

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3628687号

(P3628687)

(45) 発行日 平成17年3月16日(2005.3.16)

(24) 登録日 平成16年12月17日(2004.12.17)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 9/40

A 6 1 K 9/40

A 6 1 K 9/50

A 6 1 K 9/50

請求項の数 18 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平3-511917	(73) 特許権者	591027190
(86) (22) 出願日	平成3年6月7日(1991.6.7)		ファルマシア アンド アップジョン カ
(65) 公表番号	特表平5-507937		ンパニー リミティド ライアビリティー
(43) 公表日	平成5年11月11日(1993.11.11)		カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US1991/003908		アメリカ合衆国49001ミシガン州カラ
(87) 国際公開番号	W01992/000065		マズー、ヘンリエッタ・ストリート301
(87) 国際公開日	平成4年1月9日(1992.1.9)		番
審査請求日	平成10年4月21日(1998.4.21)	(74) 代理人	100062144
審査番号	不服2001-9736(P2001-9736/J1)		弁理士 青山 稔
審査請求日	平成13年6月11日(2001.6.11)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	545,943		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成2年6月28日(1990.6.28)	(74) 代理人	100106231
(33) 優先権主張国	米国(US)		弁理士 矢野 正樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ゼラチンコーティング薬剤を製造する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

固形の製薬剤を回転式コーティングパン装置中で混転し、乾燥用空気の入口温度40 未満、乾燥用空気の出口温度20 以下にて、空気噴射スプレーガンによって、該薬剤の表面に、ゼラチン15～25% w/w、トリアセチン2～20% w/w、界面活性剤0.5～10% w/w、水、および所望により着色剤から実質的になるゼラチン溶液を70 を超えて維持しつつ塗布することからなることを特徴とする固形の製薬剤にゼラチン被膜を形成する方法。

【請求項2】

ゼラチン溶液がゼラチン15～25% w/wおよびトリアセチン2～10% w/wを含む請求項1記載の方法。

【請求項3】

界面活性剤がポリソルベート80である請求項2記載の方法。

【請求項4】

ゼラチン溶液中におけるポリソルベート80の重量%が約1%～約5% w/wである請求項3記載の方法。

【請求項5】

ゲル化溶液がゼラチン約20% w/wおよびトリアセチン約6% w/wを含む請求項4記載の方法。

【請求項6】

乾燥用空気の出口温度が20 未満である請求項5記載の方法。

10

20

## 【請求項7】

錠剤またはカプレット剤よりなるコアを回転式コーティングパン装置中で混転し、乾燥用空気の入口温度40 未満、乾燥用空気の出口温度20 以下にて、空気噴射スプレーガンによって、該コアの表面に、ゼラチン15～25% w/w、トリアセチン2～20% w/w、界面活性剤0.5～10% w/w、水、および所望により着色剤から実質的になるゼラチン溶液を70 を超えて維持しつつ塗布することからなることを特徴とする錠剤またはカプレット剤よりなるコアにゼラチン被膜を形成する方法。

## 【請求項8】

ゼラチン溶液がゼラチン15～25% w/wおよびトリアセチン2～10% w/wを含む請求項7記載の方法。

10

## 【請求項9】

界面活性剤がポリソルベート80である請求項8記載の方法。

## 【請求項10】

ゼラチン溶液中におけるポリソルベート80の重量%が約1%～約5% w/wである請求項9記載の方法。

## 【請求項11】

ゲル化溶液がゼラチン約20% w/wおよびトリアセチン約6% w/wを含む請求項10記載の方法。

## 【請求項12】

乾燥用空気の出口温度が20 未満である請求項11記載の方法。

20

## 【請求項13】

ゼラチン溶液中におけるポリソルベート80の重量%が約1%～約5% w/wである請求項12記載の方法。

## 【請求項14】

ゼラチン15～25% w/w、トリアセチン2～20% w/w、界面活性剤0.5～10% w/w、水、および所望により着色剤から実質的になる、錠剤、カプレット剤、ペレット剤または顆粒剤をスプレーコーティングするためのゼラチン組成物。

## 【請求項15】

ゼラチン溶液がゼラチン15～25% w/wおよびトリアセチン2～10% w/wを含む請求項14記載の組成物。

30

## 【請求項16】

界面活性剤がポリソルベート80である請求項15記載の組成物。

## 【請求項17】

ゼラチン溶液中におけるポリソルベート80の重量%が約1%～約5% w/wである請求項16記載の組成物。

## 【請求項18】

ゲル化溶液がゼラチン約20% w/wおよびトリアセチン約6% w/wを含む請求項17記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 序 論

40

本発明は、コーティング薬剤、および、このような薬剤にゼラチン被膜をスプレーコーティングする方法に関する。本発明は、錠剤、カプレット剤 (caplet)、ペレット剤、顆粒剤などをスプレーコーティングするための新規なゼラチン組成物にも向けられている。

## 発明の背景

欧州特許出願第88301401.1号 (公開番号第0 279 682号、1988年6月24日付で公開) や、欧州特許出願第88311447.2号 (公開番号第0 319 318号、1989年7月6日付で公開) および米国特許第4,820,524号 (1989年4月11日付で発行; 出願番号第16,914号、1987年2月20日付で出願) には、まず、各カプレット剤の片側を、次いで他方の側を個々に浸漬し、乾燥させて、ゼラチン被膜を形成することによって、カプレット剤などの固体コア部分をゼラチン被膜でコーティングして光沢のあるカプセル状薬剤を製造する手順が記載されて

50

いる。さらに、この特許には、発明の背景の項に：

「コーティングパンシステムは、標準的な衣類乾燥機と同様に回転する孔あきパンまたはドラムを有する。このシステムには、コーティング材料の微細霧をスプレーするためにドラムの中央に挿入される空気噴射スプレーガンが含まれる。典型的には、固形薬剤またはカプレット剤のバッチを円筒形のパンに導入して、該バッチを混転する。混転作用は、有機または水性のフィルム溶液でコーティングする前に、カプレット剤の一部の粗い縁を滑らかにする傾向がある。なお、このフィルム溶液は固形添加物を含んでいてよい。コーティングパンを用いれば、一般に、被膜の厚さと重さが一定になるが、単色の被膜しかコーティングできない。この方法によって形成される被膜は、しばしば薄くて、薬剤を完全に被包することができず、粗い縁は混転操作によって除去されない。時間をかけて厚い被膜を形成しなければ、固体コア部分の欠陥によって、満足な外観を有する薬剤は得られず、燕下するには硬いと感じる薬剤となる。さらに、混転の間に被膜の摩耗が生じるので、これら薬剤の表面仕上げは消費者や当業者が燕下し易さと関連づけて考える光沢のある表面を示さない。出願人が、実験的基礎として、カプレット剤をゼラチンでパンコーティングし、被膜の厚さを測定したところ、わずかに約6ミルであった。さらに、ゼラチンをパンコーティングしたこれらのカプレット剤が浸漬法によってコーティングしたカプレット剤と同程度の光沢を有しているとは観察されなかった。」

と記載されている。

このように、パンコーティングしたゼラチンカプレット剤の製造は開示されているが、先行技術はスプレーコーティングしたゼラチン被膜の使用を教示していない。上記の刊行物は、スプレー塗布に利用されるゼラチン溶液の組成物を開示していない。

日本国特許第65009992号は、糖衣コーティングを形成するのに使用する装置で錠剤をコーティングするためのゼラチンを用いたフィルムコーティング法に向けられている。この特許に記載されている水溶性ゼラチンは、圧力釜中、120~140 にて、30~60分間、水で前処理を行い、ゼラチンの粘着性を低減化してから、錠剤にコーティングする。この特許の実施例1には、水溶性ゼラチン1,000g、グリセリン100g、グリセリモノステアレート85g、シヨ糖脂肪酸エステル20g、甘味料、人工着色料および蒸留水2,500gからなるフィルムコーティング用の処方が記載されていた。

日本国特許第6500999号は、糖衣コーティングを形成するのに使用する装置によって、熱水、ゼラチン、界面活性剤に、脂肪、パラフィンおよびワックスから選択された成分を加えた混合物を含むエマルジョンで錠剤をコーティングするためのゼラチンを用いたフィルムコーティング法に向けられている。この特許に記載されたエマルジョンを使用すると、糖衣コーティング形成装置によって錠剤をゼラチンでコーティングすることができる。つまり、ゼラチンエマルジョンを投入して錠剤の表面をわずかに被覆し、そしてパンを回転させると共に、温風を用いて錠剤を乾燥させる。

日本国特許第60084215号は、フィルムコーティング基材（ゼラチンを含有）およびブルラン（brulan）から製造されたコーティング剤の組成物で錠剤をコーティングするためのゼラチンを用いたフィルムコーティング法に向けられている。

日本国特許第J74011044B [デルウエント（Derwent）74 - 27941V/15] は、有機溶媒中のゼラチン粉末懸濁液を含む医薬組成物用被膜に向けられている。

英国特許明細書第930,422号 [デルウエント（Derwent）66 - 08131f] は、液 - 液相分離法によって材料粒子を被包する方法、特に被包した粒子をスプレー乾燥する方法に向けられている。適当なゲル化しうる疎水性コロイド物質の例には、ゼラチンが含まれていた。

#### 発明の概要

本発明は、固形製薬剤、すなわち錠剤、カプレット剤、ペレット剤、顆粒剤などをゼラチン被膜でスプレーコーティングする新規な方法に関する。

利用するゼラチン溶液は、ゼラチン、可塑剤、界面活性剤、水、および所望により着色剤から実質的になる。

#### 発明の詳細な説明

本発明は、錠剤、カプレット剤、ペレット剤、顆粒剤などをゼラチン被膜でスプレーコー

10

20

30

40

50

ティングする新規な方法を提供する。本発明は、従来のパンコーティングシステム、好ましくは、アクセラ - コタ (Accera - Cota) のコーティングパン (24 ) などのサイドベント式コーティングパンを用いて実施するが、パンの中央には空気噴射スプレーガンを挿入し、入口温度40 未満 (好ましくは約25 )、出口温度20 以下 (好ましくは20 未満) でゼラチン溶液の微細霧をスプレーする。

好ましいスプレー装置は、コール・パーマー・マスター・フレックス・ポンプ (Cole par mer master flex pump) (7015ポンプヘッド) を備えたビックス (binks) 610型エアガン、66フルード・ノズルおよび66PEエア・キャップであり、供給速度は、各ガン (2 つのガン/パン) あたり1分間に5 ~ 50g/7kgバッチである。

本発明の好ましいゲル溶液は、ゼラチンNF (粉末、Bタイプ、ブルーム275)、可塑剤 ( トリアセチン)、ポリソルベート80、水から実質的になり、また所望により着色剤を含み、赤、白、ピンク、緑、茶、青、黄および黒などの不透明色または透明色を作り出す。

本発明に使用できる可塑剤の例としては、トリアセチン (グリセリルトリアセテート)、ジブチルセバケートおよびジエチルフタレートが挙げられる。

本発明に使用できる界面活性剤の例としては、ポリソルベート80、ウラルイル硫酸ナトリウム、ポリソルベート60およびレシチンが挙げられる。

所望であれば、ゼラチン溶液に治療薬剤を含ませることができるが、この治療薬剤は不活性なコアに塗布するか、あるいは同一または異なる治療薬剤を含むコアに塗布することが可能なものである。

本発明のゼラチン溶液は、ゼラチン35% w/w未満 (好ましくは15 ~ 25%、より好ましくは約20%)、可塑剤2 ~ 20% w/w (好ましくはトリアセチン2 ~ 10%、より好ましくは約6%)、界面活性剤0.5 ~ 10% w/w (好ましくは1 ~ 5% ポリソルベート80、より好ましくは約1%) および水を含む。

所望であれば、ゼラチン溶液をスプレーする前に、従来のプレコートシーラントを固形薬剤に塗布することによって、固形薬剤によるゼラチン被膜の吸収やゼラチン被膜への水分の吸収を低減化させてもよい。ベーカー (Baker) の米国特許第3,185,626号を参照。この特許は参考文献として、ここに援用する。プレコートシーラントを使用しなければ、ゼラチン被膜や被膜中の水分の一部が固形薬剤中に浸透するので、無光沢面を形成することができる。本発明のゲル被膜は、一般的には、約2 ~ 10ミル、好ましくは約3 ~ 7ミルの実質的に均一な厚さで形成される。しかし、スプレーコーティング法に熟知した者が理解するところでは、滑らかで燕下しやすい薬剤を提供するために、被膜の厚さは様々でありうる。

本発明をより十分に理解するために、以下の実施例によって、本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は単なる例示にすぎない。

#### 実施例1:ゼラチン溶液の調製

ゼラチン粉末 (Bタイプ、ブルーム275)	200g
トリアセチン	60g
ポリソルベート80	10g
黄色5号 (所望により)	0.2g
水、適量を添加	1000g

上記の水を75 に予備加熱し、この水にゼラチンを攪拌しながら添加する。温度を65 以上に維持しつつ、トリアセチンおよびポリソルベート80を攪拌しながら添加する。

このゼラチン溶液を70 以上の温度で維持し、以下のパラメータおよび装置構成によって、この溶液を混転する錠剤上にスプレーコーティングすることによって錠剤に塗布する。

パン:アクセラ・コタ24

スプレー装置:ビックス610型エアガン、66フルード・ノズル、6PEエア・キャップ  
空気噴射:30psi

供給システム:コール・パーマー・マスター・フレックス・ポンプ、7015ポンプヘッド

供給速度:ガンあたり1分間に5 ~ 50g/7kgバッチ

排気空気:300cfm

10

20

30

40

50

入口温度:25

出口温度:20 未満

ゼラチン溶液を所望の厚さまで塗布した後、錠剤が粘着性を示さず乾燥するまで、パンを回転させて風乾する。

実施例1の一般的な手順に従えば、ペレット剤や顆粒剤も同様にスプレーコーティングすることができる。

実施例2: プラセボのカプレット剤よりなるコアのコーティング

パートA: 500mg錠のコア:

本実施例の処方には、以下に示す材料が含まれる:

アビセル (avicel) PH102 30kg

ステアリン酸マグネシウム 150g

10分間攪拌し、0.75インチ×0.25インチのカプレット状成形型を用い、マネスティー・ベータ (Manesty Beta) 圧縮機によって、トン数1~5、速さ1,000カプレット/分で圧縮する。

パートB:

カプレット剤コア (パートA) 8kg

ゼラチン粉末 640g

トリアセチン 192g

黄色5号染料 0.7g

赤色40号 0.1g

ツウィーン80 32g

蒸留水 3.2g

トリアセチン (グリセリルトリアセテート)、染料、ツウィーン80を水に溶解する。得られた溶液を70 に加熱し、ゼラチンを溶液に添加する。このゼラチン溶液を70 に維持し、実施例1の装置を用い、以下のパラメータ (スプレー速度:20~30g/分; 空気噴射351b/in<sup>2</sup>; 入口空気25 ; 出口空気18~20 ) に従って、カプレット剤上にスプレーして、金色に輝く仕上りを示す厚さ10ミル (mm) のフィルムを形成する。

実施例3: イブプロフェンのカプレット剤よりなるコアのコーティング

パートA: 309mg錠のコア:

本実施例の処方には、以下に示す材料が含まれる:

コーンスターチNF 26.7g

イブプロフェンUSP 646g

コロイド状二酸化シリコンNF 3.23g

プレゼラチン化スターチNF 35.6g

精製水USP 280ml

高速度グラニューレーターに、乾燥成分を添加して1分間混合する。乾燥材料のプレミックスに水を添加して2分間混合する。このバッチを取り出して乾燥させ、コーミル (Comil) に通過させる。ステアリン酸NF (5.65g)、コロイド状二酸化ケイ素NF (1.9g) およびコーンスターチ (40.4g) を添加して10分間混合し、カプレット状の成形型 (5/8"インチ×1/4"インチ) を用い、マネスティー・ベータ圧縮機によって圧縮して、200mgイブプロフェン/カプレットを含むコアを作成する。

パートB:

カプレット剤コア (パートA) 8kg

ゼラチン粉末 640g

トリアセチン 192g

黄色5号染料 0.7g

赤色40号 0.1g

ツウィーン80 32g

蒸留水 3.2g

トリアセチン (グリセリルトリアセテート)、染料、ツウィーン80を水に溶解する。得ら

10

20

30

40

50

れた溶液を70gに加熱し、ゼラチンを溶液に添加する。このゼラチン溶液を70 に維持し、実施例1の装置を用い、以下のパラメータ（スプレー速度:20~30g/分；空気噴射35lb/in<sup>2</sup>；入口空気25 ；出口空気18~20 ）に従って、カプレット剤上にスプレーして、金色に輝く仕上りを示す所望厚さのフィルムを形成する。

---

フロントページの続き

(72)発明者 シェン, ロバート・ウー ウェイ  
アメリカ合衆国ミシガン州49008、カラマズー、メープル・リッジ・ロード5121番

合議体

審判長 竹林 則幸

審判官 横尾 俊一

審判官 谷口 博

(56)参考文献 特開昭58-118511(JP, A)  
特公昭40-9994(JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

A61K 9/40

A61K 9/50