩壊剤であることである。

【0032】

本発明による用語「スーパー崩壊剤」は、特に有効な活性を特徴とする、第二世代の崩壊剤を指す。

【0033】

それが働く作用機序は、固体の医薬品、ニュートラシューティカル、栄養物、または食品の形態の内部に水分を引き込み、それに続いて、前述の形態の内部で、膨張、および崩

10

20

30

40

50

壊力の発達を引き起こすものである。

【0034】

それが溶解される、または分散する溶液のpHを強酸性値に下げることによって、デンプングリコール酸ナトリウムによる、液体の吸収速度および吸収度、ならびに、結果的にその崩壊力が低下する。

【発明を実施するための形態】

【0035】

図1は、最もよく知られているいくつかのスーパー崩壊剤のpHの作用の崩壊力の違いを示す。図1の分析において、デンプングリコール酸ナトリウムが、選択された崩壊剤のうちで唯一、酸性pHでの崩壊力が弱いものであることが明らかである。その一方で、それは、pH中性において、強い崩壊力を示す。

10

【0036】

驚くべきことに、シェラックおよび／またはその塩を、デンプングリコール酸ナトリウムに加えると、デンプングリコール酸ナトリウムは、条件が、わずかにアルカリ性になる（例えば、pHが6から7の間である環境下で）とすぐに容易に崩壊でき、したがって、優れた腸溶性添加剤の機能を果たす、酸に（例えば、pHが1から5の間である環境下で）耐性のある組成物を形成することが、このたび明らかとなった。

【0037】

デンプングリコール酸ナトリウムの存在により、シェラックおよび／またはその塩は、デンプングリコール酸ナトリウムが、その重合および硬化を最小限にするために、長期にわたって安定することも可能となる。このようにして、シェラックおよび／またはその塩の化学的・物理的特性は、長期にわたって安定性を保ち、活性成分、および／またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメント、もしくは食物性サプリメントの放出特性のより均一なプロフィールを確実にする。食品、ニュートラシューティカル用途、栄養物用途、または食品用途のための他の既知の崩壊剤で、それと同じ利点を得ることを可能とするものは存在しない。

20

【0038】

したがって、本発明の目的は、シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムと、生理学的に許容される少なくとも1種の添加剤とを含む組成物である。

30

【0039】

本発明によるシェラックおよび／またはその塩は、水性またはアルコール性、好ましくは水性であり得る。

【0040】

本発明によるシェラック塩は、好ましくは、カリウム塩、アンモニウム塩、もしくは塩基性アミノ酸の塩、および／またはそれらの混合物の中から選択され、そこで、前記塩基性アミノ酸は、好ましくは、アルギニン、リシン、オルニチン、および／またはそれらの混合物の中から選択される。

【0041】

本発明による最も好ましい塩基性アミノ酸は、アルギニンである。

40

【0042】

本発明による組成物は、好ましくは、経口固形製剤のためのコーティング組成物、より好ましくは、胃耐性コーティング組成物（フィルム）である。

【0043】

本発明による経口固形製剤とは、好ましくは、錠剤（酸性、中性、塩基性の）、カプセル剤、ペレット剤、粒状物、および／または微粒状物を指す。

【0044】

前記組成物は、コーティングされた材料の化学的・物理的特性に関係なく、pHに非常に敏感な機能性を示し、それは、長期にわたる、胃耐性の均一性を確実にする。

【0045】

50

シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムとを含有する本発明の組成物は、酸性の環境でほとんど崩壊せず、中性／アルカリ性pHで容易に崩壊する。

【0046】

本発明の好ましい実施形態では、前記組成物は、医薬品、ニュートラシューティカル、栄養性、または食物性コーティングにすぐに使用できる状態の系を構成することができる。

【0047】

本発明による「すぐに使用できる状態の系」は、最終混合物を再製剤化する必要なく、コーティングすべき経口固形製剤上に直接適用できる液体（例えば、溶液）、または半固体（例えば、懸濁液または分散液）のいずれかである混合物を指す。

10

【0048】

デンプングリコール酸ナトリウムは、異なるナトリウム含有率の点で違っている、タイプAおよびタイプBとして市販されている。実際、タイプAが、総重量に対して、2.8から4.2重量%のナトリウムを含有するのに対し、タイプBは、総重量に対して、2.0から3.4重量%のナトリウムを含有する。重量で3.3%のデンプングリコール酸ナトリウムを含有する水性分散液のpHは、使用されるタイプに応じて、3から5まで、または5.5から7.5まで様々である。

【0049】

本発明による組成物においては、タイプAのデンプングリコール酸ナトリウムとタイプBのデンプングリコール酸ナトリウムの両方、および／またはそれらの混合物を使用することができる。

20

【0050】

本発明による組成物において、デンプングリコール酸ナトリウムは、好ましくは、粒度分布が、0.5から200ミクロンの間、より好ましくは、10から50ミクロンの間である粉末の形態で使用される。

【0051】

本発明による組成物において、好ましくは、シェラックおよび／またはその塩は、総重量に対して、1から99重量%の間、より好ましくは、総重量に対して、50から95重量%の量で含有される。

30

【0052】

本発明による組成物において、好ましくは、デンプングリコール酸ナトリウムは、総重量に対して、0.05から70重量%の間、より好ましくは、総重量に対して、0.1重量%から50重量%の間の量で含有される。

【0053】

本発明の好ましい実施形態によれば、シェラックおよび／またはその塩、ならびに、デンプングリコール酸ナトリウムは、等量で存在する。

【0054】

好ましくは、本発明による組成物は、溶液、および／または懸濁液、および／または、水で再構成されることとなる粉末の形態、より好ましくは、水性懸濁液の形態で製剤化される。

40

【0055】

本発明による組成物はまた、溶液、および／または懸濁液、および／または、水で再構成されることとなる粉末の形態、好ましくは、噴霧懸濁液の形態で製剤化することもできる。

【0056】

本発明による組成物は、生理学的に許容される1種または複数のさらなる添加剤、好ましくは、可塑剤、懸濁剤、または流動促進剤（glidant）、および／または賦形剤（dilutant）を含有することができる。

【0057】

50

本発明による可塑剤は、好ましくは、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、モノステアリン酸グリセロール、ポリオール、グリセリン、植物油、および／またはそれらの混合物の中から選択される。

【0058】

前記可塑剤は、好ましくは、組成物の柔軟性を最適化するために、好ましくは、総重量に対して、2から50重量%の間の量で添加される。

【0059】

本発明による懸濁剤または流動促進剤は、好ましくは、シリカ、沈降シリカ、タルク、および／またはそれらの混合物の中から選択される。

【0060】

本発明による賦形剤は、好ましくは、タルク、二酸化チタン、および／またはそれらの混合物の中から選択される。

【0061】

本発明のさらなる目的は、上述した通りの組成物を調製するための方法であって、
a) シェラックおよび／またはその塩の溶液、溶液Aを調製するステップと、
b) デンプングリコール酸ナトリウムの水性懸濁液、懸濁液Bを調製するステップと、
c) 溶液Aおよび懸濁液Bを混合するステップと
を含む方法である。

【0062】

溶液Aの調製では、市場で既知のすべてのタイプのシェラックを使用することが可能である。

【0063】

本発明によれば、ステップa)において、シェラックおよび／またはその塩は、極性溶媒、好ましくは、C₁～C₄アルコール、より好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノールなど、または水に、および／またはそれらの混合物に溶解され、さらにより好ましくは、それは、水に溶解される。

【0064】

本発明のより好ましい実施形態では、シェラックは、アンモニウム塩、カリウム塩、または塩基性アミノ酸塩の形態で、水に溶解される。

【0065】

好ましくは、本発明による前記ステップa)は、攪拌および／または加熱下で行われる。

【0066】

本発明による用語「加熱」は、室温と、使用される溶媒の沸点との間の温度を指す。

【0067】

本発明によれば、ステップc)において、シェラックおよび／またはその塩は、任意のタイプの経口固形製剤、好ましくは、錠剤（酸性、中性、塩基性の）、カプセル剤、ペレット剤、粒状物、および／または微粒状物上に適用されて、わずかなアルカリ性条件において（例えば、pHが6から7の間である環境において）崩壊するコーティングを形成する組成物を与えるために、デンプングリコール酸ナトリウムの水性懸濁液、懸濁液Bに加えられる。

【0068】

本発明の好ましい実施形態では、シェラックは、攪拌下、水中で、50から100℃の間、好ましくは、70から75℃の間の温度に加熱される。次いで、アミノ酸、および、デンプングリコール酸ナトリウムを水に分散させることにより得られたデンプングリコール酸ナトリウムの水性懸濁液が加えられる。再度、攪拌下で、温度を約80℃にして、それは、再び、約30分間攪拌される。次いで、そのようにして得られた溶液は、冷却される。

【0069】

本発明のさらに好ましい実施形態では、前記方法は、50から100℃の間、好ましく

10

20

30

40

50

は、50から80℃の間の温度で行われる。

【0070】

混合物、または混合物内の構成成分の1つのpHは、前記溶液または懸濁液をより処理しやすくするために調整および／または選択することができる。

【0071】

シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムとの溶液は、本発明による1種または複数のさらなる添加剤との可能な混合の後に、先行技術の方法を通して、経口固形製剤上に適用することができる。

【0072】

本発明による好ましい適用形態は、コーティングパンにおけるフィルムコーティング、および／またはペレット剤のフィルムコーティング、および／または流動床上での腸溶性マイクロカプセル化、および／または噴霧である。

10

【0073】

本発明のさらなる目的は、医薬品、ニュートラシューティカル、栄養性、または食物性の経口固形製剤をコーティングするための、シェラックおよび／またはその塩とデンプングリコール酸ナトリウムとを含有している上記した通りの組成物の使用である。

【0074】

本発明による用語「カプセル」は、硬カプセル剤、軟カプセル剤、トローチ、薬用ドロップ、および／または丸剤を含むことを意図するものである。

【0075】

20

本発明のさらなる目的は、シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムとを含む上記した通りの組成物でコーティングされた、経口固形製剤である。好ましくは、本発明によるコーティングされた経口固形製剤は、胃耐性製剤であり、そこで、前記胃耐性は、シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムとを含有する上述した通りのコーティング組成物（フィルム）によって与えられる。

【0076】

本発明による経口固形製剤とは、好ましくは、錠剤（酸性、中性、塩基性の）、カプセル剤、ペレット剤、粒状物、および／または微粒状物を指す。

【0077】

本発明によるコーティングされた、医薬品、ニュートラシューティカル、栄養性、または食物性の経口固形製剤は、長期にわたって安定であるという利点を有し、それは、活性成分、および／またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメント、もしくは食物性サプリメントの均一な放出を確実にする。

30

【0078】

したがって、シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムとを含有する組成物の存在は、それによりコーティングされた経口固形製剤の安定性、放出特性および崩壊特性の向上をもたらす。

【0079】

本発明のコーティングされた組成物は、1種または複数の活性成分、および／またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメント、もしくは食物性サプリメント、ならびに、生理学的に許容される少なくとも1種の補助剤を含有することができる。

40

【0080】

本発明の組成物でコーティングできる活性成分、および／またはニュートラシューティカルサプリメント、もしくは栄養性サプリメントの例は、例えば、S A M e（S-アデノシルメチオニン）、および／または生理学的に許容されるその塩、ランソプラゾール、パントプラゾール、イブプロフェン、乳酸菌（l a c t i c f e r m e n t）、N A D HもしくはN A D（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）、S O D（スーパーオキシドジスムターゼ）、ナットウキナーゼ、好ましくは、S A M e、および／または生理学的に許容されるその塩である。

【0081】

50

好ましい実施形態によれば、本発明のコーティングされた組成物は、シェラックおよび／またはその塩と、デンプングリコール酸ナトリウムとを含有する上記した通りの組成物により外部が囲まれている、少なくとも１種の活性成分、および／またはニュートラシューティカルサプリメント、栄養性サプリメント、もしくは食物性サプリメントを含有するコアと、生理学的に許容される少なくとも１種の補助剤とを含む。

【００８２】

前記生理学的に許容される補助剤は、好ましくは、賦形剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、流動促進剤、または滑沢剤の中から選択される。

【００８３】

前記賦形剤としては、例えば、乳糖、デンプン、微結晶セルロース、リン酸カルシウム、および炭酸カルシウムがある。

10

【００８４】

前記結合剤としては、例えば、PVP（ポリビニルピロリドン）、ゼラチン、セルロース誘導体（例えば、HPMC、CMC、MC）、トラガカント、アラビアゴム、およびポリエチレングリコールがある。

【００８５】

前記崩壊剤としては、例えば、トウモロコシデンプン、セルロース（例えば、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）、クロスカルメロース）、アルギン酸塩、およびポリビニルピロリドン（例えば、クロスポビドン）がある。

【００８６】

20

前記安定剤としては、例えば、酸化カルシウムまたは酸化マグネシウム、水酸化カルシウムまたは水酸化マグネシウム、塩化カルシウムまたは塩化マグネシウムがある。

【００８７】

前記流動促進剤としては、例えば、タルク、コロイドシリカ、および沈降シリカがある。

【００８８】

前記滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸塩、ステアリン酸、タルク、蠟、および他の脂肪性物質がある。

【００８９】

以下に示す実施例の実験データから、本発明の製剤のpH 6.8での崩壊時間は、USP 現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であること、および、pH 6.8での崩壊の変化は、サンプルが40℃で6か月間保存された後の期間にわたって一定であることが分かる。

30

【００９０】

以下の実施例は、本発明をよりよく説明することを意図するものであり、本発明を決して限定するものではない。

実施例

最終製品上の胃耐性フィルムの安定性試験

実施例の組成物の40℃、および相対湿度（R.H.）75％での安定性（ストレス試験）、ならびに、長期間における室温での安定性（貯蔵寿命）は、米国薬局方（USP）現行版に記載されていることに従って、pH 1.2とpH 6.8の両方での、本発明の胃耐性コーティング物の崩壊時間の変化を通して評価した。

40

【００９１】

さらに、含水率（K.F.）、活性成分含有量、および不純物の総含有量を決定し、錠剤が、胃耐性試験を台無しにするような特定の変化をしていないか確認した。

【００９２】

ストレス試験

錠剤を、蓋をして密閉したガラスフラスコの中に入れ、これらの活性成分を含有する製品の最終的な包装状態（一般に、アルミニウム／アルミニウムブリスターパック）を再現した。

50

【0093】

そのようにして用意したサンプルを、サーモスタット付オープンの中で、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ の温度、および75%のR. H. で、6か月間保存した。

【0094】

異なるバッチからのサンプルを、実施例の錠剤に使用し、そこでは、各バッチについて、各サンプルを、0、1、3および6か月後に採取した。

【0095】

貯蔵寿命

錠剤を、蓋をして密閉したガラスフラスコの中に入れ、これらの活性成分を含有する製品の最終的な包装状態（一般に、アルミニウム／アルミニウムブリスターパック）を再現した。

10

【0096】

サンプルを、ストレス試験について説明した同じ方法および量に従って選択し、温度制御環境下で、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の温度、および60%のR. H. に等しい湿度で保存した。

【0097】

1つのバッチからのサンプルを、実施例に使用し、そこでは、各サンプルを、0、3、6、12か月後に採取した。

【0098】

すべての実施例は、錠剤の2.00 kgの標準の実験室バッチの作製に言及する。

20

【実施例1】

【0099】

30 mg 胃耐性ランソプラゾール錠剤

【0100】

【表1】

A. ランソプラゾール	30.00 mg
B. 微結晶セルロース	70.00 mg
C. マンニトール	80.00 mg
D. ソルビトール	50.00 mg
E. PVP CL	20.00 mg
F. 二酸化ケイ素	2.00 mg
G. ステアリン酸	10.00 mg
H. ステアリン酸マグネシウム	2.00 mg
コアの総重量	264.00 mg
I. アルギニンシェラック	30.00 mg
L. デンプングリコール酸ナトリウム	6.0 mg
M. 二酸化チタン	5.00 mg
N. タルク	10.00 mg
O. クエン酸トリエチル	5.00 mg
P. 沈降シリカ	2.00 mg
Q. クルクミン	0.050 mg
錠剤の総重量	322.05 mg

30

40

【0101】

1. 混合

作業環境を、 25°C の温度、および約40%のR. H. に等しい相対湿度値に調節する。次いで、A、B、C、D、E、F、G、およびHを、上に示した量で混合機に移し、攪拌下で約30分間放置する。そのような作業の終わりに、湿度および温度を制御したまま、得られた混合物を乾燥した容器（recipient）に移す。

50

【0102】

2. 圧縮

コアの重量に適した形および大きさのパンチを備えた回転機械を通して、混合物の最終圧縮を行い、少なくとも20 K Pの硬度を有する錠剤を製造する。製造された錠剤は、20から25 K pの間の硬度を有する。

【0103】

摩損度：≤1.0%；崩壊時間：≤15分（USP現行版に記載されている方法に従って測定した）。

【0104】

3. 錠剤のフィルムコーティング

適切な大きさの容器において、シェラックを、60℃でアルギニン塩基と溶解し、デンプングリコール酸ナトリウムを加えて、それを80℃にし、20%p/vのアルギニンシェラック塩と、4%デンプングリコール酸ナトリウムの懸濁液との溶液にする。その後、一定の攪拌下で、クエン酸トリエチルをゆっくり加える。

【0105】

さらに、攪拌機を備えた別のスチール容器において、タルク、二酸化チタン、沈降シリカ、およびクルクミンを、4.0 lの脱イオン水に分散させる。得られた懸濁液を、アルギニンシェラック溶液に注ぎ、容器を、約1.0 Lの脱イオン水で洗浄し、次いで、別の4.0 Lの脱イオン水で希釈する。腸溶性コーティングを、45℃のコアの温度で行い、胃耐性コーティングが完了したら、それを、45℃のまま、もう10分間放置し、乾燥させる。最後に、コーティングパンを空にし始めることができるように、温度が、32～33℃に下がるまで待つ必要があり、湿気を通さない適切な袋に錠剤を保存するよう気を付ける。品質規格により予測されるすべての試験を、それらの錠剤について行う。

【0106】

【表2】

表1

パッチ001および014-30mgランソプラゾール錠剤(実施例1からの質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
001 (20/0)	0.55	0.12	30.4	60.00	27.00
001A (40/1)	0.45	0.18	30.2	60.00	28.00
001B (40/3)	0.65	0.16	30.0	60.00	30.00
001C (40/6)	0.44	0.19	30.1	60.00	29.00
014 (20/0)	0.48	0.23	29.9	60.00	25.00
014A (40/1)	0.43	0.22	30.1	60.00	26.00
014B (40/3)	0.56	0.32	29.8	60.00	27.00
014C (40/6)	0.51	0.28	29.7	60.00	28.00

¹ 温度(℃)/時間(月)；² USP現行版に従った崩壊試験

【0107】

表1のデータは、デンプングリコール酸ナトリウムの存在下で、pH6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、サンプルが40℃で6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

【0108】

【表 3】

表2

バッチ27-30mgランソプラゾール錠剤(実施例1の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1. 2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時間 ² (分)
027 (20/0)	0. 33	0. 25	30. 23	60. 00	27. 00
027A (25/3)	0. 35	0. 33	31. 21	60. 00	27. 00
027B (25/6)	0. 44	0. 38	29. 83	60. 00	29. 00
027C (25/12)	0. 54	0. 31	29. 79	60. 00	31. 00

10

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例 2】

【0109】

デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、30mg胃耐性ランソプラゾール錠剤

【0110】

【表 4】

A. ランソプラゾール	30. 00 mg
B. 微結晶セルロース	70. 00 mg
C. マンニトール	80. 00 mg
D. ソルビトール	50. 00 mg
E. PVP GL	20. 00 mg
F. 二酸化ケイ素	2. 00 mg
G. ステアリン酸	10. 00 mg
E. ステアリン酸マグネシウム	2. 00 mg
コアの総重量	264. 00 mg
F. アルギニンシェラック	30. 00 mg
G. 二酸化チタン	5. 00 mg
H. タルク	10. 00 mg
I. クエン酸トリエチル	5. 00 mg
L. 沈降シリカ	2. 00 mg
M. クルクミン	0. 050 mg
錠剤の総重量	316. 05 mg

20

30

【0111】

【表 5】

表3

パッチ002および015-30mgランソプラゾール錠剤(実施例2の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
002 (20/0)	0.59	0.23	30.32	60.00	44.00
002A (40/1)	0.55	0.18	30.64	60.00	53.00
002B (40/3)	0.61	0.26	30.15	60.00	63.00
002C (40/6)	0.74	0.27	29.71	60.00	69.00
015 (20/0)	0.66	0.28	30.56	60.00	47.00
015A (40/1)	0.61	0.23	30.99	60.00	58.00
015B (40/3)	0.67	0.29	30.43	60.00	65.00
015C (40/6)	0.73	0.37	30.03	60.00	79.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0112】

表2のデータは、デンプングリコール酸ナトリウムの非存在下で、pH6.8での崩壊時間（USP現行版に従った）が、時間ゼロでかなり長く、さらに、pH6.8でのその変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存された後の期間にわたって一定ではないことを示す。

【0113】

【表 6】

表4

パッチ028-デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、30mgランソプラゾール錠剤(実施例2の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
028 (20/0)	0.54	0.38	31.34	60.0	46.00
028A (25/3)	0.51	0.29	31.23	60.0	50.00
028B (25/6)	0.56	0.34	30.21	60.0	55.00
028C (25/12)	0.69	0.39	29.67	60.0	69.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例 3】

【0114】

40.0mg 胃耐性ナトリウムパントプラゾール錠剤

【0115】

【表 7】

A. ナトリウムパントプラゾール	40.00 mg
C. マルトデキストリン	70.00 mg
D. マンニトール	50.00 mg
E. 硫酸カルシウム二水和物	40.00 mg
F. リン酸カルシウム二水和物	40.00 mg
G. ステアリン酸マグネシウム	20.00 mg
H. 乾燥リンゴ酸	80.00 mg
I. ステアリン酸	40.00 mg
コアの総重量	380.00 mg
L. アルギニンシェラック	30.00 mg
M. デンプングリコール酸ナトリウム	6.0 mg
N. 二酸化チタン	5.00 mg
O. タルク	10.00 mg
P. クエン酸トリエチル	5.00 mg
Q. 沈降シリカ	2.00 mg
R. 黄色タートラジン	0.050 mg
錠剤の総重量	438.05 mg

10

20

【0116】

上に示した構成成分および量を使用して、実施例 1 に記述した方法に従って、錠剤を調製した。

【0117】

コアは、この種類のタイプのためのフィルムの振舞いを試験するために、リンゴ酸の存在により、酸性 pH を有することを特徴とする。

【0118】

【表 8】

表5

パッチ003および016-40mgナトリウムパントプラゾール錠剤(実施例3の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
003 (20/0)	0.67	0.42	41.53	60.00	25.00
003A (40/1)	0.85	0.38	41.25	60.00	26.00
003B (40/3)	0.65	0.46	40.04	60.00	31.00
003C (40/6)	0.84	0.59	40.11	60.00	28.00
016 (20/0)	0.76	0.51	40.59	60.00	26.00
016A (40/1)	0.88	0.45	41.02	60.00	28.00
016B (40/3)	0.79	0.48	40.34	60.00	32.00
016C (40/6)	0.83	0.62	40.22	60.00	30.00

30

40

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0119】

表5のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在する、フィルムコーティングされた酸性のコアを有する錠剤について、本発明の製剤の pH 6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、

50

pH 6.8での崩壊の変化が、サンプルが40℃で6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

【0120】

【表9】

表6

バッチ029-40mgナトリウムパントプラゾール錠剤(実施例3の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃 液に対する 耐性 ² (分)	pH6.8での崩 壊時間 ² (分)
029 (20/0)	0.45	0.65	40.00	60.00	24.00
029A (25/3)	0.67	0.44	40.42	60.00	25.00
029B (25/6)	0.72	0.58	39.94	60.00	28.00
029C (25/12)	0.88	0.68	39.72	60.00	28.00

¹ 温度(℃)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例4】

【0121】

デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、40.0mg胃耐性ナトリウムパントプラゾール錠剤

【0122】

【表10】

A. ナトリウムパントプラゾール	40.00 mg
G. マルトデキストリン	70.00 mg
D. マンニトール	50.00 mg
E. 硫酸カルシウム二水和物	40.00 mg
F. リン酸カルシウム二水和物	40.00 mg
G. ステアリン酸マグネシウム	20.00 mg
H. リンゴ酸	80.00 mg
I. ステアリン酸	40.00 mg
コアの総重量	380.00 mg
L. アルギニンシェラック	30.00 mg
M. 二酸化チタン	5.00 mg
N. タルク	10.00 mg
O. クエン酸トリエチル	5.00 mg
P. 沈降シリカ	2.00 mg
Q. 黄色タートラジン	0.050 mg
錠剤の総重量	432.05 mg

【0123】

10

20

30

40

【表 1 1】

表7

バッチ004および017-崩壊剤を有さない、40mgナトリウムパントプラゾール錠剤(実施例4の質的/量的組成)のストレス試験

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
004 (20/0)	0.44	0.54	40.63	60.00	45.00
004A (40/1)	0.65	0.32	39.35	60.00	56.00
004B (40/3)	0.59	0.56	41.04	60.00	65.00
004C (40/6)	0.76	0.63	39.71	60.00	68.00
017 (20/0)	0.39	0.65	41.33	60.00	50.00
017A (40/1)	0.58	0.55	40.00	60.00	62.00
017B (40/3)	0.53	0.62	40.24	60.00	68.00
017C (40/6)	0.64	0.68	39.00	60.00	76.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0 1 2 4】

表7のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在しない、フィルムコーティングされた酸性のコアを有する錠剤について、それらが、時間ゼロで、かなり長いpH6.8での崩壊時間(USP現行版に従った)を有し、さらに、pH6.8でのその変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存されてきた後の期間にわたって一定ではないことを示す。

【0 1 2 5】

【表 1 2】

表8

バッチ030-40mgナトリウムパントプラゾール錠剤(実施例4の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
030 (20/0)	0.46	0.52	41.09	60.00	52.00
030A (25/3)	0.44	0.44	40.75	60.00	57.00
030B (25/6)	0.65	0.61	40.74	60.00	58.00
030C (25/12)	0.69	0.63	39.69	60.00	69.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例 5】

【0 1 2 6】

クロスボビドン (K o l l i d o n C L) を有する40.0mg胃耐性ナトリウムパントプラゾール錠剤

【0 1 2 7】

10

20

30

40

【表 1 3】

A. ナトリウムパントプラゾール	40.00 mg
C. マルトデキストリン	70.00 mg
D. マンニトール	50.00 mg
E. 硫酸カルシウム二水和物	40.00 mg
F. リン酸カルシウム二水和物	40.00 mg
G. ステアリン酸マグネシウム	20.00 mg
H. リンゴ酸	80.00 mg
I. ステアリン酸	40.00 mg
コアの総重量	380.00 mg
L. アルギニンシェラック	30.00 mg
M. クロスポビドン (Kollidon CL)	6.0 mg
N. 二酸化チタン	5.00 mg
O. タルク	10.00 mg
P. クエン酸トリエチル	5.00 mg
Q. 沈降シリカ	2.00 mg
R. 黄色タートラジン	0.050 mg
錠剤の総重量	438.05 mg

10

【0128】

【表 1 4】

表9

バッチ005および018-崩壊剤としてクロスポビドンを含む40mgナトリウムパントプラゾール錠剤(実施例5の質的/量的組成)のストレス試験

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
005 (20/0)	0.65	0.49	41.54	34.00	——
005A (40/1)	0.55	0.37	40.76	45.00	——
005B (40/3)	0.53	0.46	40.14	37.00	——
005C (40/6)	0.69	0.58	40.51	29.00	——
018 (20/0)	0.58	0.52	40.43	42.00	——
018A (40/1)	0.53	0.67	40.78	55.00	——
018B (40/3)	0.69	0.61	39.98	47.00	——
018C (40/6)	0.71	0.64	40.11	49.00	——

30

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0129】

表9のデータは、別のスーパー崩壊剤として、デンプングリコール酸ナトリウムに取って代わる、コーティングフィルム中のクロスポビドン (K o l l i d o n C L) の存在下での、酸性のフィルムコーティング錠剤が、U S P 現行版に従った、p H 1. 2 の酸性環境における少なくとも1時間の酸性耐性試験に通らないこと示す。実際、p H 6. 8 での崩壊試験を中止する。

【0130】

40

【表 15】

表10

バッチ031-40mgナトリウムパントプラゾール錠剤(実施例5の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1. 2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊 時間 ² (分)
031 (20/0)	0. 34	0. 44	39. 87	32. 00	—
031A (25/3)	0. 45	0. 66	40. 32	43. 00	—
031B (25/6)	0. 53	0. 72	39. 99	45. 00	—
031C (25/12)	0. 67	0. 66	39. 71	41. 00	—

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

10

【実施例 6】

【0131】

200mg 胃耐性イブプロフェン錠剤

【0132】

【表 16】

A. イブプロフェン	200.00 mg
B 酸化マグネシウム	70.00 mg
C. 水酸化マグネシウム	100.00 mg
D. キシリトール	50.00 mg
E. 炭酸カルシウム	100.00 mg
F. 微結晶セルロース	60.00 mg
G. ステアリン酸マグネシウム	20.00 mg
H. ステアリン酸	40.00 mg
コアの総重量	570.00 mg
I. アルギニンシェラック	30.00 mg
L. デンブングリコール酸ナトリウム	6.0 mg
M. 二酸化チタン	5.00 mg
N. タルク	10.00 mg
O. クエン酸トリエチル	5.00 mg
P. 沈降シリカ	2.00 mg
Q. 黄色タートラジン	0.050 mg
錠剤の総重量	628.05 mg

20

30

【0133】

コアは、このタイプのコア上のフィルムの振舞いを試験するために、酸化物および炭酸塩の存在により、塩基性 pH を有することを特徴とする。

【0134】

40

【表 17】

表11

パッチ006および019-200mgイブプロフェン錠剤(実施例6の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量(count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
006 (20/0)	0.78	0.76	210.24	60.00	25.00
006A (40/1)	0.87	0.87	211.22	60.00	24.00
006B (40/3)	0.98	0.96	209.21	60.00	27.00
006C (40/6)	0.99	0.88	208.99	60.00	24.00
019 (20/0)	0.67	0.88	208.09	60.00	24.00
019A (40/1)	0.76	1.09	207.34	60.00	24.00
019B (40/3)	0.86	0.96	206.71	60.00	26.00
019C (40/6)	0.87	1.08	207.12	60.00	27.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0135】

表11のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在する、塩基性のフィルムコーティングされたコアを有する錠剤において、pH6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

【0136】

【表18】

表12

パッチ032-200mgイブプロフェン錠剤(実施例6の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量(count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
032 (20/0)	0.54	0.76	209.19	60.00	25.00
032A (25/3)	0.66	1.00	208.36	60.00	29.00
032B (25/6)	0.73	0.94	207.95	60.00	29.00
032C (25/12)	0.79	1.12	206.42	60.00	34.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例7】

【0137】

デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、200mg胃耐性イブプロフェン錠剤

【0138】

【表 19】

A. イブプロフェン	200.00 mg
B. 酸化マグネシウム	70.00 mg
C. 水酸化マグネシウム	100.00 mg
D. キシリトール	50.00 mg
E. 炭酸カルシウム	100.00 mg
F. 微結晶セルロース	60.00 mg
G. ステアリン酸マグネシウム	20.00 mg
H. ステアリン酸	40.00 mg
コアの総重量	570.00 mg
I. アルギニンシェラック	30.00 mg
L. 二酸化チタン	5.00 mg
M. タルク	10.00 mg
N. クエン酸トリエチル	5.00 mg
O. 沈降シリカ	2.00 mg
P. 黄色タートラジン	0.050 mg
錠剤の総重量	622.05 mg

10

【0139】

20

【表 20】

表13

バッチ007および020-200mgイブプロフェン錠剤(実施例7の質的/量的組成)のストレス試験

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊 時間 ² (分)
007 (20/0)	0.65	0.54	211.34	60.00	48.00
007A (40/1)	0.85	0.78	209.54	60.00	57.00
007B (40/3)	0.89	0.87	208.27	60.00	66.00
007C (40/6)	0.88	0.78	209.19	60.00	73.00
020 (20/0)	0.54	0.65	208.34	60.00	52.00
020A (40/1)	0.76	0.68	207.11	60.00	62.00
020B (40/3)	0.79	0.78	207.00	60.00	73.00
020C (40/6)	0.82	0.82	206.02	60.00	78.00

30

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0140】

表13のデータは、コーティングフィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在しない、塩基性のフィルムコーティングされたコアを有する錠剤が、時間ゼロで、かなり長いpH6.8での崩壊時間(USP現行版に従った)を有し、さらに、pH6.8でのその変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存されてきた後の期間にわたって一定ではないことを示す。

40

【0141】

【表 2 1】

表14

バッチ033-200mgイブプロフェン錠剤(実施例7の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1. 2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊 時間 ² (分)
033 (20/0)	0. 79	0. 59	208. 00	60. 00	50. 00
033A (25/3)	0. 72	0. 76	207. 87	60. 00	54. 00
033B (25/6)	0. 89	0. 72	207. 32	60. 00	63. 00
033C (25/12)	0. 98	0. 89	206. 99	60. 00	68. 00

10

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例 8】

【0 1 4 2】

1 0 0 0 m g 胃耐性乳酸菌錠剤

【0 1 4 3】

【表 2 2】

A. 乳酸菌	1000. 00 mg
B. 微結晶セルロース	70. 00 mg
C. ベヘン酸グリセロール	100. 00 mg
D. リン酸カルシウム二水和物	150. 00 mg
E. ステアリン酸マグネシウム	20. 00 mg
F. ステアリン酸	40. 00 mg
G. 水素化脂肪酸	40. 00 mg
コアの総重量	1420. 00 mg
H. アルギニンシェラック	30. 00 mg
I. デンブングリコール酸ナトリウム	6. 0 mg
L. 二酸化チタン	5. 00 mg
M. タルク	10. 00 mg
N. クエン酸トリエチル	5. 00 mg
O. 沈降シリカ	2. 00 mg
P. 黄色タートラジン	0. 050 mg
錠剤の総重量	1478. 05 mg

20

30

【0 1 4 4】

【表 2 3】

表15

パッチ008および021-1000mg乳酸菌錠剤(実施例8の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ(T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量(count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊 時間 ² (分)
008(20/0)	0.35	3.54	5.00 ml	60.00	28.00
008A(40/1)	0.23	12.78	2.00 ml	60.00	27.00
008B(40/3)	0.19	24.87	0.5 ml	60.00	26.00
008C(40/6)	0.18	35.78	0.1 ml	60.00	29.00
021(20/0)	0.40	3.21	5.60 ml	60.00	30.00
021A(40/1)	0.37	14.09	2.30 ml	60.00	24.00
021B(40/3)	0.39	25.98	0.73 ml	60.00	27.00
021C(40/6)	0.42	37.45	0.23 ml	60.00	32.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0145】

表15のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在する、フィルムコーティングされた乳酸菌錠剤について、pH6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

【0146】

【表 2 4】

表16

パッチ034-1000mg乳酸菌錠剤(実施例8の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ(T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量(count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊 時間 ² (分)
034(20/0)	0.36	4.67	5.80 ml	60.00	29.00
034A(25/3)	0.65	6.45	4.80 ml	60.00	28.00
034B(25/6)	0.46	7.76	3.90 ml	60.00	32.00
034C(25/12)	0.59	13.03	3.60 ml	60.00	33.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例 9】

【0147】

デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、1000mg胃耐性乳酸菌錠剤

【0148】

【表 2 5】

A. 生きた乳酸菌	1000.00 mg
B. 微結晶セルロース	70.00 mg
C. ベヘン酸グリセロール	100.00 mg
D. リン酸カルシウム二水和物	150.00 mg
E. ステアリン酸マグネシウム	20.00 mg
F. ステアリン酸	40.00 mg
G. 水素化脂肪酸	40.00 mg
コアの総重量	1420.00 mg
H. アルギニンシェラック	30.00 mg
I. 二酸化チタン	5.00 mg
L. タルク	10.00 mg
M. クエン酸トリエチル	5.00 mg
N. 沈降シリカ	2.00 mg
O. 黄色タートラジン	0.050 mg
錠剤の総重量	1518.05 mg

10

【0149】

【表 2 6】

20

表17

パッチ009および022-デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、1000mg乳酸菌錠剤(実施例9の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊 時間 ² (分)
009 (20/0)	0.43	3.78	5.00 ml	60.00	38.00
009A (40/1)	0.33	15.78	2.30 ml	60.00	48.00
009B (40/3)	0.34	27.17	0.6 ml	60.00	56.00
009C (40/6)	0.22	37.79	0.2 ml	60.00	69.00
022 (20/0)	0.56	4.89	5.50 ml	60.00	45.00
022A (40/1)	0.49	15.81	2.98 ml	60.00	58.00
022B (40/3)	0.52	30.56	0.78 ml	60.00	69.00
022C (40/6)	0.44	40.52	0.45 ml	60.00	76.00

30

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0150】

表17のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在しない、フィルムコーティングされた乳酸菌錠剤が、時間ゼロで、かなり長いpH6.8での崩壊時間(USP現行版に従った)を有し、さらに、pH6.8でのその変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存されてきた後の期間にわたって一定ではないことを示す。

40

【0151】

【表 27】

表18

バッチ035-デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、1000mg乳酸菌錠剤(実施例9の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ(T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量(count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
035 (20/0)	0.45	4.34	5.50 ml	60.00	46.00
035A (25/3)	0.43	7.23	4.98 ml	60.00	48.00
035B (25/6)	0.62	9.45	4.29 ml	60.00	59.00
035C (25/12)	0.63	14.23	3.75 ml	60.00	64.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例10】

【0152】

11.0mg (1錠あたり) 胃耐性NADH錠剤

【0153】

【表28】

構成成分の品目	1錠あたりの量	
活性成分		
A) NADH	mg	11.00
B) 微結晶セルロース	mg	7.00
C) ソルビトール	mg	26.0
D) ベヘン酸グリセロール	mg	2.00
E) 酸化マグネシウム	mg	8.0
F) ステアリン酸マグネシウム	mg	0.50
G) 炭酸カルシウム	mg	1.00
コアの重量	mg	55.50
H) アルギニンシェラック	mg	2.00
I) デンプングリコール酸ナトリウム	mg	0.20
L) 二酸化チタン	mg	0.10
M) 無水コロイドシリカ	mg	0.20
N) タルク	mg	0.20
O) クエン酸トリエチル	mg	0.15
コーティングされた錠剤の全重量	mg	58.35

【0154】

【表 29】

表19

パッチ010および023-11. 0mgNADH錠剤(実施例10の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1. 2の胃液に対する 耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時間 ² (分)
010 (20/0)	3. 40	1. 41	10. 43	60. 00	28. 00
010A (40/1)	3. 19	2. 03	10. 98	60. 00	28. 00
010B (40/3)	3. 44	2. 43	9. 21	60. 00	26. 00
010C (40/6)	2. 93	3. 61	9. 21	60. 00	29. 00
023 (20/0)	3. 89	1. 09	10. 87	60. 00	23. 00
023A (40/1)	4. 19	1. 93	9. 98	60. 00	25. 00
023B (40/3)	3. 87	2. 04	9. 00	60. 00	29. 00
023C (40/6)	3. 91	3. 32	8. 95	60. 00	28. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0155】

表19のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在する、11mgのフィルムコーティングされたNADH錠剤について、pH6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

【0156】

【表30】

表20

パッチ036-11. 0mgNADH錠剤(実施例10の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1. 2の胃液に対する 耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時間 ² (分)
036 (20/0)	3. 65	1. 65	10. 47	60. 00	26. 00
036A (25/3)	4. 57	2. 09	10. 08	60. 00	29. 00
036B (25/6)	4. 77	2. 14	9. 89	60. 00	29. 00
036C (25/12)	4. 21	2. 67	8. 56	60. 00	30. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例11】

【0157】

5. 5mg胃耐性NADH錠剤

【0158】

【表 3 1】

構成成分の品目	1錠あたりの量	
活性成分		
A) NADH	Mg	5.50
B) 微結晶セルロース	Mg	7.00
C) ソルビトール	Mg	20.0
D) ベヘン酸グリセロール	Mg	2.00
E) 酸化マグネシウム	Mg	14.00
F) ステアリン酸マグネシウム	Mg	0.50
G) 炭酸カルシウム	Mg	1.00
コアの重量	Mg	50.00
H) アルギニンシェラック	Mg	2.00
I) デンプングリコール酸ナトリウム	Mg	0.20
L) 二酸化チタン	Mg	0.10
M) 無水コロイドシリカ	Mg	0.20
N) タルク	mg	0.20
O) クエン酸トリエチル	mg	0.15
コーティングされた錠剤の全重量	mg	52.85

10

20

【0159】

【表 3 2】

表21

パッチ011および024-5.5mgNADH錠剤(実施例11の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1.2の胃液に対する 耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
011 (20/0)	3.77	2.11	5.43	60.00	32.00
011A (40/1)	4.19	2.53	5.18	60.00	34.00
011B (40/3)	4.34	2.99	4.56	60.00	29.00
011C (40/6)	3.99	3.91	4.06	60.00	31.00
024 (20/0)	3.43	2.43	5.32	60.00	30.00
024A (40/1)	4.78	2.87	4.98	60.00	31.00
024B (40/3)	6.09	3.43	4.32	60.00	27.00
024C (40/6)	5.32	3.76	4.26	60.00	32.00

30

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0160】

表21のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在する、異なる用量5.5mgのフィルムコーティングされたNADH錠剤について、pH6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、サンプルが40℃で6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

【0161】

40

【表 3 3】

表22

パッチ037 5.5mgNADH錠剤(実施例11の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1. 2の胃液に対する 耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時間 ² (分)
037 (20/0)	3. 87	2. 09	5. 12	60. 00	31. 00
037A (25/3)	3. 99	2. 03	5. 00	60. 00	35. 00
037B (25/6)	4. 11	2. 67	4. 78	60. 00	29. 00
037C (25/12)	4. 89	2. 98	4. 66	60. 00	33. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

10

【実施例 1 2】

【0 1 6 2】

1 1. 0 m g (1 錠あたり) 胃耐性 N A D H 錠剤

【0 1 6 3】

【表 3 4】

構成成分の品目	1錠あたりの量	
活性成分		
A) NADH	mg	11. 00
B) 微結晶セルロース	mg	7. 00
C) ソルビトール	mg	26. 0
D) ベヘン酸グリセロール	mg	2. 00
E) 酸化マグネシウム	mg	8. 0
F) ステアリン酸マグネシウム	mg	0. 50
G) 炭酸カルシウム	mg	1. 00
コアの重量	mg	55. 50
H) アルギニンシェラック	mg	2. 00
I) 二酸化チタン	mg	0. 10
L) 無水コロイドシリカ	mg	0. 20
M) タルク	mg	0. 20
N) クエン酸トリエチル	mg	0. 15
コーティングされた錠剤の全重量	mg	58. 35

20

30

【0 1 6 4】

【表 3 5】

表23

パッチ012および025-デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、11.0mgNADH錠剤(実施例12の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
012 (20/0)	3.89	1.71	10.78	60.00	43.00
012A (40/1)	3.90	2.53	10.12	60.00	47.00
012B (40/3)	4.21	2.87	9.45	60.00	59.00
012C (40/6)	3.93	3.89	9.09	60.00	67.00
025 (20/0)	4.42	1.21	10.28	60.00	49.00
025A (40/1)	4.23	2.98	10.00	60.00	53.00
025B (40/3)	4.76	3.56	9.21	60.00	66.00
025C (40/6)	4.02	4.82	9.00	60.00	72.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0165】

表23のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在しない、11mgのフィルムコーティングされたNADH錠剤が、時間ゼロで、かなり長いpH6.8での崩壊時間(USP現行版に従った)を有し、さらに、pH6.8でのその変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存されてきた後の期間にわたって一定ではないことを示す。

【0166】

【表 3 6】

表24

パッチ038 デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、11.0mgNADH錠剤(実施例12の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
038 (20/0)	3.93	1.11	10.13	60.00	45.00
038A (25/3)	4.03	2.18	10.01	60.00	49.00
038B (25/6)	4.45	2.53	9.71	60.00	56.00
038C (25/12)	4.92	2.84	9.54	60.00	62.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例13】

【0167】

5.5mg 胃耐性NADH錠剤

【0168】

【表 3 7】

構成成分の品目	1錠あたりの量	
活性成分		
A) NADH	mg	5.50
B) 微結晶セルロース	mg	7.00
C) ソルビトール	mg	20.0
D) ベヘン酸グリセロール	mg	2.00
E) 酸化マグネシウム	mg	14.00
F) ステアリン酸マグネシウム	mg	0.50
G) 炭酸カルシウム	mg	1.00
コアの重量	mg	50.00
H) アルギニンシェラック	mg	2.00
I) 二酸化チタン	mg	0.10
L) 無水コロイドシリカ	mg	0.20
M) タルク	mg	0.20
N) クエン酸トリエチル	mg	0.15
コーティングされた錠剤の全重量	mg	52.85

10

【0169】

20

【表 3 8】

表25

パッチ013および026-デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、5.5mgNADH錠剤(実施例13の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K.F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
013 (20/0)	3.97	2.00	5.13	60.00	42.00
013A (40/1)	4.01	2.33	5.48	60.00	54.00
013B (40/3)	4.24	2.59	4.34	60.00	69.00
013C (40/6)	3.66	3.81	4.16	60.00	71.00
026 (20/0)	4.54	2.54	5.32	60.00	51.00
026A (40/1)	4.32	3.65	4.99	60.00	62.00
026B (40/3)	4.67	3.09	4.54	60.00	71.00
026C (40/6)	5.17	3.41	4.08	60.00	78.00

30

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0170】

表25のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在しない、5.5mgのフィルムコーティングされたNADH錠剤が、時間ゼロで、かなり長いpH6.8での崩壊時間(USP現行版に従った)を有し、さらに、pH6.8でのその変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存されてきた後の期間にわたって一定ではないことを示す。

40

【0171】

【表 3 9】

表26

パッチ039-デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、5.5mgNADH錠剤(実施例13
の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1.2の胃液に対す る耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
039 (20/0)	3.98	1.94	5.19	60.00	50.00
039A (25/3)	4.62	2.45	5.34	60.00	57.00
039B (25/6)	4.27	2.89	4.84	60.00	60.00
039C (25/12)	4.89	3.05	4.68	60.00	64.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

10

【0172】

40℃、および75%のR. H. (ストレス試験)での安定性データ、ならびに、25℃、および60%のR. H. (貯蔵寿命)での安定性データから、コーティングフィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムを有する、調査したすべてのパッチは、時間ゼロでの崩壊時間が、デンプングリコール酸ナトリウムを有さないものよりかなり短いことを観察することが可能である。6か月後、デンプングリコール酸ナトリウムを有するサンプルには、pH6.8での崩壊時間として評価される崩壊試験において、違いがなかった。その一方で、6か月後、デンプングリコール酸ナトリウムを有さないサンプルには、pH6.8での崩壊時間として評価される崩壊試験において、相当な違いがあった。

20

【0173】

異なるスーパー崩壊剤を有するサンプルは、デンプングリコール酸ナトリウムに対して有する異なる振舞いにより、酸性pHにおける崩壊試験に通らない。

【0174】

さらに、25℃、および60%R. H. での安定性(貯蔵寿命)から、12か月後、デンプングリコール酸ナトリウムを有するサンプルには、pH6.8での崩壊時間として評価される崩壊試験において、違いがなかったが、その一方で、12か月後、デンプングリコール酸ナトリウムを有さないサンプルには、pH6.8での崩壊時間として評価される崩壊試験において、相当な違いがあったことを観察することができる。

30

【0175】

異なるスーパー崩壊剤を有するサンプルは、デンプングリコール酸ナトリウムに対して有する異なる振舞いにより、酸性pHにおける崩壊試験に通らない。

【実施例14】

【0176】

200mg 胃耐性イブプロフェンのタイプ0カプセル剤

【0177】

【表 4 0】

A. イブプロフェン	200.00 mg
B. マンニトール	70.00 mg
C. マルトデキストリン	100.00 mg
D. キシリトール	50.00 mg
E. 微結晶セルロース	60.00 mg
F. ステアリン酸マグネシウム	20.00 mg
G. ステアリン酸	40.00 mg
コアの総重量	470.00 mg
H. アルギニンシェラック	30.00 mg
I. デンプングリコール酸ナトリウム	6.0 mg
L. 二酸化チタン	5.00 mg
M. タルク	10.00 mg
N. クエン酸トリエチル	5.00 mg
O. 沈降シリカ	2.00 mg
P. 黄色タートラジン	0.050 mg
錠剤の総重量	528.05 mg

10

【0178】

【表 4 1】

表27

パッチ040および041-200mgイブプロフェンカプセル剤(実施例14の質的/量的組成)
のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K.F.)	総不純物	量 mg/cpr	pH1.2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
040 (20/0)	0.34	0.88	209.56	60.00	29.00
040A (40/1)	0.43	0.98	209.00	60.00	27.00
040B (40/3)	0.54	0.93	208.92	60.00	28.00
040C (40/6)	0.65	0.76	208.69	60.00	28.00
041 (20/0)	0.44	0.70	208.99	60.00	29.00
041A (40/1)	0.55	0.99	208.94	60.00	28.00
041B (40/3)	0.51	0.95	209.32	60.00	29.00
041C (40/6)	0.49	0.88	208.82	60.00	30.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

20

30

【0179】

表27のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在する、フィルムを有するカプセルにおいて、pH6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

40

【0180】

【表 4 2】

表28

バッチ042-200mgイブプロフェンカプセル剤(実施例14の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1. 2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊 時間 ² (分)
042 (20/0)	0. 66	0. 88	208. 68	60. 00	29. 00
042A (25/3)	0. 73	1. 12	208. 96	60. 00	24. 00
042B (25/6)	0. 62	0. 98	208. 21	60. 00	26. 00
042C (25/12)	0. 59	1. 09	207. 92	60. 00	32. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例 1 5】

【0 1 8 1】

デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、2 0 0 m g 胃耐性イブプロフェンカプセル剤

【0 1 8 2】

【表 4 3】

A. イブプロフェン	200. 00 mg
B. マンニトール	70. 00 mg
C. マルトデキストリン	100. 00 mg
D. キシリトール	50. 00 mg
E. 微結晶セルロース	60. 00 mg
F. ステアリン酸マグネシウム	20. 00 mg
G. ステアリン酸	40. 00 mg
コアの総重量	470. 00 mg
H. アルギニンシェラック	30. 00 mg
I. 二酸化チタン	5. 00 mg
L. タルク	10. 00 mg
M. クエン酸トリエチル	5. 00 mg
N. 沈降シリカ	2. 00 mg
O. 黄色タートラジン	0. 050 mg
錠剤の総重量	522. 05 mg

【0 1 8 3】

10

20

30

【表 4 4】

表29

パッチ043および044-200mgイブプロフェンカプセル剤(実施例15の質的/量的組成)
のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1. 2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩 壊時間 ² (分)
043 (20/0)	0. 49	0. 34	210. 54	60. 00	49. 00
043A (40/1)	0. 43	0. 33	209. 98	60. 00	58. 00
043B (40/3)	0. 55	0. 45	209. 87	60. 00	73. 00
043C (40/6)	0. 36	0. 68	208. 87	60. 00	83. 00
044 (20/0)	0. 65	0. 43	209. 67	60. 00	59. 00
044A (40/1)	0. 43	0. 44	209. 13	60. 00	72. 00
044B (40/3)	0. 34	0. 54	209. 07	60. 00	78. 00
044C (40/6)	0. 23	0. 62	208. 32	60. 00	88. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0184】

表29のデータは、コーティングフィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在しない、フィルムコーティングされたカプセル剤が、時間ゼロで、かなり長いpH6. 8での崩壊時間（USP現行版に従った）を有し、さらに、pH6. 8でのその変化が、サンプルが40°Cで6か月間保存されてきた後の期間にわたって一定ではないことを示す。

【0185】

【表 4 5】

表30

パッチ045-200mgイブプロフェンカプセル剤(実施例15の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1. 2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩 壊時間 ² (分)
045 (20/0)	0. 45	0. 69	209. 34	60. 00	54. 00
045A (25/3)	0. 44	0. 56	209. 02	60. 00	57. 00
045B (25/6)	0. 36	0. 62	208. 90	60. 00	73. 00
045C (25/12)	0. 28	0. 78	208. 99	60. 00	88. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例16】

【0186】

400mg IONE SAME/Cpr 胃耐性錠剤

【0187】

【表 4 6】

A. SAmEスルファートp-トルエンスルホナート	830.00 mg
B. マンニトール	42.000 mg
C. シリカ (Aerosil (登録商標))	2.00 mg
D. 無水微結晶セルロース112	114.00 mg
E. 植物性ステアリン酸マグネシウム	12.00 mg
コアの総重量	1000.00 mg
F. アルギニンシェラック®	21.00 mg
G. 二酸化チタン	2.62 mg
H. タルク	7.87 mg
I. クエン酸トリエチル	7.87 mg
L. デンプングリコール酸ナトリウム (エキスプロタブ)	1.50 mg
M. シリカ (Aerosil (登録商標))	2.62 mg
錠剤の総重量	1043.48 mg

10

【0188】

コアの製造

1. 1. 混合

20

作業環境を、20℃の温度、および約20%のR. H. に等しい相対湿度値に調節する。次いで、A、B、C、D、およびEを、実施例16に示した量で、「V i a n i」バイコニカルミキサー (b i c o n i c a l m i x e r) に移し、攪拌下で約30分間放置する。その後、湿度および温度を制御したまま、得られた混合物を乾燥した容器に移す。

【0189】

次いで、19.0×8.8mmの長方形パンチを備えた回転機械を通して、粉末の混合物の直接圧縮を行い、重量を1050mg/cprに、および、圧縮力を約35KPに調整する。製造された錠剤は、33から37Kpの間の硬度を有する。

【0190】

摩損度：≤1.0%；崩壊時間：≤15分（USP現行版に記載されている方法に従って測定した）。

30

【0191】

K. F. に従った水分≤1.5%

コーティングされていないコアに関する安定性試験を、40℃、および75%のR. H. のみで、6か月間、および単一のバッチについて行った。それらのコアは、完成品ではないからである。サンプルを、蓋をして密閉したガラスフラスコの中に入れ、最終的な包装 (a l u / a l u ブリスターパック) を模倣した。

【0192】

【表 4 7】

表31

パッチ001-400mg未コーティングイオン/cprコア(実施例16)

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. Fischer)	総不純物 ² (%)	SAMe ³	S, S %
001 (20/0)	1.17	0.54	408.45	82.03
001A (40/1)	1.28	0.67	406.97	78.12
001B (40/3)	1.29	1.49	400.22	70.84
001C (40/6)	1.33	2.58	399.54	66.12

¹ 温度(°C)/時間(月); ² 総不純物; ³ SAMeスルファートp-トルエンスルホナート (mg/cpr).

10

【0193】

前の処理ステップにより作られた錠剤を、コーティングパンの中でフィルムコーティングした。

【0194】

【表 4 8】

表32

パッチ002および003-400mgSAMeスルファートp-トルエンスルホナート錠剤(実施例16の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	S, S %	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液 に対する耐 性 ² (分)	pH6.8での崩 壊時間 ² (分)
002 (20/0)	1.24	0.62	83.14	408.45	60.00	27.00
002A (40/1)	1.25	0.59	80.21	406.40	60.00	26.00
002B (40/3)	1.13	0.99	75.23	404.12	60.00	29.00
002C (40/6)	1.12	1.69	70.21	403.00	60.00	29.00
003 (20/0)	1.22	0.63	82.33	409.23	60.00	27.00
003A (40/1)	1.13	0.92	79.21	407.67	60.00	28.00
003B (40/3)	1.11	1.22	76.32	406.32	60.00	29.00
003C (40/6)	1.22	1.88	69.25	404.56	60.00	30.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

20

30

【0195】

【表 4 9】

表33

パッチ004-400mgSAmEスルファートp-トルエンシルホナート錠剤(実施例16の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K.F.)	総不純物	S, S	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
004 (20/0)	1.21	0.53	82.16	408.37	60.00	30.00
004A (25/3)	1.23	0.64	81.92	408.14	60.00	30.00
004B (25/6)	1.46	0.62	81.63	407.12	60.00	29.00
004C (25/12)	1.34	0.87	81.20	406.22	60.00	29.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0196】

表32および33のデータは、ストレス試験を受けたサンプルも、室温で保存されたサンプルも、コーティングフィルム中のデンプングリコール酸ナトリウムの存在下で、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内の、pH6.8での崩壊時間を有し、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、長期にわたって一定であることを示す。

【0197】

表32および33のデータはまた、ストレス試験を受けたSAmEスルファートp-トルエンシルホナートのサンプルも、室温で保存されたものも、本発明に記述したフィルムでコーティングされる前の同じ実施例のコアよりも、高い安定性を有することを示す。

【実施例17】

【0198】

400mg SAmE イオン/Cpr 胃耐性錠剤

【0199】

【表50】

A. SAmEスルファートp-トルエンシルホナート	830.00 mg
B. マンニトール	42.000 mg
C. シリカ (Aerosil (登録商標))	2.00 mg
D. 無水微結晶セルロース112	114.00 mg
E. 植物性ステアリン酸マグネシウム	12.00 mg
コアの総重量	1000.00 mg
F. アルギニンシェラック®	21.00 mg
G. 二酸化チタン	2.62 mg
H. タルク	7.87 mg
I. クエン酸トリエチル	7.87 mg
L. シリカ (Aerosil (登録商標))	2.62 mg
錠剤の総重量	1041.98 mg

【0200】

10

20

30

40

【表 5 1】

表34

パッチ005-400mg未コーティングイオン/cprコア(実施例17)

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. Fischer)	総不純物 ² (%)	SAMe ³	S, S %
005 (20/0)	1.37	0.46	408.45	82.33
005° (40/1)	1.24	0.57	406.47	72.42
005B (40/3)	1.41	1.75	404.25	67.11
005C (40/6)	1.39	2.79	402.74	60.15

¹ 温度(°C)/時間(月); ² 総不純物; ³ SAMeスルファートp-トルエンスルホナート
(mg/cpr)

10

【0 2 0 1】

実施例 17におけるような処理ステップによりもたらされた錠剤を、コーティングパン
の中でフィルムコーティングした。

【0 2 0 2】

【表 5 2】

表35

パッチ006および007-400mgSAMeスルファートp-トルエンスルホナート錠剤(実施
例17の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	S, S %	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液 に対する耐 性 ² (分)	pH6.8での 崩壊時間 ² (分)
006 (20/0)	1.43	0.55	83.34	408.90	60.00	29.00
006A (40/1)	1.35	0.79	80.00	407.12	60.00	37.00
006B (40/3)	1.33	0.89	72.53	403.89	60.00	40.00
006C (40/6)	1.32	1.89	68.21	402.45	60.00	71.00
007 (20/0)	1.42	0.53	82.11	408.54	60.00	39.00
007A (40/1)	1.33	0.82	78.11	406.89	60.00	49.00
007B (40/3)	1.43	1.02	74.92	405.21	60.00	59.00
007C (40/6)	1.37	2.12	69.00	402.23	60.00	62.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

20

30

【0 2 0 3】

【表 5 3】

表36

パッチ008-400mgSAmEスルファートp-トルエンスルホナート錠剤(実施例17の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K.F.)	総不純物	S, S %	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
008 (20/0)	1.34	0.63	82.16	408.37	60.00	41.00
008A (25/3)	1.54	0.60	80.92	407.56	60.00	51.00
008B (25/6)	1.40	0.89	80.63	405.76	60.00	60.00
008C (25/12)	1.34	0.97	78.67	405.98	60.00	71.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0204】

表35および36のデータは、ストレス試験を受けたサンプルも、室温で保存されたサンプルも、コーティングフィルム中のデンプングリコール酸ナトリウムの非存在下で、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格外の、pH6.8での崩壊時間を有し、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、長期にわたって一定ではないことを示す。

【0205】

表35および36のデータはまた、ストレス試験を受けたSAmEスルファートp-トルエンスルホナートのサンプルも、室温で保存されたものも、本発明に記述したフィルムでコーティングされる前の同じ実施例のコアよりも、高い安定性を有することを示す。

【実施例18】

【0206】

200mg SAmE イオン/Cpr 胃耐性錠剤

【0207】

【表 5 4】

A. SAmEスルファートp-トルエンスルホナート	415.40 mg
B. 無水塩化カルシウム粉末	23.40 mg
C. シリカ (Aerosil (登録商標))	2.00 mg
D. 無水微結晶セルロース112	151.00 mg
E. 植物性ステアリン酸マグネシウム	8.20 mg
コアの総重量	600.00 mg
F. アルギニンシェラック®	14.00 mg
G. 二酸化チタン	1.75 mg
H. タルク	5.25 mg
I. クエン酸トリエチル	5.25 mg
L. デンプングリコール酸ナトリウム(エキスポタブ)	1.00 mg
M. シリカ (Aerosil (登録商標))	1.75 mg
錠剤の総重量	629.00 mg

【0208】

コアの製造：その方法については、実施例16を参照されたい。

【0209】

【表 5 5】

表37

パッチ009-200mg未コーティングイオン/cprコア(実施例18)

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. Fischer)	総不純物 ² (%)	SAMe ³	S, S %
009 (20/0)	132	0.45	204.21	84.55
009A (40/1)	1.29	0.70	204.01	82.21
009B (40/3)	1.35	1.51	202.32	78.32
009C (40/6)	1.36	1.91	201.00	72.43

¹ 温度(°C)/時間(月); ² 総不純物; ³ SAMeスルファートp-トルエンスルホナート(mg/cpr)

10

【0 2 1 0】

前の処理ステップによりもたらされた錠剤を、コーティングパンの中でフィルムコーティングした。

【0 2 1 1】

【表 5 6】

表38

パッチ010および011-200mgSAMeスルファートp-トルエンスルホナート錠剤(実施例18の質的/量的組成)のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	S, S %	総量(count) mg/cpr	pH1.2の胃液 に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩 壊時間 ² (分)
010 (20/0)	1.11	0.54	83.22	206.76	60.00	30.00
010A (40/1)	1.33	0.78	81.19	205.64	60.00	29.00
010B (40/3)	1.22	0.98	79.42	204.82	60.00	28.00
010C (40/6)	1.54	1.23	77.34	203.99	60.00	29.00
011 (20/0)	1.22	0.53	82.33	207.71	60.00	27.00
011A (40/1)	1.23	0.69	81.67	206.19	60.00	29.00
011B (40/3)	1.25	0.88	78.34	205.92	60.00	30.00
011C (40/6)	1.12	1.28	77.24	204.98	60.00	29.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

20

30

【0 2 1 2】

【表 57】

表39

パッチ012-200mgSAmesulfatep-トルエンシルホナート錠剤(実施例18の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	S, S %	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
012 (20/0)	1.39	0.57	83.00	206.89	60.00	30.00
012A (25/3)	1.32	0.65	82.21	205.76	60.00	30.00
012B (25/6)	1.28	0.82	78.39	204.00	60.00	27.00
012C (25/12)	1.35	1.23	76.14	203.92	60.00	29.00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0213】

表38および39のデータは、ストレス試験を受けたサンプルも、室温で保存されたサンプルも、コーティングフィルム中のデンプングリコール酸ナトリウムの存在下で、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内の、pH6.8での崩壊時間を有し、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、長期にわたって一定であることを示す。

【0214】

表38および39のデータはまた、ストレス試験を受けたサンプルおよび室温で保存されたサンプルのいずれに対するSAmesulfatep-トルエンシルホナートの安定性も、本発明に記述したフィルムでコーティングされる前の同じ実施例のコアと比較して高いことを示す。

【実施例19】

【0215】

30mg胃耐性ランソプラゾールカプセル剤

【0216】

【表58】

A. ランソプラゾール	30.00 mg
B. 微結晶セルロース	170.00 mg
C. マンニトール	80.00 mg
D. ソルビトール	150.00 mg
E. 二酸化ケイ素	2.00 mg
F. ステアリン酸マグネシウム	2.00 mg
カプセル剤の正味の重量	434.00 mg
G. アルギニンシラック	30.00 mg
H. デンプングリコール酸ナトリウム	6.0 mg
I. 二酸化チタン	5.00 mg
L. タルク	10.00 mg
M. クエン酸トリエチル	5.00 mg
N. 沈降シリカ	2.00 mg
カプセル剤の総重量(カプセルの重量を含む)	692.00 mg

【0217】

1. 混合

作業環境を、25°Cの温度、および約40%のR.H.に等しい相対湿度値に調節する。次いで、A、B、C、D、E、F、G、およびHを、上に示した量で混合機に移し、攪拌下で約30分間放置する。そのような作業の終わりに、湿度および温度を制御したまま

、得られた混合物を乾燥した容器に移す。

【0218】

2. カプセル封入

次いで、予圧ステーションを備えた Z a n a s i の回転機械を通した、混合物の最終的なカプセル封入があり、正味の重量が 492mg であるカプセル剤を製造する。製造されたカプセル剤は、470 から 510mg の間の重量を有する。

【0219】

3. カプセル剤のフィルムコーティング

適切な寸法を有する容器において、アルギニン塩基とともにシェラックを、60℃で溶解し、デンプングリコール酸ナトリウムを加え、それを、80℃にし、20% p/v のアルギニンシェラック塩と、4%デンプングリコール酸ナトリウム懸濁液とで、溶液が得られる。その後、一定の攪拌下で、グリセロールをゆっくり加える。

【0220】

さらに、攪拌機を備えた別のスチール容器において、タルク、二酸化チタン、沈降シリカ、およびクルクミンを、4.0Lの脱イオン水に分散させる。得られた懸濁液を、アルギニンシェラック溶液に注ぎ、容器を、約1.0Lの脱イオン水で洗浄し、次いで、別の4.0Lの脱イオン水で希釈する。腸溶性コーティングを、45℃の温度で行い、胃耐性コーティングが完了したら、それを、再度45℃で、もう10分間放置し、乾燥させる。最後に、コーティングパンを空にし始めることができるように、温度が、32～33℃に下がるまで待つ必要があり、湿気を通さない適切な袋に錠剤を保存するよう気を付ける。品質規格により予測されるすべての試験を、それらに関して行う。

【0221】

【表59】

表40

パッチ046および047-30mgランソプラゾールカプセル剤(実施例19の質的/量的組成)のストレス試験

バッチ (I/t) ¹	水分% (K.F.)	総不純物	総量 (count) mg/cps	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
046 (20/0)	0.45	0.21	30.6	60.00	22.00
046A (40/1)	0.44	0.22	30.5	60.00	22.00
046B (40/3)	0.65	0.23	30.3	60.00	19.00
046C (40/6)	0.55	0.21	30.2	60.00	19.00
047 (20/0)	0.65	0.22	30.4	60.00	20.00
047A (40/1)	0.66	0.26	30.2	60.00	20.00
047B (40/3)	0.76	0.31	29.9	60.00	22.00
047C (40/6)	0.68	0.32	29.8	60.00	22.00

¹ 温度(℃)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0222】

表40のデータは、デンプングリコール酸ナトリウムの存在下で、pH6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、pH6.8での崩壊の変化が、サンプルが40℃で6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

【0223】

【表 6 0】

表41

バッチ048-30mgランソプラゾールカプセル剤(実施例19の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cps	pH1. 2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時間 ² (分)
048 (20/0)	0. 23	0. 34	30. 33	60. 00	20. 00
048A (25/3)	0. 32	0. 30	30. 12	60. 00	22. 00
048B (25/6)	0. 33	0. 32	30. 11	60. 00	20. 00
048C (25/12)	0. 34	0. 30	29. 99	60. 00	21. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例 2 0】

【 0 2 2 4】

3 0 m g 胃耐性ランソプラゾールカプセル剤

【 0 2 2 5】

【表 6 1】

A. ランソプラゾール	30. 00 mg
B. 微結晶セルロース	176. 00 mg
C. マンニトール	80. 00 mg
D. ソルビトール	150. 00 mg
E. 二酸化ケイ素	2. 00 mg
F. ステアリン酸マグネシウム	2. 00 mg
カプセル剤の正味の重量	434. 00 mg
G. アルギニンシェラック	30. 00 mg
H. 二酸化チタン	5. 00 mg
I. タルク	10. 00 mg
L. クエン酸トリエチル	5. 00 mg
M. 沈降シリカ	2. 00 mg
カプセル剤の総重量(カプセルの重量を含む)	692. 00 mg

【 0 2 2 6】

10

20

30

【表 6 2】

表42

パッチ049および050-30mgランソプラゾールカプセル剤(実施例20の質的/量的組成)
のストレス試験

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cps	pH1. 2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時 間 ² (分)
049 (20/0)	0. 43	0. 32	30. 3	60. 00	33. 00
049A (40/1)	0. 45	0. 30	30. 2	60. 00	50. 00
049B (40/3)	0. 56	0. 28	30. 3	60. 00	60. 00
049C (40/6)	0. 73	0. 34	29. 5	60. 00	64. 00
050 (20/0)	0. 73	0. 27	30. 5	60. 00	37. 00
050A (40/1)	0. 76	0. 29	30. 3	60. 00	48. 00
050B (40/3)	0. 87	0. 33	30. 7	60. 00	53. 00
050C (40/6)	0. 88	0. 37	29. 9	60. 00	68. 00

¹ 温度(°C)/時間(月)；² USP現行版に従った崩壊試験

【0 2 2 7】

表 4 2 のデータは、デンプングリコール酸ナトリウムの非存在下で、p H 6 . 8での崩壊時間（U S P 現行版に従った）が、時間ゼロでかなり長く、さらに、p H 6 . 8でのその変化が、サンプルが 4 0 °Cで 6 か月間保存された後の期間にわたって一定ではないことを示す。

【0 2 2 8】

【表 6 3】

表43

パッチ051-デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、30mgランソプラゾールカプセル剤(実施例20の質的/量的組成)の貯蔵寿命

パッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cps	pH1. 2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時 間 ² (分)
051 (20/0)	0. 44	0. 36	31. 03	60. 0	33. 00
051A (25/3)	0. 55	0. 55	31. 00	60. 0	44. 00
051B (25/6)	0. 63	0. 43	30. 11	60. 0	51. 00
051C (25/12)	0. 65	0. 35	29. 89	60. 0	64. 00

¹ 温度(°C)/時間(月)；² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例 2 1】

【0 2 2 9】

5 0 0 m g 胃耐性乳酸菌カプセル剤

【0 2 3 0】

【表 6 4】

A. 乳酸菌	500.00 mg
B 微結晶セルロース	20.00 mg
C. リン酸カルシウム二水和物	50.00 mg
D. ステアリン酸マグネシウム	20.00 mg
カプセル剤の正味の重量	590.00 mg
E. アルギニンシェラック	30.00 mg
F. デンプングリコール酸ナトリウム	6.0 mg
G. 二酸化チタン	5.00 mg
H. タルク	10.00 mg
I. クエン酸トリエチル	5.00 mg
L. 沈降シリカ	2.00 mg
カプセル剤の総重量(カプセルの重量を含む)	648 mg

10

【 0 2 3 1 】

【表 6 5】

表44

バッチ052およびバッチ053-500mg乳酸菌カプセル剤(実施例21の質的/量的組成)の
ストレス試験

20

バッチ (I/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量(count) mg/cps	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
052 (20/0)	0.32	3.33	2.50 ml	60.00	20.00
052A (40/1)	0.28	11.45	1.10 ml	60.00	20.00
052B (40/3)	0.39	23.84	0.34 ml	60.00	21.00
052C (40/6)	0.38	38.48	0.02 ml	60.00	21.00
053 (20/0)	0.30	4.45	2.56 ml	60.00	20.00
053A (40/1)	0.57	13.45	1.20 ml	60.00	20.00
053B (40/3)	0.39	26.74	0.43 ml	60.00	22.00
053C (40/6)	0.45	36.75	0.03 ml	60.00	22.00

30

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【 0 2 3 2 】

表 4 4 のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在する、フィルムコーティングされた乳酸菌カプセル剤について、pH 6.8での崩壊時間が、USP現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、pH 6.8での崩壊の変化が、サンプルが40℃で6か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

40

【 0 2 3 3 】

【表 6 6】

表45

バッチ054 1000mg乳酸菌カプセル剤(実施例21の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1. 2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊 時間 ² (分)
054 (20/0)	0. 33	3. 67	2. 80 ml	60. 00	20. 00
054A (25/3)	0. 62	5. 45	1. 20 ml	60. 00	28. 00
054B (25/6)	0. 41	8. 76	0. 90 ml	60. 00	22. 00
054C (25/12)	0. 53	14. 03	0. 06 ml	60. 00	23. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

10

【実施例 2 2】

【0 2 3 4】

デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、5 0 0 m g 胃耐性乳酸菌カプセル剤

【0 2 3 5】

【表 6 7】

A. 乳酸菌	500. 00 mg
B. 微結晶セルロース	26. 00 mg
C. リン酸カルシウム二水和物	50. 00 mg
D. ステアリン酸マグネシウム	20. 00 mg
カプセル剤の正味の重量	590. 00 mg
E. アルギニンシェラック	30. 00 mg
F. 二酸化チタン	5. 00 mg
G. タルク	10. 00 mg
H. クエン酸トリエチル	5. 00 mg
I. 沈降シリカ	2. 00 mg
カプセル剤の総重量(カプセルの重量を含む)	648 mg

20

30

【0 2 3 6】

【表 6 8】

表46

バッチ055およびバッチ056 デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、500mg乳酸菌カプセル剤(実施例22の質的/量的組成)のストレス試験

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1. 2の胃液に対 する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時 間 ² (分)
055 (20/0)	0. 34	5. 78	2. 30 ml	60. 00	32. 00
055A (40/1)	0. 36	18. 38	1. 30 ml	60. 00	38. 00
055B (40/3)	0. 34	29. 47	0. 99 ml	60. 00	46. 00
055C (40/6)	0. 56	38. 99	0. 02 ml	60. 00	66. 00
056 (20/0)	0. 66	4. 99	2. 60 ml	60. 00	35. 00
056A (40/1)	0. 40	16. 86	1. 68 ml	60. 00	48. 00
056B (40/3)	0. 56	33. 54	0. 88 ml	60. 00	59. 00
056C (40/6)	0. 54	42. 32	0. 08 ml	60. 00	66. 00

40

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

50

【0237】

表46のデータは、コーティングフィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在しない、フィルムコーティングされた乳酸菌カプセル剤が、時間ゼロで、かなり長いpH6.8での崩壊時間（USP現行版に従った）を有し、さらに、pH6.8でのその変化が、サンプルが40℃で6か月間保存されてきた後の期間にわたって一定ではないことを示す。

【0238】

【表69】

表47

バッチ057 デンプングリコール酸ナトリウムを有さない、500mg乳酸菌カプセル剤（実施例22の質的/量的組成）の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K.F.)	総不純物	総量 (count) mg/cpr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
057 (20/0)	0.34	6.00	2.30 ml	60.00	36.00
057A (25/3)	0.46	8.83	2.00 ml	60.00	48.00
057B (25/6)	0.68	10.35	1.89 ml	60.00	4900
057C (25/12)	0.65	18.83	1.55 ml	60.00	62.00

¹ 温度(℃)/時間(月)；² USP現行版に従った崩壊試験

【実施例23】

【0239】

11.0mg NADH/グラム胃耐性ペレット剤

【0240】

【表70】

構成成分の品目	1グラムあたりの量	
活性成分		
A) NADH	mg	11.00
B) 中性サッカロースペレット	mg	810.00
C) ソルビトール	mg	490.0
G) タルク	mg	40.00
コアペレット剤の重量	mg	910.00
H) アルギニンシェラック	mg	50.00
I) デンプングリコール酸ナトリウム	mg	2.00
L) 二酸化チタン	mg	10.00
M) 無水コロイドシリカ	mg	2.00
N) タルク	mg	20.00
O) グリセロール	mg	6.00
ペレット剤の総重量	mg	1000.00

【0241】

10

20

30

40

【表 7 1】

表48

バッチ058 11.0mgNADHペレット剤(実施例23の質的/量的組成)のストレス試験

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1. 2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時間 ² (分)
058 (20/0)	3. 44	1. 76	10. 93	60. 00	22. 00
058A (40/1)	3. 67	2. 43	10. 68	60. 00	23. 00
058B (40/3)	3. 94	2. 67	10. 22	60. 00	22. 00
058C (40/6)	3. 56	3. 98	9. 91	60. 00	23. 00
058 (20/0)	3. 34	1. 59	10. 89	60. 00	27. 00
058A (40/1)	4. 56	1. 73	10. 45	60. 00	25. 00
058B (40/3)	3. 97	2. 54	10. 311	60. 00	23. 00
058C (40/6)	3. 78	3. 22	9. 65	60. 00	24. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

10

【0 2 4 2】

表 4 8 のデータは、フィルム中にデンプングリコール酸ナトリウムが存在する、1 1 m g のフィルムコーティングされた N A D H ペレット剤について、p H 6 . 8 での崩壊時間が、U S P 現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内であり、さらに、p H 6 . 8 での崩壊の変化が、サンプルが 4 0 ° C で 6 か月間保存された後の期間にわたって一定であることを示す。

20

【0 2 4 3】

【表 7 2】

表49

バッチ059 11.0mgNADHペレット剤(実施例23の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	NAD ² (%)	NADH	pH1. 2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊時間 ² (分)
059 (20/0)	3. 23	1. 78	10. 88	60. 00	24. 00
059A (25/3)	5. 44	2. 89	10. 11	60. 00	23. 00
059B (25/6)	5. 97	2. 99	10. 22	60. 00	22. 00
059C (25/12)	6. 89	3. 78	9. 99	60. 00	20. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

30

【実施例 2 4】

【0 2 4 4】

4 0 0 m g S A M e イオン／グラム胃耐性粒状物

【0 2 4 5】

40

【表 7 3】

A. SAmEスルファートp-トルエンスルホナート	830.00 mg
B. ソルビトール	42.000 mg
C. シリカ (Aerosil (登録商標))	2.00 mg
D. 無水微結晶セルロース112	71.00 mg
E. 植物性ステアリン酸マグネシウム	12.00 mg
顆粒の総重量	957.00 mg
F. アルギニンシェラック®	21.00 mg
G. 二酸化チタン	2.62 mg
H. タルク	7.87 mg
I. クエン酸トリエチル	7.87 mg
L. デンプングリコール酸ナトリウム (エキスポタブ)	1.50 mg
M. シリカ (Aerosil (登録商標))	2.14 mg
顆粒の総重量	1000.00 mg

10

【0 2 4 6】

バッチ 0 6 0 および 0 6 1 - フィルムコーティング中にデンプングリコール酸ナトリウムを有する、1 グラムあたり 4 0 0 m g / イオンの S A M - e 粒状物 (実施例 2 4 の質的 / 量的組成) のストレス試験。

20

【0 2 4 7】

【表 7 4】

表50

バッチ060およびバッチ061-400mgSAmEスルファートp-トルエンスルホナート/グラム粒状物(実施例24の質的/量的組成)のストレス試験

バッチ (T/t) ¹	水分% (K.F.)	総不純物	S, S %	総量 (count) mg/gr	pH1.2の胃液に対する耐性 ² (分)	pH6.8での崩壊時間 ² (分)
060 (20/0)	1.00	0.34	82.84	405.85	60.00	20.00
060A (40/1)	1.05	0.43	80.00	404.40	60.00	20.00
060B (40/3)	1.10	0.56	74.73	402.12	60.00	20.00
060C (40/6)	1.02	1.23	72.91	400.40	60.00	19.00
061 (20/0)	1.02	0.67	82.93	408.33	60.00	27.00
061A (40/1)	1.32	0.87	79.21	404.77	60.00	23.00
061B (40/3)	1.21	1.43	77.92	402.52	60.00	22.00
061C (40/6)	1.25	1.99	70.65	399.56	60.00	21.00

30

¹ 温度 (°C) / 時間 (月); ² USP 現行版に従った崩壊試験

40

【0 2 4 8】

【表 7 5】

表51

バッチ062 400mgSAmEスルファートp-トルエンスルホナート/グラム粒状物(実施例24
の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	S, S	総量 (count) mg/gr	pH1. 2の胃液に 対する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊 時間 ² (分)
062 (20/0)	1. 43	0. 64	82. 36	408. 98	60. 00	20. 00
062A (25/3)	1. 33	0. 32	80. 53	407. 67	60. 00	23. 00
062B (25/6)	1. 36	0. 56	77. 53	406. 42	60. 00	22. 00
062C (25/12)	1. 23	0. 65	74. 20	405. 62	60. 00	24. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【0 2 4 9】

表 5 0 および 5 1 のデータは、ストレス試験を受けたサンプルも、室温で保存されたサンプルも、コーティングフィルム中のデンプングリコール酸ナトリウムの存在下で、U S P 現行版に記載されている崩壊試験による規格の範囲内の、p H 6 . 8 での崩壊時間を有し、さらに、p H 6 . 8 での崩壊の変化が、長期にわたって一定であることを示す。

【実施例 2 5】

【0 2 5 0】

4 0 0 m g S A M e イオン/グラム胃耐性粒状物

【0 2 5 1】

【表 7 6】

A. SAmEスルファートp-トルエンスルホナート	830. 00 mg
B. ソルビトール	43. 50 mg
C. シリカ (Aerosil (登録商標))	2. 00 mg
D. 無水微結晶セルロース112	71. 00 mg
E. 植物性ステアリン酸マグネシウム	12. 00 mg
顆粒の総重量	957. 00 nag
F. アルギニンシェラック®	21. 00 mg
G. 二酸化チタン	2. 62 mg
H. タルク	7. 87 mg
I. クエン酸トリエチル	7. 87 mg
L. シリカ (Aerosil (登録商標))	2. 14 mg
顆粒の総重量	1000. 00 mg

【0 2 5 2】

【表 7 7】

表52

バッチ063およびバッチ064-400mgSAmEスルファートp-トルエンスルホナート/グラ
ム粒状物(実施例25の質的/量的組成)のストレス試験

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	S, S %	総量 (count) mg/gr	pH1. 2の胃液 に対する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊 時間 ² (分)
063 (20/0)	1. 23	0. 59	82. 45	407. 56	60. 00	29. 00
063A (40/1)	1. 21	0. 89	79. 00	406. 51	60. 00	39. 00
063B (40/3)	1. 32	0. 99	74. 33	404. 89	60. 00	50. 00
063C (40/6)	1. 22	1. 69	70. 31	403. 85	60. 00	61. 00
064 (20/0)	1. 33	0. 55	83. 45	406. 99	60. 00	39. 00
064A (40/1)	1. 17	0. 32	79. 56	406. 19	60. 00	48. 00
064B (40/3)	1. 29	1. 32	76. 32	405. 00	60. 00	59. 00
064C (40/6)	1. 17	2. 78	72. 40	403. 53	60. 00	62. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【 0 2 5 3】

【表 7 8】

表53

バッチ065 400mgSAmEスルファートp-トルエンスルホナート/グラム粒状物(実施例25
の質的/量的組成)の貯蔵寿命

バッチ (T/t) ¹	水分% (K. F.)	総不純物	S, S %	総量 (count) mg/gr	pH1. 2の胃液 に対する耐性 ² (分)	pH6. 8での崩壊 時間 ² (分)
065 (20/0)	1. 22	0. 53	82. 34	408. 45	60. 00	41. 00
065A (25/3)	1. 22	0. 68	80. 54	406. 89	60. 00	51. 00
065B (25/6)	1. 34	0. 89	78. 45	405. 72	60. 00	60. 00
065C (25/12)	1. 56	0. 98	76. 87	403. 58	60. 00	71. 00

¹ 温度(°C)/時間(月); ² USP現行版に従った崩壊試験

【 0 2 5 4】

表 5 2 および 5 3 のデータは、ストレス試験を受けたサンプルも、室温で保存されたサ
ンプルも、コーティングフィルム中のデンプングリコール酸ナトリウムの非存在下で、U
S P 現行版に記載されている崩壊試験による規格外の、p H 6 . 8 での崩壊時間を有し、
さらに、p H 6 . 8 での崩壊の変化が、長期にわたって一定ではないことを示す。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
A 6 1 K	9/42	(2006.01)	A 6 1 K 9/42
A 6 1 K	9/56	(2006.01)	A 6 1 K 9/56
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36

審査官 加藤 文彦

- (56)参考文献 特開昭62-223182 (JP, A)
 国際公開第2001/076392 (WO, A1)
 国際公開第2009/064429 (WO, A1)
 特表2005-508331 (JP, A)
 ARDEYSEDON UEBERZOGENE TABLETTEN, OMEPRAZOL KREWEL 20MG/ -40MG, VALDOXAN 25MG FILMTABLET
 TEN, ROTE LISTE 2009, 2009年 1月 1日

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 47/44
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 9/14
 A 6 1 K 9/16
 A 6 1 K 9/42
 A 6 1 K 9/56
 A 6 1 K 47/02
 A 6 1 K 47/04
 A 6 1 K 47/10
 A 6 1 K 47/14
 A 6 1 K 47/34
 A 6 1 K 47/36
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (STN)